(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103130819 B
(45)授权公告日 2016.01.20

(21)申请号 201210262331.3

(22)申请日 2012.07.26

(73)专利权人 中国科学院上海药物研究所
地址 201203 上海市浦东新区张江祖冲之路555号

(72)发明人 柳红 李佳 李建 李静雅 王江 苏明波 连捷 蒋华良 陈凯先

(74)专利代理机构 北京金信知识产权代理有限公司 11225
代理人 朱梅 司丽春

(51)Int.Cl.
C07D 495/04(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)

(56)对比文件
CN 1894234 A,2007.01.10,
CN 101817833 A,2010.09.01,
CN 102311448 A,2012.01.11,
Nade `ge Boudet and Paul Knochel*. Chemo- and Regioselective Functionalization of Uracil Derivatives. Applications to the Synthesis of Oxypurinol and Emivirine. 《ORGANIC LETTERS》.2006, 第8卷(第17期), 第3737-3740页.
Jifeng Deng et al.The highly potent and selective dipeptidyl peptidase IV inhibitors bearing a thienopyrimidine scaffold effectively treat type 2 diabetes. 《European Journal of Medicinal Chemistry》.2010, 第46卷

审查员 李莎莎

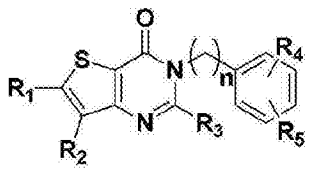
权利要求书23页 说明书112页 附图10页

(54)发明名称

噻吩[3,2-d]并嘧啶-4-酮类化合物、其制备方法、药物组合物及用途

(57)摘要

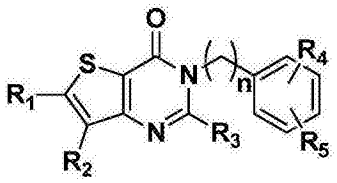
一种新型的噻吩[3,2-d]并嘧啶-4-酮类化合物及其制备方法、药物组合物和其药理用途,其结构通式如式(I)所示。该类化合物对DPPIV(二肽激肽酶IV)有很好的抑制作用,是较强的DPPIV抑制剂,能间接地提高体内的GLP-1的含量,从而引起体内的一系列的生理作用,起到治疗2型糖尿病的目的作用,有望开发成为新的糖尿病治疗药物。



I

CN 103130819 B

1. 一种结构式 I 所示的噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物或其药学上可接受的盐：



I

其中：

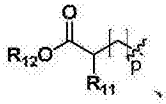
n 为 1；

R_1、R_2相同或不同且不同时为氢，R_1为氢、$(CH_2)_mOR_6$、$(CH_2)_mCOOR_8$、$CONR_9R_{10}$、，R_2为氢、$(CH_2)_mOR_6$、$(CH_2)_mCOOR_8$、$CONR_9R_{10}$、，

其中，m 为 0 ～ 3 的整数；

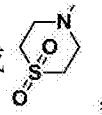
R_6选自氢、C1 ～ C3 直链或支链烷基、C3 ～ C5 环烷基、C1 ～ C3 烷氧基、或 C1 ～ C3 烷基酰基；其中，所述 C1 ～ C3 直链或支链烷基非必须地被一个或多个选自甲磺基、环丙基、羟基、C1 ～ C3 烷氧基、C1 ～ C3 烷氧基羰基、环氧丙烷基中的基团所取代；

R_8选自氢、C1 ～ C3 直链或支链烷基；

R_9、R_{10}相同或不同，各自独立地选自氢、、C1 ～ C5 直链或支链烷基、C3 ～ C7 环烷基、4 ～ 7 元杂环基、苄基、C5 ～ C7 芳基或 5 ～ 7 元杂芳基；其中，所述 C1 ～ C5 直链或支链烷基非必须地被一个或多个选自甲磺基、环丙基、羟基、C1 ～ C3 烷氧基、C1 ～ C3 烷氧基羰基、环氧丙烷基中的基团所取代；所述杂环基含有 1 ～ 3 个选自氧、硫和氮中的杂原子，且所述杂环基上亚甲基非必须地被羰基或磺酰基所替换，或者所述杂环基非必须地被一个或多个选自卤素、C1 ～ C3 直链或支链烷基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基和三氟甲氧基中的基团所取代；所述芳基或苄基可以被一个或多个选自卤素、C1 ～ C3 直链或支链烷基、羟基、和三氟甲基中的基团所取代；所述杂芳基含有 1 ～ 3 个选自氧、硫和氮中的杂原子；

P 为 0 ～ 2 的整数；

R_{11}、R_{12}相同或不同，各自独立地选自氢、C1 ～ C3 直链或支链烷基、苯基或苄基，所述苯基或苄基非必须地被一个或多个选自卤素、C1 ～ C3 直链或支链烷基、羟基中的基团所取代；

为氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、硫代吗啉基、环硫被亚砜或砜替代的硫代吗啉基、咪唑烷基、吡嗪基、六氢嘧啶基或，且非必须地被 1 ～ 2 个选自氢、C1-C3 直链或支链烷基、卤素、羟基和 C1-C4 烷氧基羰基中的基团所取代；

R_3为；其中为氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、硫代吗啉基、环硫被亚砜或砜替代的硫代吗啉基、咪唑烷基、吡嗪基或六氢嘧啶基，且被 1 ～ 3 个选自氢、C1-C3 直链或支链烷基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、酰氨基、羧酸酯基、巯基、脒基、胍基和羟氨基中的基团所取代；

R_4、R_5相同或不同，各自独立地为氢、卤素、甲基、乙基、氰基、氨基、羟基、羧基、甲氧基、乙氧基或氨基酰基；

所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

2. 根据权利要求 1 所述的噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，通式 I 中：

所述 R_3被 1 ～ 3 个选自氢、氰基、氨基、羟基、三氟甲基、脒基、胍基、羧基酯基和羟氨基中的基团所取代。

3. 根据权利要求 1 所述的噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，通式 I 中：

n ＝ 1，

R_1、R_2相同或不同且不同时为氢，R_1为氢、$(CH_2)_mCOOR_8$、$CONR_9R_{10}$、，R_2为氢、$(CH_2)_mCOOR_8$、$CONR_9R_{10}$、其中，

m 为 0 ～ 3 的整数；

R_8选自氢或 C1 ～ C3 直链或支链烷基；

R_9、R_{10}相同或不同，各自独立地选自氢、C1 ～ C3 直链或支链烷基、C3 ～ C6 环烷基、C4 ～ C6 杂环基、苯基或 5 ～ 7 元杂芳基；其中，所述 C1 ～ C3 直链或支链烷基非必须地被 C1 ～ C3 烷氧基羰基取代；所述杂环基含有 1 个选自氧、硫和氮中的杂原子；所述杂芳基含有 1 个选自氧、硫和氮中的杂原子；

为吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基或硫代吗啉基，且非必须地被 1 ～ 2 个选自氢、C1-C3 直链或支链烷基、卤素、羟基和 C1-C4 烷氧羰基中的基团所取代；

R_3为吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基或硫代吗啉基，且被氰基、氨基或羟基所取代；

R_4、R_5相同或不同，各自独立地为氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、氰基或羟基。

4. 根据权利要求 1 所述的噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，通式 I 中：

R_1、R_2相同或不同且不同时为氢，R_1为氢、$(CH_2)_mCOOR_8$、$CONR_9R_{10}$、，R_2为氢、$(CH_2)_mCOOR_8$、$CONR_9R_{10}$、，其中，

m 为 0 ；

R_8选自氢或 C1 ～ C3 直链或支链烷基 ；

R_9、R_{10}相同或不同，各自独立地选自氢、C1 ～ C3 直链或支链烷基、环丙基、四氢吡喃 -4- 基或吡啶基 ；其中，所述 C1 ～ C3 直链或支链烷基非必须地被 C1 ～ C3 烷氧基羰基取代 ；

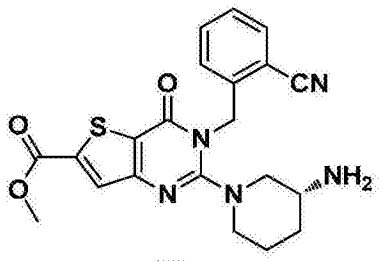
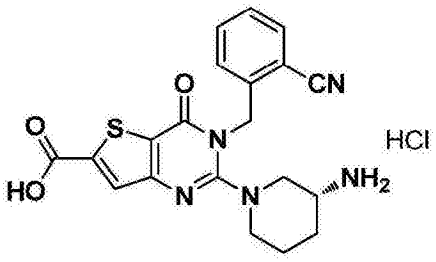
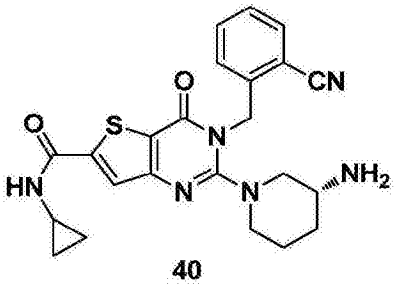
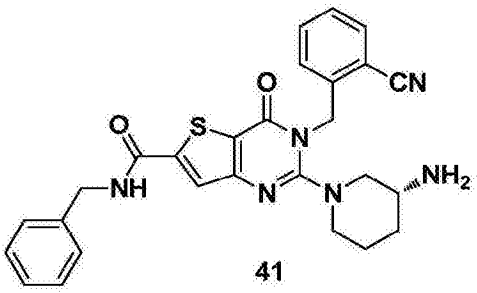
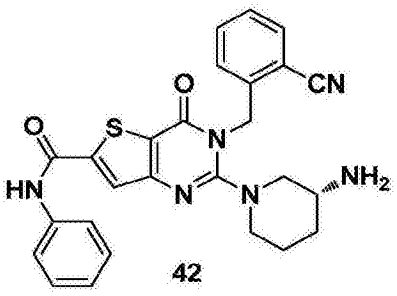


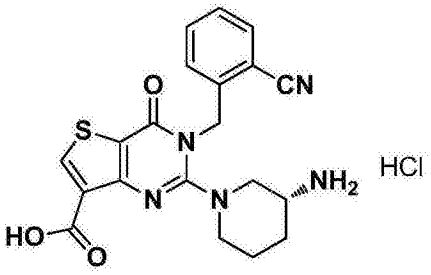
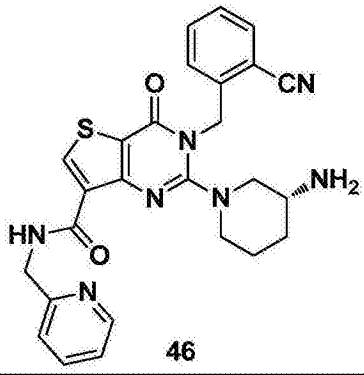
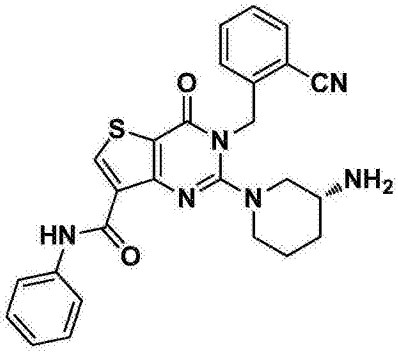
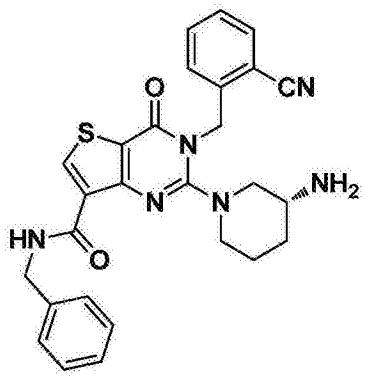
为哌啶基，且非必须地被 1 ～ 2 个选自氢、C1-C3 直链或支链烷基、卤素、羟基和 C1-C4 烷氧羰基中的基团所取代 ；

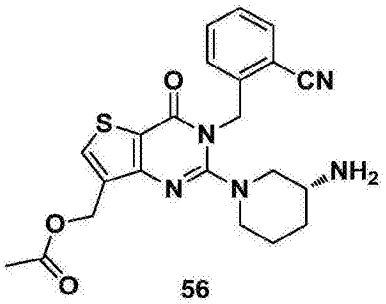
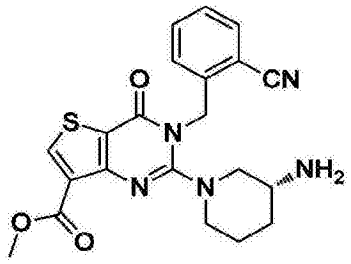
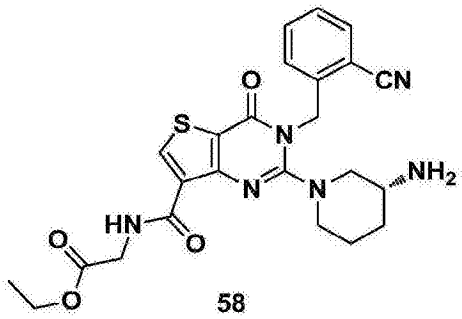
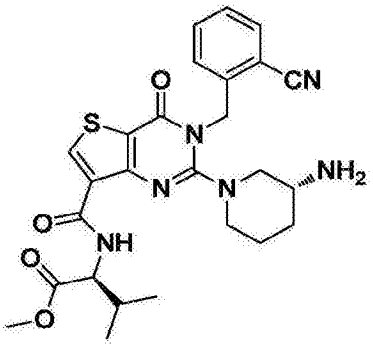
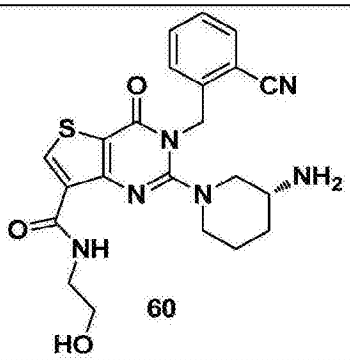
R_3为吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基，且被氰基、氨基或羟基所取代 ；

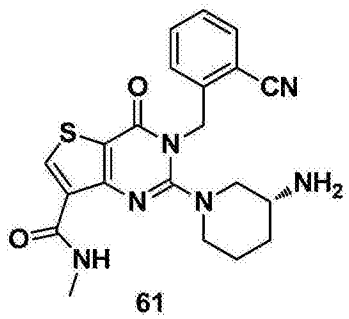
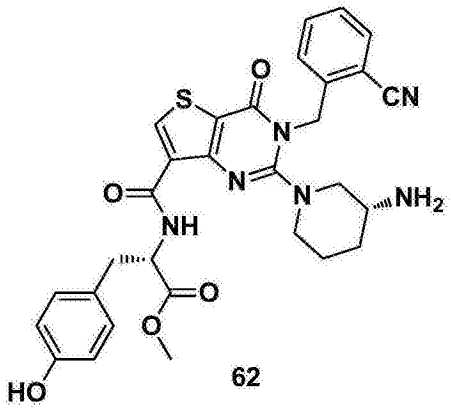
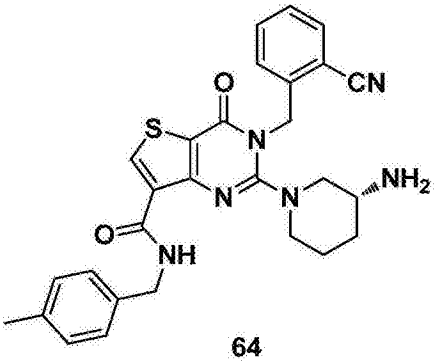
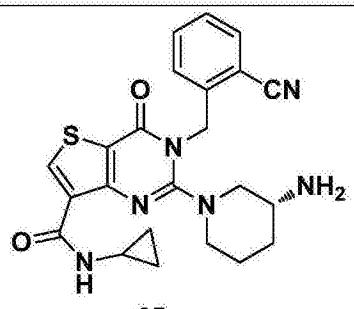
R_4、R_5相同或不同，各自独立地为氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、氰基或羟基。

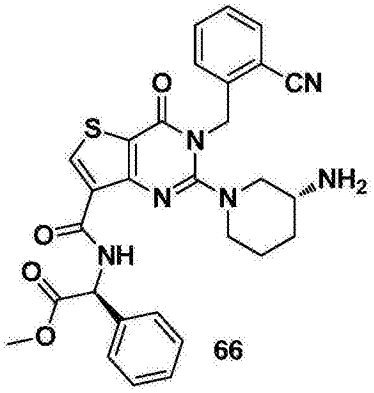
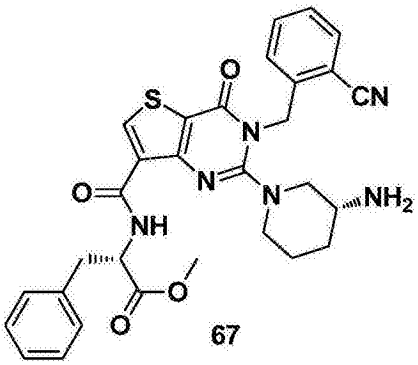
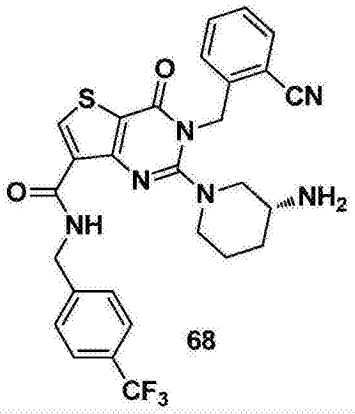
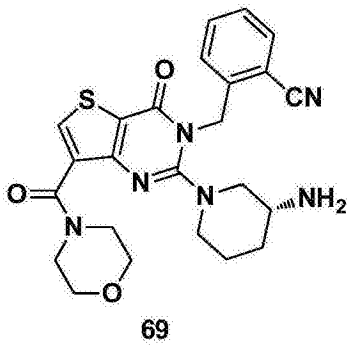
5. 如下结构之一所示的噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物或其药学上可接受的盐 ：

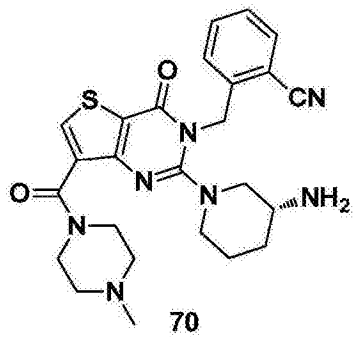
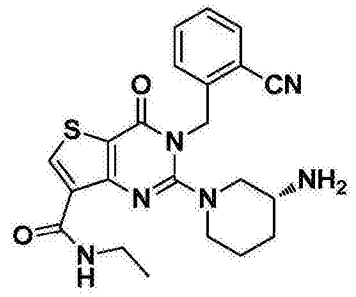
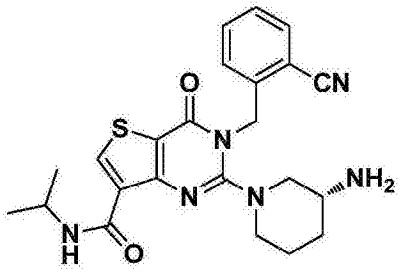
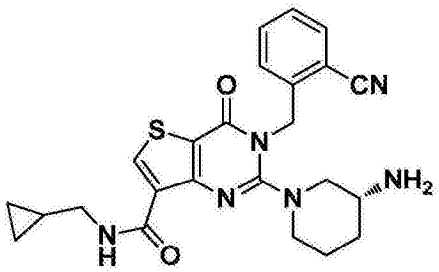
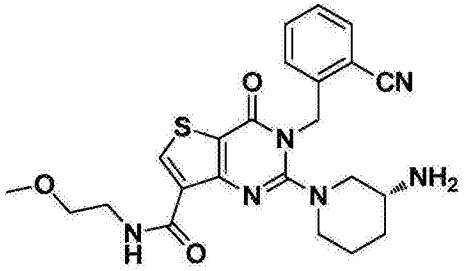
中文名	结构
（R）-甲基-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6 羧酸	 38
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6 羧酸 盐酸盐	 39
（R）-环丙基-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6 甲酰胺	 40
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-N-苄基-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6 甲酰胺	 41
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-N-苯基-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6 甲酰胺	 42

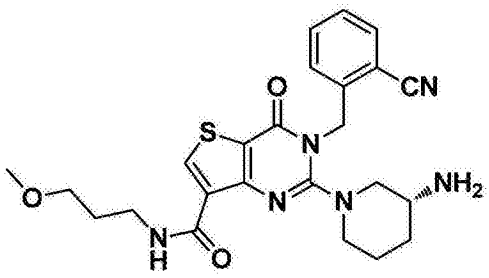
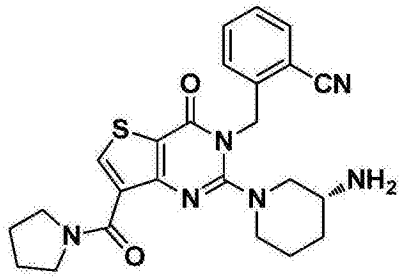
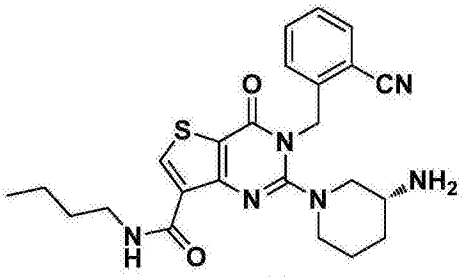
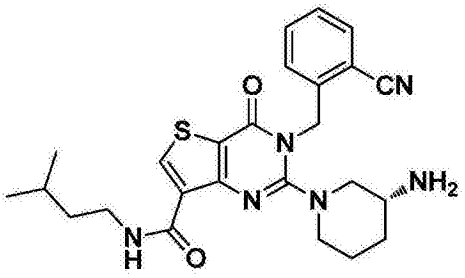
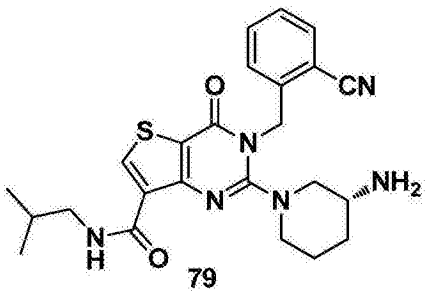
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7 羧酸 盐酸盐	 44
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-N-(吡啶-2 亚甲基)-3-（2-氰基苄基）]-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7 甲酰胺	 46
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-N-苯基-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7 甲酰胺	 47
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-N-苄基-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7 甲酰胺	 48

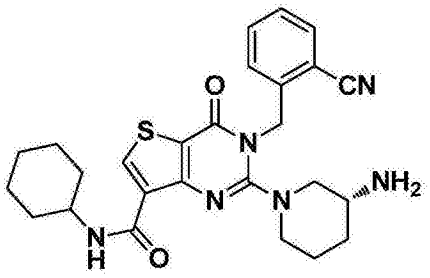
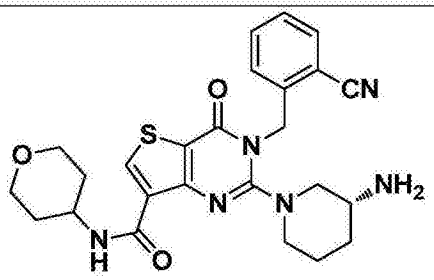
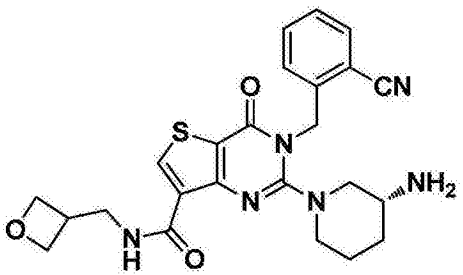
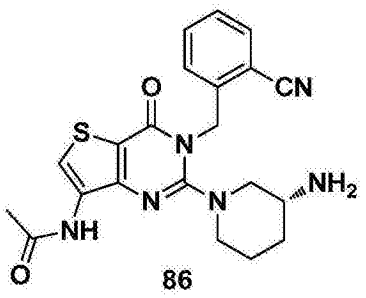
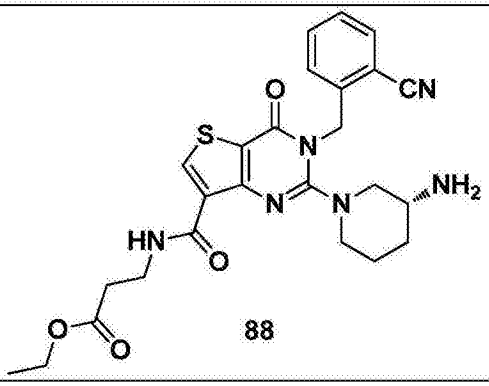
（R）-{2 -（3- 氨基哌啶-1-基）- 3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-亚甲基} - 乙酸酯	 56
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-羧酸甲酯	 57
（R）-乙基 2-{2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺基}-乙酸酯	 58
(S)- 甲基 -2-{2-[(R)-3- 氨基哌啶 -1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺基}-3-甲基-丁酸酯	 59
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-(2-羟乙基)-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 60

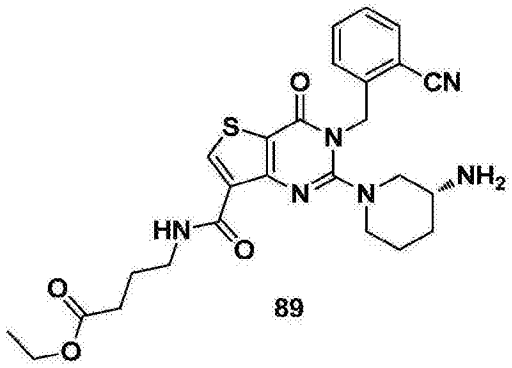
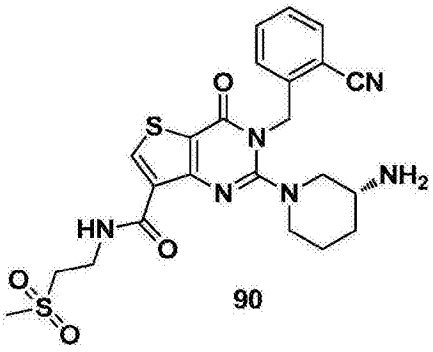
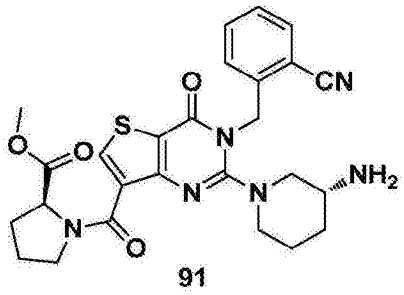
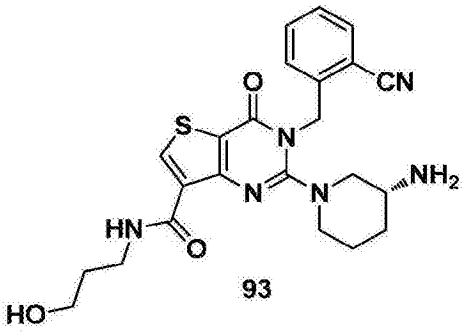
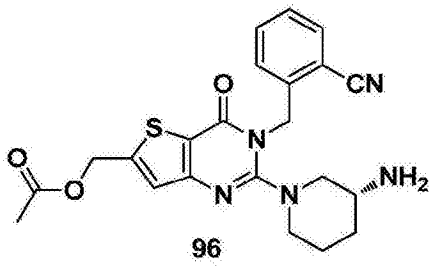
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-甲基-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 61
（S）-甲基-2-{2-[(R)-3- 氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺基}-3-(4-羟基苯基)-丙酸酯	 62
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-N-(4-甲基苄基)-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7 甲酰胺	 64
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-环丙基-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 65

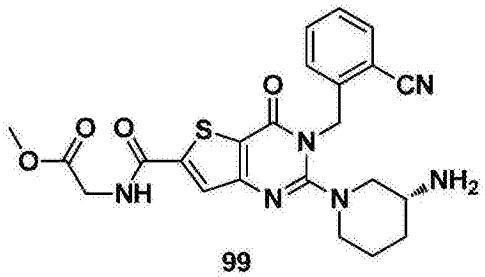
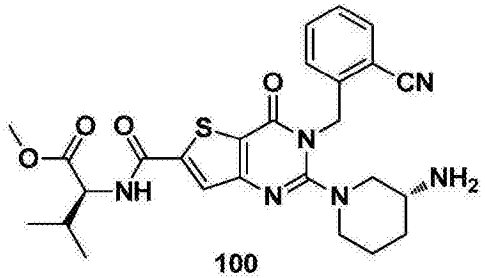
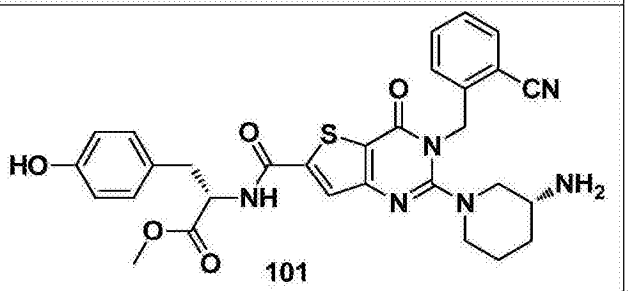
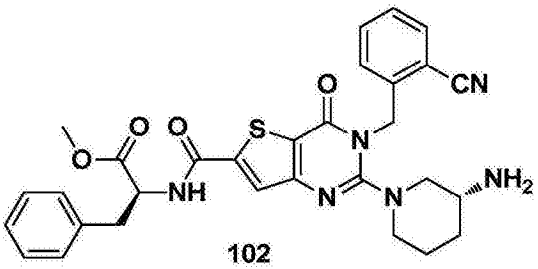
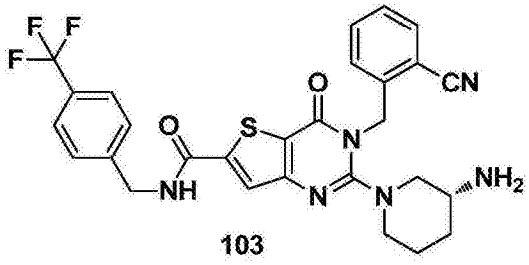
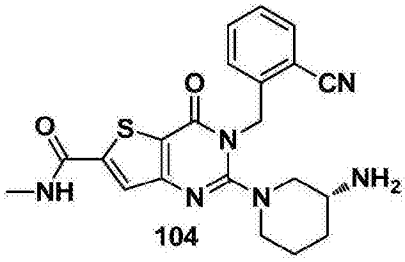
（S）-甲基-2-{2-[(R)-3- 氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺基}-2-苯基-乙酸酯	 66
甲基-2-{2-[(R)-3- 氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺基}-3-苯基-丙酸酯	 67
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-N-(4-三氟甲基苄基)-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7 甲酰胺	 68
（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-7-(吗啉基-4-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 69

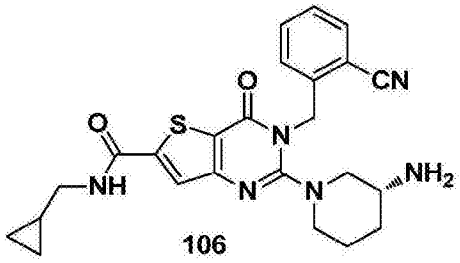
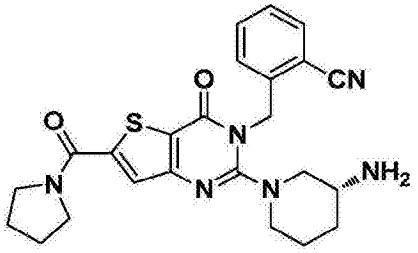
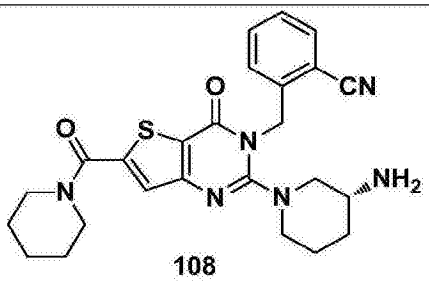
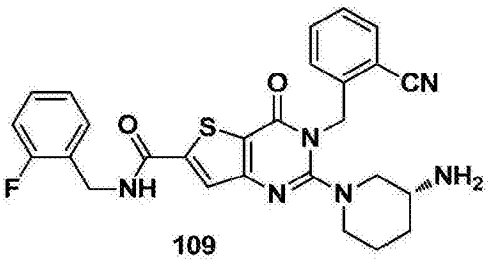
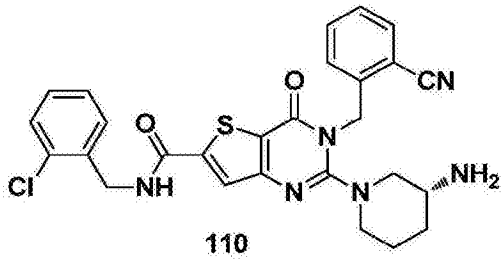
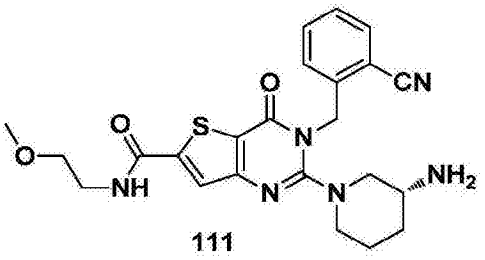
（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-7-(4-甲基哌嗪基-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 70
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-乙基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 71
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-异丙基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 72
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-环丙甲基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 73
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-(2-甲氧基-乙基) -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 74

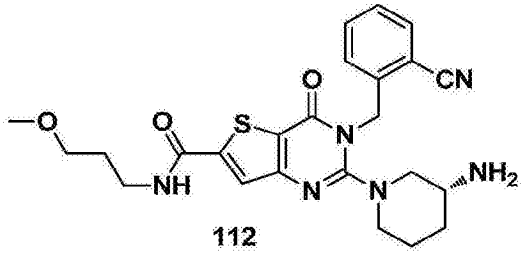
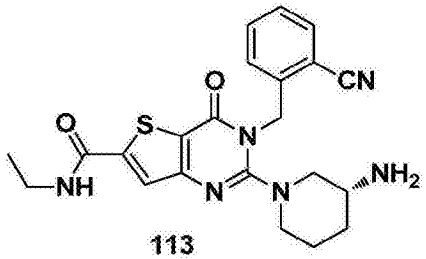
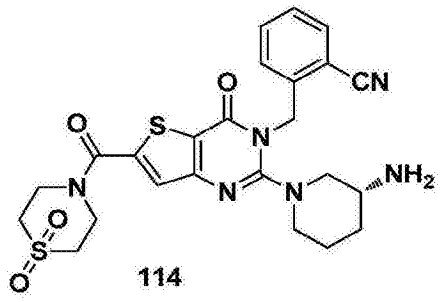
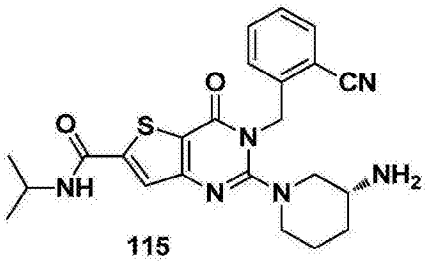
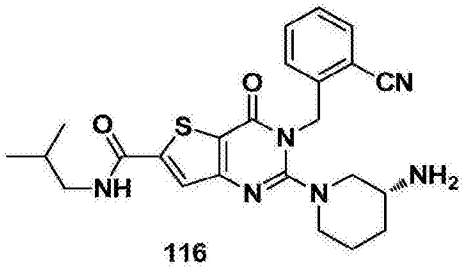
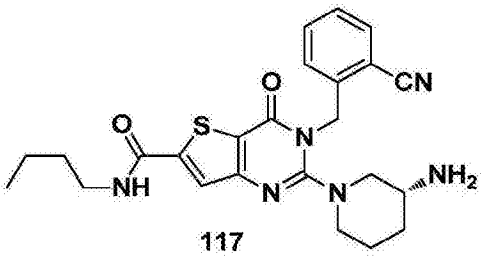
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-(3-甲氧基-丙基) -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 75
（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-7-(吡咯烷基-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 76
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-正丁基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 77
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-异戊基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 78
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-异丁基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 79

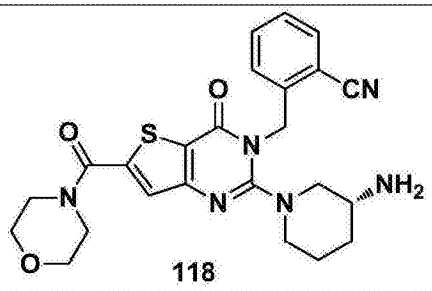
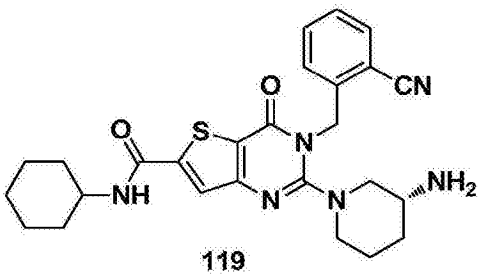
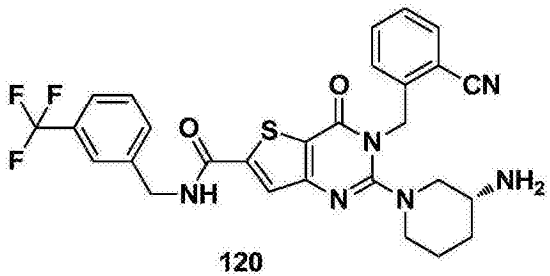
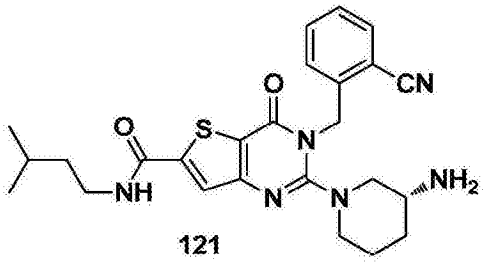
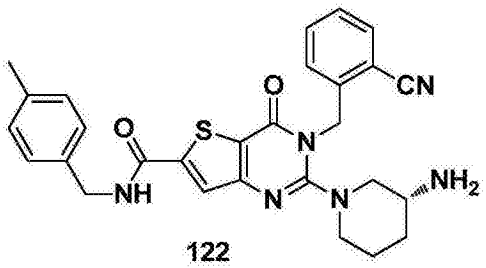
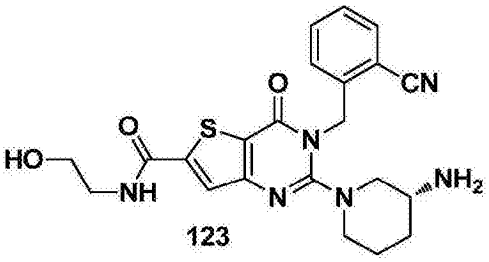
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-环己基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 80
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（四氢吡喃-4-基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 81
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（环氧丙烷基-3-亚甲基） -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 82
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-乙酰胺	 86
乙基-3-{2-[(R)-3- 氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺基}-丙酸酯	 88

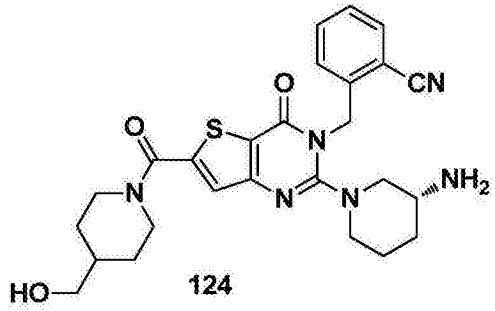
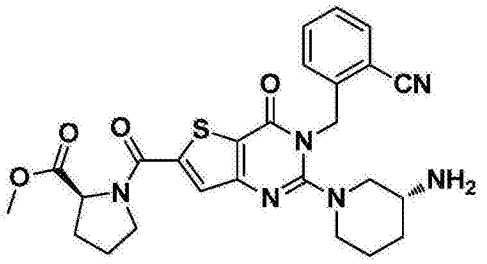
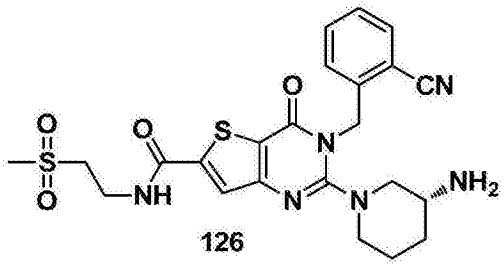
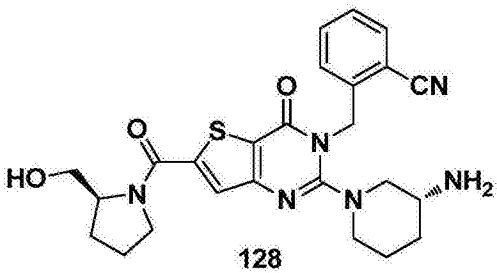
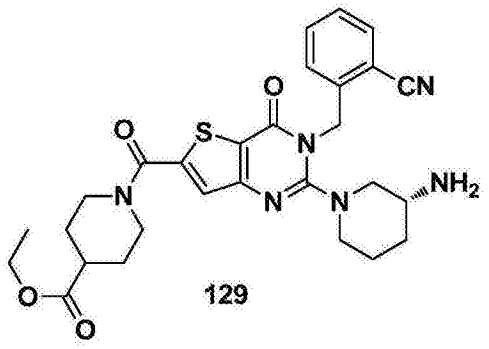
乙基-4-{2-[(R)-3- 氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺基}-丁酸酯	 89
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（2-甲磺酰基乙基） -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 90
（S）-甲基-1-{2-[(R)-3- 氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-羰基}-吡咯烷-2-甲酸酯	 91
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（3-羟基-丙基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 93
（R）-{2 -（3- 氨基哌啶-1-基）- 3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-亚甲基} - 乙酸酯	 96

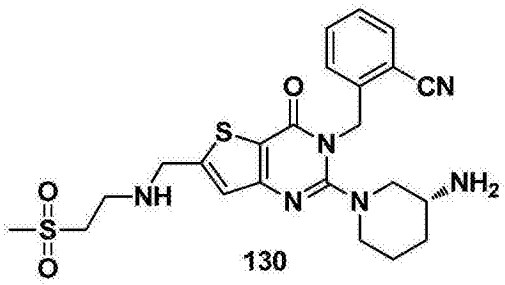
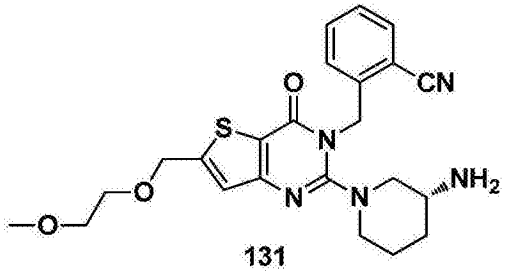
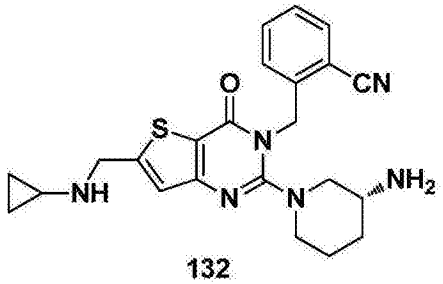
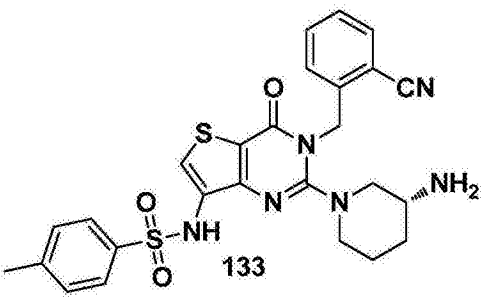
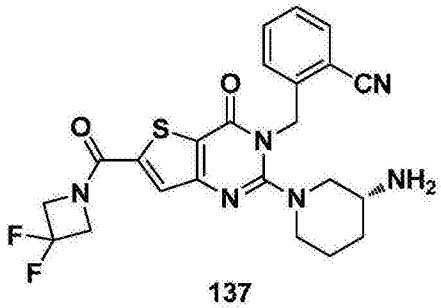
甲基-2-{2-[(R)-3- 氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺基}-乙酸酯	 99
（S）-甲基-2-{2-[(R)-3- 氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺基}-2-异丙基-乙酸酯	 100
（S）-甲基-2-{2-[(R)-3- 氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺基}-2-(4-羟基苄基)-乙酸酯	 101
（S）-甲基-2-{2-[(R)-3- 氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺基}-2-苄基-乙酸酯	 102
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（4-三氟甲基-苄基） -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 103
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-甲基-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 104

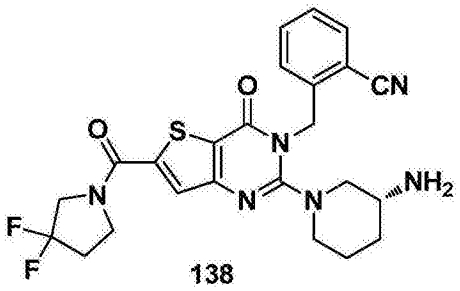
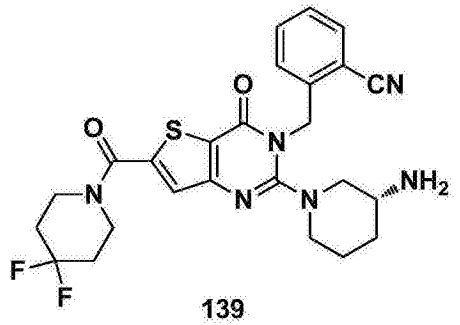
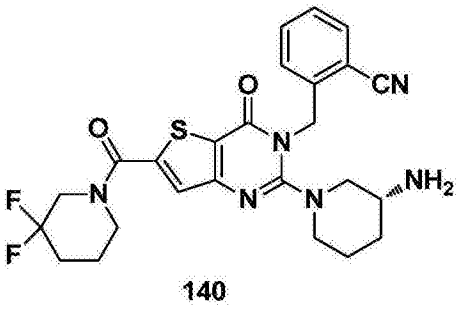
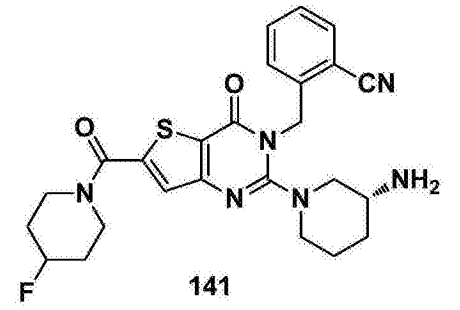
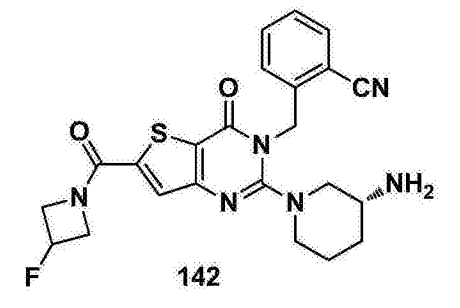
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-环丙甲基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 106
（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(吡咯烷基-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 107
（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(哌啶基-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 108
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（2-氟-苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 109
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（2-氯-苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 110
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-(2-甲氧基-乙基) -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 111

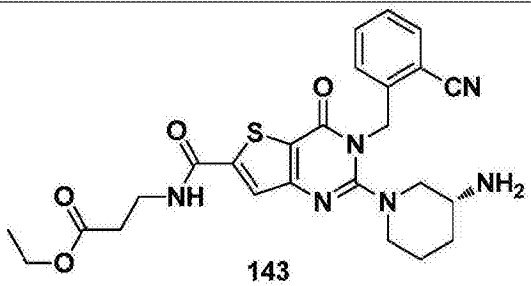
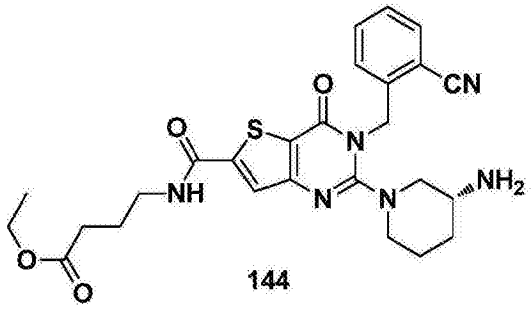
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-(3-甲氧基-丙基) -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 112
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-乙基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 113
（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-[(1，1 二氧硫代吗啉基)-1-羰基]-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 114
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-异丙基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 115
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-异丁基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 116
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-正丁基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 117

（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(吗啉基-4-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 118
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-环己基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 119
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（3-三氟甲基-苄基） -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 120
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-异戊基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 121
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（4-甲基-苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 122
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-(2-羟乙基)-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 123

（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(4-羟甲基哌啶-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 124
（S）-甲基-1-{2-[(R)-3- 氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-羰基}-吡咯烷-2-甲酸酯	 125
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（2-甲磺酰基乙基） -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 126
2 -{2 -{[（R）-3- 氨基哌啶-1-基]-6-[(S)-2-羟甲基吡咯烷基-1-羰基] -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶-3（4H）-基}甲基}苯腈	 128
（R）-1-{2 -（3- 氨基哌啶-1-基）- 3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-羰基}-哌啶-4 羧酸甲酯	 129

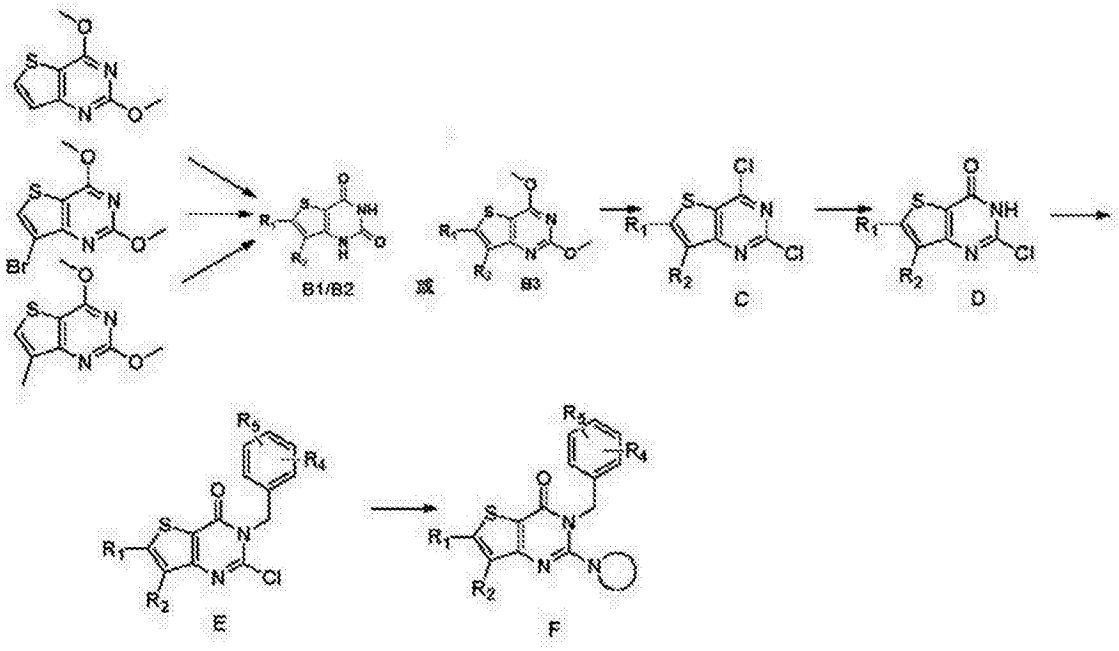
（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(2-甲磺基乙基胺-亚甲基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 130
（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(2-甲氧基乙基-氧-亚甲基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 131
（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(环丙基胺-亚甲基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 132
（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-对甲苯磺酰胺	 133
（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(3,3 二氟吖丁啶-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 137

（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(3,3 二氟四氢吡咯烷-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 138
（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(4,4 二氟哌啶-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 139
（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(3,3 二氟哌啶-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 140
（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(4-氟哌啶-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 141
（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(3 氟吖丁啶-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 142

乙基-3-{2-[(R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2-d]并嘧啶-6-甲酰胺基}-丙酸酯	 143
乙基-4-{2-[(R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2-d]并嘧啶-6-甲酰胺基}-丁酸酯	 144

。

6. 一种制备噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物或其药学上可接受的盐的方法，其特征在于，是以 2,4- 二甲氧基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶、7- 溴 -2,4- 二甲氧基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶和 7- 甲基 -2,4- 二甲氧基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶为原料，经过在 6,7 位上取代基、氯化、水解、苄基取代及胺取代反应制得，该方法通过下列所示流程进行制备 ：



其中，R_1、R_2、R_4、R_5、 定义与权利要求 1 中的定义相同 ；

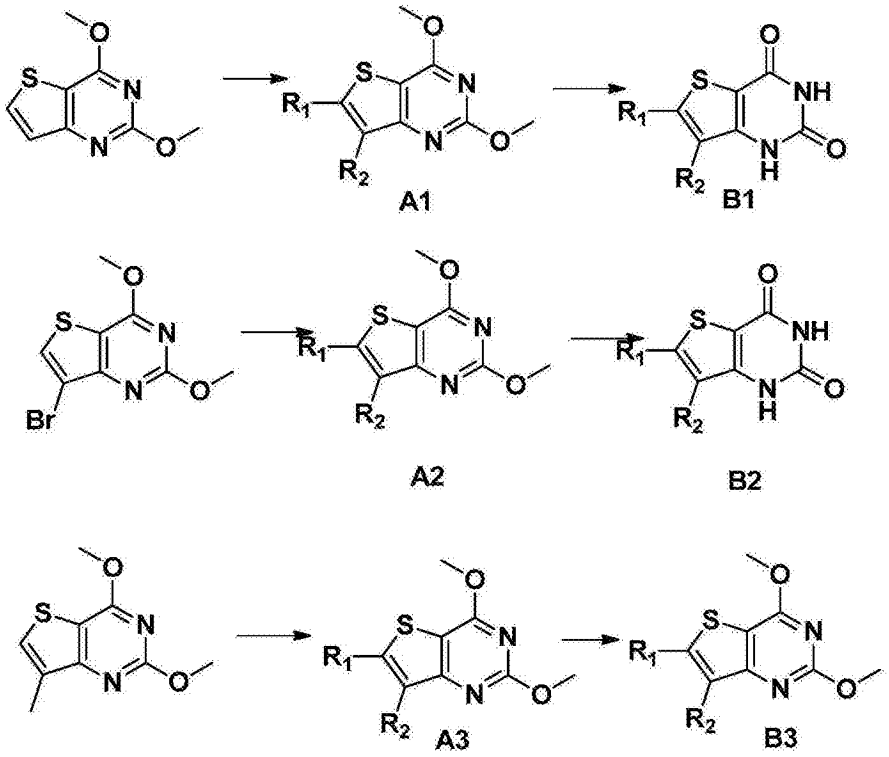
1)6,7- 取代 - 噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -2,4- 二酮类化合物 B1，B2 和 B3 的合成 ：

将 2,4- 二甲氧基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶，7- 溴 -2,4- 二甲氧基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶或者 7- 甲基 -2,4- 二甲氧基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶溶于四氢呋喃、取代四氢呋喃或者乙醚中，于 -78℃下搅拌 15-30 分钟后，滴加入 1 ～ 3 当量的 2.5M 正丁基锂的正己烷溶液，保持 -78℃继续搅拌 1 ～ 2 小时后，滴加入所要合成的取代基试剂，滴加完后继续搅拌 15-30 分钟后转室温搅拌 1 小时，将反应液倒入 NH_4Cl 饱和溶液中，有机溶剂萃取，柱层析分离得

到 6,7- 取代 -2,4 二甲氧基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶类化合物 A1、A2 或者 A3 ；

将 6,7- 取代 -2,4 二甲氧基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶类化合物 A1，A2 或者 A3 溶于有机酸中，加入 4 当量碘化物，回流搅拌 1 ～ 5 小时，将反应液倒入冰水中，搅拌 30 分钟，析出大量固体，抽滤，水洗，干燥得产物 6,7- 取代 - 噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -2,4- 二酮类化合物 B1、B2 或者 B3 ；

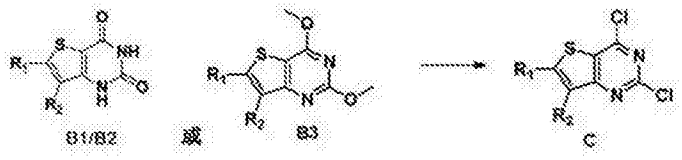
具体合成策略如下 ：



2)6,7- 取代 -2,4- 二氯噻吩 [3,2-d] 并嘧啶类化合物 C 的合成 ：

将 6,7- 取代 - 噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -2,4- 二酮类化合物 B1，B2 或者 B3 溶于三氯氧磷中，回流 2 ～ 18 个小时，将反应液倒入冰水中，搅拌 30 分钟，析出大量固体，抽滤，水洗，干燥得产物 6,7- 取代 -2,4- 二氯噻吩 [3,2-d] 并嘧啶类化合物 C ；

合成策略如下 ：

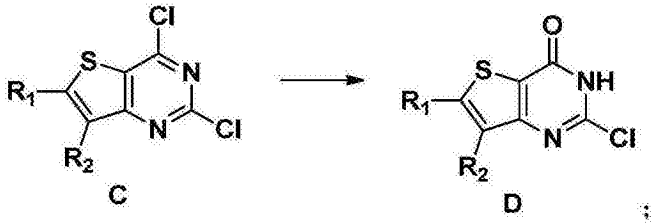


；

3)6,7- 取代 -2- 氯噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物 D 的合成 ：

将 6,7- 取代 -2,4- 二氯噻吩 [3,2-d] 并嘧啶类化合物 C 溶于有机溶剂中，氮气保护下加入适量碱的水溶液，室温搅拌 2 ～ 18 小时，将反应液蒸去有机溶剂后，搅拌下加入酸调节 pH 值至中性，析出大量固体，抽滤，水洗，干燥得产物 6,7- 取代 -2- 氯噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮 D ；

具体合成策略如下 ：

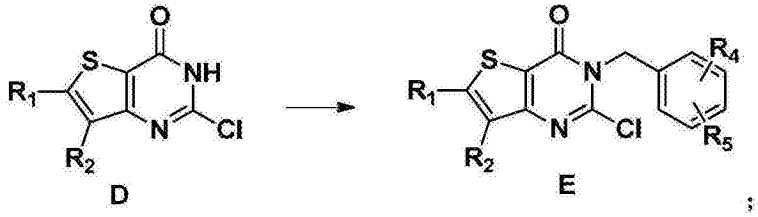


C D ;

4)6,7- 取代 -3- 取代苄基 -2- 氯噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物 E 的合成 ;

将 6,7- 取代 -2- 氯噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物 D 溶于乙二醇二甲醚和 DMF 的混合溶剂中,于 -10 ～ 5℃下加入 60％的 NaH,然后加入无水溴化锂,再加入取代溴苄或者氯苄,于 40 ～ 100℃下反应 4 ～ 18 个小时,冷却后加入适量水,析出大量固体,抽滤,水洗,干燥得产物 6,7- 取代 -3- 取代苄基 -2- 氯噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物 E ;

具体合成策略如下 :

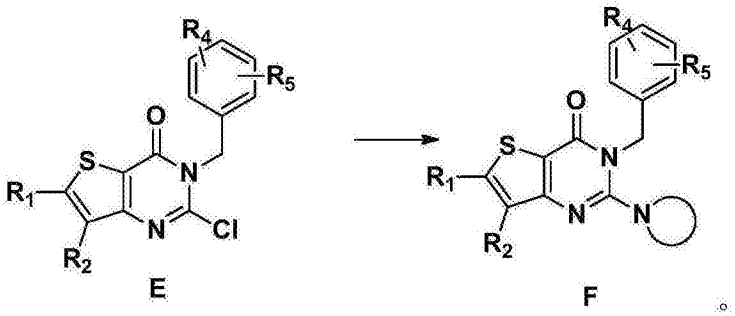


D E ;

5)6,7- 取代 -3- 取代苄基 -2- 取代氨基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物 F 的合成 :

将 6,7- 取代 -3- 取代苄基 -2- 氯噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物 E 溶于有机溶剂中,加入 1 ～ 4 当量碱,加入  , 60 ～ 130℃反应 1 ～ 16 个小时,萃取,柱层析分离得到 6,7- 取代 -3- 取代苄基 -2- 取代氨基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物 F ;

具体合成策略如下 :



E F 。

7. 根据权利要求 6 所述的方法,其特征在于,

所述酸是有机酸或无机酸,所述有机酸是醋酸、三氟乙酸、甲酸,所述无机酸是盐酸、硫酸或磷酸 ;

所述碱是无机碱或有机碱,所述无机碱选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸二氢钾、氢氧化钠、氢氧化锂和氢氧化钾中,所述有机碱选自三乙胺、吡啶、二氮杂二环和 N,N 二异丙基乙胺中 ;

步骤 1) 中滴加的所要合成的取代基试剂选自 F 试剂、碘试剂、硼酸试剂和 N,N 二甲基甲酰胺中,其中 F 试剂是二乙胺基三氟化硫,碘试剂是碘或 N- 碘代丁二酰亚胺 ;硼酸试剂是三乙基硼酸酯 ;

步骤 3) 和 5) 中所述的有机溶剂选自四氢呋喃、乙腈、丙酮、1,4 二氧六环、醇类、乙醚、N,N- 二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、N,N- 二甲基甲酰胺和二甲基亚砜中。

8. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的一种或多种根据权利要求 1 ～ 5 中任一项所述的噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物或其药学上可接受的盐作为有效成分，并进一步包含药学上可接受的载体。

9. 根据权利要求 1 ～ 5 中任一项所述的噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物或其药学上可接受的盐在制备 DPPIV 抑制剂中的用途。

10. 根据权利要求 1 ～ 5 中任一项所述的噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗糖尿病的药物中的用途。

11. 根据权利要求 10 所述的用途，其特征在于，所述糖尿病为 2 型糖尿病。

噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物、其制备方法、药物组合物及用途

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学和药物治疗学领域，具体涉及噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物、其制备方法、含此类化合物的药物组合物及用途。

背景技术

[0002] 糖尿病是一种常见的代谢性疾病。它的特征是在禁食状态或者在进行口服糖耐量试验下表现出异常高的血浆血糖浓度和高血糖症。世界卫生组织根据糖尿病的临床形式分为 1 型和 2 型，而大多数糖尿病病人为 2 型糖尿病（T2DM）。2 型糖尿病又称非胰岛素依赖性糖尿病，具有很高的血管并发症，如冠状动脉性疾病、中风、高血压、肾病、周围血管性疾病、神经性疾病和视网膜病。这种代谢性疾病已经成为公共卫生问题。根据世界卫生组织调查全世界将近有 1.94 亿糖尿病患者，到 2030 年将会提高到 3.66 亿。促进胰岛 β - 细胞分泌胰岛素是治疗 T2DM 的主要手段。但是，除了能起到治疗作用之外，还会引起一定的副作用，如：低血糖、增加体重、心血管的病态反应和 β - 细胞的死亡等。研究表明，糖化血红蛋白 A1c（HbA1c）每降低 1%，T2DM 患者的并发症就会降低 35%。因此，如何减少并发症和不良的副作用，已是治疗 2 型糖尿病的主要方向。经临床验证的治疗糖尿病的靶标有过氧化合物酶增殖体活化受体 (PPAR) α / γ 、胰高血糖素样肽酶 -1(GLP-1) 和二肽基肽酶 IV(Dipeptidyl peptidase IV,DPPIV,DPP4) 等。而 DPPIV 抑制剂已经成为治疗 2 型糖尿病的一个新选择，无论是单独给药还是联合用药，DPPIV 抑制剂都是至今为止比较安全有效的药物。

[0003] 二肽基肽酶 IV（DPPIV；又叫 T- 细胞抗原 CD26），是一种以二聚体形式存在的高特异性丝氨酸蛋白酶。它包含两种状态，一种是跨膜蛋白酶，含有 766 个氨基酸，广泛分布在肾脏、肠绒状壁、细胞膜、肝细胞、血管内皮、T 细胞、B 细胞和自杀性细胞。另一种是以溶解状态存在于血浆中。DPPIV 最重要的酶作用是水解肽链 N 端含丙氨酸或脯氨酸的多肽，如水解 GLP-1。如果抑制 DPPIV 的活性，就会间接地提高体内的 GLP-1 的含量，从而引起体内的一系列的生理作用，起到治疗 2 型糖尿病的目的。

[0004] 目前，临床上应用最多的药物是与 GLP-1 有关的抗 2 型糖尿病药，比如：(a)DPPIV 耐受的 GLP-1 同类物；(b)小分子 GLP-1 受体激动剂；(c)DPPIV 抑制剂。DPPIV 抑制剂作为一种新的口服抗糖尿病药，能够阻止肠降血糖素激素的快速降解，提高餐后 GLP-1 的水平，毒副作用小，效果好，近来研究表明，无论是单独治疗或者是和其它抗糖尿病药联合用药，DPPIV 抑制剂能够降低糖化血红蛋白 A1c 水平。并且，发生低血糖的风险性很小，已经受到越来越多的制药企业的青睐。

[0005] DPPIV 抑制剂的研究已经取得了较大的突破，目前上市的药物有默克公司的 Sitagliptin、诺华公司的 Vildagliptin、百时美施贵宝公司的 Saxagliptin、武田公司的 alogliptin 和勃林格殷格翰公司的 linagliptin 等。由于丝氨酸蛋白酶还有其它家族，因此 DPPIV 抑制剂的设计，首先应考虑他的选择性问题，避免引起其他毒副作用。所以说 DPPIV 抑制剂的研究仍是一项很大的挑战。

发明内容

[0006] 本发明的一个目的是提供一种具有 DPPIV 抑制活性的新型的噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物，其结构通式如下式（I）所示。

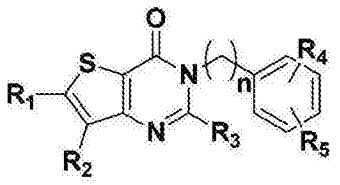
[0007] 本发明的另一个目的是提供以 6,7 取代的 2,4- 二甲氧基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶为原料合成新型的噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物的方法。

[0008] 本发明的再一个目的是提供包含噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物的药物组合物。

[0009] 本发明的又一个目的是提供所述噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物在制备治疗糖尿病的药物中的用途。

[0010] 本发明所涉及的化合物可作为非肽类小分子 DPPIV 抑制剂，通过抑制 DPPIV 的活性，间接地提高体内的 GLP-1 的含量，从而引起体内的一系列的生理作用，起到治疗 2 型糖尿病的目的作用。因此，有望开发成为新的 2 型糖尿病治疗药物。

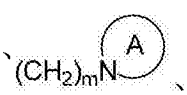
[0011]



I

[0012] 其中：

[0013] n 为 1 ～ 3 的整数；

[0014] R_1、R_2相同或不同且不同时为氢，各自独立地为氢、卤素、CBr_2H、CCl_2H、CF_2H、氰基、CF_3、醛基、$(CH_2)_mOR_6$、$(CH_2)_mNR_6R_7$、、$(CH_2)_mCOOR_8$、$CONR_9R_{10}$、，其中，

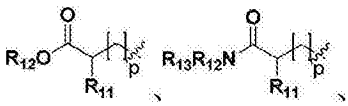
[0015] R_1、R_2非必须地连接形成 C3 ～ C6 亚烷基；

[0016] m 为 0 ～ 3 的整数；

[0017] R_6、R_7相同或不同，各自独立地选自氢、C1 ～ C6 直链或支链的饱和或不饱和烃基、C3 ～ C7 环烃基、C1 ～ C3 烷氧基、4 ～ 7 元杂环基、C1 ～ C4 烷基酰基 RCO、C5 ～ C7 芳基酰基 ArCO、C1 ～ C4 烷基磺酰基 RSO_2、C5 ～ C7 芳基磺酰基 $ArSO_2$、C5 ～ C7 芳基酰基亚甲基、5 ～ 7 元杂芳基酰基亚甲基、苄基、吡啶二亚甲基、C5 ～ C7 芳基 Ar 或 5 ～ 7 元杂芳基；其中，所述 C1 ～ C6 直链或支链的饱和或不饱和烃基非必须地被一个或多个选自甲磺基、环丙基、羟基取、C1 ～ C3 烷氧基、C1 ～ C3 烷氧基羰基、环氧丙烷基中的基团所取代；所述杂环基含有 1 ～ 3 个选自氧、硫和氮中的杂原子，所述杂环基上亚甲基非必须地被羰基或磺酰基所替换，或者所述杂环基非必须地被一个或多个选自卤素、C1 ～ C6 直链或支链烃基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C1 ～ C4 烷氧基、C1 ～ C4 烷氧基羰基、巯基、C1 ～ C4 酰基和 C5 ～ C7 芳基 Ar 中的基团所取代；所述芳基或苄基非必须地被一个或多个选自卤素、C1 ～ C6 直链或支链烃基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C1 ～ C4 烷氧基、巯基、C1 ～ C4 酰基和 C5 ～ C7 芳基 Ar 中的基团所取代；所述杂芳基含有 1 ～ 3 个选自氧、硫和氮中的杂原子，非必须地被苯基或 C5 ～ C7 杂芳基并

合，或被一个或多个选自卤素、C1 ～ C6 直链或支链烃基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C1 ～ C4 烷氧基、巯基、C1 ～ C4 酰基和 C5 ～ C7 芳基 Ar 中的基团所取代；

[0018] R_8选自氢、C1 ～ C6 直链或支链的饱和或不饱和烃基、C3 ～ C7 环烃基；

[0019] R_9、R_{10}相同或不同，各自独立地选自氢、、C1 ～ C6 直链或支链的饱和或不饱和烃基、C3 ～ C7 环烃基、C4 ～ C7 杂环基、C5 ～ C7 芳基酰基亚甲基、5 ～ 7 元杂芳基酰基亚甲基、苄基、吡啶二亚甲基、C5 ～ C7 芳基 Ar 或 5 ～ 7 元杂芳基；其中，所述 C1 ～ C6 直链或支链的饱和或不饱和烃基非必须地被一个或多个选自甲磺基、环丙基、羟基、C1 ～ C3 烷氧基、C1 ～ C3 烷氧基羰基、环氧丙烷基中的基团所取代；所述杂环基含有 1 ～ 3 个选自氧、硫和氮中的杂原子，所述杂环基上亚甲基非必须地被羰基或磺酰基所替换，或者非必须地被一个或多个选自卤素、C1 ～ C6 直链或支链烃基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C1 ～ C4 烷氧基、巯基、C1 ～ C4 酰基和 C5 ～ C7 芳基 Ar 中的基团所取代；所述芳基或苄基非必须地被一个或多个选自卤素、C1 ～ C6 直链或支链烃基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C1 ～ C4 烷氧基、巯基、C1 ～ C4 酰基和 C5 ～ C7 芳基 Ar 中的基团所取代；所述杂芳基含有 1 ～ 3 个选自氧、硫和氮中的杂原子，非必须地被苯基或 C5 ～ C7 杂芳基并合，或被一个或多个选自卤素、C1 ～ C6 直链或支链烃基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C1 ～ C4 烷氧基、巯基、C1 ～ C4 酰基和 C5 ～ C7 芳基 Ar 中的基团所取代；

[0020] P 为 0 ～ 2 的整数；

[0021] R_{11}、R_{12}、R_{13}相同或不同，各自独立地选自氢、C1 ～ C6 直链或支链的饱和或不饱和烃基、C3 ～ C7 环烃基、苯基或苄基；其中，所述苯基或苄基非必须地被一个或多个选自卤素、C1 ～ C3 直链或支链烃基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C1 ～ C4 烷氧基中的基团所取代；

[0022] 为 3-7 元含氮的杂环基，所述杂环基进一步含有 1~3 个选自氧、硫和氮的杂原子，所述杂环基上亚甲基非必须地被羰基或磺酰基所替换，且非必须地被 1~5 个选自氢、C1-C6 直链或支链烃基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、酰氨基、羧酸酯基、C1-C4 烷氧羰基、巯基、C1 ～ C4 烷氧基和羟氨基中的基团所取代；

[0023] R_3选自 $NR_{14}R_{15}$或，其中 R_{14}、R_{15}相同或不同，各自独立地为氢、C1 ～ C6 直链或支链的饱和或不饱和烃基及烃氧基、C3 ～ C7 环烃基、C1~C6 烃基氨基、C1~C6 烃基氨羟基、C1~C6 烃基脒基，C1~C6 烃基胍基、苄基、C5 ～ C7 芳基 Ar 或 5 ～ 7 元杂芳基，且所述杂芳基含有 1 ～ 3 个选自氧、硫、氮的杂原子，非必须地被苯基或 C5 ～ C7 杂芳基并合，或被一个或多个选自卤素、C1 ～ C6 直链或支链烃基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C1 ～ C4 烷氧基、巯基、C1 ～ C4 酰基、C5 ～ C7 芳基 Ar 中的基团所取代；

[0024] 为 3-7 元含氮的杂环基，所述杂环基进一步含有 1~4 个选自氧、硫和氮的杂原子，且被 1~5 个选自氢、C1-C6 直链或支链烃基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、酰氨基、羧酸酯基、C1-C4 烷氧羰基、巯基、脒基、胍基和羟氨基中的

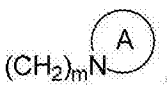
基团所取代；

[0025] R_4、R_5相同或不同，各自独立地为氢、卤素、C1-C6 直链或支链烃基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C1-C4 烷氧基、巯基、C1-C4 酰基、C1-C4 磺酰基、C1-C4 磺酰氨基、氨基酰基或 C1-C4 直链或支链烷基取代的磺酰基；

[0026] 所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

[0027] 本发明式(I)化合物的一个优选实施方案是如下噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物及其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0028] 所述 n 为 1；

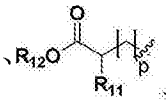
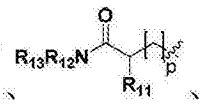
[0029] 所述 R_1、R_2相同或不同且不同时为氢，各自可独立地为氢、卤素、CBr_2H、CCl_2H、CF_2H、氰基、CF_3、醛基、$(CH_2)_mOR_6$、$(CH_2)_mNR_6R_7$、、$(CH_2)_mCOOR_8$、$CONR_9R_{10}$、，其中，

[0030] R_1、R_2非必须地连接形成 C3 ～ C6 亚烷基；

[0031] m 为 0 ～ 3 的整数；

[0032] R_6、R_7相同或不同，各自独立地选自氢、C1 ～ C6 直链或支链烷基、C3 ～ C7 环烷基、C1 ～ C3 烷氧基、4 ～ 7 元杂环基、C1 ～ C4 烷基酰基 RCO、C5 ～ C7 芳基酰基 ArCO、C1 ～ C4 烷基磺酰基 RSO_2、C5 ～ C7 芳基磺酰基 $ArSO_2$、C5 ～ C7 芳基酰基亚甲基、5 ～ 7 元杂芳基酰基亚甲基、苄基、吡啶二亚甲基、C5 ～ C7 芳基 Ar 或 5 ～ 7 元杂芳基；其中，所述 C1 ～ C6 直链或支链烷基非必须地被一个或多个选自甲磺基、环丙基、羟基、C1 ～ C3 烷氧基、C1 ～ C3 烷氧基羰基、环氧丙烷基中的基团所取代；所述杂环基含有 1 ～ 3 个选自氧、硫和氮中的杂原子；所述芳基或苄基非必须地被一个或多个选自卤素、C1 ～ C6 直链或支链烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C1 ～ C4 烷氧基、巯基、C1 ～ C4 酰基和 C5 ～ C7 芳基 Ar 中的基团所取代；所述杂芳基含有 1 ～ 3 个选自氧、硫和氮中的杂原子，非必须地被苯基或 C5 ～ C7 杂芳基并合，或被一个或多个选自卤素、C1 ～ C6 直链或支链烃基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C1 ～ C4 烷氧基、巯基、C1 ～ C4 酰基和 C5 ～ C7 芳基 Ar 中的基团所取代；

[0033] R8 选自氢、C1 ～ C6 直链或支链烷基；

[0034] R9、R10 相同或不同，各自独立地选自氢、、、C1 ～ C6 直链或支链烷基、C3 ～ C7 环烷基、4 ～ 7 元杂环基、C5 ～ C7 芳基酰基亚甲基、5 ～ 7 元杂芳基酰基亚甲基、苄基、吡啶二亚甲基、C5 ～ C7 芳基 Ar 或 5 ～ 7 元杂芳基；其中，所述 C1 ～ C6 直链或支链烷基非必须地被一个或多个选自甲磺基、环丙基、羟基取、C1 ～ C3 烷氧基、C1 ～ C3 烷氧基羰基、环氧丙烷基中的基团所取代；所述杂环基含有 1 ～ 3 个选自氧、硫和氮中的杂原子，且所述杂环基上亚甲基非必须地被羰基或磺酰基所替换，或者所述杂环基非必须地被一个或多个选自卤素、C1 ～ C6 直链或支链烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C1 ～ C4 烷氧基、巯基、C1 ～ C4 酰基和 C5 ～ C7 芳基 Ar 中的基团所取代；所述芳基或苄基可以被一个或多个选自卤素、C1 ～ C6 直链或支链烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C1 ～ C4 烷氧基、巯基、C1 ～ C4 酰基和 C5 ～ C7 芳基 Ar 中的基团所取代；所述杂芳基含有 1 ～ 3 个选自氧、硫和氮中的杂原子，非必须地被苯基或 C5 ～ C7 杂芳基并合，或被一个或多个选自卤素、C1 ～ C6 直链或支链烷基、氰

基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C1 ～ C4 烷氧基、巯基、C1 ～ C4 酰基和 C5 ～ C7 芳基 Ar 中的基团所取代；

[0035] p 为 0 ～ 2 的整数；

[0036] R_{11}、R_{12}、R_{13}相同或不同，各自独立地选自氢、C1 ～ C6 直链或支链烷基、C3 ～ C7 环烷基、苯基或苄基，所述苯基或苄基非必须地被一个或多个选自卤素、C1 ～ C3 直链或支链烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C1 ～ C4 烷氧基中的基团所取代；

[0037] 为 3-7 元含氮的杂环基，所述杂环基进一步含有 1~3 个选自氧、硫和氮的杂原子，所述杂环基上亚甲基非必须地被羰基或磺酰基所替换，且非必须地被 1~5 个选自氢、C1-C6 直链或支链烃基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、酰氨基、羧酸酯基、C1-C4 烷氧羰基、巯基、C1 ～ C4 烷氧基和羟氨基中的基团所取代；

[0038] R3 选自 NR14R15 或，其中 R14、R15 相同或不同，各自独立地为氢、C1 ～ C6 直链或支链烷基及烷氧基、C3 ～ C7 环烷基、C1~C6 烷基氨基、C1~C6 烷基氨羟基、C1~C6 烷基脒基，C1~C6 烷基胍基、苄基、C5 ～ C7 芳基 Ar 或 5 ～ 7 元杂芳基，且所述杂芳基含有 1 ～ 3 个选自氧、硫、氮的杂原子，非必须地被苯基或 C5 ～ C7 杂芳基并合，或被一个或多个选自卤素、C1 ～ C6 直链或支链烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C1 ～ C4 烷氧基、巯基、C1 ～ C4 酰基、C5 ～ C7 芳基 Ar 中的基团所取代；

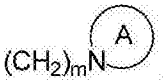
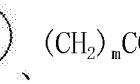
[0039] 为 3-7 元含氮的杂环基，所述杂环基进一步含有 1~4 个选自氧、硫和氮的杂原子，且被 1~5 个选自氢、C1-C6 直链或支链烷基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、酰氨基、羧酸酯基、C1-C4 烷氧羰基、巯基、脒基、胍基和羟氨基中的基团所取代；

[0040] R_4、R_5相同或不同，各自独立地为氢、卤素、C1-C6 直链或支链烃基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C1-C4 烷氧基、巯基、C1-C4 酰基、C1-C4 磺酰基、C1-C4 磺酰氨基、氨基酰基或 C1-C4 直链或支链烷基取代的磺酰基；

[0041] 所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

[0042] 本发明式(I)化合物的另一个优选实施方案是如下噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物及其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0043] n=1；

[0044] 所述 R_1、R_2相同或不同且不同时为氢，各自可独立地为氢、卤素、CBr_2H、CCl_2H、CF_2H、氰基、CF_3、醛基、$(CH_2)_mOR_6$、$(CH_2)_kNR_6R_7$、、$(CH_2)_mCOOR_8$、$CONR_9R_{10}$、，其中，

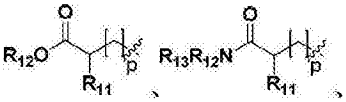
[0045] R_1、R_2非必须地连接形成 C3 ～ C6 亚烷基；

[0046] m 为 0 ～ 3 的的整数；

[0047] R_6、R_7相同或不同，各自独立地选自氢、C1 ～ C3 直链或支链烷基、C3 ～ C5 环烷基、C1 ～ C3 烷氧基、4 ～ 7 元杂环基、C1 ～ C3 烷基酰基 RCO、C5 ～ C7 芳基酰基 ArCO、C1 ～ C3 烷基磺酰基 RSO_2、C5 ～ C7 芳基磺酰基 $ArSO_2$、C5 ～ C7 芳基酰基亚甲基、5 ～ 7 元杂芳基酰

基亚甲基、苄基、吡啶二亚甲基、C5 ～ C7 芳基 Ar 或 5 ～ 7 元杂芳基；其中，所述 C1 ～ C3 直链或支链烷基非必须地被一个或多个选自甲磺基、环丙基、羟基、C1 ～ C3 烷氧基、C1 ～ C3 烷氧基羰基、环氧丙烷基中的基团所取代；所述杂环基含有 1 ～ 3 个选自氧、硫和氮中的杂原子；所述芳基或苄基非必须地被卤素、C1 ～ C3 直链或支链烷基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、所取代；所述杂芳基含有 1 ～ 3 个选自氧、硫和氮中的杂原子；

[0048] R_8选自氢、C1 ～ C3 直链或支链烷基、C3 ～ C5 环烷基；

[0049] R_9、R_{10}相同或不同，各自独立地选自氢、、C1 ～ C5 直链或支链烷基、C3 ～ C7 环烷基、4 ～ 7 元杂环基、C5 ～ C7 芳基酰基亚甲基、5 ～ 7 元杂芳基酰基亚甲基、苄基、吡啶二亚甲基、C5 ～ C7 芳基 Ar 或 5 ～ 7 元杂芳基；其中，所述 C1 ～ C3 直链或支链烷基非必须地被一个或多个选自甲磺基、环丙基、羟基、C1 ～ C3 烷氧基、C1 ～ C3 烷氧基羰基、环氧丙烷基中的基团所取代；所述杂环基含有 1 ～ 3 个选自氧、硫和氮中的杂原子，且所述杂环基上亚甲基非必须地被羰基或磺酰基所替换，或者所述杂环基非必须地被一个或多个选自卤素、C1 ～ C3 直链或支链烷基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基和三氟甲氧基中的基团所取代；所述芳基或苄基可以被一个或多个选自卤素、C1 ～ C3 直链或支链烷基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基和三氟甲氧基中的基团所取代；所述杂芳基含有 1 ～ 3 个选自氧、硫和氮中的杂原子；

[0050] P 为 0-2 的整数；

[0051] R_{11}、R_{12}、R_{13}相同或不同，各自独立地选自氢、C1 ～ C3 直链或支链烷基、C3 ～ C7 环烃基、苯基或苄基，所述苯基或苄基非必须地被一个或多个选自卤素、C1 ～ C3 直链或支链烷基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基中的基团所取代；

[0052] 为 3-7 元含氮的杂环基，所述杂环基进一步含有 1~3 个选自氧、硫和氮的杂原子，所述杂环基上亚甲基非必须地被羰基或磺酰基所替换，且非必须地被 1~2 个选自氢、C1-C3 直链或支链烷基、卤素、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、C1-C4 烷氧羰基和 C1 ～ C4 烷氧基中的基团所取代；

[0053] R_3选自 $NR_{14}R_{15}$或，其中 R_{14}、R_{15}相同或不同，各自独立地为氢、C1 ～ C3 直链或支链烷基及烷氧基、C3 ～ C5 环烷基、C1~C3 烷基氨基、C1~C3 烷基氨羟基、C1~C3 烷基脒基、C1~C3 烷基胍基、苄基、C5 ～ C7 芳基 Ar 或 5 ～ 7 元杂芳基，且所述杂芳基含有 1 ～ 3 个选自氧、硫、氮的杂原子；

[0054] 为 3-7 元含氮的杂环基，所述杂环基进一步含有 1~4 个选自氧、硫和氮的杂原子，且被 1~3 个选自氢、C1-C6 直链或支链烷基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、酰氨基、羧酸酯基、C1-C4 烷氧羰基、巯基、脒基、胍基和羟氨基中的基团所取代；

[0055] R_4、R_5相同或不同，各自独立地为氢、卤素、C1-C6 直链或支链烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、C1-C4 烷氧基、巯基、C1-C4 酰基、C1-C4 磺酰基、C1-C4 磺酰氨基、氨基酰基或 C1-C4 直链或支链烷基取代的磺酰基；

[0056] 所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

[0057] 本发明式(I)化合物的又一个优选实施方案是如下噻吩[3,2-d]并嘧啶-4-酮类化合物及其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0058] 所述 R_3 为 $NR_{10}(CH_2)_kNH_2$、$NR_{10}(CH_2)_kOH$、$NR_{10}(CH_2)_kNHCNHNH_2$、$NR_{10}(CH_2)_kCNHNH_2$ 或 $NR_{10}(CH_2)_kNHOH$；

[0059] 其中，k 为 0 ～ 4 的整数；

[0060] n、R_1、R_2、R_4～ R_{15} 的定义如上所述。

[0061] 本发明式(I)化合物的再一个优选实施方案是如下噻吩[3,2-d]并嘧啶-4-酮类化合物及其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0062] 所述 R_3 为 ；

[0063] 其中  为氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、硫代吗啉基、环硫被亚砜或砜替代的硫代吗啉基、咪唑烷基、吡嗪基、六氢嘧啶基，且被 1~3 个选自氢、C1-C3 直链或支链烷基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、酰氨基、羧酸酯基、巯基、脒基、胍基和羟氨基中的基团所取代；

[0064] n、R_1、R_2、R_4～ R_{15} 的定义如上所述。

[0065] 本发明式(I)化合物的第四个优选实施方案是如下噻吩[3,2-d]并嘧啶-4-酮类化合物及其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0066] 所述 R_3 为 ，且被 1~3 个选自氢、氰基、氨基、羟基、三氟甲基、脒基、胍基、羧基酯基和羟氨基中的基团所取代；

[0067] n、R_1、R_2、、R_4～ R_{15} 的定义如上所述。

[0068] 本发明式(I)化合物的第四个优选实施方案是如下噻吩[3,2-d]并嘧啶-4-酮类化合物及其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物或其药学上可接受的盐，其中：

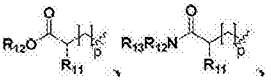
[0069] n=1，

[0070] R1、R2 相同或不同且不同时为氢，各自独立地为氢、卤素、CBr_2H、CCl_2H、CF_2H、氰基、CF_3、醛基、$(CH_2)_mOR_6$、$(CH_2)_mNR_6R_7$、、$(CH_2)_mCOOR_8$、$CONR_9R_{10}$、，其中，

[0071] m 为 0 ～ 3 的整数；

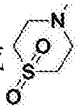
[0072] R_6、R_7 相同或不同，各自独立地选自氢、C1 ～ C3 直链或支链烷基、C3 ～ C5 环烷基、C1 ～ C3 烷氧基、4 ～ 6 元杂环基、C1 ～ C3 烷基酰基 RCO、C5 ～ C7 芳基酰基 ArCO、苄基、C5 ～ C7 芳基 Ar；所述 C1 ～ C3 直链或支链烷基非必须地被一个或多个选自甲磺基、C1 ～ C3 烷氧基、C1 ～ C3 烷氧基羰基中的基团所取代；所述杂环基含有 1 个选自氧、硫和氮中的杂原子；

[0073] R_8 选自氢、C1 ～ C3 直链或支链烷基；

[0074] R_9、R_{10}相同或不同，各自独立地选自氢、、C1 ～ C5 直链或支链烷基、C3 ～ C6 环烷基、4 ～ 6 元杂环基、C5 ～ C7 芳基酰基亚甲基、5 ～ 7 元杂芳基酰基亚甲基、苄基、吡啶二亚甲基、C5 ～ C7 芳基 Ar 或 5 ～ 7 元杂芳基；其中，所述 C1 ～ C3 直链或支链烷基非必须地被一个或多个选自甲磺基、环丙基、羟基、C1 ～ C3 烷氧基、C1 ～ C3 烷氧基羰基、环氧丙烷基中的基团所取代；所述杂环基含有 1 ～ 2 个选自氧、硫和氮中的杂原子；所述芳基或苄基可以被一个或多个选自卤素、C1 ～ C3 直链或支链烷基、羟基、羟甲基、三氟甲基和三氟甲氧基中的基团所取代；所述杂芳基含有 1 ～ 2 个选自氧、硫和氮中的杂原子；

[0075] P 为 0-2 的整数；

[0076] R_{11}、R_{12}、R_{13}相同或不同，各自独立地选自氢、C1 ～ C3 直链或支链烷基、苯基或苄基，所述苯基或苄基非必须地被一个或多个选自卤素、C1 ～ C3 直链或支链烷基、羟基中的基团所取代；

[0077] 为氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、硫代吗啉基、环硫被亚砜或砜替代的硫代吗啉基、咪唑烷基、吡嗪基、六氢嘧啶基或且非必须地被 1~2 个选自氢、C1-C3 直链或支链烷基、卤素、羟基和 C1-C4 烷氧羰基中的基团所取代；

[0078] R4、R5 相同或不同，各自独立地为氢、卤素、甲基、乙基、氰基、羟基、羧基、甲氧基、乙氧基或氨基酰基；

[0079] 所述的卤素为氟、氯、溴或碘；

[0080] R3 的定义如上所述。

[0081] 本发明式(I)化合物的第四个优选实施方案是如下噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物及其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0082] n=1，

[0083] R_1、R_2相同或不同且不同时为氢，各自独立地为氢、卤素、$(CH_2)_mCOOR_8$、$CONR_9R_{10}$、其中，

[0084] m 为 0 ～ 3 的整数；

[0085] R8 选自氢或 C1 ～ C3 直链或支链烷基；

[0086] R9、R10 相同或不同，各自独立地选自氢、C1 ～ C3 直链或支链烷基、C3 ～ C6 环烷基、C4 ～ C6 杂环基、苯基或 5 ～ 7 元杂芳基；其中，所述 C1 ～ C3 直链或支链烷基非必须地被 C1 ～ C3 烷氧基羰基取代；所述杂环基含有 1 个选自氧、硫和氮中的杂原子；所述杂芳基含有 1 个选自氧、硫和氮中的杂原子；

[0087] 为吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基或硫代吗啉基，且非必须地被 1~2 个选自氢、C1-C3 直链或支链烷基、卤素、羟基和 C1-C4 烷氧羰基中的基团所取代；

[0088] R_3为吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基或硫代吗啉基，且被氰基、氨基

或羟基所取代；

[0089] R4、R5 相同或不同，各自独立地为氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、氰基或羟基。

[0090] 优选地，本发明式(I)化合物的第四个优选实施方案是如下噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物及其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物或其药学上可接受的盐，

[0091] 其中：

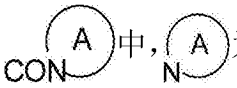
[0092] R_1、R_2相同或不同且不同时为氢，各自独立地为氢、卤素、$(CH_2)_mCOOR_8$、$CONR_9R_{10}$、

其中，

[0093] m 为 0；

[0094] R8 选自氢或 C1 ～ C3 直链或支链烷基；

[0095] R_9、R_{10}相同或不同，各自独立地选自氢、C1 ～ C3 直链或支链烷基、环丙基、四氢吡喃 -4- 基或吡啶基；其中，所述 C1 ～ C3 直链或支链烷基非必须地被 C1 ～ C3 烷氧基羰基取代；

[0096] 

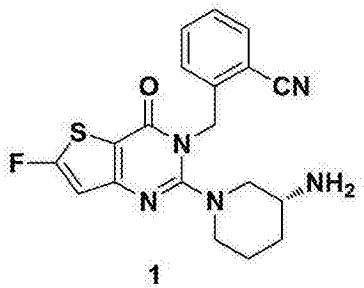
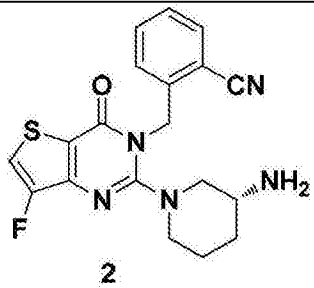
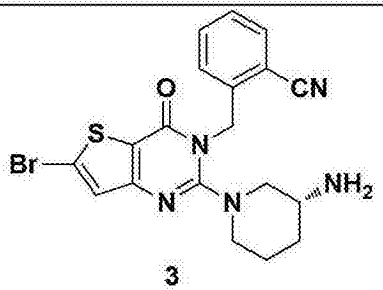
中，为哌啶基，且非必须地被 1~2 个选自氢、C1-C3 直链或支链烷基、卤素、羟基和 C1-C4 烷氧羰基中的基团所取代；

[0097] R_3为吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基，且被氰基、氨基或羟基所取代；

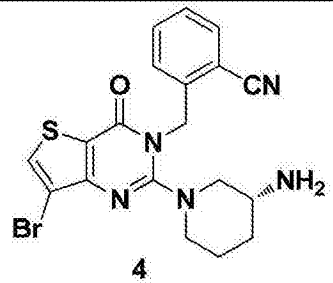
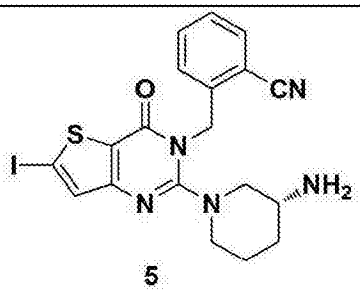
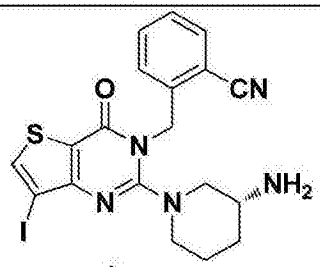
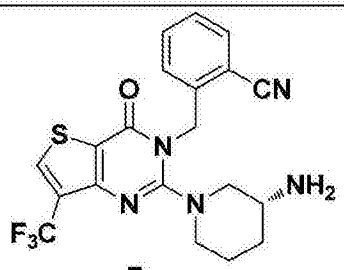
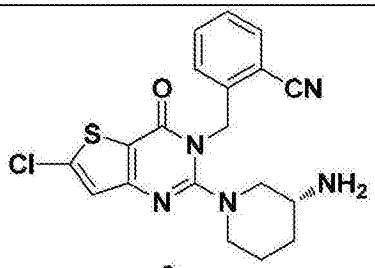
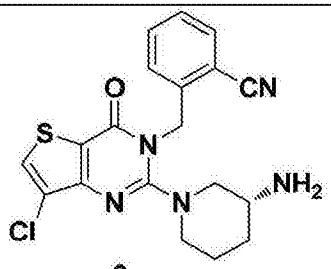
[0098] R4、R5 相同或不同，各自独立地为氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、氰基或羟基。

[0099] 本发明所述的噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物及其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物或其药学上可接受的盐具体优选自下列化合物之一：

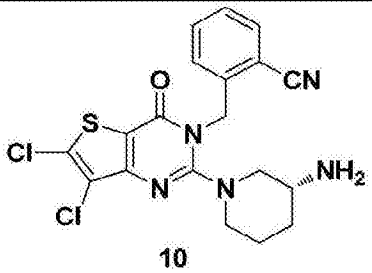
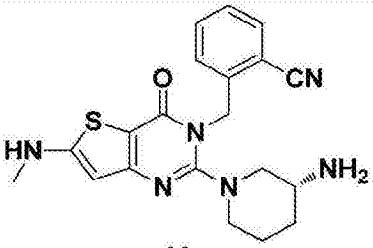
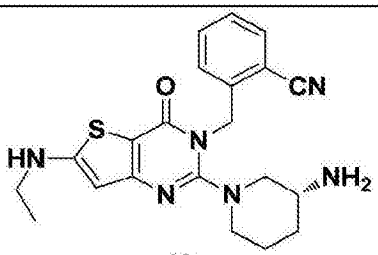
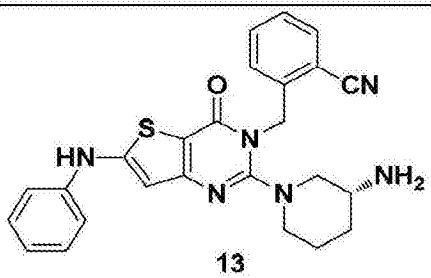
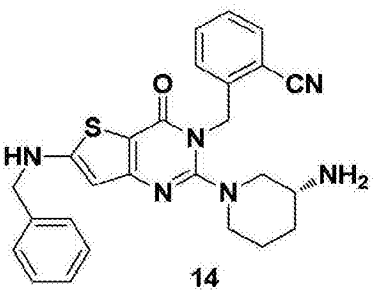
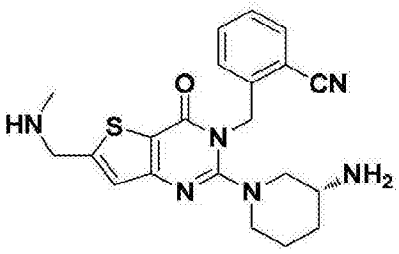
[0100]

	中文名	结构
1	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6 -氟-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 1
2	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-7 -氟-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 2
3	（R）-2-{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-溴-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 3

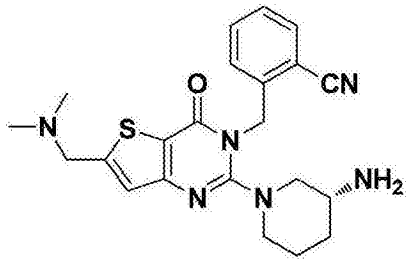
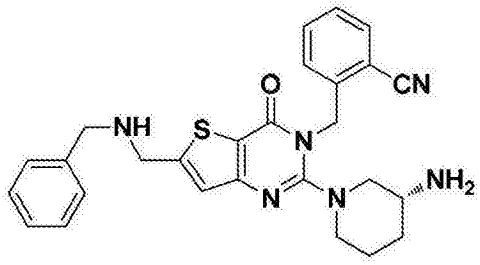
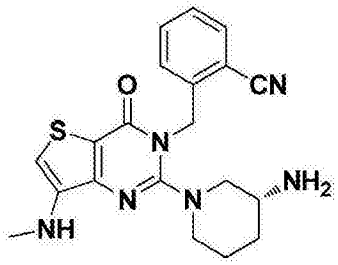
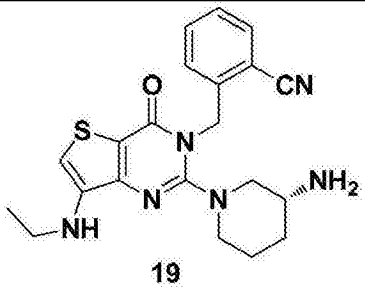
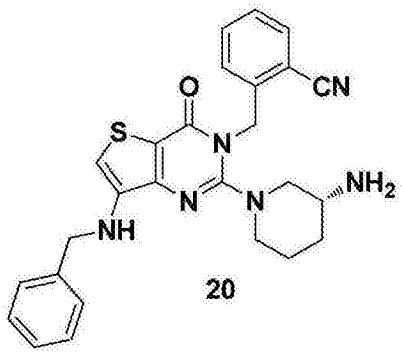
[0101]

4	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-7-溴-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 4
5	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-碘-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 5
6	（R）-2-{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基)-7 -碘-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 6
7	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-7 -三氟甲基-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 7
8	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基)-6 -氯-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 8
9	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基)-7 -氯-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 9

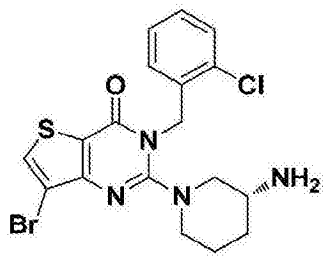
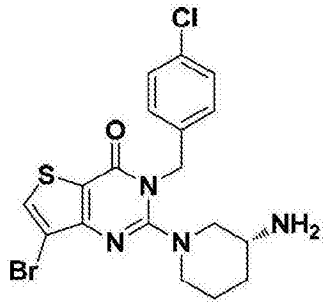
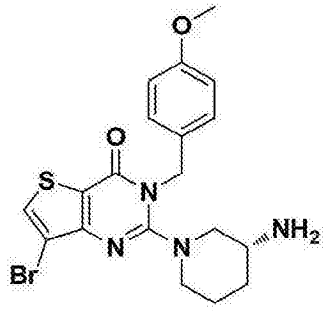
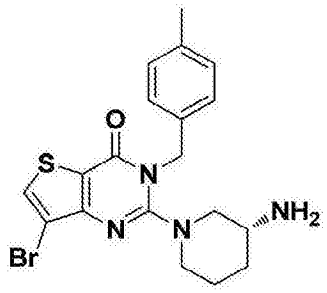
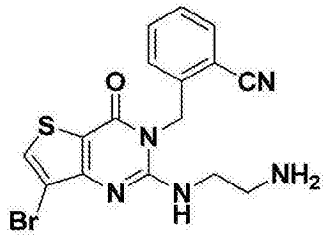
[0102]

10	（R）-2-{[2-（3-氨基哌啶-1-基）-6,7-二氯-4-羰基-噻吩[3,2-d]并嘧啶-3（4H）-基]甲基}苯腈	 10
11	（R）-2-{[2-（3-氨基哌啶-1-基）-6-甲胺基-4-羰基-噻吩[3,2-d]并嘧啶-3（4H）-基]甲基}苯腈	 11
12	（R）-2-{[2-（3-氨基哌啶-1-基）-6-乙胺基-4-羰基-噻吩[3,2-d]并嘧啶-3（4H）-基]甲基}苯腈	 12
13	（R）-2-{[2-（3-氨基哌啶-1-基）-6-苯胺基-4-羰基-噻吩[3,2-d]并嘧啶-3（4H）-基]甲基}苯腈	 13
14	（R）-2-{[2-（3-氨基哌啶-1-基）-6-苄胺基-4-羰基-噻吩[3,2-d]并嘧啶-3（4H）-基]甲基}苯腈	 14
15	（R）-2-{[2-（3-氨基哌啶-1-基）-6-((甲胺)亚甲基)-4-羰基-噻吩[3,2-d]并嘧啶-3（4H）-基]甲基}苯腈	 15

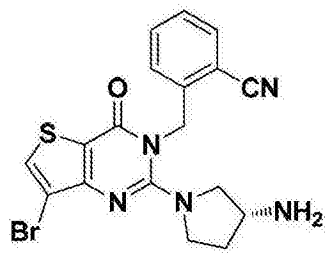
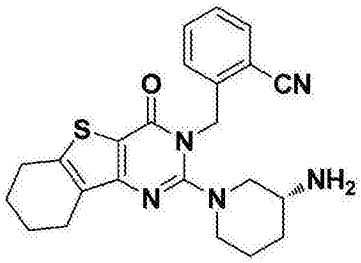
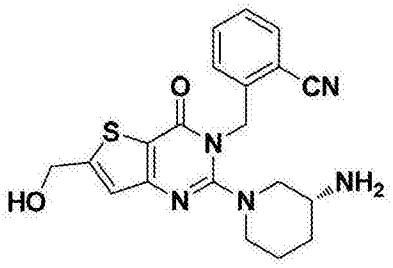
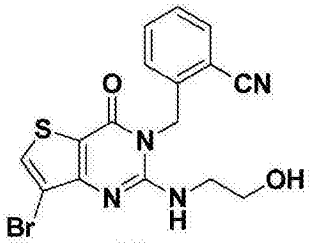
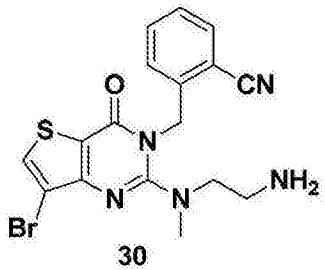
[0103]

16	（R）-2-{[2-（3-氨基哌啶-1-基）-6-((二甲胺)亚甲基)-4-羰基-噻吩[3,2-d]并嘧啶-3（4H）-基]甲基}苯腈	 16
17	（R）-2-{[2-（3-氨基哌啶-1-基）-6-((苄胺)亚甲基)-4-羰基-噻吩[3,2-d]并嘧啶-3（4H）-基]甲基}苯腈	 17
18	（R）-2-{[2-（3-氨基哌啶-1-基）-7-甲胺基-4-羰基-噻吩[3,2-d]并嘧啶-3（4H）-基]甲基}苯腈	 18
19	（R）-2-{[2-（3-氨基哌啶-1-基）-7-乙胺基-4-羰基-噻吩[3,2-d]并嘧啶-3（4H）-基]甲基}苯腈	 19
20	（R）-2-{[2-（3-氨基哌啶-1-基）-7-苄胺基-4-羰基-噻吩[3,2-d]并嘧啶-3（4H）-基]甲基}苯腈	 20

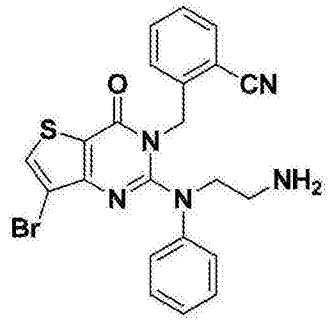
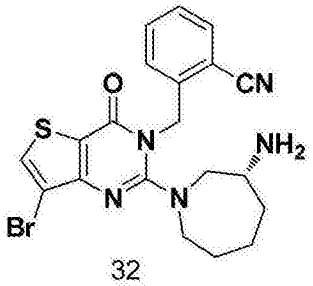
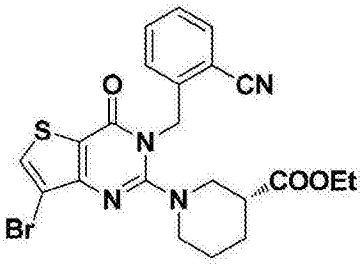
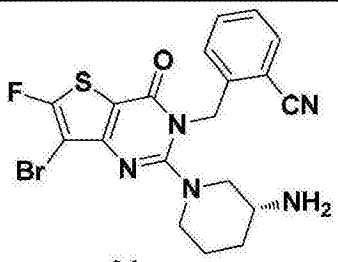
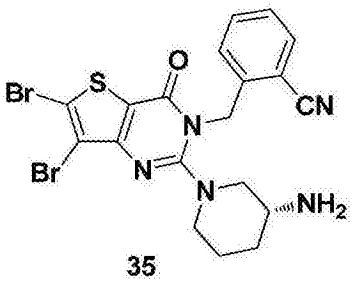
[0104]

21	（R）-2-（3- 氨基哌啶-1-基）-7-溴-3-（2 - 氯苄基）噻吩[3,2 - d]并嘧啶-4（3H）- 酮	 21
22	（R）-2-（3- 氨基哌啶-1-基）-7-溴-3-（4- 氯苄基）噻吩[3,2 - d]并嘧啶-4（3H）- 酮	 22
23	（R）-2-（3- 氨基哌啶-1-基）-7-溴-3-（4- 甲氧基苄基）噻吩[3,2 - d]并嘧啶-4（3H）- 酮	 23
24	（R）-2-（3- 氨基哌啶-1-基）-7-溴-3-（4- 甲基苄基）噻吩[3,2 - d]并嘧啶-4（3H）- 酮	 24
25	2- {[2 -（(2-氨基乙基）氨基）-7-溴- 4-羰基噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 25

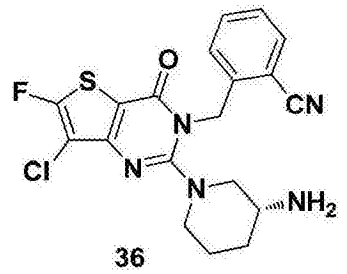
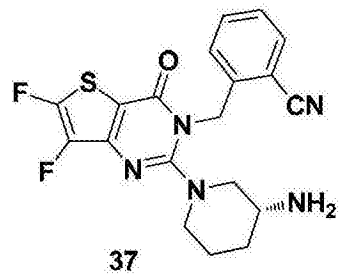
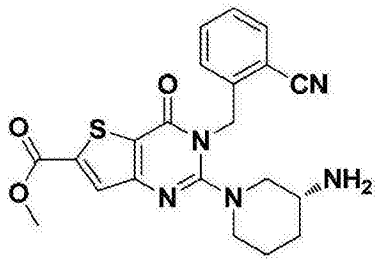
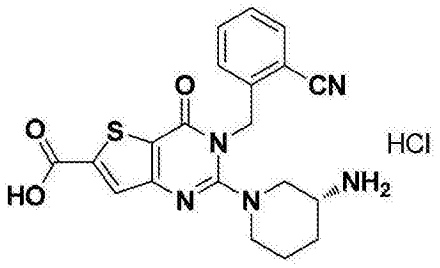
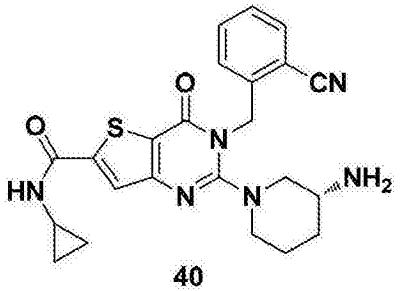
[0105]

26	(R）-2-{[2 -（3 -氨基吡咯-1-基）-7-溴- 4-羰基噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 26
27	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-4 -羰基-6,7,8,9 四氢苯[4,5]并噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 27
28	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-羟甲基-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 28
29	2- {[2 -（(2-羟基乙基）氨基）-7-溴- 4-羰基噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 29
30	2- {[2 -（(2-氨基乙基）-甲胺基）-7-溴- 4-羰基噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H） -基]甲基}苯腈	 30

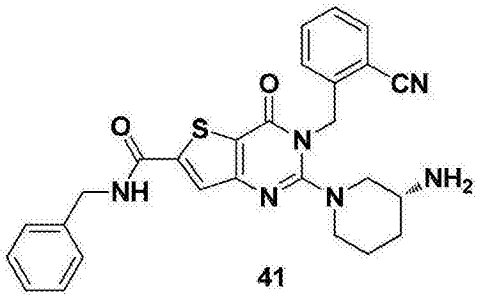
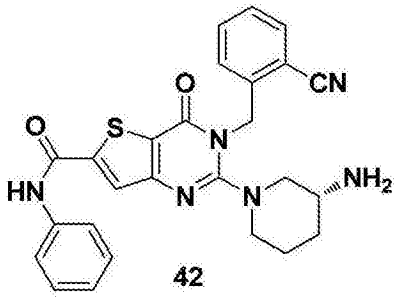
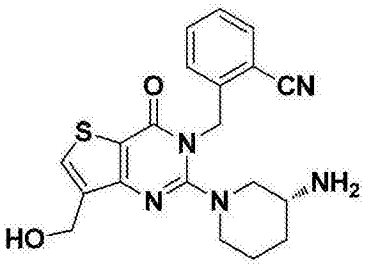
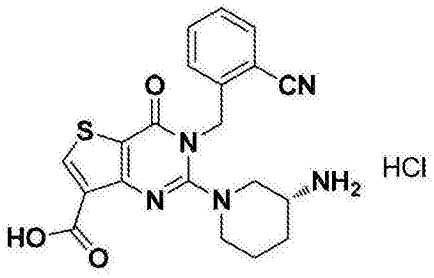
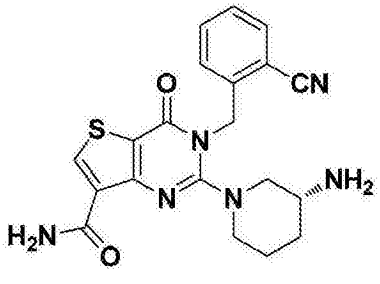
[0106]

31	2- {[2 -（(2-氨基乙基）-苯胺基）-7-溴- 4-羰基噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H） -基]甲基}苯腈	 31
32	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基环庚胺-1-基）-7-溴-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 32
33	（R）-乙基-{7 -溴-3-（2 -氰基苄基）-4-羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶-2 -基}哌啶-3 -羧酸	 33
34	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-氟-7-溴-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 34
35	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6,7-二溴-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 35

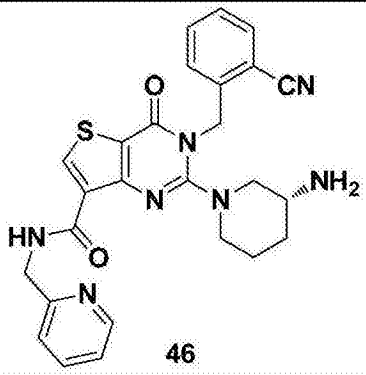
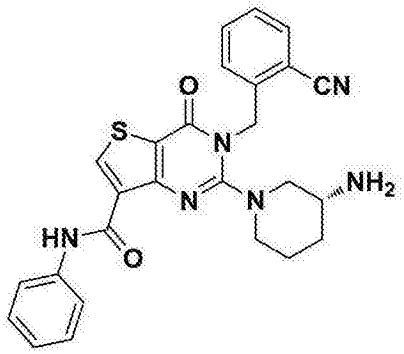
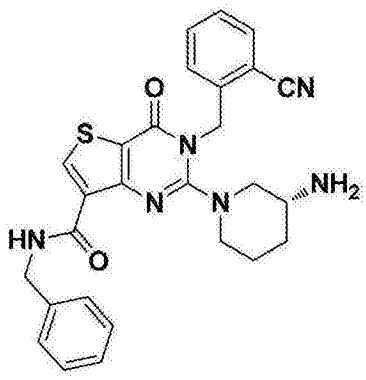
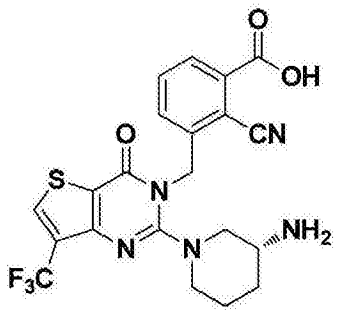
[0107]

36	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-氟-7-氯-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 36
37	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6,7 二氟-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 37
38	（R）-甲基-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6 羧酸	 38
39	（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6 羧酸盐酸盐	 39
40	（R）-环丙基-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6 甲酰胺	 40

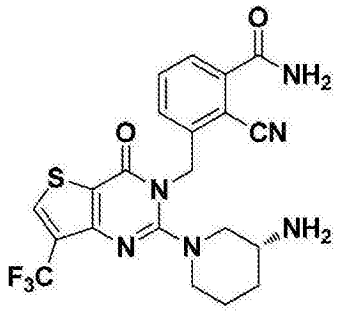
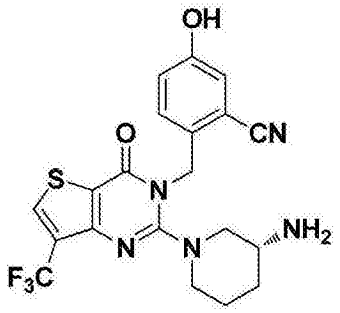
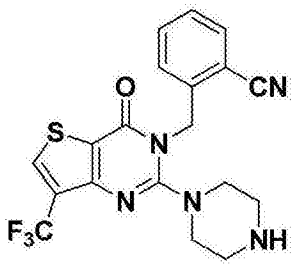
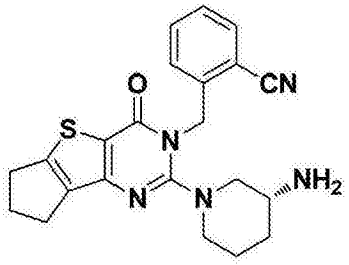
[0108]

41	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-N-苄基-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6 甲酰胺	 41
42	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-N-苯基-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6 甲酰胺	 42
43	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-7-羟甲基-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 43
44	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7 羧酸盐酸盐	 44
45	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7 甲酰胺	 45

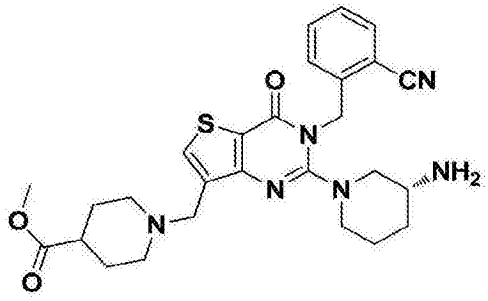
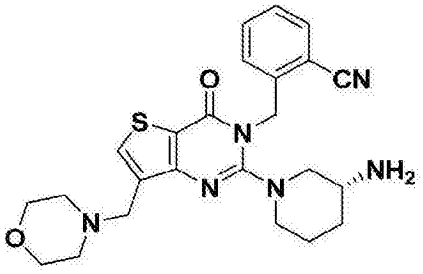
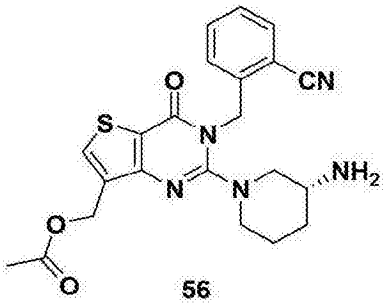
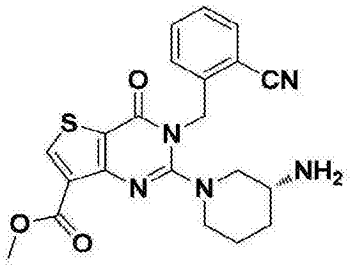
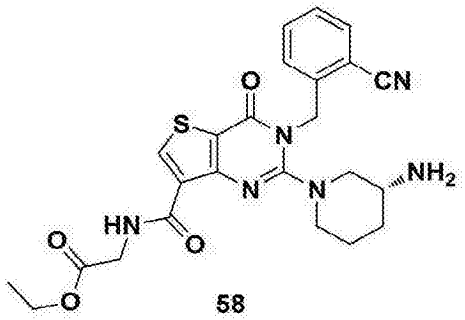
[0109]

46	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-N-(吡啶-2 亚甲基)-3-（2-氰基苄基）]-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 -d]并嘧啶-7 甲酰胺	 46
47	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-N-苯基-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7 甲酰胺	 47
48	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-N-苄基-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7 甲酰胺	 48
49	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-7-三氟甲基 -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}-2 氰基苯甲酸	 49

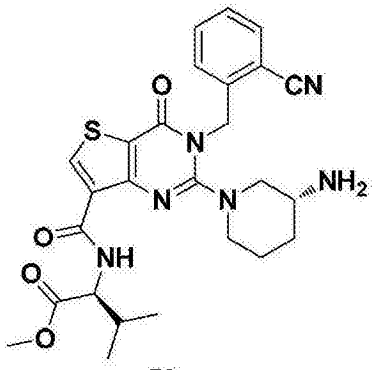
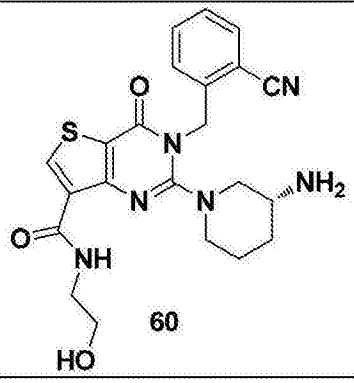
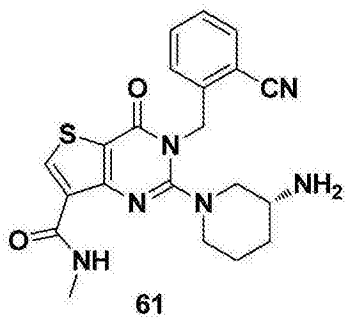
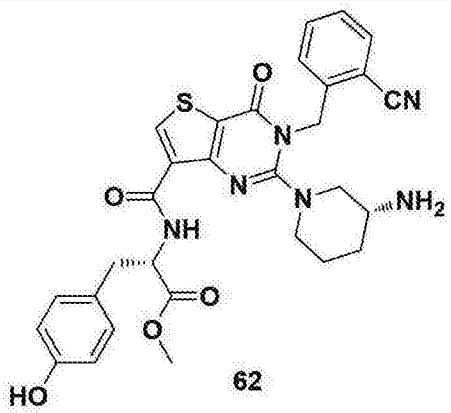
[0110]

50	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-7-三氟甲基-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}-2 氰基苯甲酰胺	 50
51	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-7-三氟甲基-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}-5 羟基苯氰	 51
52	2 –哌嗪基-7-三氟甲基-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}- 苯氰	 52
53	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-4 -羰基-4,6,7,8-3H- 环戊二烯[4,5]并噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 53

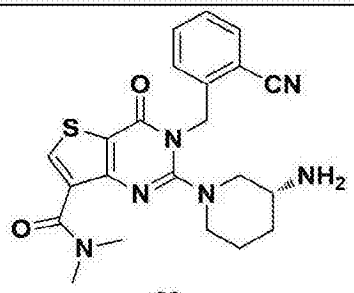
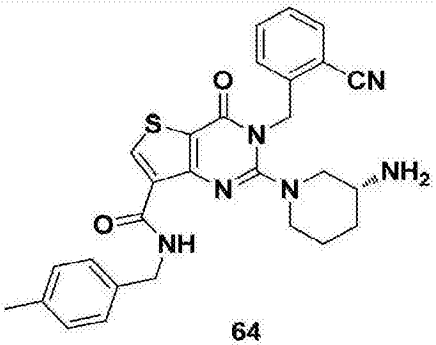
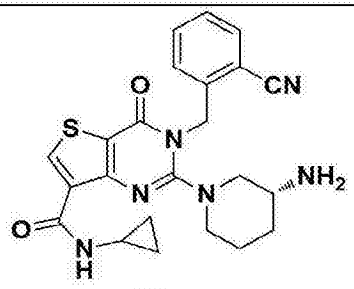
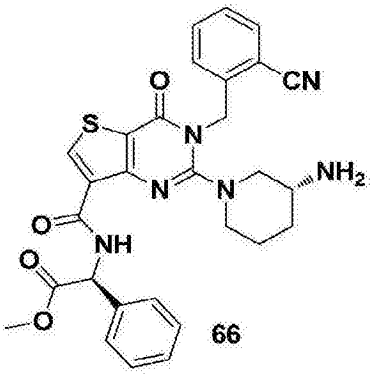
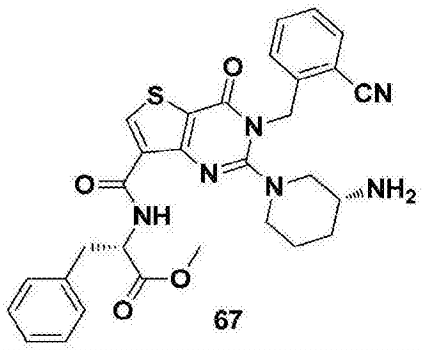
[0111]

54	（R）-1-{2-（3-氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2-d]并嘧啶-7-亚甲基}-哌啶-4羧酸甲酯	 54
55	（R）-2-{[2-（3-氨基哌啶-1-基）-7-吗啡啉亚甲基-4-羰基-噻吩[3,2-d]并嘧啶-3（4H）-基]甲基}苯腈	 55
56	（R）-{2-（3-氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2-d]并嘧啶-7-亚甲基}-乙酸酯	 56
57	（R）-2-（3-氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2-d]并嘧啶-7-羧酸甲酯	 57
58	（R）-乙基2-{2-（3-氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2-d]并嘧啶-7-甲酰胺基}-乙酸酯	 58

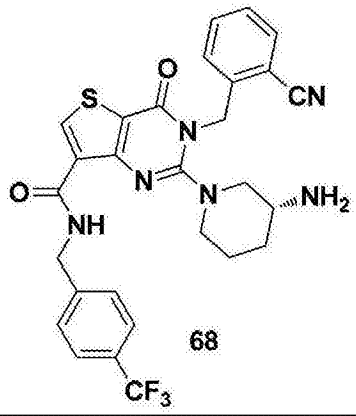
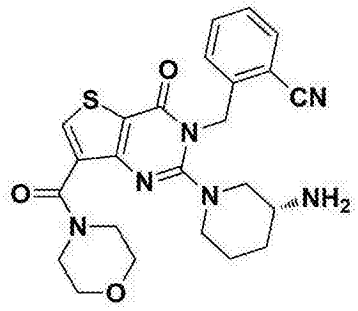
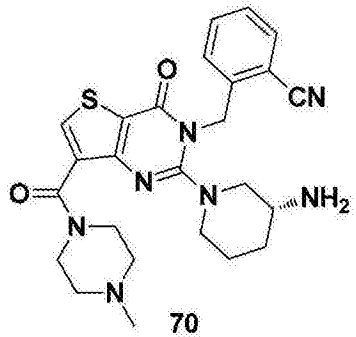
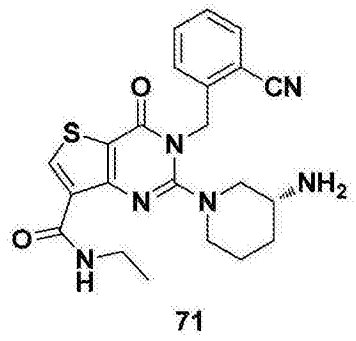
[0112]

59	(S)-甲基-2-{2-[(R)-3- 氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺基}-3-甲基-丁酸酯	 59
60	（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-(2-羟乙基)-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 60
61	（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-甲基-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 61
62	（S）-甲基-2-{2-[(R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺基}-3-(4-羟基苯基)-丙酸酯	 62

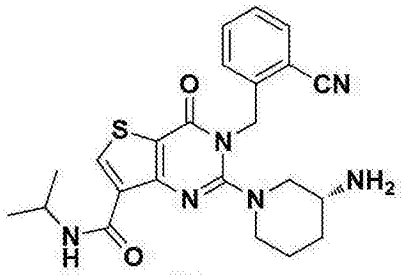
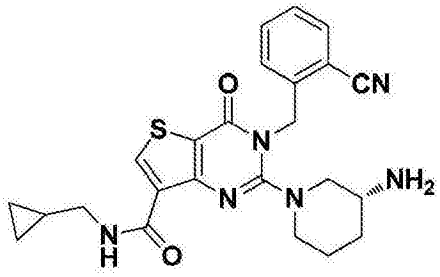
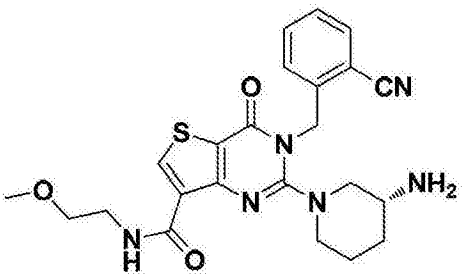
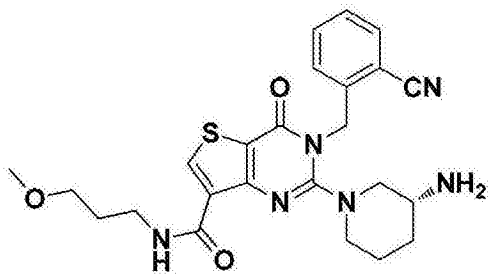
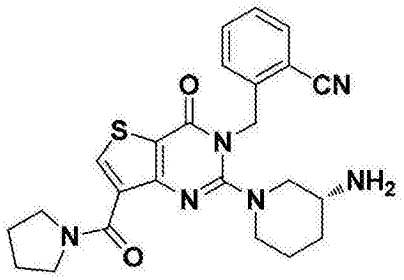
[0113]

63	（R）-2-（3-氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N,N-二甲基-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2-d]并嘧啶-7-甲酰胺	 63
64	（R）-2-（3-氨基哌啶-1-基）-N-(4-甲基苄基)-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2-d]并嘧啶-7甲酰胺	 64
65	（R）-2-（3-氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-环丙基-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2-d]并嘧啶-7-甲酰胺	 65
66	（S）-甲基-2-{2-[(R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2-d]并嘧啶-7-甲酰胺基}-2-苯基-乙酸酯	 66
67	甲基-2-{2-[(R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2-d]并嘧啶-7-甲酰胺基}-3-苯基-丙酸酯	 67

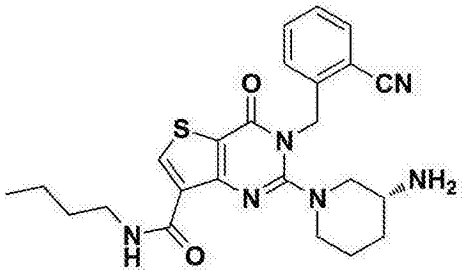
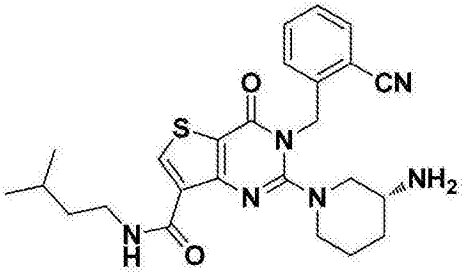
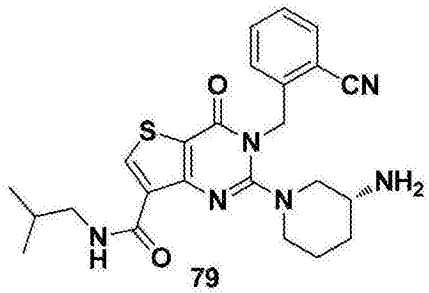
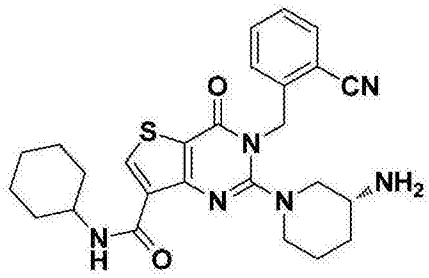
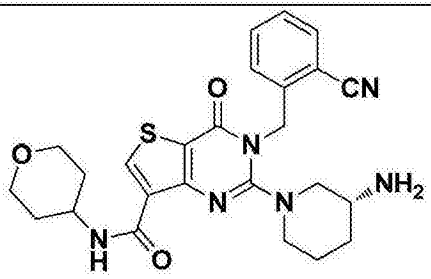
[0114]

68	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-N-(4-三氟甲基苄基)-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7 甲酰胺	 68
69	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-7-(吗啉基-4-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 69
70	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-7-(4-甲基哌嗪基-1-羰基) -4 -羰基-噻吩 [3,2 - d] 并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 70
71	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-乙基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 71

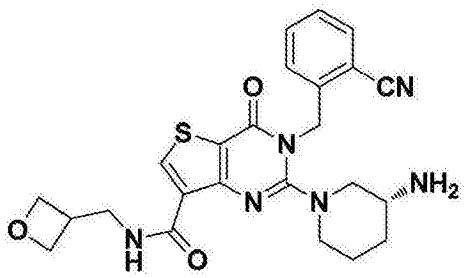
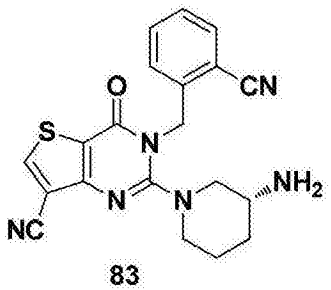
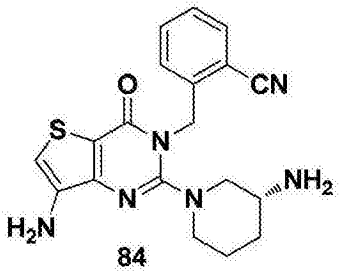
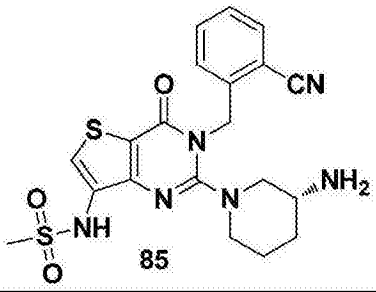
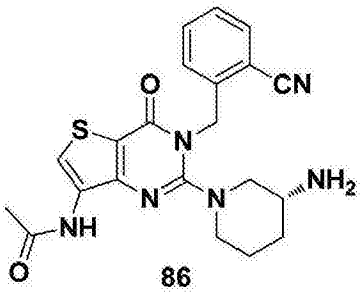
[0115]

72	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-异丙基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶 -7-甲酰胺	 72
73	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-环丙甲基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 73
74	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-(2-甲氧基-乙基) -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 74
75	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-(3-甲氧基-丙基) -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 75
76	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-7-(吡咯烷基 -1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 76

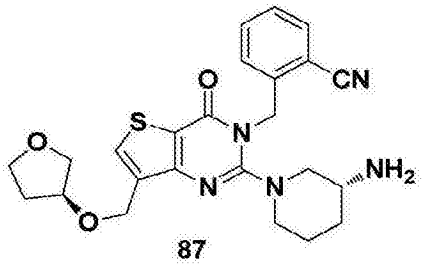
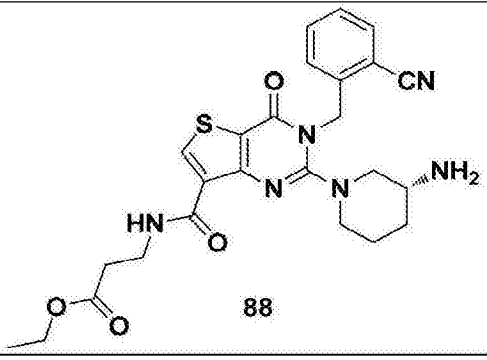
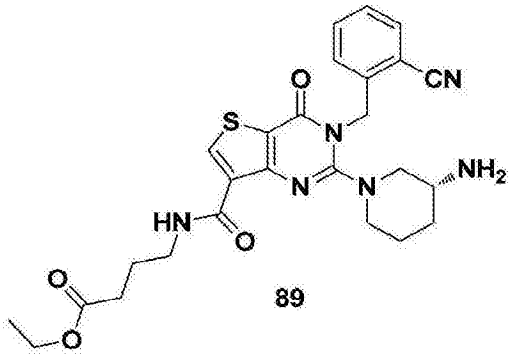
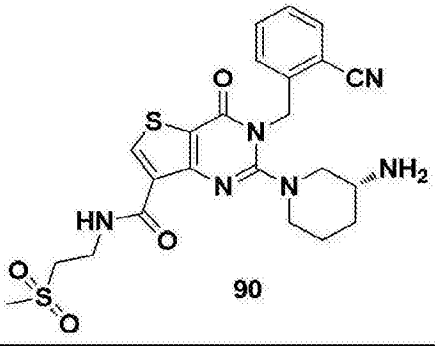
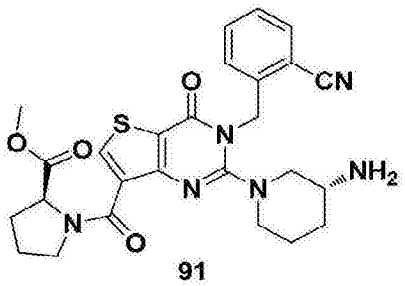
[0116]

77	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-正丁基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶 -7-甲酰胺	 77
78	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-异戊基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶 -7-甲酰胺	 78
79	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-异丁基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶 -7-甲酰胺	 79
80	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-环己基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶 -7-甲酰胺	 80
81	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（四氢吡喃-4-基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 81

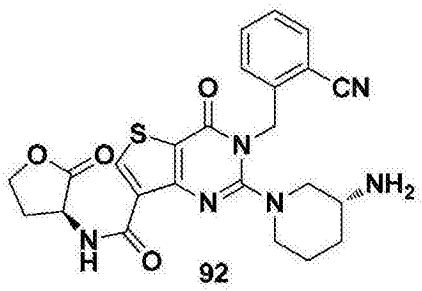
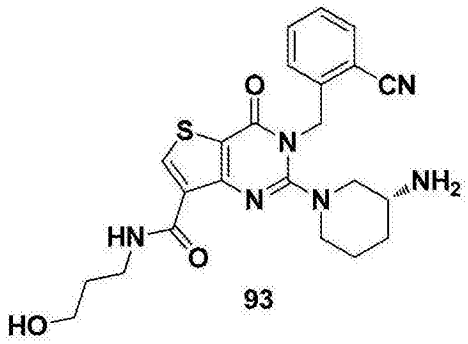
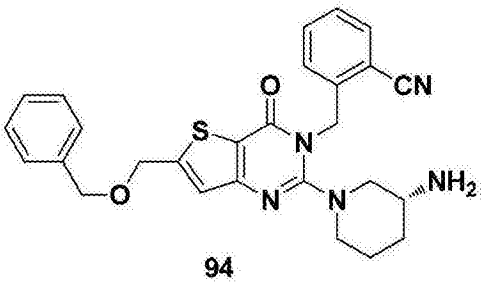
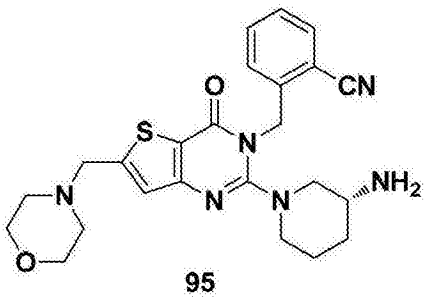
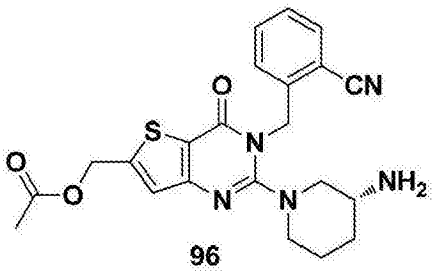
[0117]

82	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（环氧丙烷基-3-亚甲基） -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 82
83	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7 腈	 83
84	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-7-氨基 -4 - 羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}-苯腈	 84
85	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲磺酰胺	 85
86	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-乙酰胺	 86

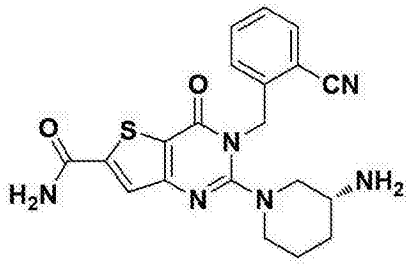
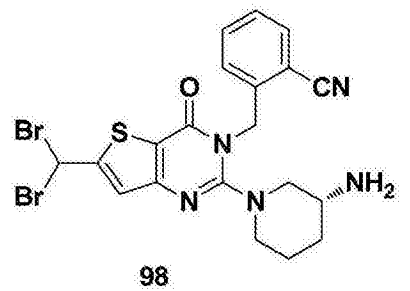
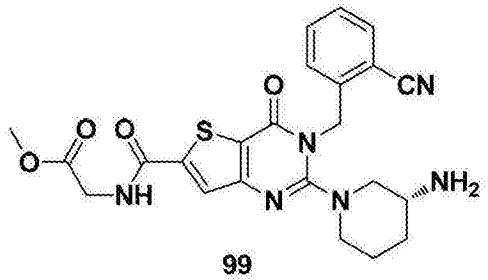
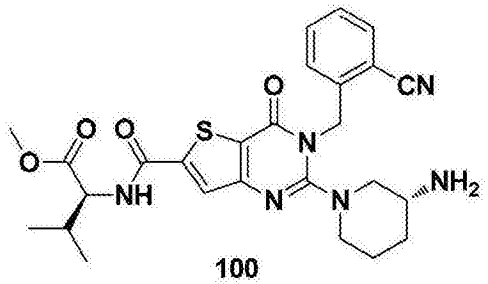
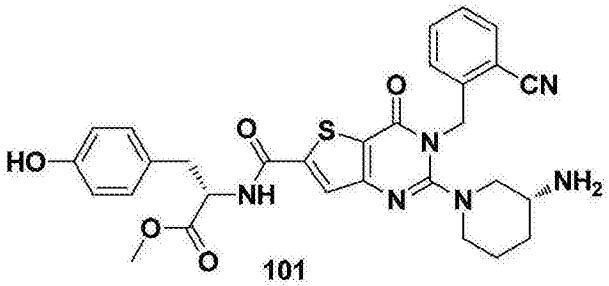
[0118]

87	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-7-{[（S）-四氢呋喃-3-基]-氧-亚甲基}-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}-苯腈	 87
88	乙基-3-{2-[(R)-3- 氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺基}-丙酸酯	 88
89	乙基-4-{2-[(R)-3- 氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺基}-丁酸酯	 89
90	（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（2-甲磺酰基乙基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 90
91	（S）-甲基-1-{2-[(R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-羰基}-吡咯烷-2-甲酸酯	 91

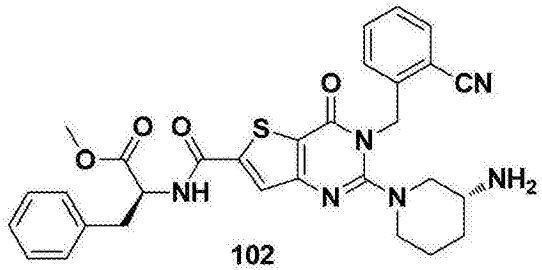
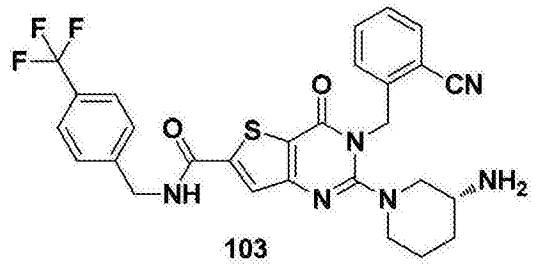
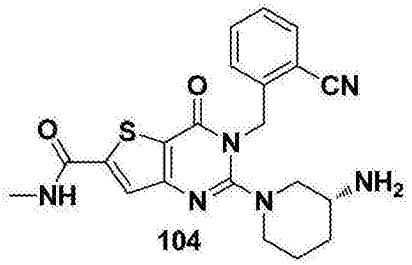
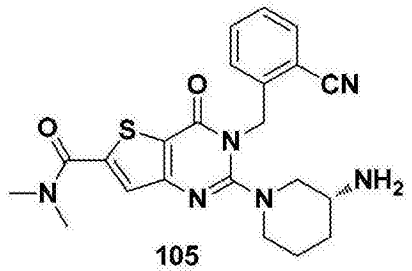
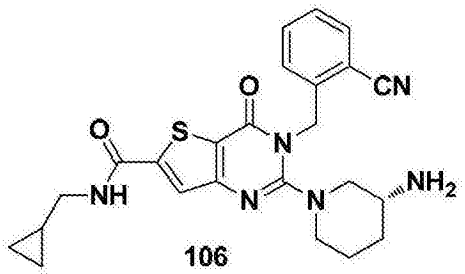
[0119]

92	2 –[（R）-3- 氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-N-[（S）-2-羰基-四氢呋喃-3-基] -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 92
93	（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（3-羟基-丙基） -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-甲酰胺	 93
94	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-（苄氧基--亚甲基）-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}-苯腈	 94
95	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基） -6-吗啡啉亚甲基-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 95
96	（R）-{2 -（3- 氨基哌啶-1-基）- 3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-亚甲基} - 乙酸酯	 96

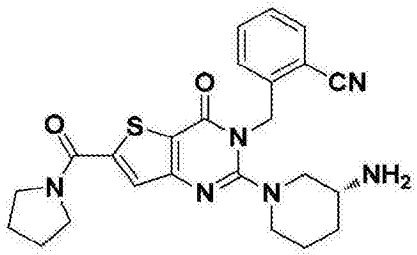
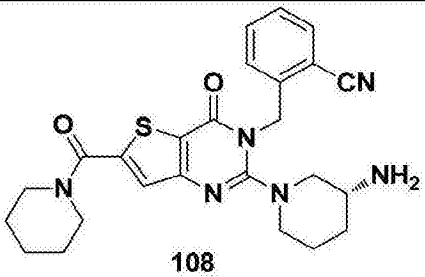
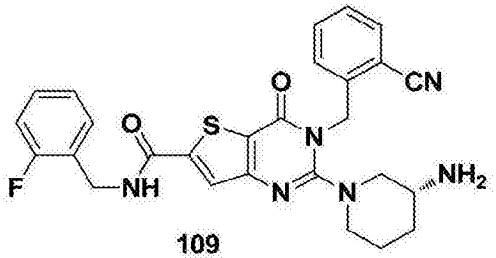
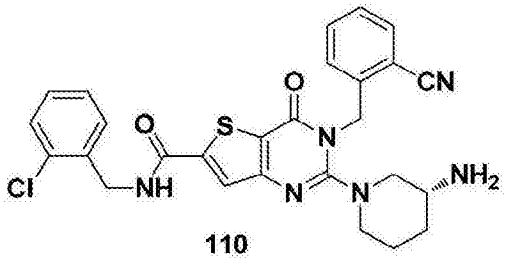
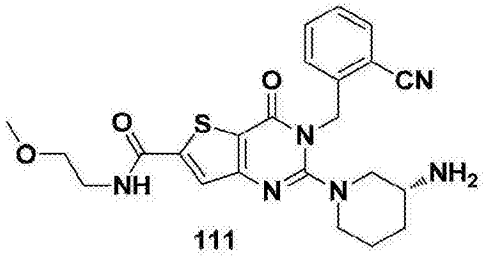
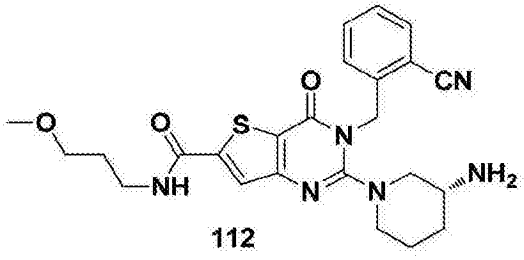
[0120]

97	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 97
98	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-二溴甲基-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 98
99	甲基-2-{2-[(R)-3- 氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺基}-乙酸酯	 99
100	（S）-甲基-2-{2-[(R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺基}-2-异丙基-乙酸酯	 100
101	（S）-甲基-2-{2-[(R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺基}-2-(4-羟基苄基)-乙酸酯	 101

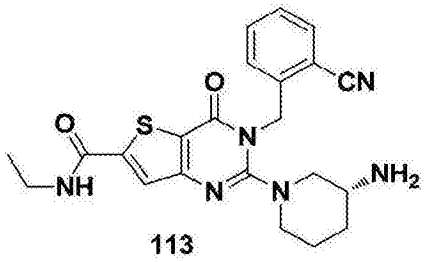
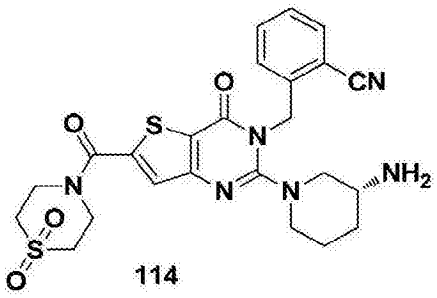
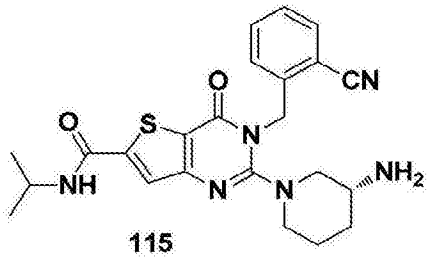
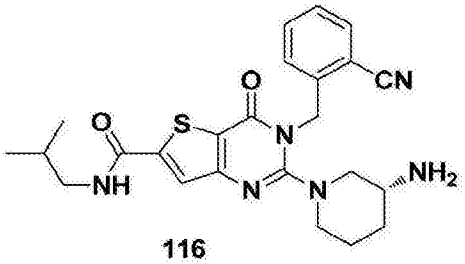
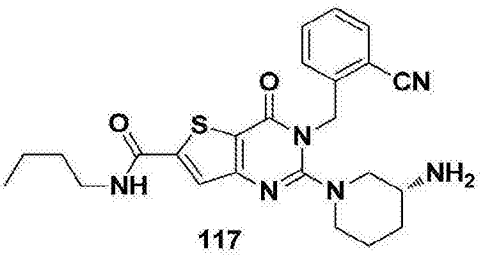
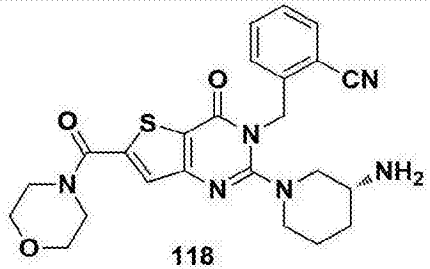
[0121]

102	（S）-甲基-2-{2-[(R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺基}-2-苄基-乙酸酯	 102
103	（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（4-三氟甲基-苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 103
104	（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-甲基-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 104
105	（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N,N-二甲基-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 105
106	（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-环丙甲基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 106

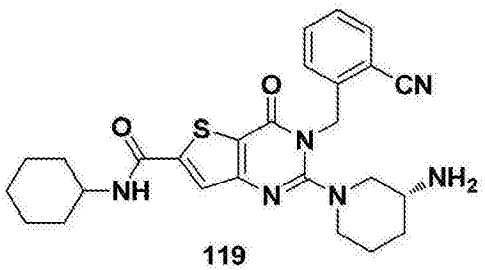
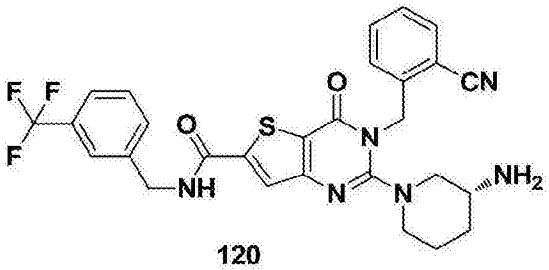
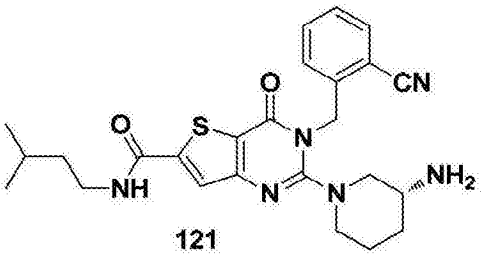
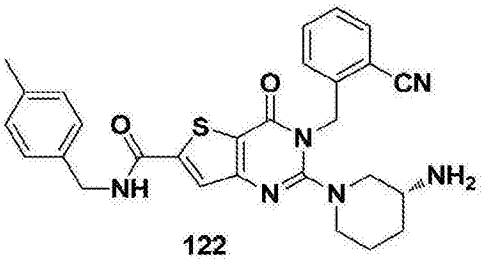
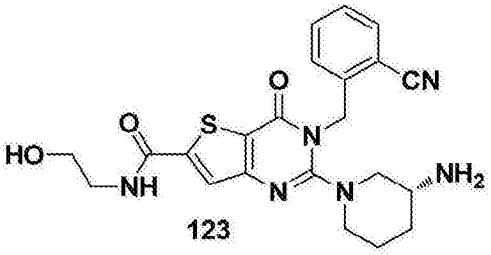
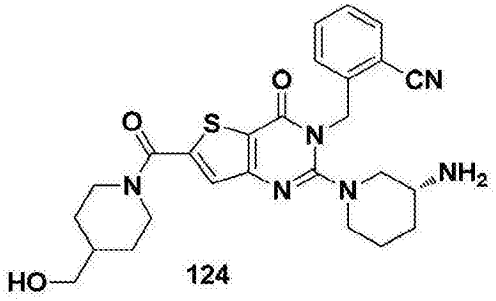
[0122]

107	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(吡咯烷基-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 107
108	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(哌啶基-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 108
109	（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（2-氟-苄基） -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 109
110	（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（2-氯-苄基） -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 110
111	（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-(2-甲氧基-乙基) -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 111
112	（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-(3-甲氧基-丙基) -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 112

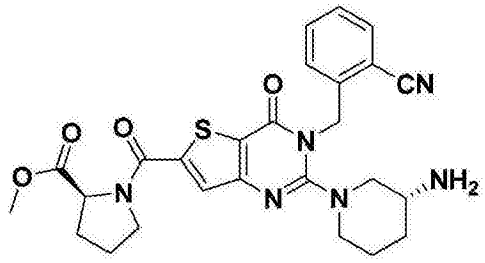
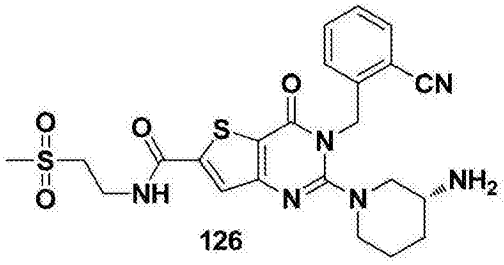
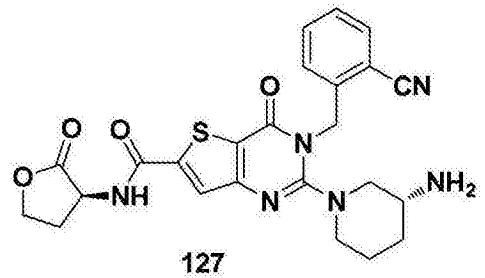
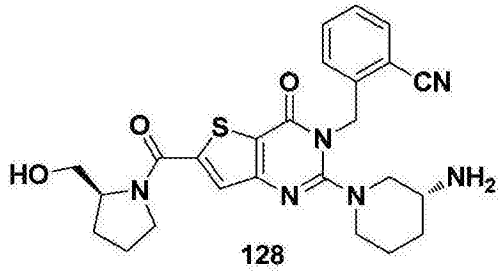
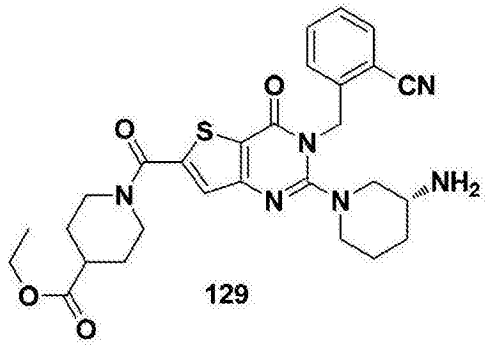
[0123]

113	（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-乙基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 113
114	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-[(1，1 二氧硫代吗啉基)-1-羰基]-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 114
115	（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-异丙基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 115
116	（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-异丁基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 116
117	（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-正丁基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 117
118	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(吗啉基-4-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 118

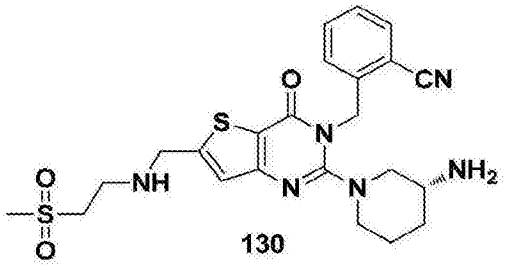
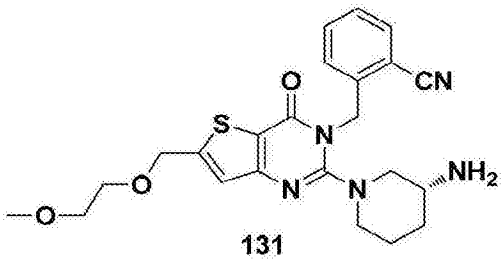
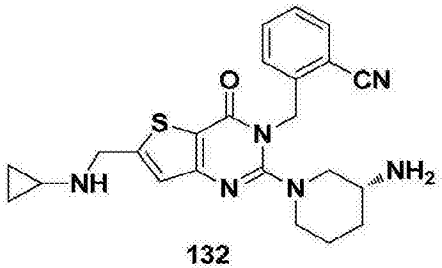
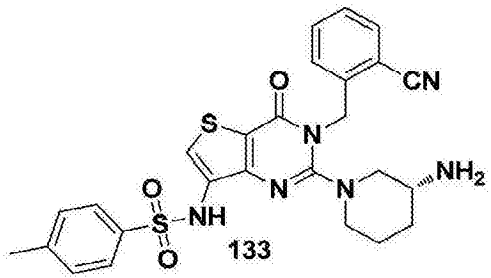
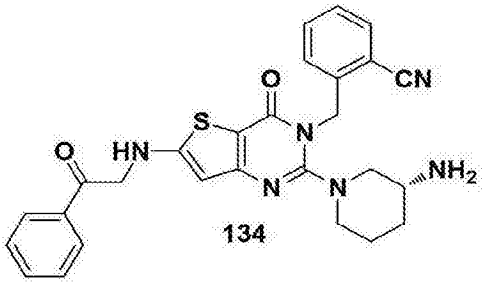
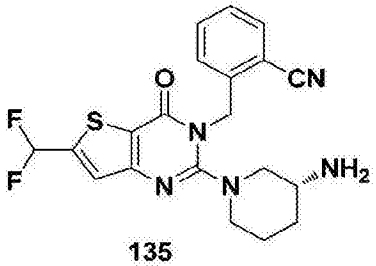
[0124]

119	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-环己基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶 -6-甲酰胺	 119
120	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（3-三氟甲基-苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 120
121	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-异戊基 -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶 -7-甲酰胺	 121
122	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（4-甲基-苄基） -4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 122
123	（R）-2 -（3- 氨基哌啶 -1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-(2-羟乙基)-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺	 123
124	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(4-羟甲基哌啶-1-羰基) -4 -羰基-噻吩 [3,2 - d] 并嘧啶 - 3（4H）-基]甲基}苯腈	 124

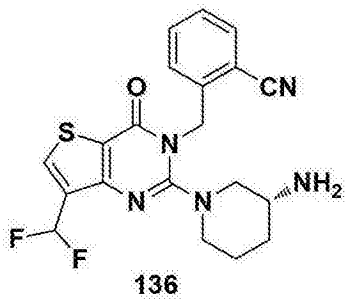
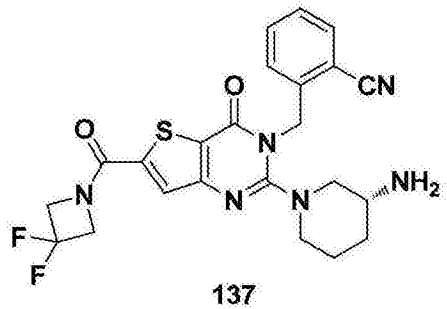
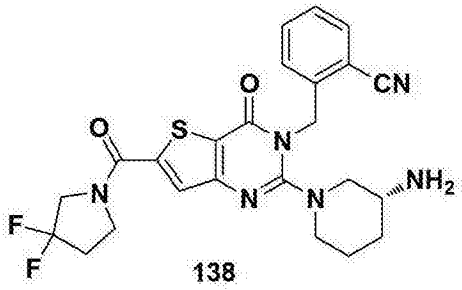
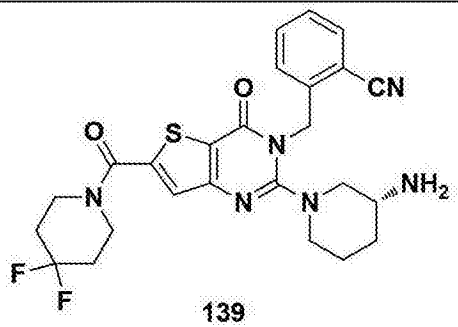
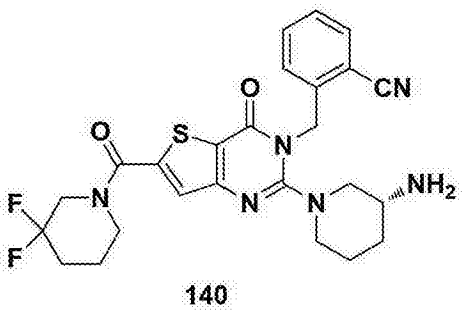
[0125]

125	（S）-甲基-1-{2-[(R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2-d]并嘧啶-6-羰基}-吡咯烷-2-甲酸酯	 125
126	（R）-2-（3-氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-N-（2-甲磺酰基乙基）-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2-d]并嘧啶-6-甲酰胺	 126
126	2-[（R）-3-氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-N-[（S）-2-羰基-四氢呋喃-3-基]-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2-d]并嘧啶-6-甲酰胺	 127
128	2-{2-{[（R）-3-氨基哌啶-1-基]-6-[(S)-2-羟甲基吡咯烷基-1-羰基]-4-羰基-噻吩[3,2-d]并嘧啶-3（4H）-基}甲基}苯腈	 128
129	（R）-1-{2-（3-氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4二氢噻吩[3,2-d]并嘧啶-6-羰基}-哌啶-4羧酸甲酯	 129

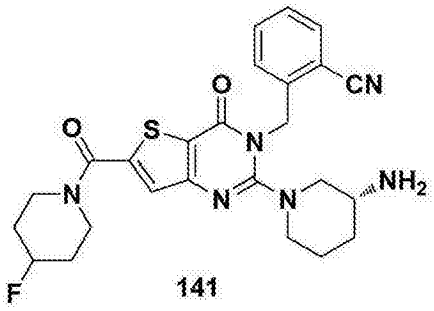
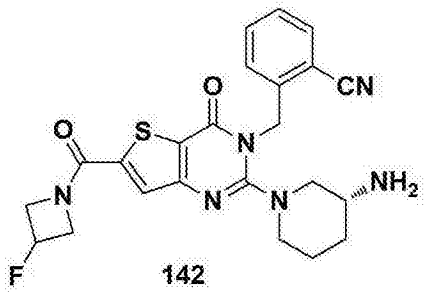
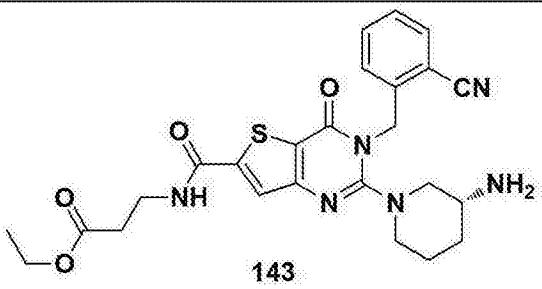
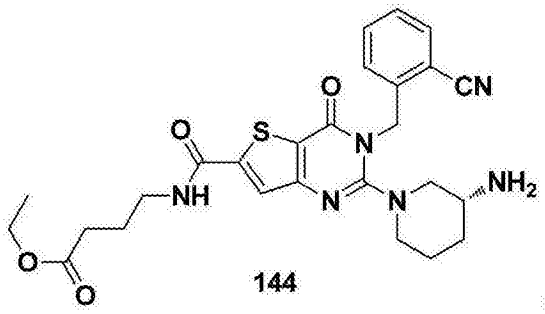
[0126]

130	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(2-甲磺基乙基胺-亚甲基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 130
131	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(2-甲氧基乙基-氧-亚甲基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 131
132	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(环丙基胺-亚甲基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 132
133	（R）-2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-7-对甲苯磺酰胺	 133
134	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-[（2-氧-苯乙基)-氨基] -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 134
135	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-二氟甲基-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 135

[0127]

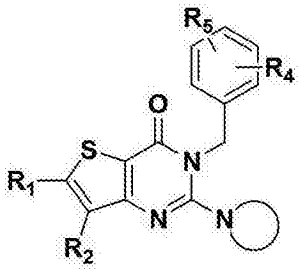
136	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-7-二氟甲基-4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 136
137	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(3,3 二氟吖丁啶-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 137
138	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(3,3 二氟四氢吡咯烷-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 138
139	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(4,4 二氟哌啶-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 139
140	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(3,3 二氟哌啶-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 140

[0128]

141	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(4-氟哌啶-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 141
142	（R）-2 -{[2 -（3- 氨基哌啶-1-基）-6-(3 氟吖丁啶-1-羰基) -4 -羰基-噻吩[3,2 - d]并嘧啶- 3（4H）-基]甲基}苯腈	 142
143	乙基-3-{2-[(R)-3- 氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺基}-丙酸酯	 143
144	乙基-4-{2-[(R)-3- 氨基哌啶-1-基]-3-（2-氰基苄基）-4-羰基-3，4 二氢噻吩[3,2 - d]并嘧啶-6-甲酰胺基}-丁酸酯	 144

[0129] 根据本发明的另一目的，本发明提供了一种制备噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物及其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物或其药学上可接受的盐的方法，其中 R_1、R_2、R_4、R_5的定义如上所述，具体为：

[0130]



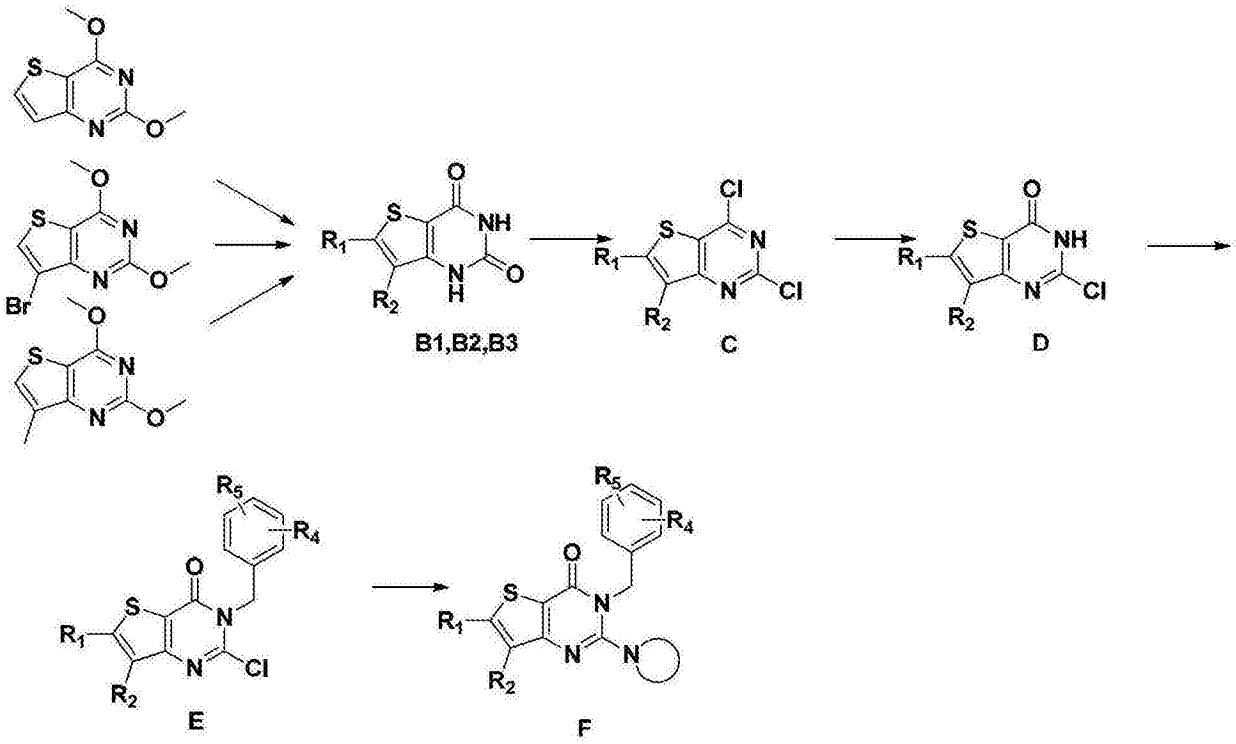
F

[0131] 具有结构式 F 的噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物及其对映异构体、非对映异

构体、外消旋体及其混合物或其药学上可接受的盐的合成是以 2,4- 二甲氧基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶、7- 溴 -2,4- 二甲氧基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶和 7- 甲基 -2,4- 二甲氧基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶为原料，经过在 6,7- 位上取代基、氯化、水解、苄基取代及胺取代反应制得。

[0132] 合成策略如下述反应式所示：

[0133]



[0134] 具体合成步骤如下：

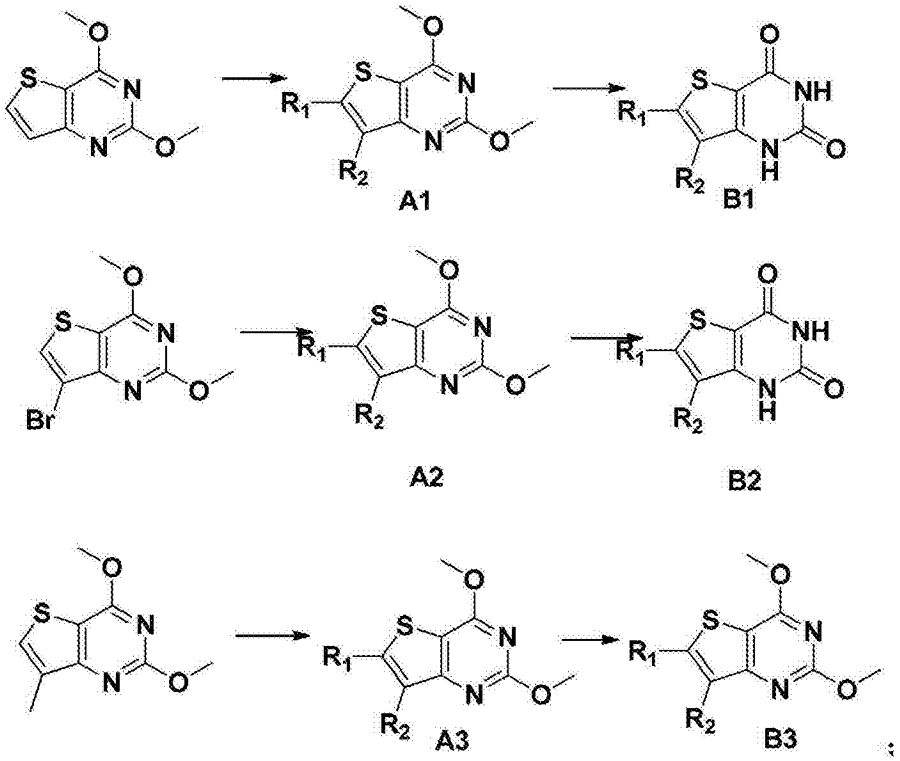
[0135] 1)6,7- 取代 - 噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -2,4- 二酮类化合物 B1，B2 和 B3 的合成：

[0136] 将 2,4- 二甲氧基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶，7- 溴 -2,4- 二甲氧基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶或者 7- 甲基 -2,4- 二甲氧基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶溶于四氢呋喃、取代四氢呋喃或者乙醚中，于 -78℃下搅拌 15-30 分钟后，滴加入 1 ～ 3 当量的 2.5M 正丁基锂的正己烷溶液，保持 -78℃继续搅拌 1 ～ 2 小时后，滴加入所要合成的取代基试剂 (F 试剂、碘试剂、硼酸试剂、N,N 二甲基甲酰胺等)，滴加完后继续搅拌 15-30 分钟后转室温搅拌 1 小时，将反应液倒入 NH_4Cl 饱和溶液中，有机溶剂萃取，柱层析分离得到 6,7- 取代 -2,4 二甲氧基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶类化合物 A1、A2 或者 A3；

[0137] 将 6,7- 取代 -2,4 二甲氧基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶类化合物 A1，A2 或者 A3 溶于有机酸中，加入 4 当量碘化物，回流搅拌 1 ～ 5 小时，将反应液倒入冰水中，搅拌 30 分钟，析出大量固体，抽滤，水洗，干燥得产物 6,7- 取代 - 噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -2,4- 二酮类化合物 B1 或者 B2；

[0138] 具体合成策略如下：

[0139]

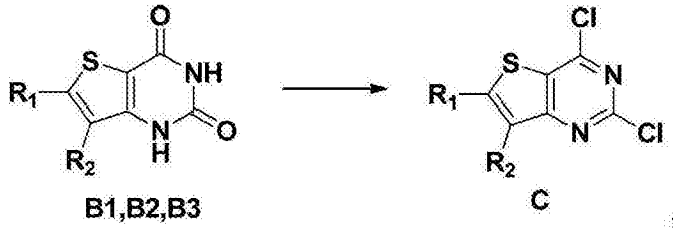


[0140] 2)6,7-取代-2,4-二氯噻吩[3,2-d]并嘧啶类化合物C的合成：

[0141] 将6,7-取代-噻吩[3,2-d]并嘧啶-2,4-二酮类化合物B1，B2或者B3溶于三氯氧磷中，回流2～18个小时，将反应液倒入冰水中，搅拌30分钟，析出大量固体，抽滤，水洗，干燥得产物6,7-取代-2,4-二氯噻吩[3,2-d]并嘧啶类化合物C；

[0142] 合成策略如下：

[0143]

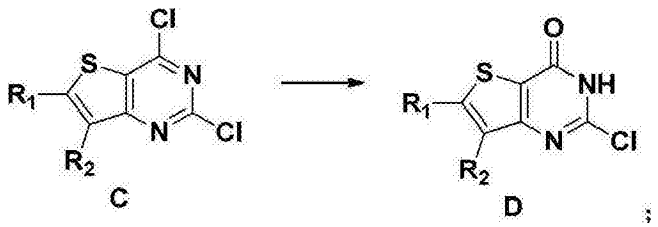


[0144] 3)6,7-取代-2-氯噻吩[3,2-d]并嘧啶-4-酮类化合物D的合成：

[0145] 将6,7-取代-2,4-二氯噻吩[3,2-d]并嘧啶类化合物C溶于有机溶剂中，氮气保护下加入适量碱的水溶液，室温搅拌2～18小时，将反应液蒸去有机溶剂后，搅拌下加入酸调节pH值至中性，析出大量固体，抽滤，水洗，干燥得产物6,7-取代-2-氯噻吩[3,2-d]并嘧啶-4-酮D；

[0146] 具体合成策略如下：

[0147]

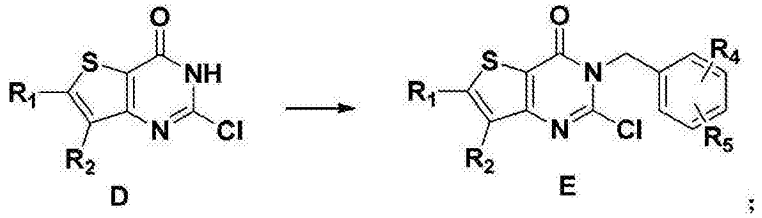


[0148] 4)6,7- 取代 -3- 取代苄基 -2- 氯噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物 E 的合成 ;

[0149] 将 6,7- 取代 -2- 氯噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物 D 溶于乙二醇二甲醚和 DMF 的混合溶剂中,于 -10 ～ 5℃下加入 60% 的 NaH,然后加入无水溴化锂,再加入取代溴苄或者氯苄,于 40 ～ 100℃下反应 4 ～ 18 个小时,冷却后加入适量水,析出大量固体,抽滤,水洗,干燥得产物 6,7- 取代 -3- 取代苄基 -2- 氯噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物 E ;

[0150] 具体合成策略如下 :

[0151]



;

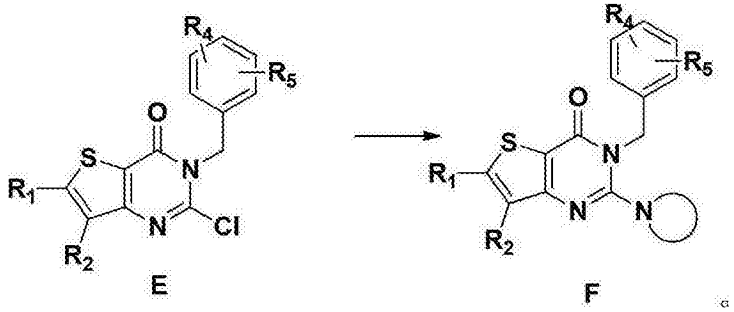
[0152] 5)6,7- 取代 -3- 取代苄基 -2- 取代氨基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物 F 的合成 :

[0153] 将 6,7- 取代 -3- 取代苄基 -2- 氯噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物 E 溶于有机溶剂中,加入 1 ～ 4 当量碱,加入 

, 60 ～ 130℃反应 1 ～ 16 个小时,萃取,柱层析分离得到 6,7- 取代 -3- 取代苄基 -2- 取代氨基噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物 F ;

[0154] 具体合成策略如下 :

[0155]



[0156] 上述的制备方法,其中各步中所用的酸可以是有机酸或无机酸,所述有机酸可以是醋酸、三氟乙酸、甲酸,所述无机酸可以是盐酸、硫酸或磷酸 ;碱可以是无机碱或有机碱,所述无机碱选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸二氢钾、氢氧化钠、氢氧化锂和氢氧化钾中,所述有机碱选自三乙胺、吡啶、二氮杂二环(DBU)和 N,N- 二异丙基乙胺(DIPEA)中 ;步骤 3)和 5)中的有机溶剂可以选自 THF (四氢呋喃)、乙腈、丙酮、1,4 二氧六环、醇类、乙醚、N,N 二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、N,N 二甲基甲酰胺和 DMSO (二甲基亚砜)中 ;步骤 1)中所述 F 试剂可以是 DAST (二乙胺基三氟化硫),碘试剂可以是碘或 NIS (N- 碘代丁二酰亚胺);硼酸试剂可以是三乙基硼酸酯。

[0157] 本发明的另一个方面涉及治疗糖尿病的药物组合物,所述药物组合物含有式(I)所示噻吩 [3,2-d] 并嘧啶 -4- 酮类化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体,其可用于体内治疗并具有生物相容性。所述药物组合物可以根据不同给药途径而制备成各种形式。本发明的药物组合物可以用于治疗糖尿病。

[0158] 本发明所提供的药用组合物可以是多种形式,如片剂、胶囊、粉末、糖浆、溶液状、

悬浮液和气雾剂等，并可以存在于适宜的固体或液体的载体或稀释液中和适宜的用于注射或滴注的消毒器具中。该药用组合物也可以包含气味剂、香味剂等，其理想的比例是，式（I）化合物作为活性成分占总重量比 65% 以上，其余部分为占总重量比 0.5 ～ 40%，或更好为 1 ～ 20%，或最好为 1 ～ 10% 的药学可接受的载体、稀释液或溶液或盐溶液。

[0159] 如上所述的结构式（I）的化合物可对哺乳动物临床使用，包括人和动物，可以通过口、鼻、皮肤、肺、或者胃肠道等的给药途径，更优选为口服。日剂量优选为 0.01 ～ 200mg/kg 体重，一次性服用，或 0.01 ～ 100mg/kg 体重分次服用。不管用何种服用方法，个人的最佳剂量应依据具体的治疗而定。通常情况下是从小剂量开始，逐渐增加剂量一直到找到最适合的剂量。

[0160] 式（I）化合物通过抑制 DPPIV 的活性，间接地提高体内的 GLP-1 的含量，从而引起体内的一系列的生理作用，起到治疗 2 型糖尿病的目的作用。

附图说明

[0161] 图 1 ～图 6 为根据本发明的实施例中单次给药后 ICR 小鼠血浆中 DPP IV 活性。

[0162] 图 7 ～图 10 为根据本发明的实施例中单次给药后口服葡萄糖耐量曲线及曲线下面积。

[0163] 图 11 ～图 12 为根据本发明的实施例中多剂量单次给药 DC291009 后口服葡萄糖耐量曲线及曲线下面积。

[0164] 图 13 为根据本发明的实施例中大鼠灌胃和静脉注射给药 DC291407 后代谢物 M1 的血浆浓度 - 时间曲线，其中 A 为大鼠灌胃 20mg/kg DC291407 后代谢物 M1 的血浆浓度 - 时间曲线，B 为静脉注射 10mg/kg DC291407 后代谢物 M1 的血浆浓度 - 时间曲线。

具体实施方式

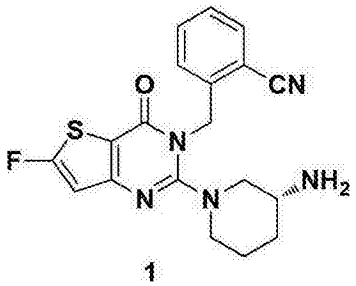
[0165] 在以下的实施例中将进一步举例说明本发明。这些实施例仅用于说明本发明，但不以任何方式限制本发明。实施例中的所有参数以及其余的说明，除另有说明外，都是以质量为说明依据的。

[0166] 样品的分析数据由以下仪器测定：核磁共振由 GEMINI-300 型、Bruker AMX-400 型和 INVOA-600 型核磁共振仪测定，TMS（四甲基硅烷）为内标，化学位移单位为 ppm，耦合常数单位为 Hz；质谱由 Finnigan MAT-711 型，MAT-95 和 LCQ-DECA 型质谱仪以及 IonSpec4.7 Tesla 质谱仪测定。

[0167] 柱层析用硅胶 200-300 目（青岛海洋化工厂生产）；TLC 硅胶板为烟台化工厂生产的 HSGF-254 型薄层层析预制板；石油醚沸程为 60-90° C；采用紫外灯，碘缸显色。除另有说明外，以下实施例中所用常规试剂、药品均购自国药集团。实验中所用试剂及溶剂均按反应具体情况处理。

[0168] 实施例 1：化合物 1 的合成

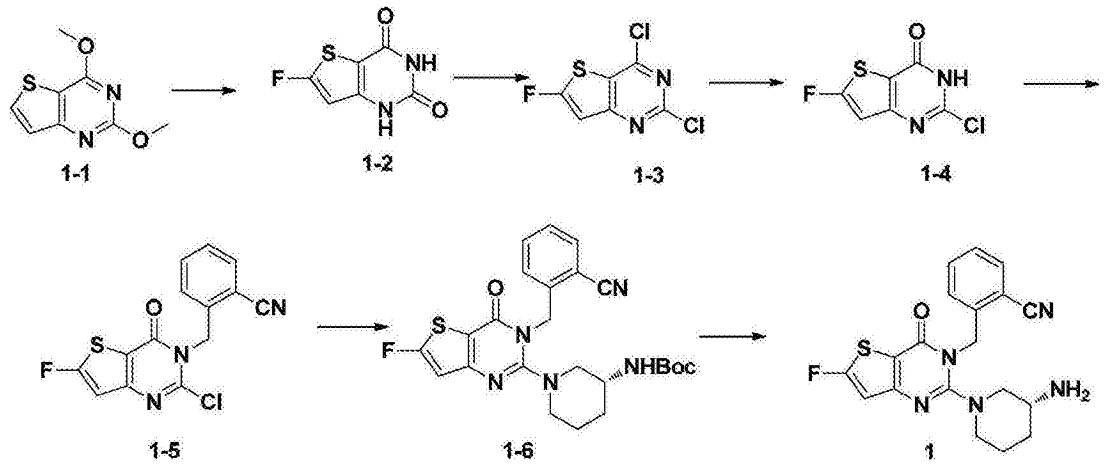
[0169]



1

[0170] 合成路线：

[0171]



[0172] 合成化合物 1-2：

[0173] 将化合物 1-1(2g,10.2mmol) 溶于 50ml THF 中，氮气保护下于 -78℃下搅拌 15 分钟后，滴加入 6.1ml 2.5M(15.3mmol) 的正丁基锂的正己烷溶液，保持 -78℃搅拌 1 小时后，滴加入 NFSI(N- 氟代双苯磺酰胺)，6.42g,20.4mmol) 的 THF(10ml) 溶液，-78℃下搅拌 15 分钟后转室温搅拌 30 分钟，加入 50ml 饱和氯化铵溶液，乙酸乙酯萃取，柱层析分离得白色固体 1.56g。

[0174] 将白色固体溶于冰醋酸 40ml 中，加入 NaI（4.3g,29mmol）80℃下反应 2 小时，将反应液倒入冰水中，搅拌 30 分钟，析出大量固体，抽滤，水洗，干燥得产物 1-2(1.34g)，收率 71%，MS：187.0[M+H]+。

[0175] 合成化合物 1-3：

[0176] 将化合物 1-2（1.34g,7.2mmol）溶于 20ml 三氯氧磷中，回流过夜，将反应液倒入 200ml 冰水混合物中，搅拌 30min，析出大量固体，抽滤，水洗，干燥得产物 1-3(1.12g)，收率 69.7%，MS：224.9[M+H]+。

[0177] 合成化合物 1-4：

[0178] 将化合物 1-3（1.12g,5.0mmol)溶于 20mlTHF 中，加入 25ml 1M 的氢氧化钠溶液，氮气保护下搅拌过夜，蒸去 THF，加入 1M 的盐酸溶液调节 pH 值至 7，析出大量固体，抽滤，水洗，干燥得产物 1-4（0.97g)，收率 95%，MS：206.9$[M+H]^+$。

[0179] 合成化合物 1-5：

[0180] 将化合物 1-4(0.97g,4.75mmol)溶于 DME 和 DMF 的混合溶剂中 40ml(体积比 2：1)，0℃下加入 60% 的 NaH(0.247g,6.18mmol)，搅拌 30 分钟后，加入 1g 无水溴化锂，转室温搅拌 15 分钟，然后加入 2- 氰基溴苄 1g，于 70℃反应过夜，加入 100ml 水，析出大量固体，抽

滤，水洗，干燥得产物 1-5（1.37g），收率 90%，MS :322.0[M+H]$^+$。

[0181] 合成化合物 1-6 ：

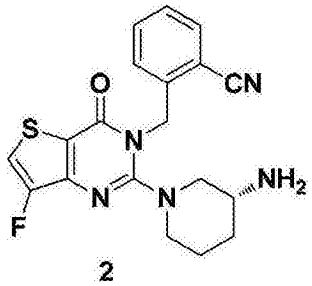
[0182] 将化合物 1-5（1.37g，4.3mmol）溶于 1，4- 二氧六环中，加入 (R)-3Boc 氨基哌啶（0.946g，4.73mmol），加入 1.5ml DIPEA（N，N- 二异丙基乙胺），120℃下搅拌 1 小时，乙酸乙酯萃取，旋干溶剂，柱层析分离，得 1-6（1.87g），收率 90%，MS :484.0[M+H]$^+$。

[0183] 合成化合物 1 ：

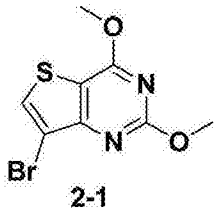
[0184] 将化合物 1-6（1.87g，3.87mmol）溶于 DCM 40ml 中，加入 15ml TFA，室温搅拌 4 小时，旋干溶剂，残渣溶于 50ml 乙酸乙酯中，碳酸钾饱和溶液洗，氯化钠饱和溶液洗，旋干溶剂，柱层析分离（DCM ： CH_3OH=5 ： 1）得化合物 1（1.32g），收率 90%，MS :384.1[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz，$CDCl_3$) ：δ 1.25(1H，m)，1.67(1H，m)，1.76(1H，m)，1.96(1H，m)，2.67(1H，m)，2.88(2H，m)，3.21(1H，m)，3.39(1H，m)，5.52(2H，s)，7.03(1H，d，J=8)，7.20(1H，d，J=8.2)，7.31(1H，t，J=8)，7.46(1H，t，J=8)，7.62(1H，d，J=7.2)。

[0185] 实施例 2：化合物 2 的合成

[0186]



2

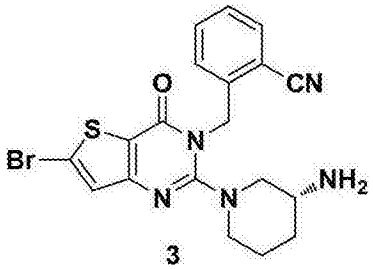


2-1

[0187] 将化合物 2-1 替换实施例 1 中的 1-1，合成方法参考实施例 1，合成得到化合物 2，MS :384.1[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz，$CDCl_3$) ：δ 1.25(1H，m)，1.67(1H，m)，1.76(1H，m)，1.96(1H，m)，2.67(1H，m)，2.88(2H，m)，3.21(1H，m)，3.39(1H，m)，5.52(2H，s)，7.03(1H，d，J=8)，7.31(1H，t，J=8)，7.46(1H，t，J=8)，7.62(1H，d，J=7.2)，7.75(1H，d，J=8.2)。

[0188] 实施例 3：化合物 3 的合成

[0189]

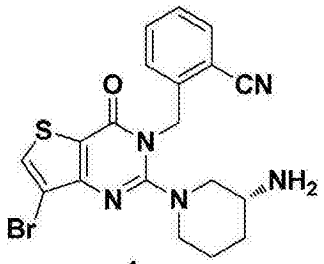


3

[0190] 将 NBS（N- 溴代琥珀酰亚胺）替换实施例 11-2 合成中所用的 NFSI，其余参考实施例 1 的合成方法，合成得到化合物 3，MS :446.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz，$CDCl_3$) ：δ 1.25(1H，m)，1.67(1H，m)，1.76(1H，m)，1.96(1H，m)，2.67(1H，m)，2.88(2H，m)，3.21(1H，m)，3.39(1H，m)，5.52(2H，s)，7.03(1H，d，J=8)，7.14(1H，s)，7.31(1H，t，J=8)，7.46(1H，t，J=8)，7.62(1H，d，J=7.2)。

[0191] 实施例 4：化合物 4 的合成

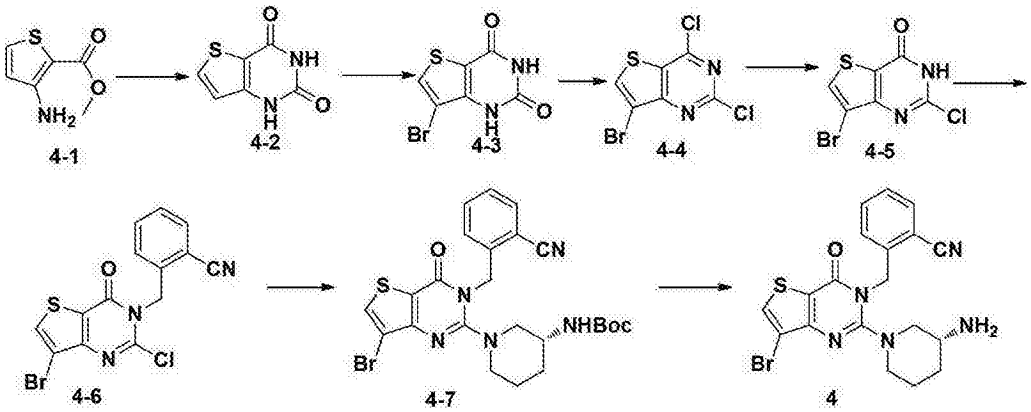
[0192]



4

[0193] 合成路线：

[0194]



[0195] 4-2 的合成：

[0196] 将 4-1（4g）和脲（10g）置于 100ml 茄形瓶中，混合均匀后，加热至 180℃反应 4 小时，加入 100ml 水，析出大量固体，抽滤，水洗，干燥得产物 4-2（3.5g），收率 81.7%，MS：169.0[M+H]$^+$。

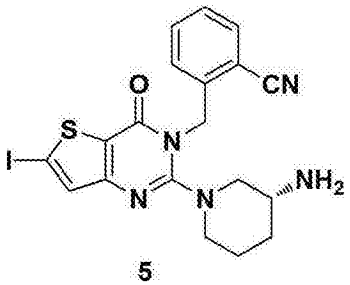
[0197] 4-3 的合成：

[0198] 将 3.5g4-2 溶于 60ml 冰醋酸中，加入溴素 6.66g，回流 24 小时，将反应液倒入冰水中，析出大量固体，抽滤，水洗，干燥得产物 4-3（4.1g），收率 80%，MS：248.9[M+H]$^+$。

[0199] 4-4 至化合物 4 的合成参考实施例 1 的合成方法，合成得到化合物 4，MS：446.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz，$CDCl_3$)：δ 1.25(1H，m)，1.67(1H，m)，1.76(1H，m)，1.96(1H，m)，2.67(1H，m)，2.88(2H，m)，3.21(1H，m)，3.39(1H，m)，5.52(2H，s)，7.03(1H，d，J=8)，7.31(1H，t，J=8)，7.46(1H，t，J=8)，7.62(1H，d，J=7.2)，7.68(1H，s)。

[0200] 实施例 5：化合物 5 的合成

[0201]



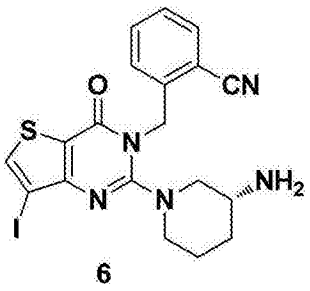
5

[0202] 将碘替换实施例 1 的 1-2 合成中所用的 NFSI，其余参考实施例 1 的合成方法，合成得到化合物 5，MS：492.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz，$CDCl_3$)：δ 1.25(1H，m)，1.67(1H，m)，1.76(1H，m)，1.96(1H，m)，2.67(1H，m)，2.88(2H，m)，3.21(1H，m)，3.39(1H，m)，5.52(2H，s)，

7.03(1H, d, J=8), 7.16(1H, s), 7.31(1H, t, J=8), 7.46(1H, t, J=8), 7.62(1H, d, J=7.2)。

[0203] 实施例 6: 化合物 6 的合成

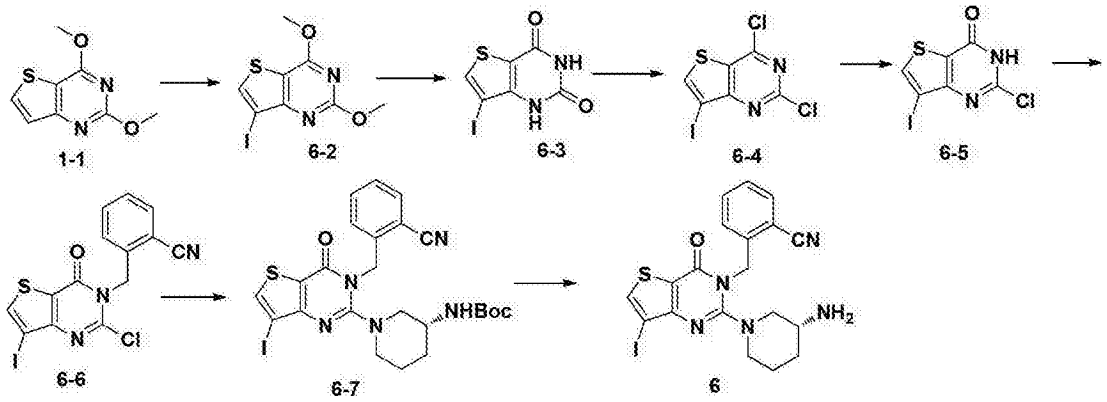
[0204]



6

[0205] 合成路线：

[0206]



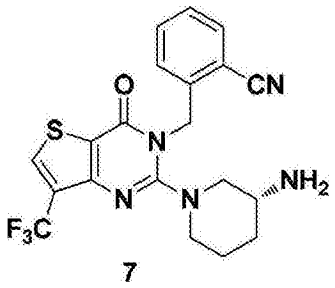
[0207] 6-2 的合成：

[0208] 将 1-1(2g, 10.2mmol) 溶于 100mlCCl_4中，加入双（三氟乙酰氧基）碘苯 (5.2g, 12.2mmol)，碘 (5.7g, 22.4mmol)，室温搅拌过夜，旋干溶剂，柱层析分离得 7-2(1.2g)，收率 36.7%, MS:322.9$[M+H]^+$。

[0209] 6-3 至 6 的合成参考实施例 1，合成得到化合物 6，MS：492.0$[M+H^+]$。^{1}H-NMR(400Hz, $CDCl_3$)：δ 1.25(1H, m), 1.67(1H, m), 1.76(1H, m), 1.96(1H, m), 2.67(1H, m), 2.88(2H, m), 3.21(1H, m), 3.39(1H, m), 5.52(2H, s), 7.03(1H, d, J=8), 7.31(1H, t, J=8), 7.46(1H, t, J=8), 7.62(1H, d, J=7.2), 7.69(1H, s)。

[0210] 实施例 7: 化合物 7 的合成

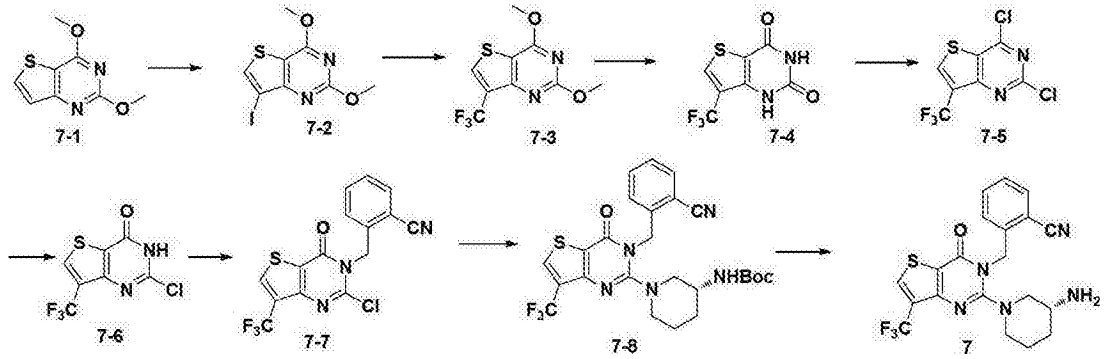
[0211]



7

[0212] 合成路线：

[0213]



[0214] 7-2 的合成

[0215] 将 7-1(2g,10.2mmol) 溶于 100mlCCl_4中，加入双（三氟乙酰氧基）碘］苯(5.2g,12.2mmol)，碘 (5.7g,22.4mmol)，室温搅拌过夜，旋干溶剂，柱层析分离得 7-2(1.2g)，收率 36.7%,MS:322.9$[M+H]^+$。

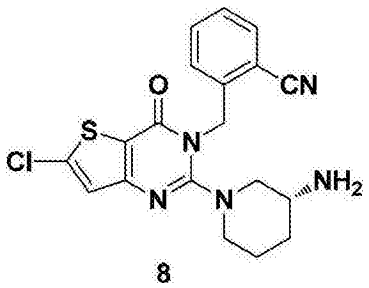
[0216] 7-3 的合成：

[0217] 将 7-2(1.2g,3.72mmol) 溶于 NMP 和 DMF 的混合溶剂中 (25ml,1:1)，加入 10%CuI,10% 邻菲罗啉,KF(0.42g,0.745mmol)，于 60℃下反应 24 小时，萃取，柱层析分离得到 7-3(0.68g)，收率 69%,MS:265.0$[M+H]^+$。

[0218] 7-4 至化合物 7 的合成参考实施例 1 的合成方法，合成得到化合物 7，MS：434.1$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400Hz，$CDCl_3$)：δ 1.25(1H，m)，1.67(1H，m)，1.76(1H，m)，1.96(1H，m)，2.67(1H，m)，2.88(2H，m)，3.21(1H，m)，3.39(1H，m)，5.52(2H，s)，7.03(1H，d，J=8)，7.31(1H，t，J=8)，7.46(1H，t，J=8)，7.62(1H，d，J=7.2)，7.76(1H，s)。

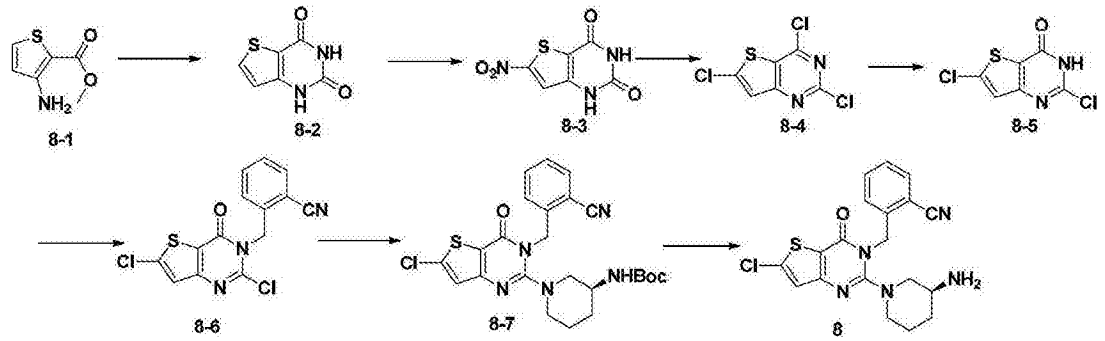
[0219] 实施例 8：化合物 8 的合成

[0220]



[0221] 合成路线：

[0222]



[0223] 8-2 的合成：

[0224] 8-2 的合成参考化合物 4-2 的合成。

[0225] 8-3 的合成：

[0226] 将 8-2(10g,59.5mmol) 加入至 30ml 0℃的硫酸硝酸混合液中 (1:1)，保持 0℃反应 30 分钟后，转室温搅拌 2 小时，将反应液倒入冰水中，，搅拌 30 分钟，析出大量固体，抽滤，水洗，干燥得产物 8-3(6.8g)，收率 53.6%，MS:213.9$[M+H]^+$。

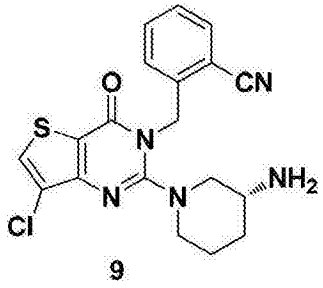
[0227] 8-4 的合成：

[0228] 将 8-3(6.8g,31.9mmol) 溶于 40ml 苯磷酰氯中，180℃下反应 4 小时，反应液倒入冰水中，，搅拌 30 分钟，析出大量固体，抽滤，柱层析分离得 8-4(3g)，收率 39.3%，MS:238.9$[M+H]^+$。

[0229] 8-5 至化合物 8 的合成参考实施例 1 的合成方法，合成得到化合物 8，MS：400.0$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400Hz，$CDCl_3$)：δ 1.25(1H，m)，1.67(1H，m)，1.76(1H，m)，1.96(1H，m)，2.67(1H，m)，2.88(2H，m)，3.21(1H，m)，3.39(1H，m)，5.52(2H，s)，7.03(1H，d，J=8)，7.15(1H，s)，7.31(1H，t，J=8)，7.46(1H，t，J=8)，7.62(1H，d，J=7.2)。

[0230] 实施例 9：化合物 9 的合成

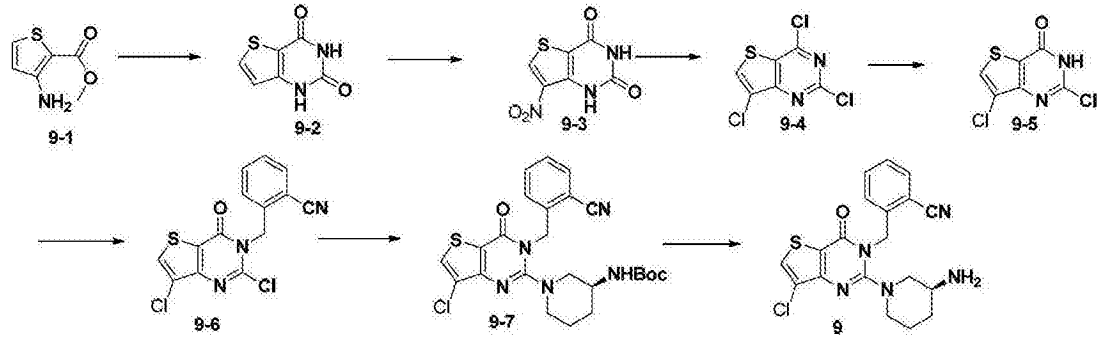
[0231]



9

[0232] 合成路线：

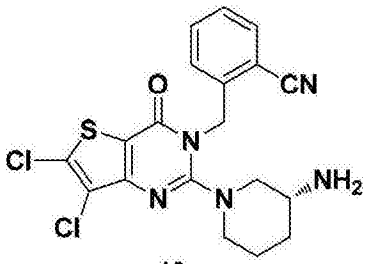
[0233]



[0234] 化合物 9 的合成参考化合物 8 的合成，合成得到化合物 9，MS：400.0$[M+H]^+$。^{1}H-NMR(400Hz，$CDCl_3$)：δ 1.25(1H，m)，1.67(1H，m)，1.76(1H，m)，1.96(1H，m)，2.67(1H，m)，2.88(2H，m)，3.21(1H，m)，3.39(1H，m)，5.52(2H，s)，7.03(1H，d，J=8)，7.31(1H，t，J=8)，7.46(1H，t，J=8)，7.62(1H，d，J=7.2)，7.68(1H，s)。

[0235] 实施例 10 化合物 10 的合成：

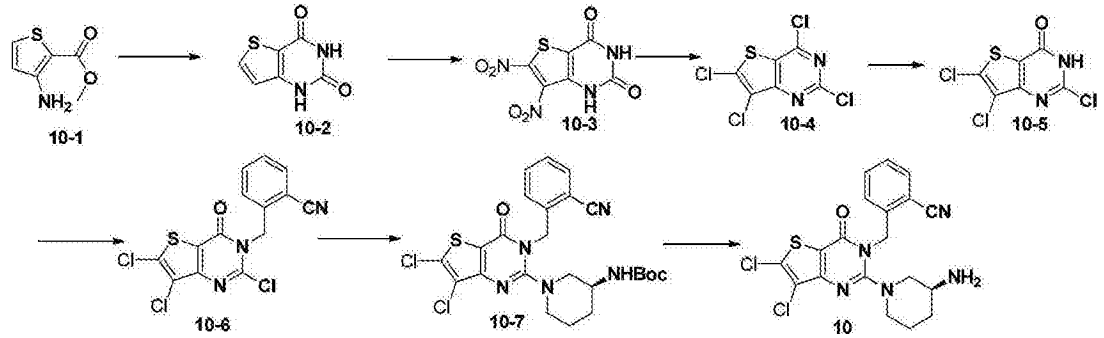
[0236]



10

[0237] 合成路线：

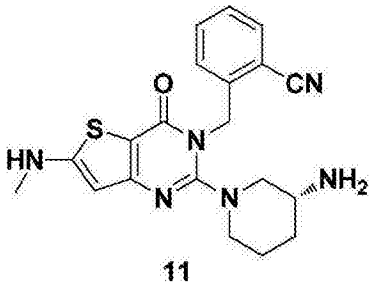
[0238]



[0239] 化合物 10 的合成参考化合物 8 的合成，合成得到化合物 10，MS：434.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz，$CDCl_3$)：δ 1.25(1H，m)，1.67(1H，m)，1.76(1H，m)，1.96(1H，m)，2.67(1H，m)，2.88(2H，m)，3.21(1H，m)，3.39(1H，m)，5.52(2H，s)，7.03(1H，d，J=8)，7.31(1H，t，J=8)，7.46(1H，t，J=8)，7.62(1H，d，J=7.2)。

[0240] 实施例 11：化合物 11 的合成

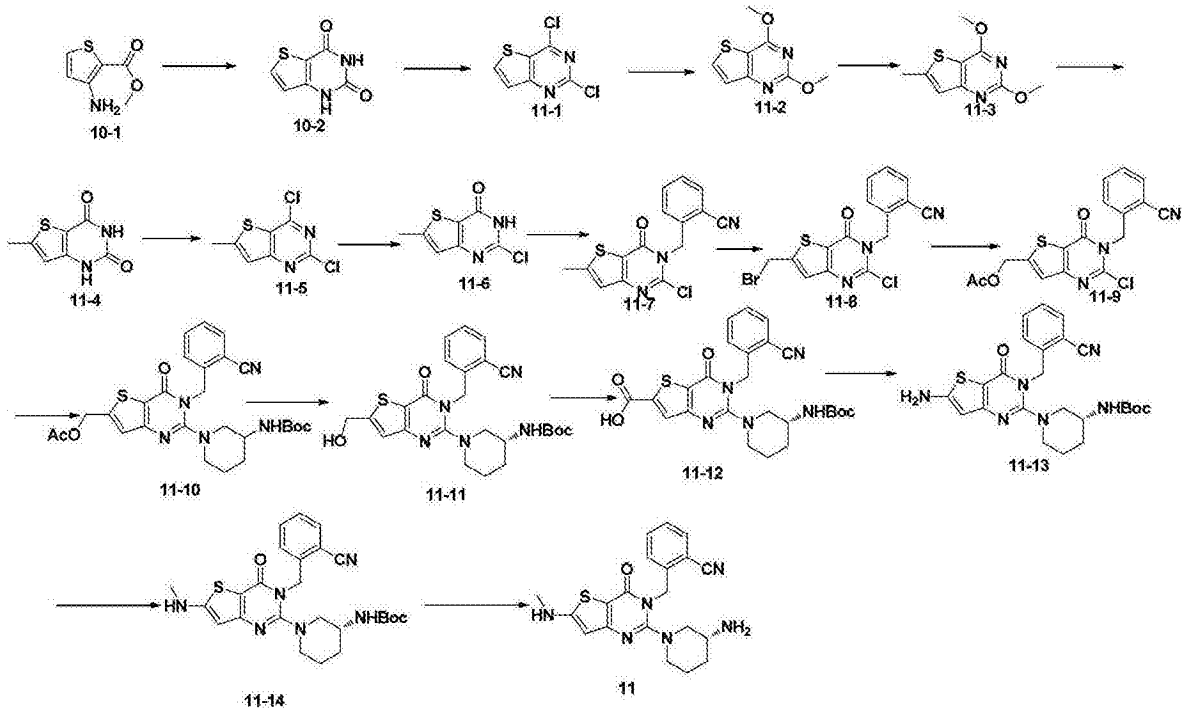
[0241]



11

[0242] 合成路线：

[0243]



[0244] 化合物 11-2 的合成：

[0245] 将 11-1(1g,4.9mmol) 溶于无水甲醇 30 中，加入 4 当量的 NaOMe，回流 2 小时，反应完后加入 30ml 水，析出大量固体，抽滤得 11-2(0.95g)，收率 99%,MS :197.1[M+H]$^+$。

[0246] 将碘甲烷替换 NFSI 参考化合物 1-2 的合成得到化合物 11-3。

[0247] 化合物 11-7 的合成参考化合物 1-5 的合成。

[0248] 化合物 11-8 的合成：

[0249] 将化合物 11-7(500mg,1.6mmol) 溶于 20ml 四氯化碳中，加入 1.5 当量的 NBS(N-溴代琥珀酰亚胺)，催化量的过氧化苯甲酰，回流过夜，反应完后，二氯甲烷萃取，水洗，柱层析分离得 11-8(250mg)，收率 40%,MS :393.9[M+H]$^+$。

[0250] 化合物 11-9 的合成：

[0251] 将上述化合物 11-8 溶于乙腈中，加入 2eq 的醋酸钠，催化量的十八冠醚，回流 5 小时，乙酸乙酯萃取，水洗，柱层析分离，得白色固体（化合物 11-9，170mg)，收率 72%,MS : 374.1[M+H]$^+$。

[0252] 化合物 11-10 的合成：

[0253] 参考化合物 1-6 的合成。

[0254] 化合物 11-11 的合成：

[0255] 将化合物 11-10(200mg,0.372mmol) 溶于甲醇中，加入 2 当量的 10% 氢氧化钠水溶液，搅拌 10 分钟，乙酸乙酯萃取，蒸干得泡沫状固体 11-11(180mg)，收率 98%，MS : 496.2[M+H]$^+$。

[0256] 化合物 11-12 的合成：

[0257] 将 11-11(180mg) 溶于 20ml 丙酮中，冰浴下滴加 2.7M 的琼斯试剂 2.5 当量，加完后室温搅拌 1 小时，乙酸乙酯萃取，水洗，蒸干得泡沫状固体（化合物 11-12，166mg)，收率 90%,MS :510.2[M+H]$^+$。

[0258] 化合物 11-13 的合成：

[0259] 将化合物 11-12(166mg) 溶于 20 甲苯中，加入 1.5 当量的叠氮磷酸二苯酯，回流 1 小时，加入 5ml 水，继续回流 1 小时，乙酸乙酯萃取，柱层析分离得到化合物 11-13(109mg)，收率 70%，MS :481.2[M+H]$^+$。

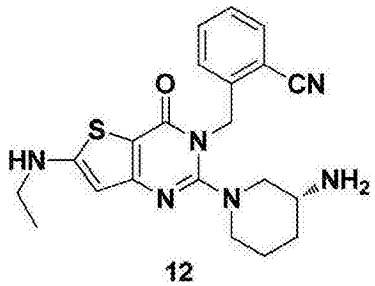
[0260] 化合物 11-14 的合成：

[0261] 将化合物 11-13(109mg) 溶于 5ml DMF 中，加入 1.5 当量碘甲烷，2 当量的碳酸铯，室温搅拌过夜，乙酸乙酯萃取，水洗，蒸干得化合物 11-14(96mg)，收率 85%，MS：495.2[M+H]$^+$。

[0262] 化合物 11 的合成参考化合物 1 的合成，合成得到化合物 11，MS :395.1[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz，$CDCl_3$) ：δ 1.25(1H,m)，1.67(1H,m)，1.76(1H,m)，1.96(1H,m)，2.67(1H,m)，2.73(3H,s)，2.88(2H,m)，3.21(1H,m)，3.39(1H,m)，5.52(2H,s)，6.50(1H,s)，7.03(1H,d，J=8)，7.31(1H,t，J=8)，7.46(1H,t，J=8)，7.62(1H,d，J=7.2)。

[0263] 实施例 12：化合物 12 的合成

[0264]

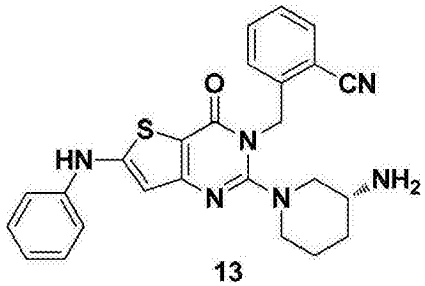


12

[0265] 将碘乙烷替换碘甲烷，参考化合物 11 的合成，合成得到化合物 12，MS：409.1[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz，$CDCl_3$) ：δ 1.14(3H,t)，1.25(1H,m)，1.67(1H,m)，1.76(1H,m)，1.96(1H,m)，2.67(1H,m)，2.75(2H,m)，2.88(2H,m)，3.21(1H,m)，3.39(1H,m)，5.52(2H,s)，6.50(1H,s)，7.03(1H,d，J=8)，7.31(1H,t，J=8)，7.46(1H,t，J=8)，7.62(1H,d，J=7.2)。

[0266] 实施例 13：化合物 13 的合成

[0267]

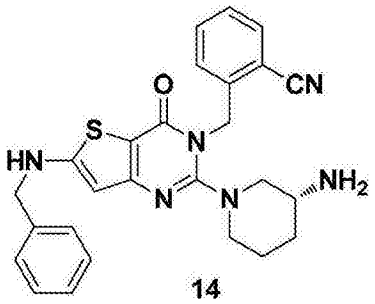


13

[0268] 将碘苯替换碘甲烷，同时反应液中加入催化量 $Pd_2(dba)_3$（三（二亚苄基丙酮）二钯）、Xantphos(4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽）和 2 当量 $CsCO_3$，参考化合物 11 的合成，合成得到化合物 13，MS :457.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz，$CDCl_3$) ：δ 1.25(1H,m)，1.67(1H,m)，1.76(1H,m)，1.96(1H,m)，2.67(1H,m)，2.88(2H,m)，3.21(1H,m)，3.39(1H,m)，5.52(2H,s)，6.60(1H,s)，7.03(9H,m)。

[0269] 实施例 14：化合物 14 的合成

[0270]

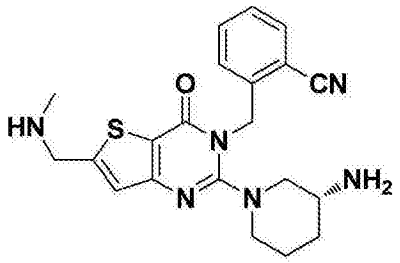


14

[0271] 将溴苄替换碘甲烷,参考化合物11的合成,合成得到化合物14,MS:470.1[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz,$CDCl_3$):δ 1.25(1H,m),1.67(1H,m),1.76(1H,m),1.96(1H,m),2.67(1H,m),2.88(2H,m),3.21(1H,m),3.39(1H,m),4.98(2H,s),5.52(2H,s),6.60(1H,s),7.03(9H,m)。

[0272] 实施例15:化合物15的合成

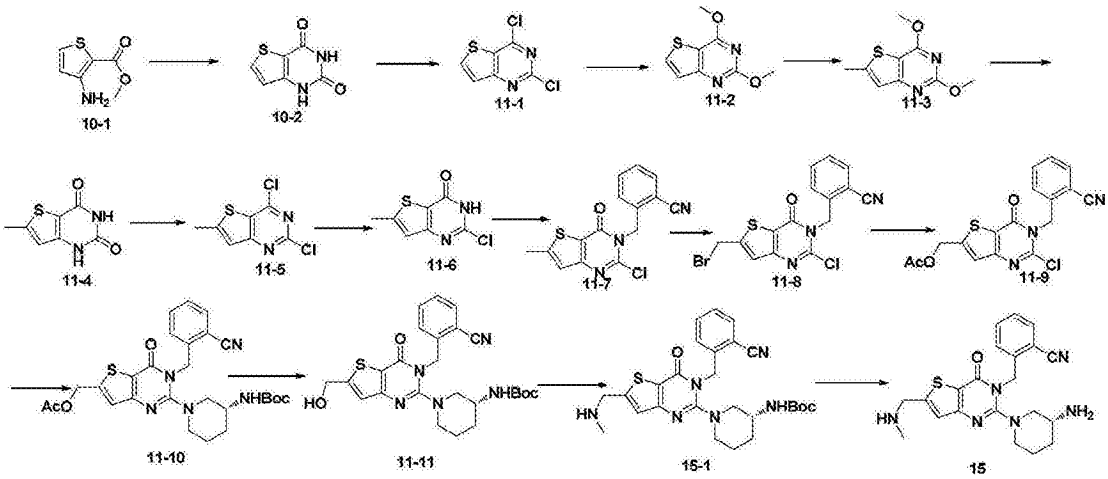
[0273]



15

[0274] 合成路线:

[0275]



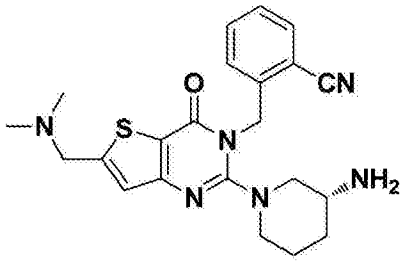
[0276] 化合物15-1的合成:

[0277] 将化合物11-11(200mg)溶于四氢呋喃中,加入1.1当量的甲磺酰氯,1.2当量的三乙胺,室温搅拌30分钟后,加入2M甲胺的四氢呋喃溶液,室温搅拌4小时,乙酸乙酯萃取,水洗,柱层析分离得15-1(164mg),收率80%,MS:509.2[M+H]$^+$。

[0278] 15的合成参考实施例1中化合物1的合成,合成得到化合物15,MS:409.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz,$CDCl_3$):δ 1.25(1H,m),1.67(1H,m),1.76(1H,m),1.96(1H,m),2.67(1H,m),2.78(3H,s),2.88(2H,m),3.21(1H,m),3.39(1H,m),3.52(2H,s),5.52(2H,s),6.50(1H,s),7.03(1H,d,J=8),7.31(1H,t,J=8),7.46(1H,t,J=8),7.62(1H,d,J=7.2)。

[0279] 实施例16:化合物16的合成

[0280]

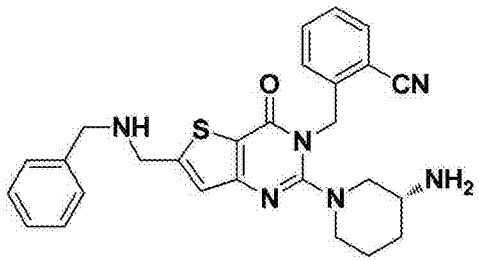


16

[0281] 将二甲胺盐酸盐替换甲胺四氢呋喃溶液，参考化合物 15 的合成方法，合成化合物 16，MS：423.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz，$CDCl_3$)：δ 1.25(1H，m)，1.67(1H，m)，1.76(1H，m)，1.96(1H，m)，2.67(1H，m)，2.78(6H，s)，2.88(2H，m)，3.21(1H，m)，3.39(1H，m)，3.52(2H，s)，5.52(2H，s)，6.50(1H，s)，7.03(1H，d，J=8)，7.31(1H，t，J=8)，7.46(1H，t，J=8)，7.62(1H，d，J=7.2)。

[0282] 实施例 17：化合物 17 的合成

[0283]

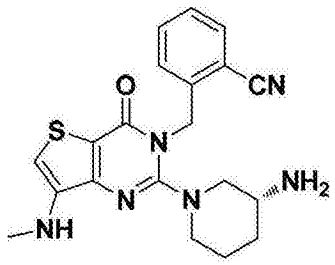


17

[0284] 将苄胺替换甲胺四氢呋喃溶液，参考化合物 15 的合成方法，合成化合物 17，MS：485.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz，$CDCl_3$)：δ 1.25(1H，m)，1.67(1H，m)，1.76(1H，m)，1.96(1H，m)，2.67(1H，m)，2.88(2H，m)，3.21(1H，m)，3.39(1H，m)，3.52(2H，s)，4.98(2H，s)，5.52(2H，s)，6.60(1H，s)，7.03(9H，m)。

[0285] 实施例 18：化合物 18 的合成

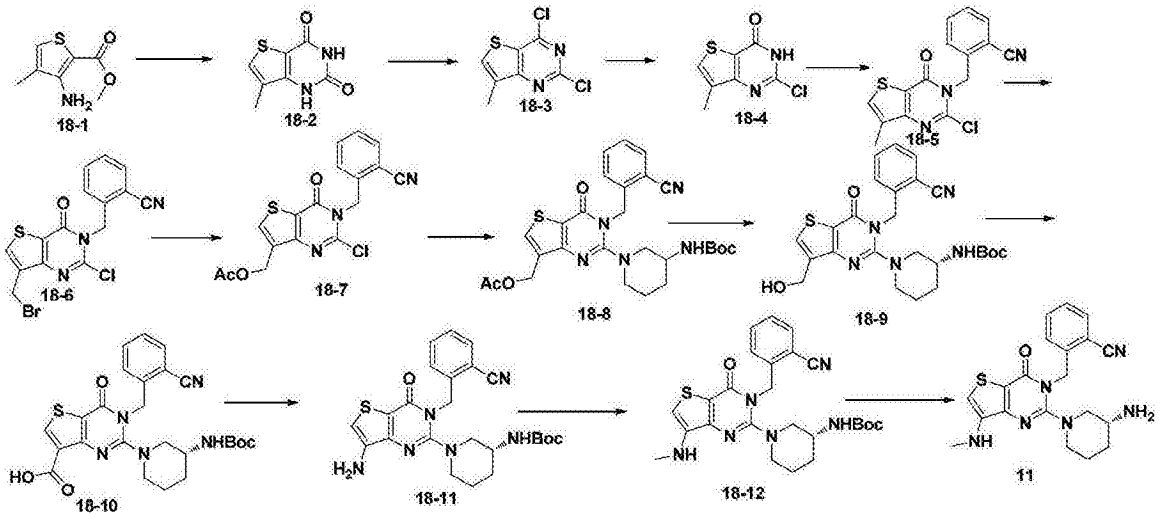
[0286]



18

[0287] 合成路线：

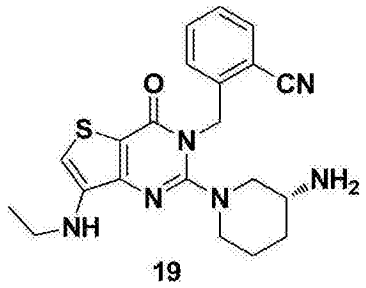
[0288]



[0289] 化合物18的合成参考实施例11的合成方法，合成得到化合物18，MS：395.1[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz,$CDCl_3$)：δ 1.25(1H,m)，1.67(1H,m)，1.76(1H,m)，1.96(1H,m)，2.67(1H,m)，2.73(3H,s)，2.88(2H,m)，3.21(1H,m)，3.39(1H,m)，5.52(2H,s)，7.03(1H,d,J=8)，7.15(1H,s)，7.31(1H,t,J=8)，7.46(1H,t,J=8)，7.62(1H,d,J=7.2)。

[0290] 实施例19：化合物19的合成

[0291]

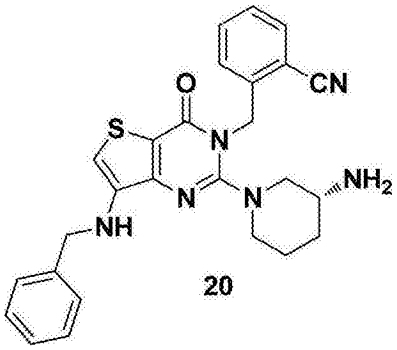


19

[0292] 参考实施例18的合成方法，合成得到化合物19，MS：409.1[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz,$CDCl_3$)：δ 1.14(3H,t)，1.25(1H,m)，1.67(1H,m)，1.76(1H,m)，1.96(1H,m)，2.67(1H,m)，2.70(2H,m)，2.88(2H,m)，3.21(1H,m)，3.39(1H,m)，5.52(2H,s)，7.03(1H,d,J=8)，7.15(1H,s)，7.31(1H,t,J=8)，7.46(1H,t,J=8)，7.62(1H,d,J=7.2)。

[0293] 实施例20：化合物20的合成

[0294]

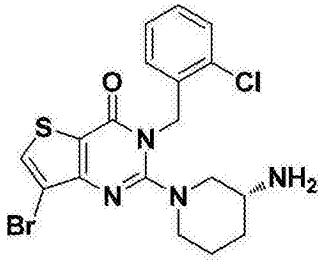


20

[0295] 参考实施例18的合成方法，合成得到化合物20，MS：470.1[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz,$CDCl_3$)：δ 1.25(1H,m)，1.67(1H,m)，1.76(1H,m)，1.96(1H,m)，2.67(1H,m)，2.88(2H,m)，3.21(1H,m)，3.39(1H,m)，4.98(2H,s)，5.52(2H,s)，7.13(10H,m)。

[0296] 实施例 21：化合物 21 的合成

[0297]

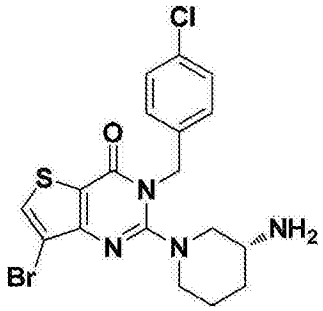


21

[0298] 将邻氯溴苄替换邻氰基溴苄，参考化合物 4 的合成方法，合成得到化合物 21，MS：455.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz，$CDCl_3$)：δ 1.25(1H，m)，1.67(1H，m)，1.76(1H，m)，1.96(1H，m)，2.67(1H，m)，2.88(2H，m)，3.21(1H，m)，3.39(1H，m)，5.52(2H，s)，7.13(1H，d，J=5.6)，7.21(1H，t，J=5.6)，7.36(1H，t，J=5.6)，7.52(1H，d，J=4.8)，7.68(1H，s)。

[0299] 实施例 22：化合物 22 的合成

[0300]

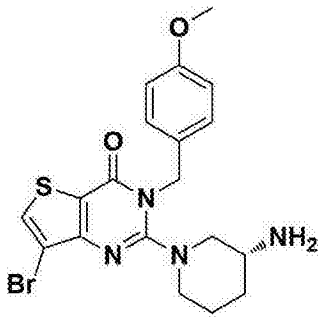


22

[0301] 将对氯溴苄替换邻氰基溴苄，参考化合物 4 的合成方法，合成得到化合物 22，MS：455.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz，$CDCl_3$)：δ 1.25(1H，m)，1.67(1H，m)，1.76(1H，m)，1.96(1H，m)，2.67(1H，m)，2.88(2H，m)，3.21(1H，m)，3.39(1H，m)，5.52(2H，s)，7.3(4H，m)，7.70(1H，s)。

[0302] 实施例 23：化合物 23 的合成

[0303]

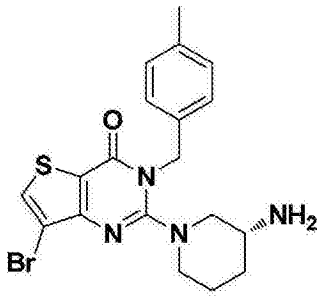


23

[0304] 将对甲氧基溴苄替换邻氰基溴苄，参考化合物 4 的合成方法，合成得到化合物 23，MS：451.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz，$CDCl_3$)：δ 1.25(1H，m)，1.67(1H，m)，1.76(1H，m)，1.96(1H，m)，2.67(1H，m)，2.88(2H，m)，3.21(1H，m)，3.39(1H，m)，3.62(3H，s)，5.52(2H，s)，6.8(2H，d，J=3.6)，7.2(2H，d，J=3.6)，7.70(1H，s)。

[0305] 实施例 24：化合物 24 的合成

[0306]

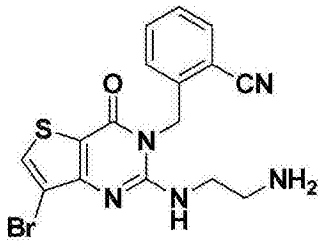


24

[0307] 将对甲基溴苄替换邻氰基溴苄，参考化合物 4 的合成方法，合成得到化合物 24，MS :435.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz,$CDCl_3$) :δ 1.25(1H,m),1.67(1H,m),1.76(1H,m),1.96(1H,m),2.34(3H,s),2.67(1H,m),2.88(2H,m),3.21(1H,m),3.39(1H,m),5.52(2H,s),7.1(4H,m),7.80(1H,s)。

[0308] 实施例 25：化合物 25 的合成

[0309]

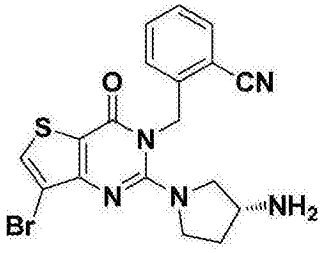


25

[0310] 将 2-Boc 氨基乙胺替换 R-3Boc 氨基哌啶，参考化合物 4 的合成方法，合成得到化合物 25，MS :406.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz,$CDCl_3$) :δ 2.76(2H,t),3.1(2H,t),5.52(2H,s),7.03(1H,d,J=8),7.31(1H,t,J=8),7.46(1H,t,J=8),7.62(1H,d,J=7.2),7.68(1H,s)。

[0311] 实施例 26：化合物 26 的合成

[0312]

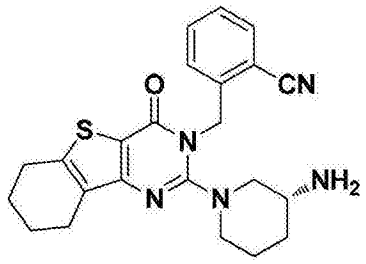


26

[0313] 将 R-3Boc 氨基吡咯烷替换 R-3Boc 氨基哌啶，参考化合物 4 的合成方法，合成得到化合物 26，MS :432.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz,$CDCl_3$) :δ 1.69(1H,m),1.94(1H,m),2.52(1H,m),2.65(1H,m),2.75(2H,m),3.1(1H,m),5.52(2H,s),7.03(1H,d,J=8),7.31(1H,t,J=8),7.46(1H,t,J=8),7.62(1H,d,J=7.2),7.68(1H,s)。

[0314] 实施例 27：化合物 27 的合成

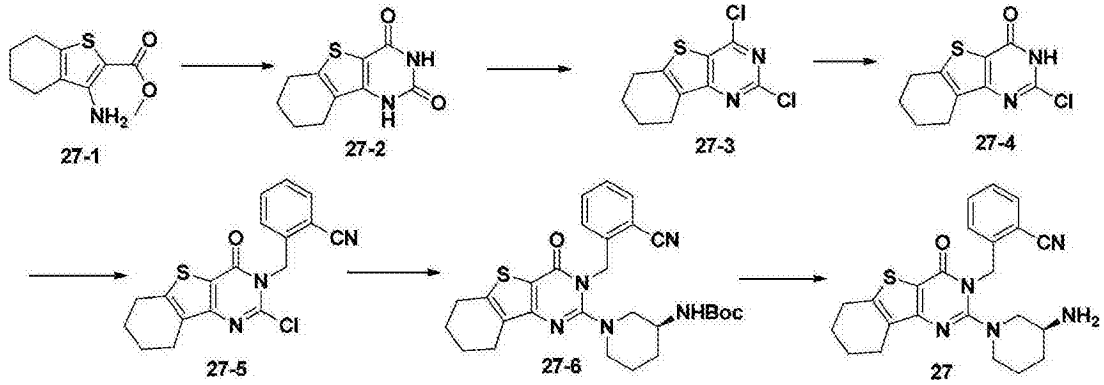
[0315]



27

[0316] 合成路线：

[0317]

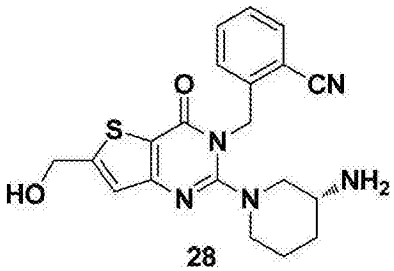


27-1 27-2 27-3 27-4 27-5 27-6 27

[0318] 将 27-1 替换实施例 4 中的 4-1，化合物 27-2、27-3、27-4、27-5、27-6、27 分别参考化合物 4-2、4-4、4-5、4-6、4-7、4 的合成方法，合成得到化合物 27，MS：420.1[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$)：δ 7.69-7.60(m, 2H), 7.52-7.31(m, 2H), 5.56-5.52(m, 1H), 5.44-5.40(m, 1H), 3.35-3.25(m, 3H), 3.02-2.85(m, 5H), 2.74-2.68(m, 3H), 2.21(t, J=7.6Hz, 1H), 2.02-1.97(m, 2H), 1.64-1.58(m, 3H)。

[0319] 实施例 28：化合物 28 的合成

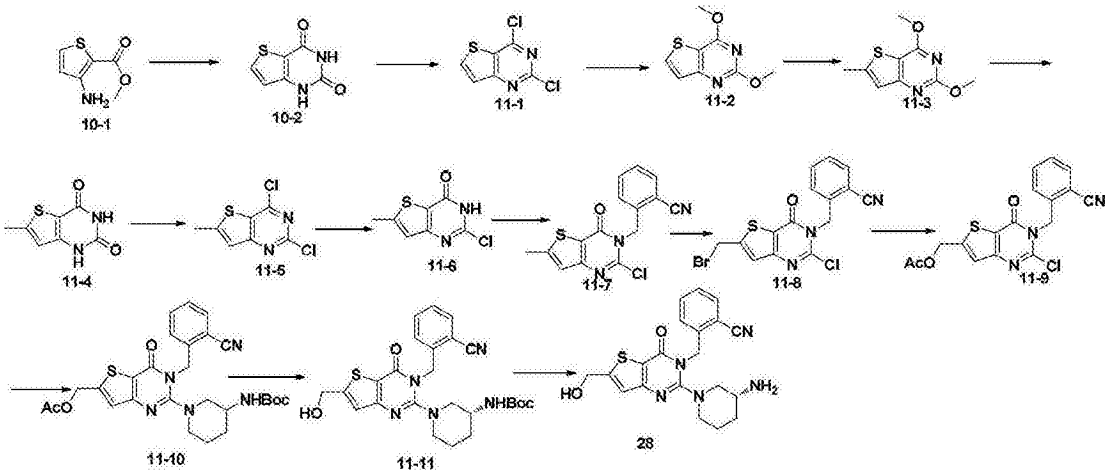
[0320]



28

[0321] 合成路线：

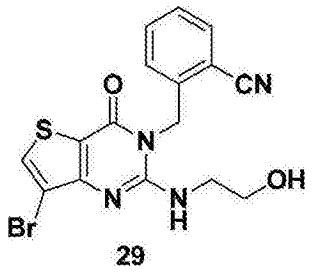
[0322]



[0323] 化合物 28 的合成以 11-11 为原料，参考化合物 1-6 反应得到 1，合成得到化合物 28，MS :396.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz，$CDCl_3$) ：δ 1.25(1H，m)，1.67(1H，m)，1.76(1H，m)，1.96(1H，m)，2.67(1H，m)，2.88(2H，m)，3.21(1H，m)，3.39(1H，m)，3.89(2H，s)，5.52(2H，s)，6.50(1H，s)，7.03(1H，d，J=8)，7.31(1H，t，J=8)，7.46(1H，t，J=8)，7.62(1H，d，J=7.2)。

[0324] 实施例 29：化合物 29 的合成

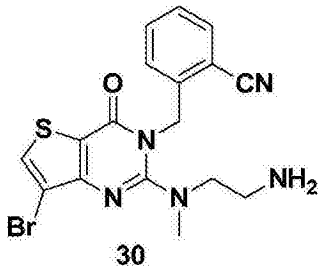
[0325]



[0326] 将 2 氨基乙醇替换 R-3Boc 氨基哌啶，参考化合物 4 的合成方法，合成得到化合物 29，MS :406.9[M+H]$^+$。

[0327] 实施例 30：化合物 30 的合成

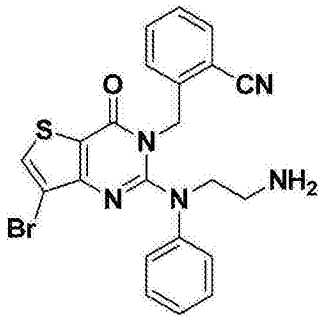
[0328]



[0329] 将 N^1甲基 N^2BOC 乙二胺替换 R-3Boc 氨基哌啶，参考化合物 4 的合成方法，合成得到化合物 30，MS :420.0[M+H]$^+$。

[0330] 实施例 31：化合物 31 的合成

[0331]

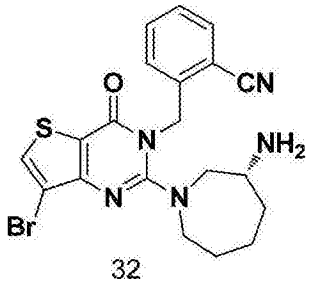


31

[0332] 将叔丁基[(2-苯胺基)乙基]氨甲酸酯替换R-3Boc氨基哌啶,参考化合物4的合成方法,合成得到化合物31,MS:482.0[M+H]$^+$。

[0333] 实施例32:化合物32的合成

[0334]

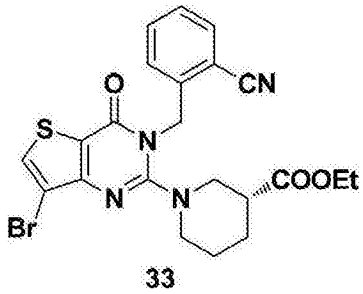


32

[0335] 将R-3-Boc氨基环庚氨替换R-3Boc氨基哌啶,参考化合物4的合成方法,合成得到化合物32,MS:460.0[M+H]$^+$。

[0336] 实施例33:化合物33的合成

[0337]

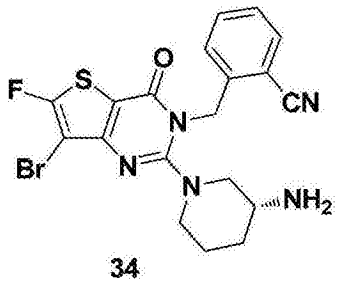


33

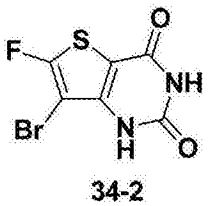
[0338] 将哌啶3-甲酸乙酯替换R-3Boc氨基哌啶,参考化合物4的合成方法,合成得到化合物33,MS:503.0[M+H]$^+$。

[0339] 实施例34:化合物34的合成

[0340]



34



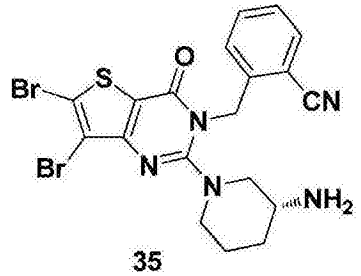
34-2

[0341] 将34-2替换1-2,参考化合物1的合成方法,合成得到化合物34,MS:464.0[M+H]$^+$。

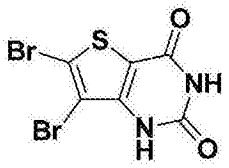
^{1}H-NMR(400Hz, $CDCl_3$) :δ 1.25(1H,m),1.67(1H,m),1.76(1H,m),1.96(1H,m),2.67(1H,m),2.88(2H,m),3.21(1H,m),3.39(1H,m),5.52(2H,s),7.03(1H,d,J=8),7.31(1H,t,J=8),7.46(1H,t,J=8),7.62(1H,d,J=7.2)。

[0342] 实施例 35:化合物 35 的合成

[0343]



35

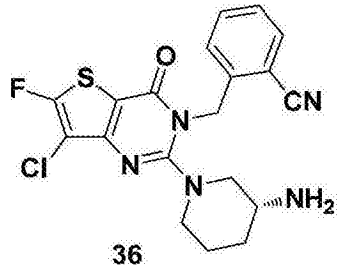


35-2

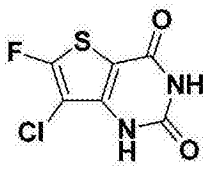
[0344] 将35-2替换1-2,参考化合物1的合成方法,合成得到化合物35,MS :523.9[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz, $CDCl_3$) :δ 1.25(1H,m),1.67(1H,m),1.76(1H,m),1.96(1H,m),2.67(1H,m),2.88(2H,m),3.21(1H,m),3.39(1H,m),5.59(2H,s),7.08(1H,d,J=8),7.36(1H,t,J=8),7.42(1H,t,J=8),7.67(1H,d,J=7.2)。

[0345] 实施例 36:化合物 36 的合成

[0346]



36

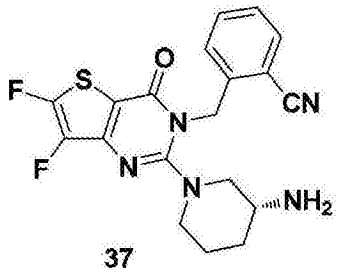


36-2

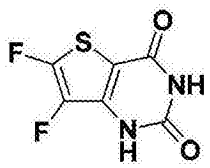
[0347] 将36-2替换1-2,参考化合物1的合成方法,合成得到化合物36,MS :418.0[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz, $CDCl_3$) :δ 1.25(1H,m),1.67(1H,m),1.76(1H,m),1.96(1H,m),2.67(1H,m),2.88(2H,m),3.21(1H,m),3.39(1H,m),5.59(2H,s),7.04(1H,d,J=8),7.33(1H,t,J=8),7.40(1H,t,J=8),7.61(1H,d,J=7.2)。

[0348] 实施例 37:化合物 37 的合成

[0349]



37

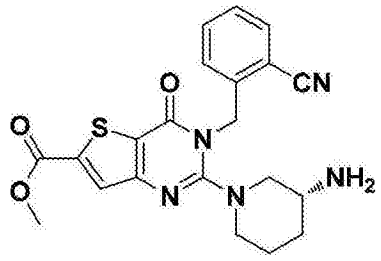


37-2

[0350] 将37-2替换1-2,参考化合物1的合成方法,合成得到化合物37,MS :402.1[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(400Hz, $CDCl_3$) :δ 1.25(1H,m),1.67(1H,m),1.76(1H,m),1.96(1H,m),2.67(1H,m),2.88(2H,m),3.21(1H,m),3.39(1H,m),5.59(2H,s),7.07(1H,d,J=8),7.35(1H,t,J=8),7.42(1H,t,J=8),7.65(1H,d,J=7.2)。

[0351] 实施例 38:化合物 38 的合成

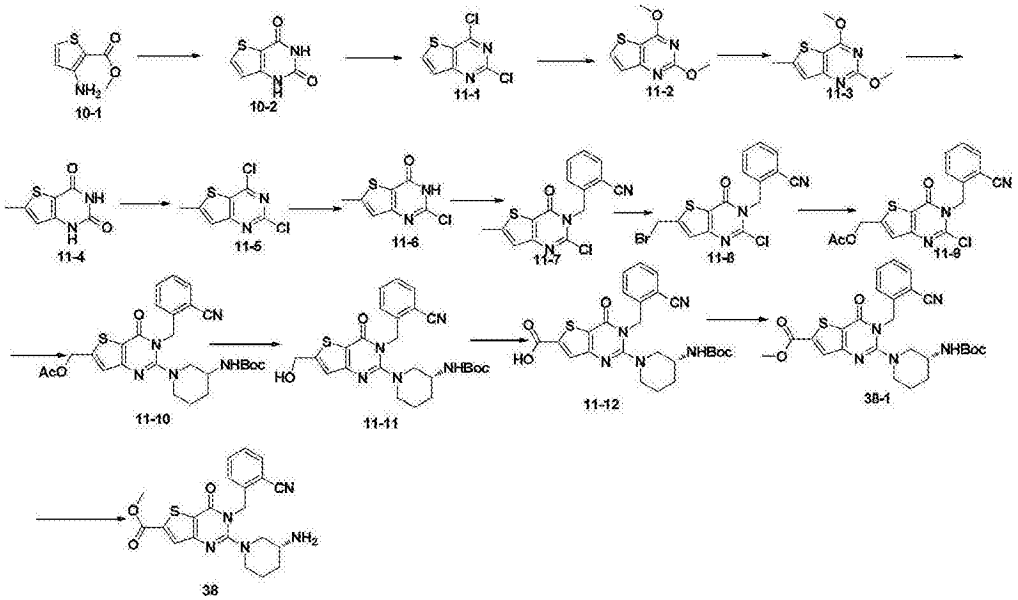
[0352]



38

[0353] 合成路线：

[0354]



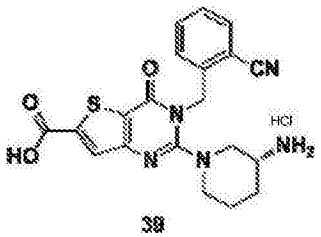
[0355] 38-1 的合成：

[0356] 将化合物 11-12(100mg) 溶于 DMF 中，加入 1.5 当量的碘甲烷，2 当量的碳酸铯，室温搅拌 1 小时，乙酸乙酯萃取，水洗，蒸干得 38-1 粗品 100mg。

[0357] 38 的合成参考化合物 1 的合成方法，合成得到化合物 38，^{1}H-NMR($CDCl_3$-d_3)：δ = 7.761(s,1H),7.610(d,1H),7.493(t,1H),7.320(t,1H),7180(d,1H),5.500(quartet,2H),3.895(s,3H),3.680(d,2H),3.355(m,1H),3.010(m,2H),2.150(m,1H),1.894(m,2H),1.644(m,1H);LC-MS m/z 424.1$[M+H]^+$。

[0358] 实施例 39：化合物 39 的合成

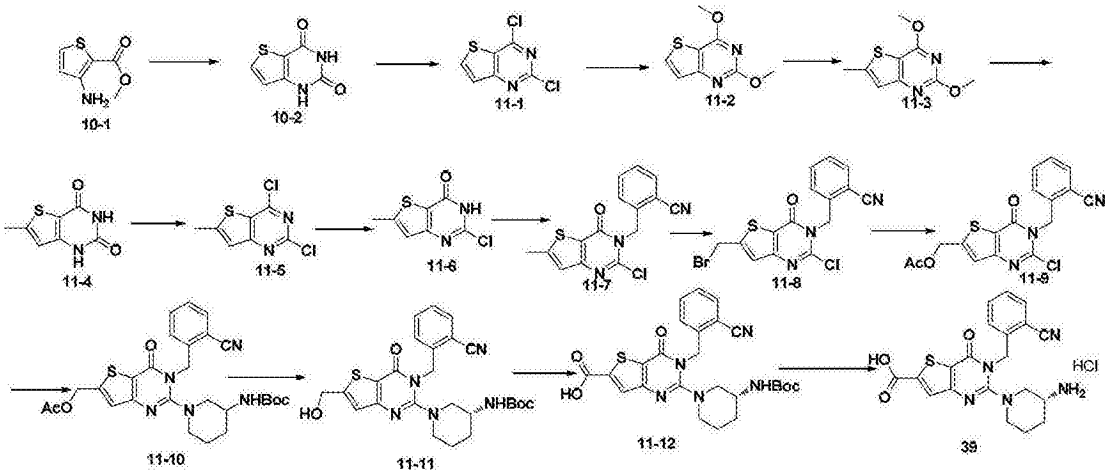
[0359]



39

[0360] 合成路线：

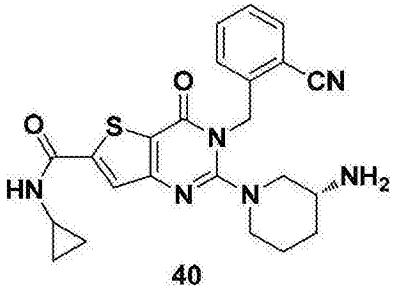
[0361]



[0362] 将化合物 11-12（100mg，0.237mmol）溶于盐酸乙醚 20ml 中，室温搅拌 1 小时，蒸干得化合物 39（70mg），收率 80%，MS：410.1[M+H]$^+$。

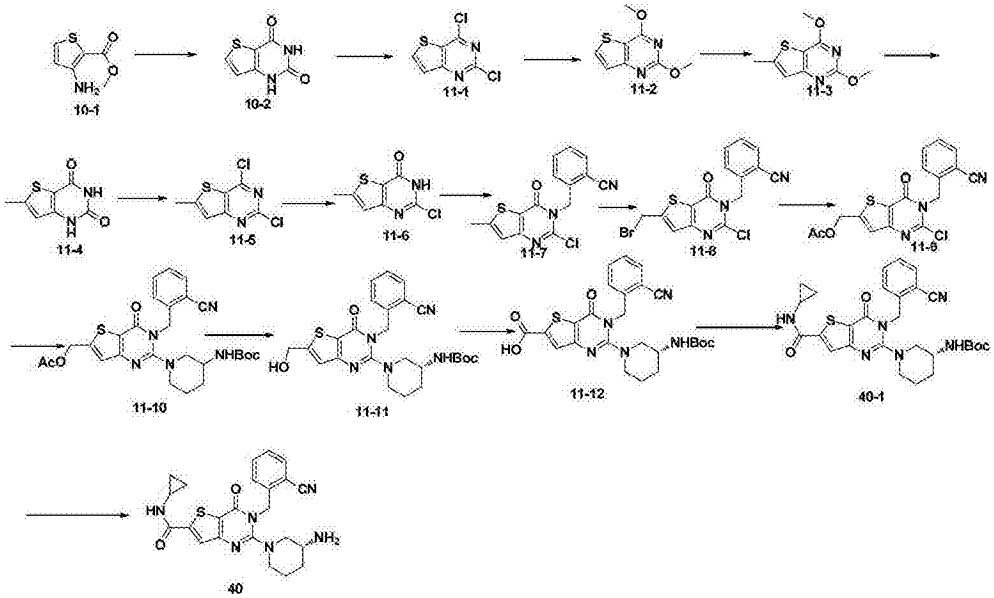
[0363] 实施例 40：化合物 40 的合成

[0364]



[0365] 合成路线：

[0366]



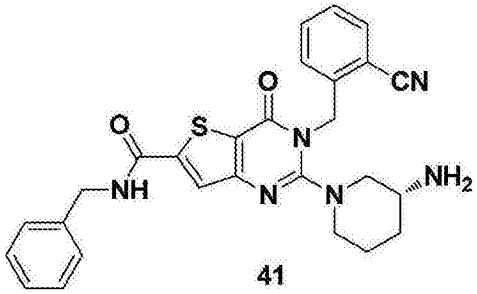
[0367] 将化合物 11-12（100mg）溶于 10ml DCM 中，加入 1.5 当量环丙胺，2 当量 EDCI，3.5 当量 HOBt，催化量 DMAP，室温搅拌过夜，二氯甲烷萃取，柱层析分离得到化合物 40-1（75mg），收率 70%，MS：549.2[M+H]$^+$。

[0368] 化合物 40 的合成参考化合物 1 合成的最后一个步骤，得到化合物 40，MS：

449.2[M+H]$^+$。

[0369] 实施例 41：化合物 41 的合成

[0370]

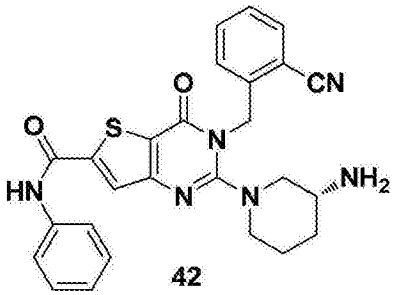


41

[0371] 将苄胺替换化合物 40 合成中的环丙胺，参考化合物 40 的合成，得到化合物 41，MS：499.2[M+H]$^+$。

[0372] 实施例 42：化合物 42 的合成

[0373]

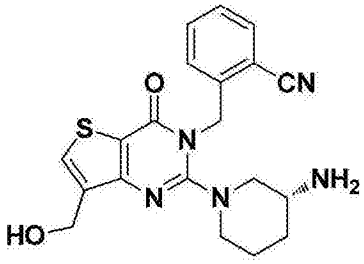


42

[0374] 将苯胺替换化合物 40 合成中的环丙胺，参考化合物 40 的合成，得到化合物 41，MS：485.1[M+H]$^+$。

[0375] 实施例 43：化合物 43 的合成

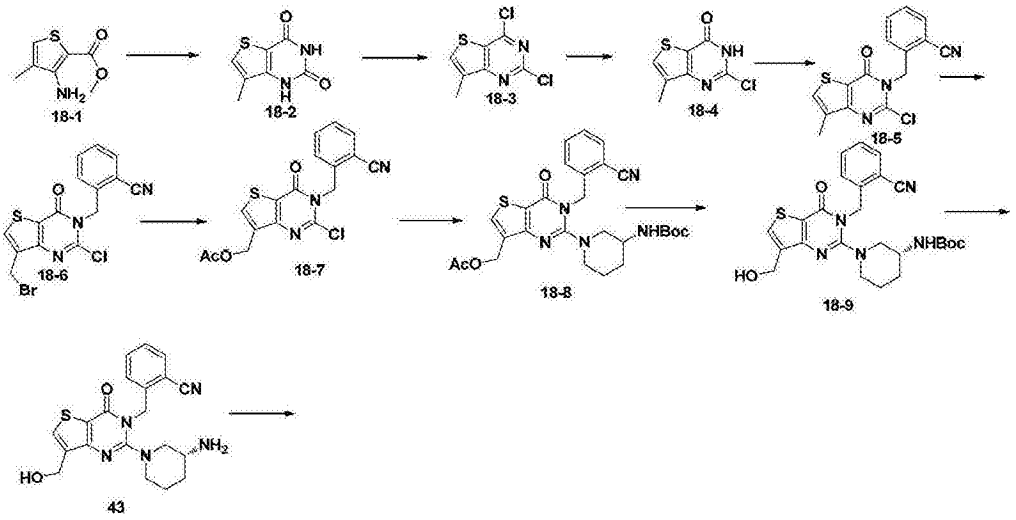
[0376]



43

[0377] 合成路线：

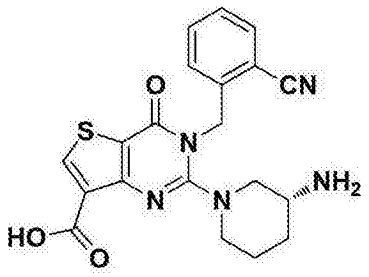
[0378]



[0379] 参考化合物 28 的合成，得到化合物 43，^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ 7.64(m,2H)，7.52(t,J=7.6HZ,1H)，7.37(t,J=7.6HZ,1H)，7.23(m,1H)，5.25-5.72(m,2H)，4.72(m,2H)，3.51(m,2H)，3.31(m,3H)，1.95(m,2H)，1.75(m,1H)，1.56(m,1H)；LC-MS m/z 396.1$[M+H]^+$。

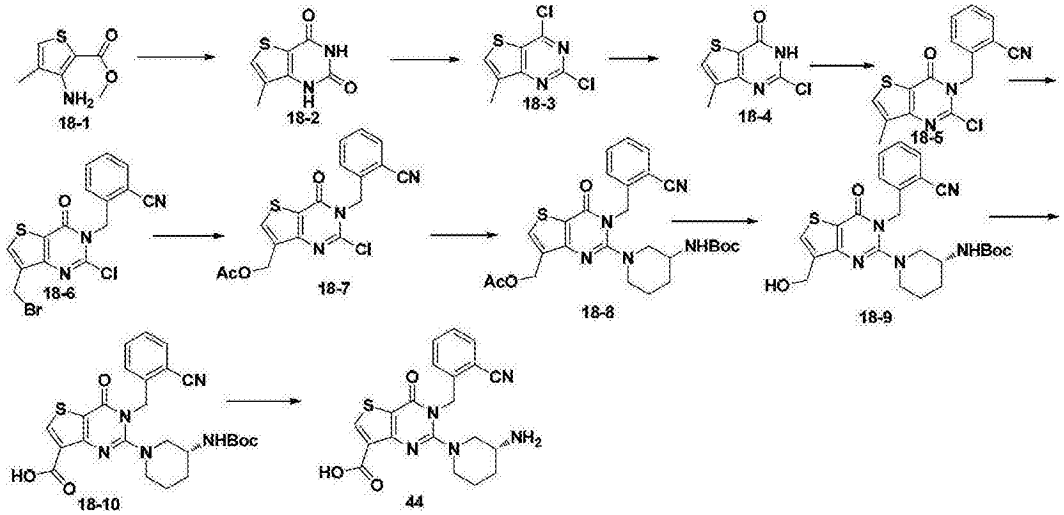
[0380] 实施例 44：化合物 44 的合成

[0381]



[0382] 合成路线：

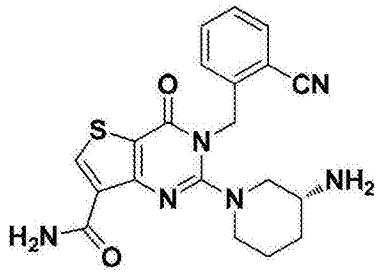
[0383]



[0384] 参考化合物 39 的合成方法，合成得到化合物 44，MS：410.1$[M+H]^+$。

[0385] 实施例 45：化合物 45 的合成

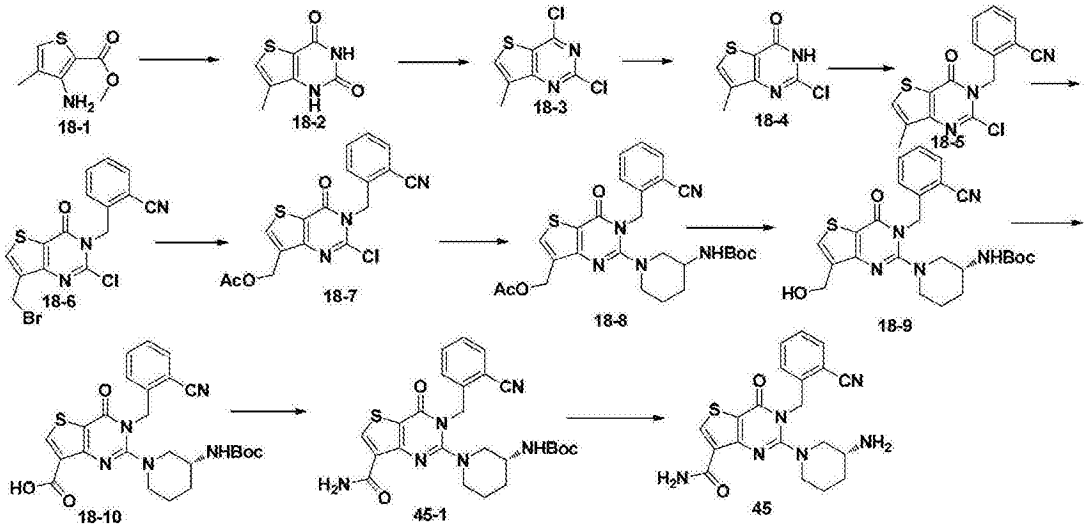
[0386]



45

[0387] 合成路线：

[0388]



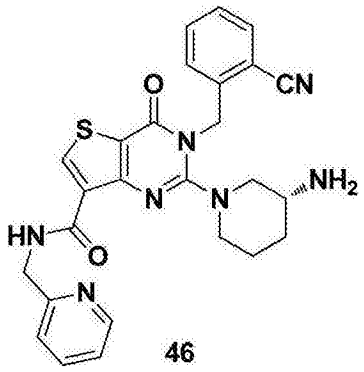
[0389] 45-1 的合成：

[0390] 将化合物 18-10(100mg) 溶于 20ml 乙腈中，加入 1.5 当量二碳酸二叔丁酯，1.5 当量的碳酸铵，1.5 当量的吡啶，室温搅拌过夜，乙酸乙酯萃取，1M 盐酸洗，水洗，蒸干，柱层析分离得白色泡沫状固体 45-1 (80mg)，收率 81%，MS :509.1[M+H]$^+$。

[0391] 化合物 45 的合成参考化合物 1 的合成方法，合成得到化合物 45，MS :409.1[M+H]$^+$。

[0392] 实施例 46：化合物 46 的合成

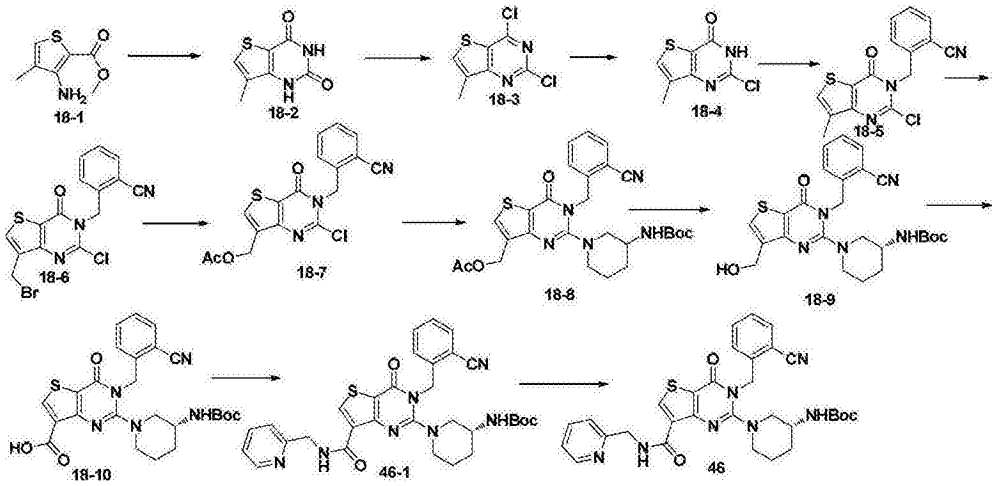
[0393]



46

[0394] 合成路线：

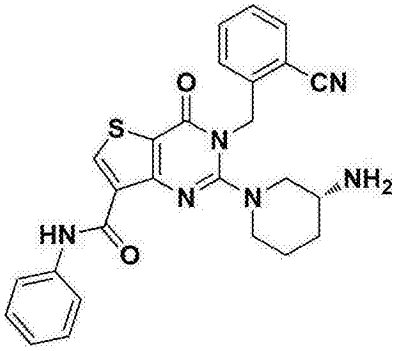
[0395]



[0396] 将吡啶 2 亚甲基胺替换化合物 40 合成中的环丙胺，参考化合物 40 的合成方法，得到化合物 46，MS :450.1[M+H]$^+$。

[0397] 实施例 47：化合物 47 的合成

[0398]

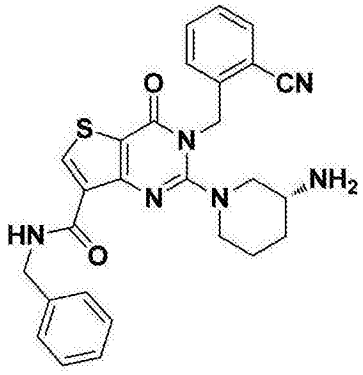


47

[0399] 将苯胺替换化合物 46 合成中的吡啶 2 亚甲基胺，参考化合物 46 的合成，得到化合物 47，MS :484.2[M+H]$^+$。

[0400] 实施例 48：化合物 48 的合成

[0401]

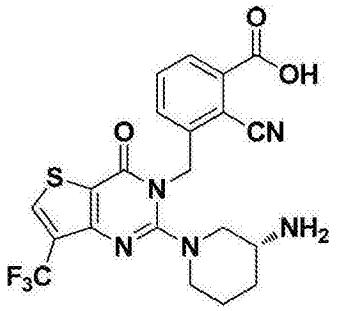


48

[0402] 将苄胺替换化合物 46 合成中的吡啶 2 亚甲基胺，参考化合物 46 的合成，得到化合物 48，MS :499.2[M+H]$^+$。

[0403] 实施例 49：化合物 49 的合成

[0404]

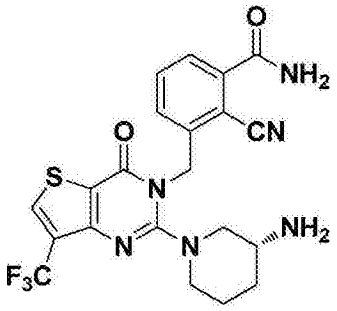


49

[0405] 将 3- 溴甲基 -2 氰基苯甲酸替换化合物 7 合成中的 2 溴甲基苯氰，参考化合物 7 的合成，得到化合物 49，MS :478.1[M+H]$^+$。

[0406] 实施例 50：化合物 50 的合成

[0407]

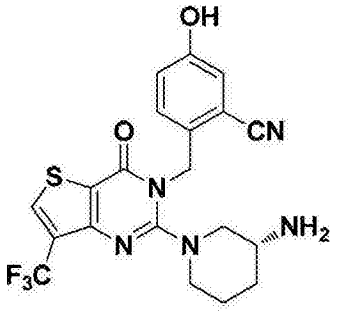


50

[0408] 将 3- 溴甲基 -2 氰基苯甲酰胺替换化合物 7 合成中的 2 溴甲基苯氰，参考化合物 7 的合成，得到化合物 50，MS :477.1[M+H]$^+$。

[0409] 实施例 51：化合物 51 的合成

[0410]

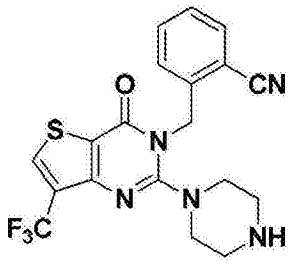


51

[0411] 将 2- 溴甲基 -5- 羟基苯氰替换化合物 7 合成中的 2 溴甲基苯氰，参考化合物 7 的合成，得到化合物 51，MS :450.1[M+H]$^+$。

[0412] 实施例 52：化合物 52 的合成

[0413]

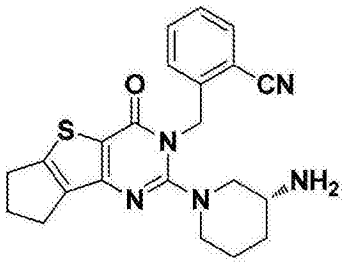


52

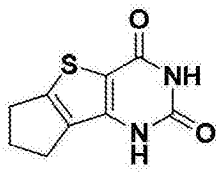
[0414] 将 4-Boc 哌嗪替换化合物 7 合成中的 R-3Boc 氨基哌啶，参考化合物 7 的合成，得到化合物 52，MS：420.1[M+H]$^+$。

[0415] 实施例 53：化合物 53 的合成

[0416]



53

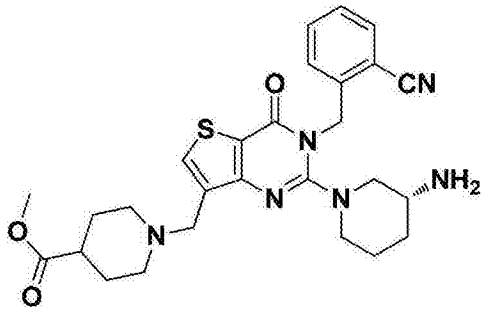


53-2

[0417] 将 53-2 替换 27-2，参考化合物 27 的合成方法，合成得到化合物 53，MS：406.2[M+H]$^+$。

[0418] 实施例 54：化合物 54 的合成

[0419]

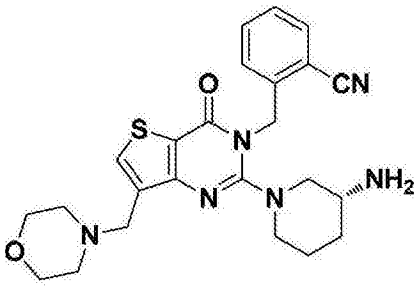


54

[0420] 将哌啶 4- 甲酸甲酯替换化合物 18 合成中的甲胺四氢呋喃溶液，参考化合物 18 的合成得到化合物 54，MS：521.2[M+H]$^+$。

[0421] 实施例 55：化合物 55 的合成

[0422]

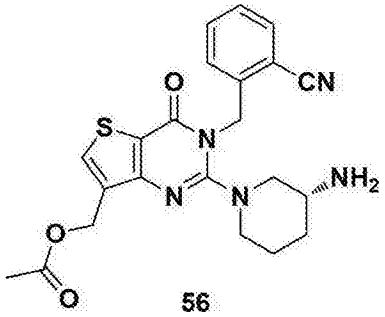


55

[0423] 将吗啡啉替换化合物 18 合成中的甲胺四氢呋喃溶液，参考化合物 18 的合成得到化合物 55，MS :465.2[M+H]$^+$。

[0424] 实施例 56：化合物 56 的合成

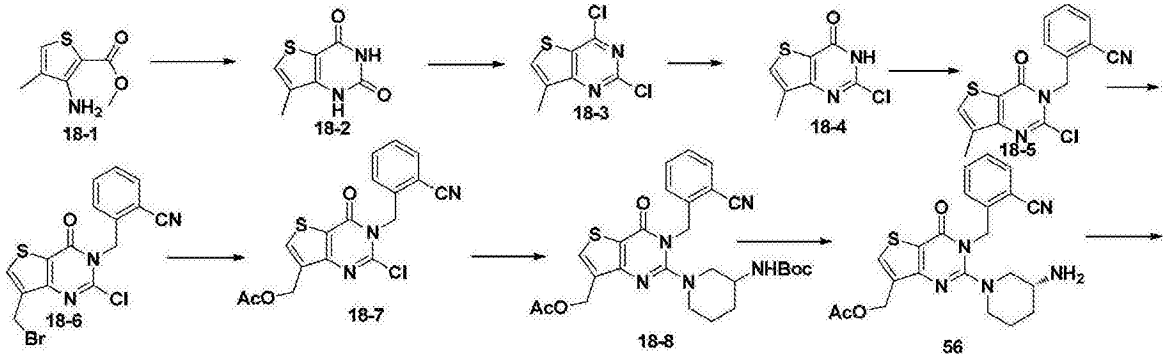
[0425]



56

[0426] 合成路线：

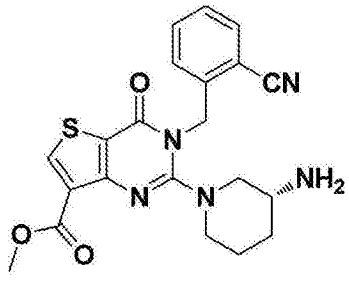
[0427]



[0428] 化合物 18-8 得到后参考化合物 1 的合成得到化合物 56，MS :465.2[M+H]$^+$。

[0429] 实施例 57：化合物 57 的合成

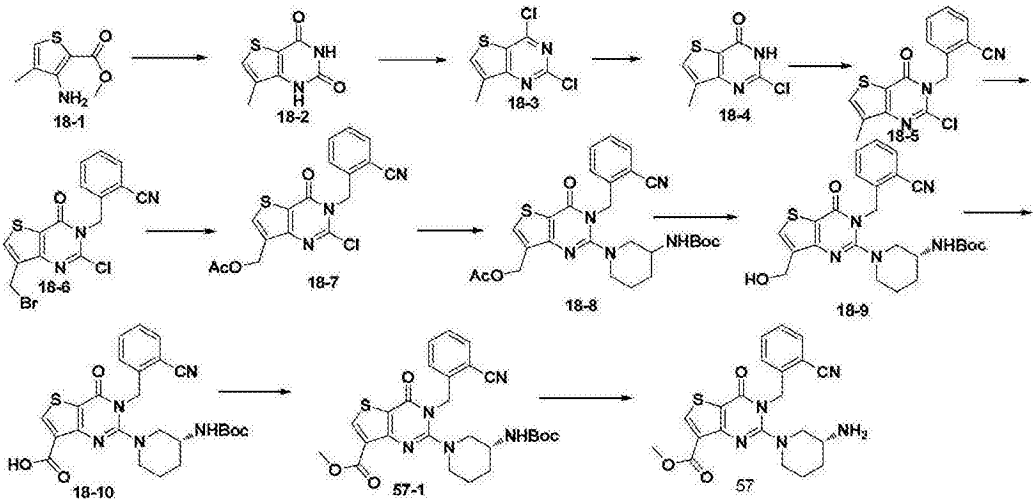
[0430]



57

[0431] 合成路线：

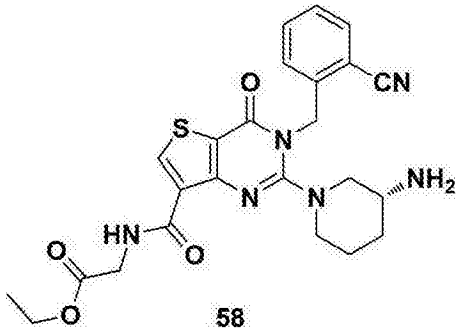
[0432]



[0433] 化合物 57 的合成参考化合物 38 的合成，得到化合物 57，1H NMR(CDCl3)：δ 8.52(s, 1H)，7.65(dd, J=7.6HZ, 1H)，7.50(m, 1H)，7.36(m, 1H)，7.18(d, J=8HZ, 1H)，5.25-5.72(m, 2H)，3.91(s, 3H)，3.71(m, 1H)，3.60(m, 1H)，3.39(m, 2H)，3.22(m, 1H)，2.30(m, 1H)，2.00(m, 1H)，1.82(m, 1H)，1.57(m, 1H)；LC-MS m/z 424.1[M+H]+。

[0434] 实施例 58：化合物 58 的合成

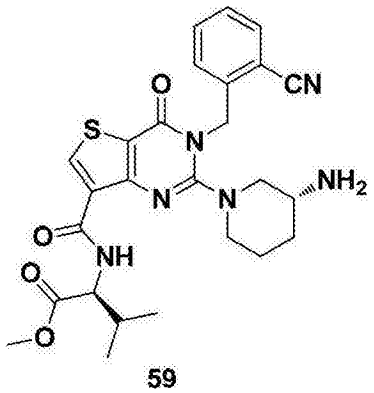
[0435]



[0436] 将甘氨酸乙酯替换化合物 46 合成中的吡啶 2 亚甲基胺，参考 46 的合成方法，合成得到化合物 58，1H NMR(CDCl3)：δ 8.55(m, 1H)，7.60(m, 1H)，7.48(m, 1H)，7.32(m, 1H)，7.12(m, 1H)，5.43(m, 2H)，4.20(m, 4H)，3.20(m, 2H)，3.05(m, 1H)，2.87(m, 2H)，2.00(m, 1H)，1.76(m, 1H)，1.65(m, 1H)，1.35(m, 1H)，1.26(m, 3H)；LC-MS m/z 495.2[M+H]+。

[0437] 实施例 59：化合物 59 的合成

[0438]

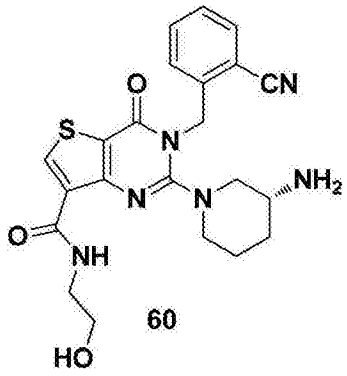


[0439] 将颉氨酸甲酯替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化

合物59，1H NMR(CDCl3)：δ9.42(d,J=8.8HZ,1H),8.61(s,1H),7.66(dd,J=7.6HZ,1H),7.53(m,1H),7.37(m,1H),7.16(d,J=8HZ,1H),5.55(m,2H),4.88(m,1H),3.76(s,3H),3.55(m,1H),3.25(m,2H),2.98(m,2H),2.05(m,1H),1.90(m,1H),1.66(m,1H),1.50(m,1H),1.01(m,6H);LC-MS m/z 523.2[M+H]+。

[0440] 实施例60化合物60的合成

[0441]

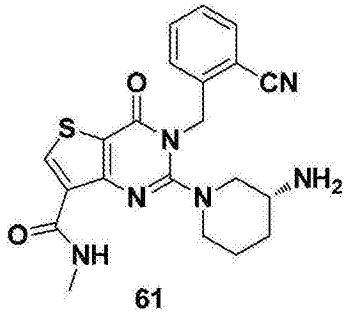


60

[0442] 将乙醇胺替换化合物58合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物58的合成得到化合物60，1H NMR(CDCl3)：δ8.57(m,1H),7.62(m,1H),7.51(m,1H),7.35(m,1H),7.17(m,1H),5.43(m,2H),3.75(m,2H),3.60(m,2H),3.3(m,2H),3.12(m,2H),2.80(m,1H),2.05(m,1H),1.72(m,2H),1.52(m,1H);LC-MS m/z 453.2[M+H]+。

[0443] 实施例61化合物61的合成

[0444]

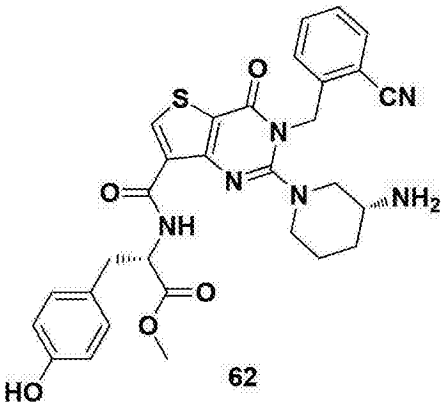


61

[0445] 将甲胺盐酸盐替换化合物58合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物58的合成得到化合物61，1H NMR(CDCl3)：δ8.56(m,1H),7.62(m,1H),7.51(m,1H),7.35(m,1H),7.17(m,1H),5.45(m,2H),3.48(m,1H),3.33(m,1H),3.19(m,2H),2.99(s,3H),2.86(m,1H),2.03(m,1H),1.86(m,1H),1.70(m,1H),1.491(m,1H);LC-MS m/z 423.2[M+H]+。

[0446] 实施例62化合物62的合成

[0447]

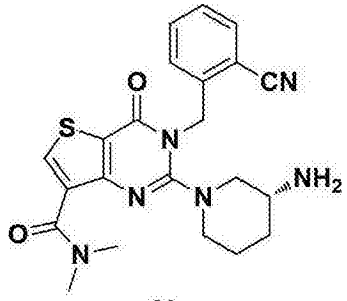


62

[0448] 将酪氨酸甲酯替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合 物 62，1H NMR(CDCl3)：δ 9.32(m,1H)，8.57(m,1H)，7.50(m,2H)，7.31(m,1H)，7.14(m,1H)，6.75(m,4H)，5.30(m,3H)，3.73(m,3H)，3.20(m,6H)，2.86(m,1H)，1.98(m,1H)，1.65(m,2H)，1.44(m,1H)；LC-MS m/z 587.2[M+H]+。

[0449] 实施例 63 化合物 63 的合成

[0450]

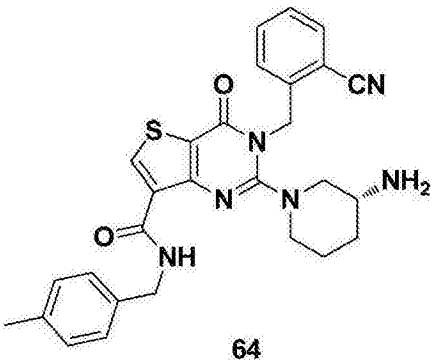


63

[0451] 将二甲胺盐酸盐替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合物 63，MS：437.2[M+H]+。

[0452] 实施例 64 化合物 64 的合成

[0453]

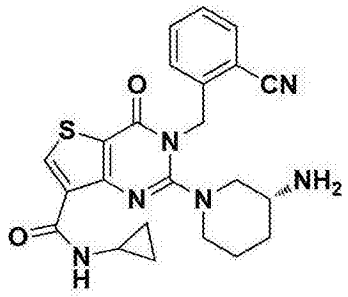


64

[0454] 将 4- 甲基苄胺替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化 合 物 64，1H NMR(CDCl3)：δ 9.19(m,1H)，8.62(m,1H)，7.63(m,1H)，7.50(m,1H)，7.30(m,3H)，7.15(m,3H)，5.49(s,2H)，4.60(d,J=6.4HZ,2H)，3.02(m,2H)，2.85(m,1H)，2.55(m,2H)，1.85(m,1H)，1.65(m,1H)，1.50(m,1H)，1.33(m,1H)；LC-MS m/z 499.2[M+H]+。

[0455] 实施例 65 化合物 65 的合成

[0456]

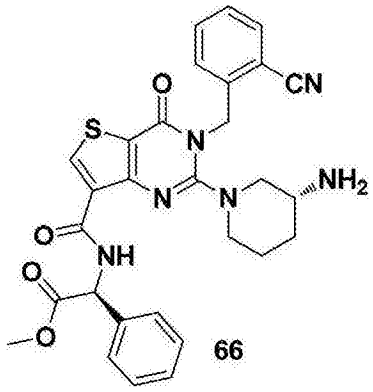


65

[0457] 将环丙胺替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合物 65，MS：449.2[M+H]+。

[0458] 实施例 66 化合物 66 的合成

[0459]

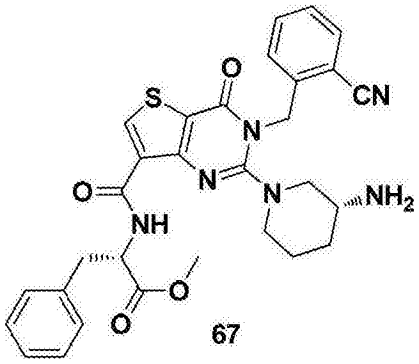


66

[0460] 将 2- 苯甘氨酸甲酯替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合物 66，1H NMR(CDCl3)：δ 9.85(d, J=6.6HZ, 1H), 8.58(s, 1H), 7.64(d, J=7.8HZ, 1H), 7.50(m, 3H), 7.35(m, 4H), 7.16(m, J=6.9HZ, 1H), 5.54(m, 2H), 5.29(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.46(m, 1H), 3.20(m, 1H), 3.01(m, 1H), 2.85(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.81(m, 1H), 1.55(m, 2H)；LC-MS m/z 557.2[M+H]+。

[0461] 实施例 67 化合物 67 的合成

[0462]

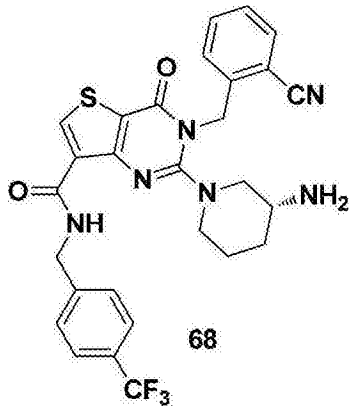


67

[0463] 将苯丙氨酸甲酯替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合物 67，1H NMR(CDCl3)：δ 9.31(m, 1H), 8.62(m, 1H), 7.51(m, 2H), 7.29(m, 5H), 7.07(m, 2H), 5.46(m, 2H), 5.28(m, 1H), 3.79(m, 3H), 3.22(m, 4H), 3.02(m, 1H), 2.91(m, 2H), 1.92(m, 3H), 1.47(m, 1H)；LC-MS m/z 571.2[M+H]+。

[0464] 实施例 68 化合物 68 的合成

[0465]

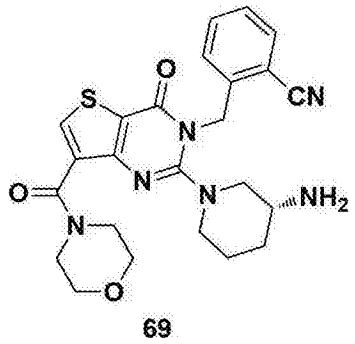


68

[0466] 将对三氟甲基苄胺替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合物 68，1H NMR(CDCl3)：δ 9.31(m,1H)，8.62(m,1H)，7.51(m,6H)，7.35(m,1H)，7.14(m,1H)，5.50(m,2H)，4.75(m,2H)，3.11(m,2H)，2.90(m,1H)，2.66(m,2H)，1.85(m,1H)，1.65(m,1H)，1.55(m,1H)，1.36(m,1H)；LC-MS m/z 567.2[M+H]+。

[0467] 实施例 69 化合物 69 的合成

[0468]

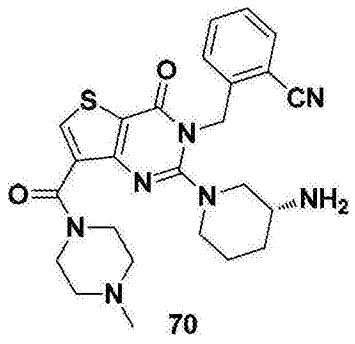


69

[0469] 将吗啉替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合物 69，1H NMR(CDCl3)：δ 7.91(s,1H)，7.62(d,J=7.6HZ,1H)，7.53(m,1H)，7.35(m,1H)，7.23(d,J=7.6HZ,1H)，5.50(m,2H)，3.6(m,11H)，3.07(m,1H)，2.95(m,1H)，2.10(m,1H)，1.83(m,2H)，1.61(m,1H)；LC-MS m/z 479.2[M+H]+。

[0470] 实施例 70 化合物 70 的合成

[0471]



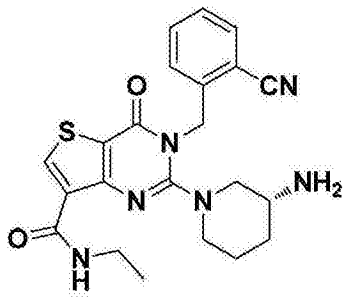
70

[0472] 将 4- 甲基哌嗪替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合物 70，1H NMR(CDCl3)：δ 7.96(s,1H)，7.59(d,J=7.6HZ,1H)，7.51(m,1H)，7.34(m,1H)，7.24(d,J=8.0HZ,1H)，5.40(m,2H)，3.30(m,10H)，3.07(m,2H)，2.82(m,1H)，2.54(s,3H)，2.02

(m,1H),1.78(m,2H),1.62(m,1H);LC-MS m/z 492.2[M+H]+。

[0473] 实施例 71 化合物 71 的合成

[0474]

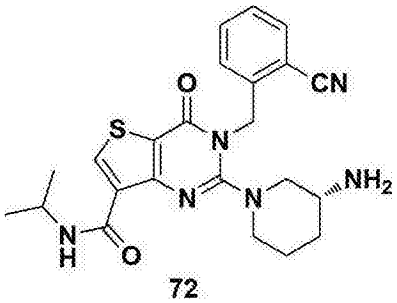


71

[0475] 将乙胺盐酸盐替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯,参考化合物 58 的合成得到化合物 71,MS :437.2[M+H]$^+$。

[0476] 实施例 72 化合物 72 的合成

[0477]

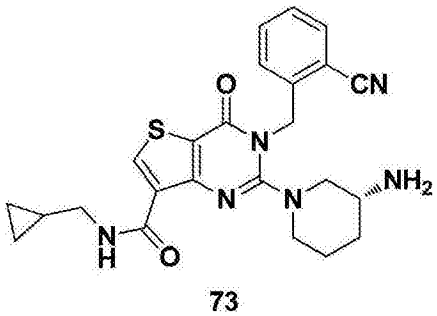


72

[0478] 将异丙胺替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯,参考化合物 58 的合成得到化合物 72,MS :451.2[M+H]$^+$。

[0479] 实施例 73 化合物 73 的合成

[0480]

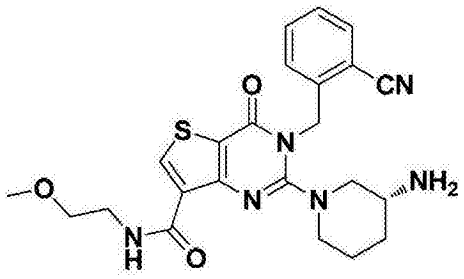


73

[0481] 将环丙基甲基胺替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯,参考化合物 58 的合成得到化合物 73,MS :463.2[M+H]$^+$。

[0482] 实施例 74 化合物 74 的合成

[0483]

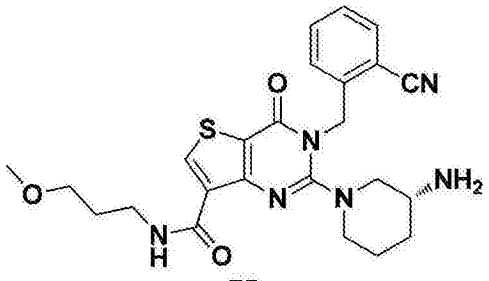


74

[0484] 将2-甲氧基乙胺替换化合物58合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物58的合成得到化合物74，MS：467.2[M+H]$^+$。

[0485] 实施例75化合物75的合成

[0486]

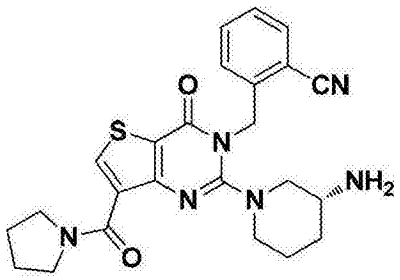


75

[0487] 将3-甲氧基丙胺替换化合物58合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物58的合成得到化合物75，1H NMR(CDCl3)：δ 8.98(m,1H)，8.60(m,1H)，7.68(m,1H)，7.55(m,1H)，7.38(m,1H)，7.16(m,1H)，5.54(s,2H)，3.52(m,4H)，3.41(m,1H)，3.34(m,3H)，3.21(m,1H)，3.12(m,1H)，2.91(m,1H)，2.78(m,1H)，2.04(m,1H)，1.85(m,1H)，1.36(m,1H)；LC-MS m/z 481.2[M+H]+。

[0488] 实施例76化合物76的合成

[0489]

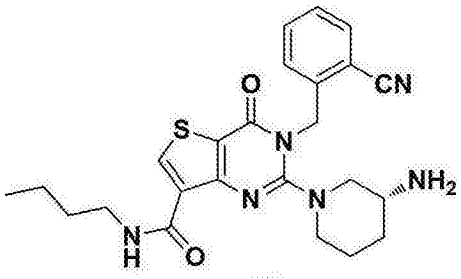


76

[0490] 将吡咯烷替换化合物58合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物58的合成得到化合物76，MS：463.2[M+H]$^+$。

[0491] 实施例77化合物77的合成

[0492]

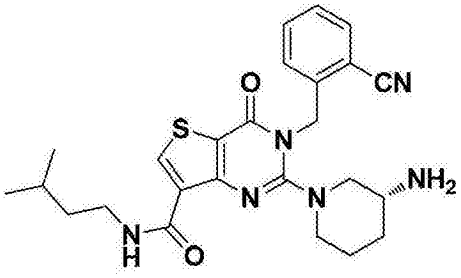


77

[0493] 将正丁胺替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合物 77，1H NMR(CDCl3)：δ 8.84(m,1H)，8.60(m,1H)，7.66(m,1H)，7.53(m,1H)，7.38(m,1H)，7.16(m,1H)，5.56(s,2H)，3.50(m,3H)，3.20(m,2H)，2.92(m,2H)，2.01(m,2H)，1.63(m,3H)，1.45(m,3H)，0.96(m,3H)；LC-MS m/z 465..2[M+H]+。

[0494] 实施例 78 化合物 78 的合成

[0495]

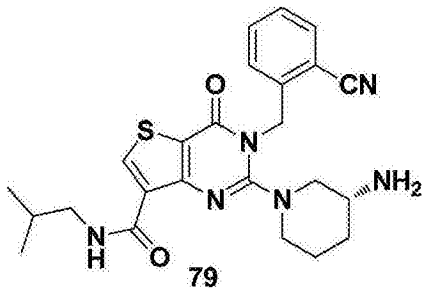


78

[0496] 将异戊胺替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合物 78，1H NMR(CDCl3)：δ 8.85(m,1H)，8.60(m,1H)，7.66(m,1H)，7.53(m,1H)，7.38(m,1H)，7.16(m,1H)，5.55(m,2H)，3.52(m,2H)，3.35(m,1H)，3.15(m,2H)，2.91(m,1H)，2.77(m,1H)，2.01(m,1H)，1.85(m,1H)，1.71(m,2H)，1.54(m,2H)，1.40(m,1H)，0.95(m,6H)；LC-MS m/z479..2[M+H]+。

[0497] 实施例 79 化合物 79 的合成

[0498]

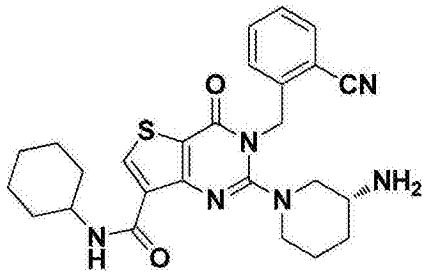


79

[0499] 将异丁胺替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合物 79，MS：465.2[M+H]+。

[0500] 实施例 80 化合物 80 的合成

[0501]

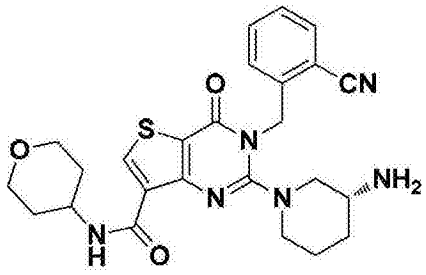


80

[0502] 将环己胺替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合 物 80，1H NMR(CDCl3)：δ 8.82(d, J=8.1HZ, 1H), 8.58(s, 1H), 7.66(d, J=7.5HZ, 1H), 7.53(m, 1H), 7.38(m, 1H), 7.14(d, J=7.5HZ, 1H), 5.55(m, 2H), 3.98(m, 1H), 3.40(m, 1H), 3.19(m, 2H), 2.91(m, 2H), 2.05(m, 4H), 1.75(m, 4H), 1.45(m, 3H), 1.25(m, 3H)；LC-MS m/z 491..2[M+H]+。

[0503] 实施例 81 化合物 81 的合成

[0504]

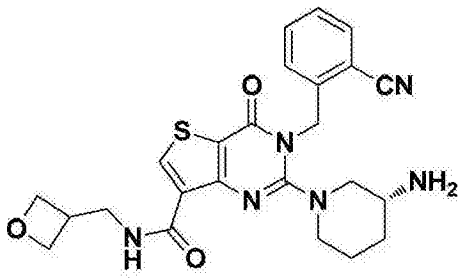


81

[0505] 将 4-氨基六氢吡喃替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合物 81，MS：493.2[M+H]+。

[0506] 实施例 82 化合物 82 的合成

[0507]

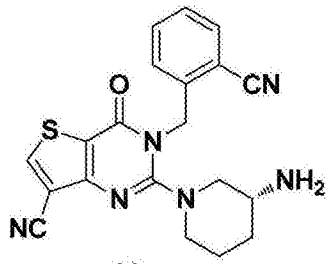


82

[0508] 将 3-氨甲基环氧丙烷替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合物 82，MS：479.2$[M+H]^+$。

[0509] 实施例 83 化合物 83 的合成

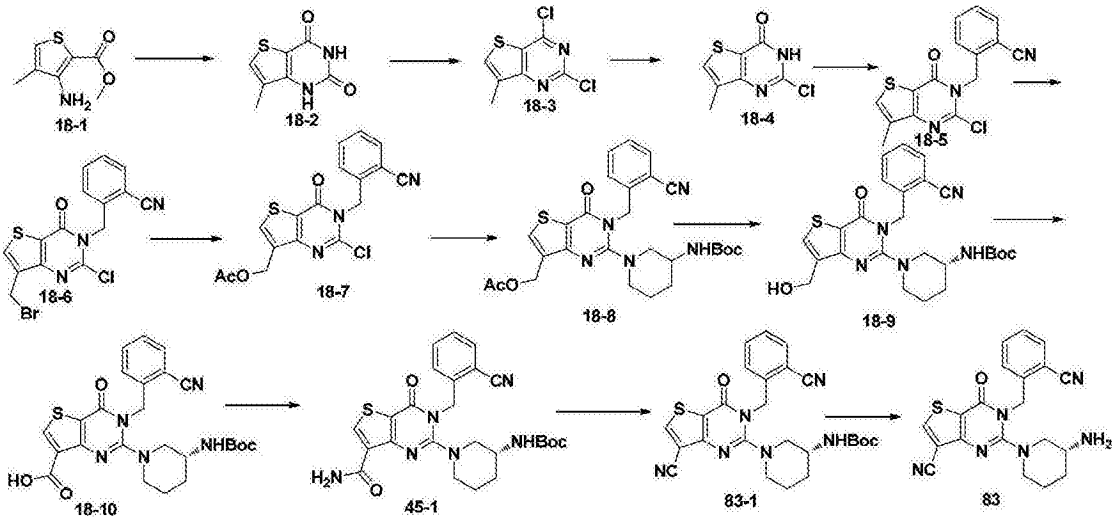
[0510]



83

[0511] 合成路线：

[0512]



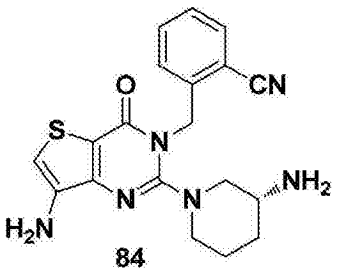
[0513] 化合物 83-1 的合成：

[0514] 将化合物 45-1（100mg）溶于 8ml DMF 中，加入 1.2 当量的三氯三嗪，室温搅拌 1 小时，乙酸乙酯萃取，水洗，蒸干得粗品 83-1（95mg）。

[0515] 化合物 83 的合成参考化合物 1 的合成，得到化合物 83，MS：391.1[M+H]+。

[0516] 实施例 84 化合物 84 的合成

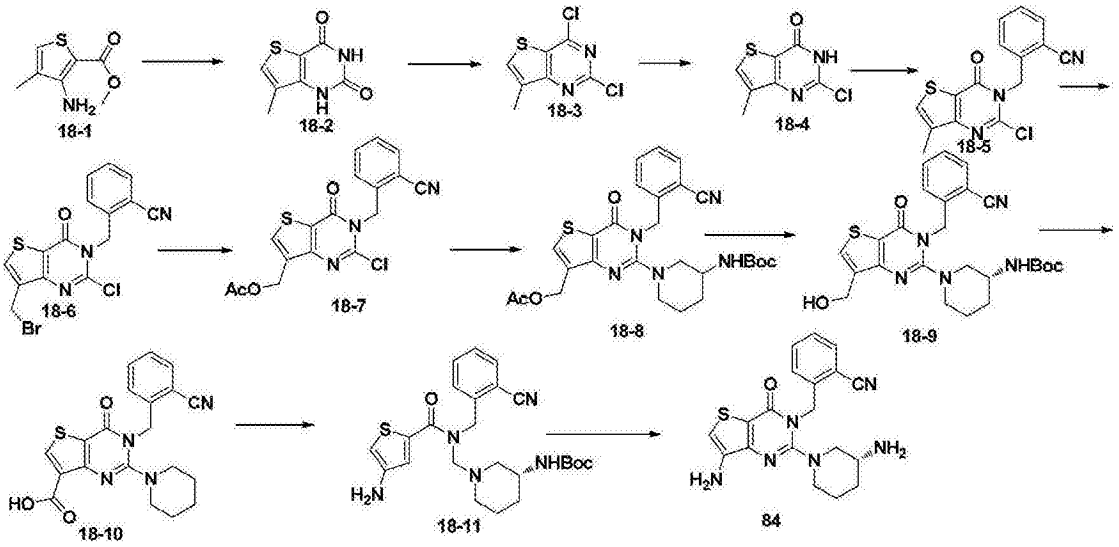
[0517]



84

[0518] 合成路线：

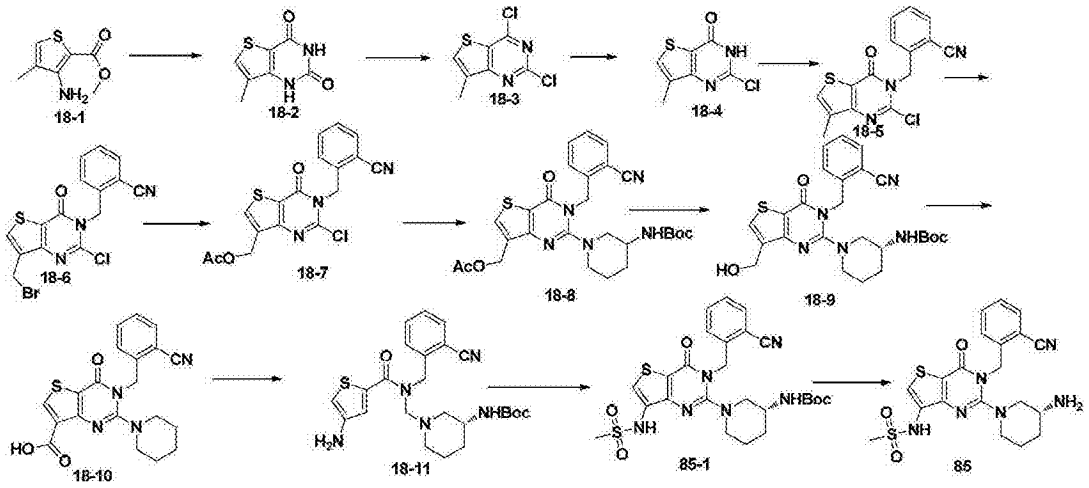
[0519]



[0520] 在得到化合物 18-11 后，参考化合物 1 的合成得到化合物 84，MS :381.1[M+H]+。

[0521] 实施例 85 化合物 85 的合成

[0522]



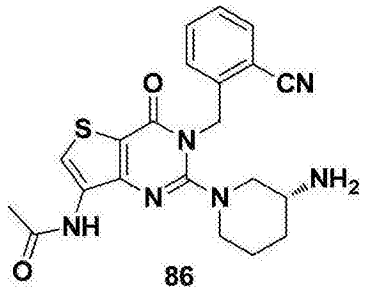
[0523] 化合物 85-1 的合成：

[0524] 将化合物 18-11（100mg）溶于四氢呋喃中，加入 1.1 当量甲磺酰氯，1.2 当量三乙胺，室温搅拌 1 小时，乙酸乙酯萃取，水洗，蒸干，得化合物 85-1 粗品 100mg。

[0525] 85 的合成参考化合物 1 的合成，得到化合物 85，MS :459.1[M+H]+。

[0526] 实施例 86 化合物 86 的合成

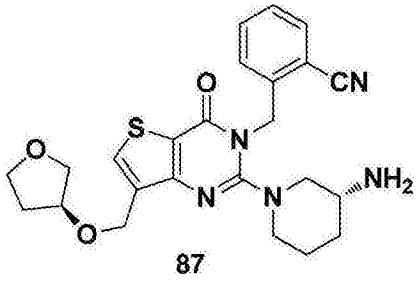
[0527]



[0528] 将乙酰氯替换化合物 85-1 合成中的甲磺酰氯，参考化合物 85 的合成，得到化合物 86，MS :423.2[M+H]+。

[0529] 实施例 87 化合物 87 的合成

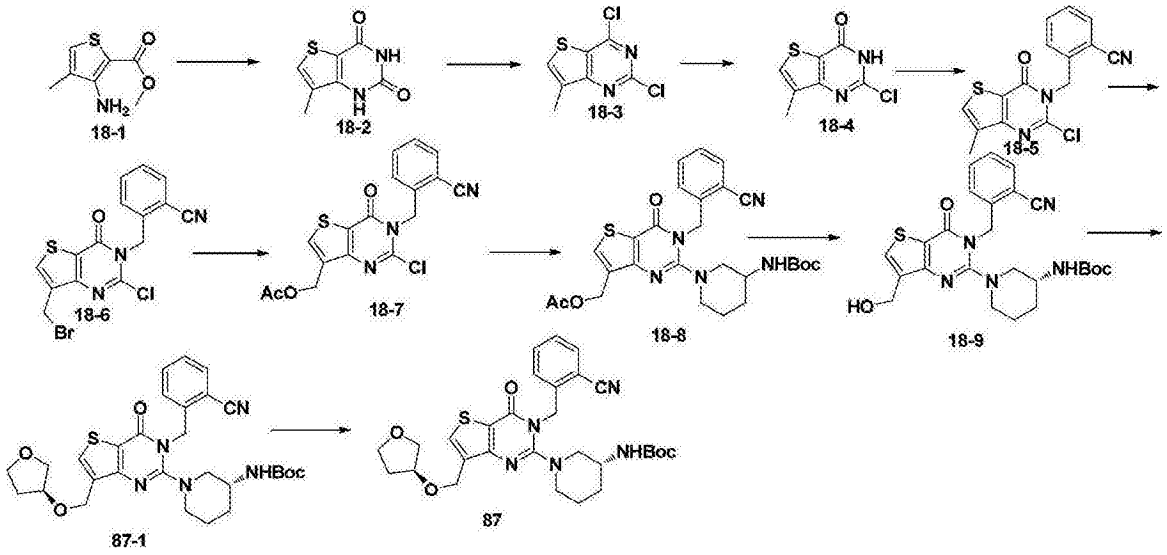
[0530]



87

[0531] 合成路线：

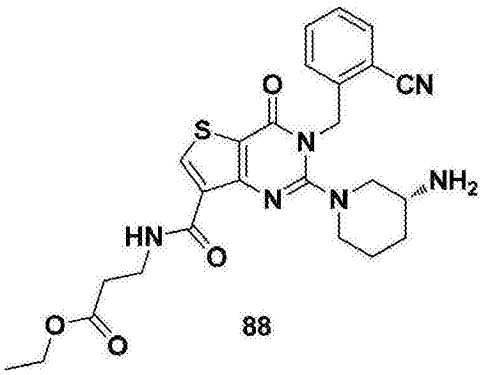
[0532]



[0533] 将 S-3- 羟基四氢呋喃替换化合物 15-1 合成中的甲胺四氢呋喃溶液，参考化合物 15 的合成，得到化合物 87，MS：466.2[M+H]$^+$。

[0534] 实施例 88 化合物 88 的合成

[0535]

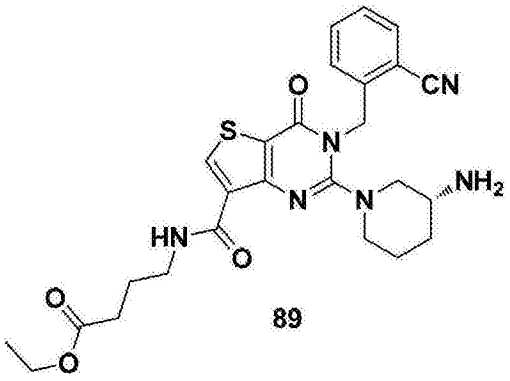


88

[0536] 将丙氨酸乙酯替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合物 88，MS：509.2[M+H]$^+$。

[0537] 实施例 89 化合物 89 的合成

[0538]

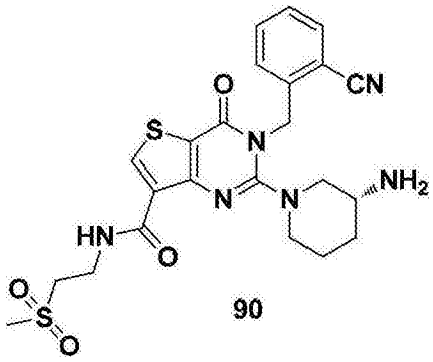


89

[0539] 将丁氨酸乙酯替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合物 89，MS :523.2[M+H]$^+$。

[0540] 实施例 90 化合物 90 的合成

[0541]

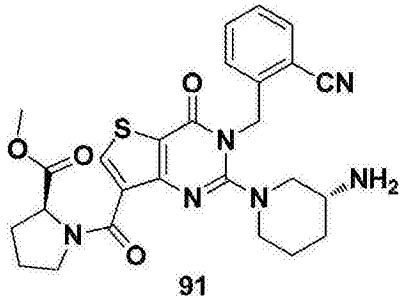


90

[0542] 将 2- 甲磺基乙胺替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合物 90，MS :515.2[M+H]$^+$。

[0543] 实施例 91 化合物 91 的合成

[0544]

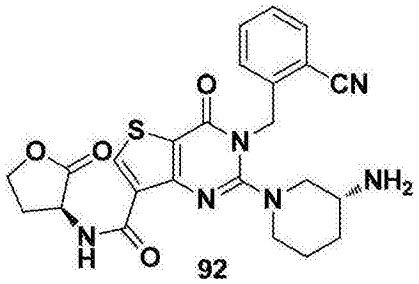


91

[0545] 将脯氨酸甲酯替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合物 91，MS :521.2[M+H]$^+$。

[0546] 实施例 92 化合物 92 的合成

[0547]

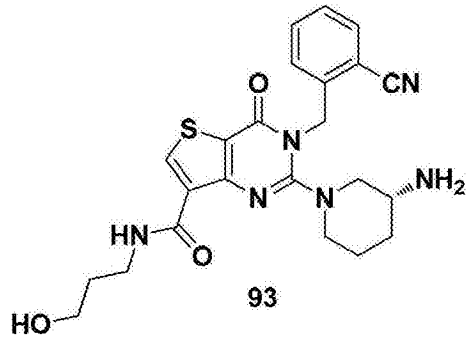


92

[0548] 将 S-2- 羰基 -4- 氨基四氢呋喃替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合物 92，MS :493.2[M+H]+。

[0549] 实施例 93 化合物 93 的合成

[0550]

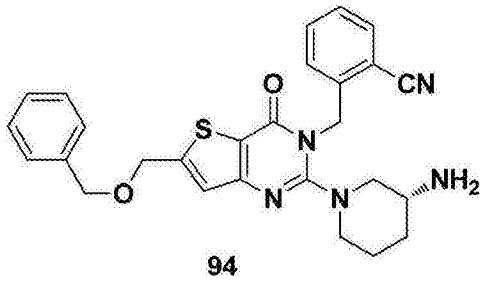


93

[0551] 将 3- 羟基丙胺替换化合物 58 合成中的甘氨酸乙酯，参考化合物 58 的合成得到化合物 93，MS :467.2[M+H]+。

[0552] 实施例 94 化合物 94 的合成

[0553]

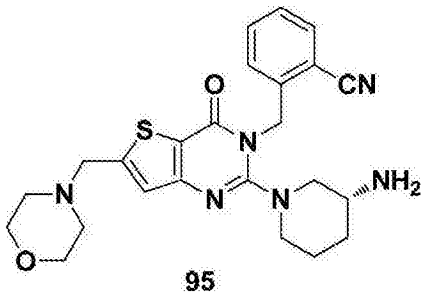


94

[0554] 将苄醇替换 15-1 合成中的甲胺四氢呋喃溶液，参考化合物 15 的合成，得到化合物 94，MS :486.2[M+H]+。

[0555] 实施例 95 化合物 95 的合成

[0556]

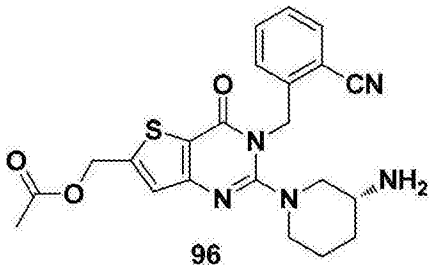


95

[0557] 将吗啡啉替换 15-1 合成中的甲胺四氢呋喃溶液，参考化合物 15 的合成，得到化合物 95，MS :465.2[M+H]+。

[0558] 实施例 96 化合物 96 的合成

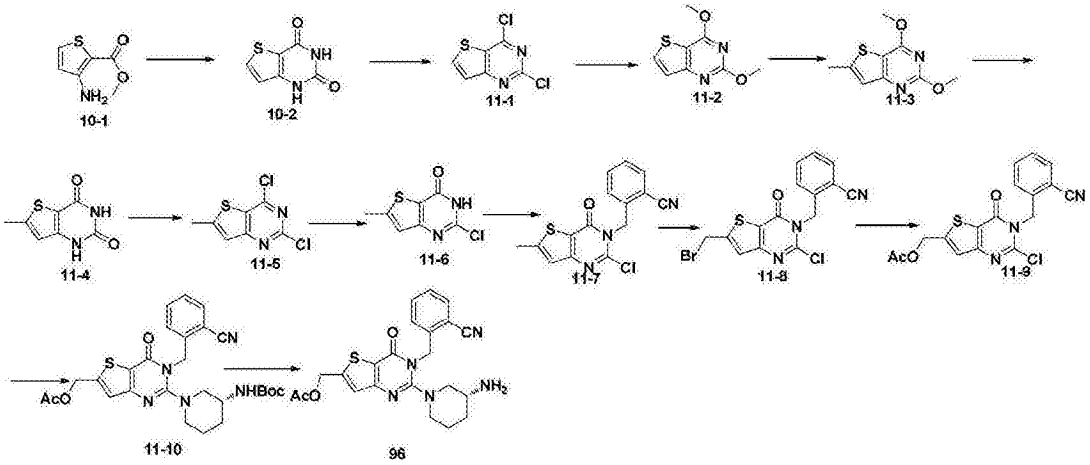
[0559]



96

[0560] 合成路线：

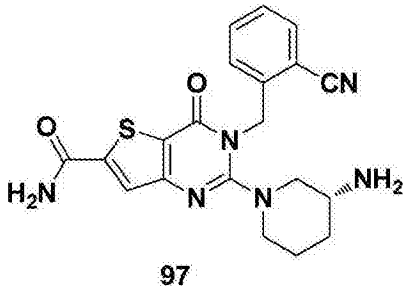
[0561]



[0562] 化合物 96 的合成参考化合物 56 的合成，得到化合物 96，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ = 7.632(d,1H)，7.482(t,1H)，7.327(t,1H)，7.167(s,1H)，7.080(d,1H)，5.515(quartet,2H)，5.267(s,2H)，3.365(t,1H)，3.204(s,1H)，3.055(m,1H)，2.893(m,1H)，2.357(m,1H)，2.108(s,3H)，2.022(m,1H)，1.781(m,1H)，1.576(m,2H)；LC-MS m/z 438.2[M+H]+。

[0563] 实施例 97 化合物 97 的合成

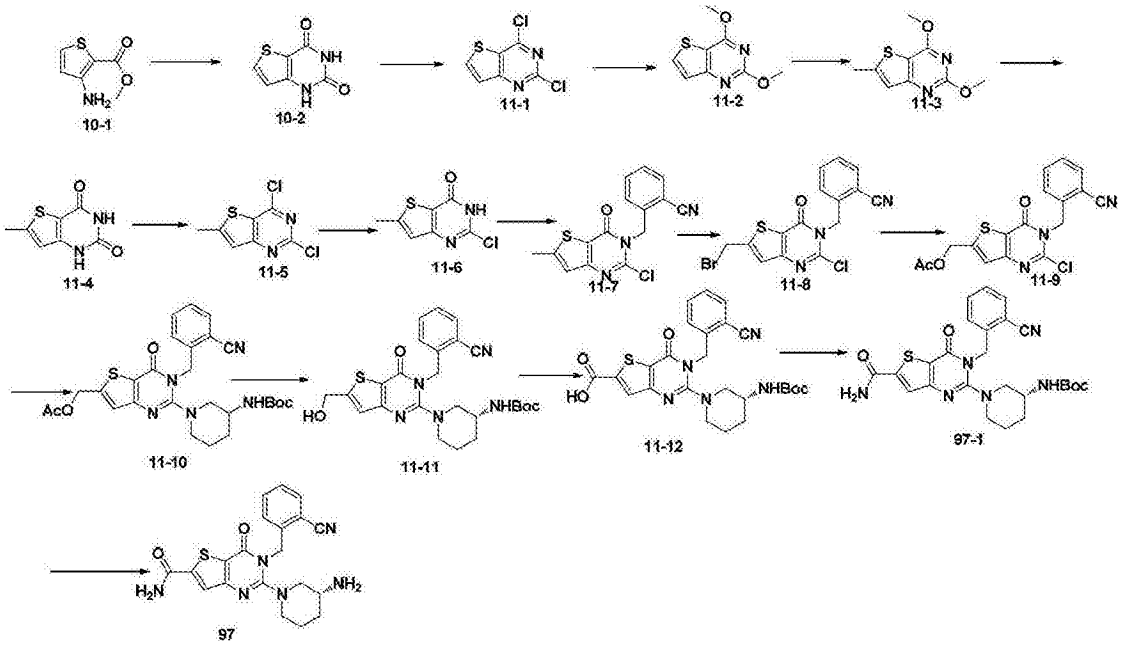
[0564]



97

[0565] 合成路线：

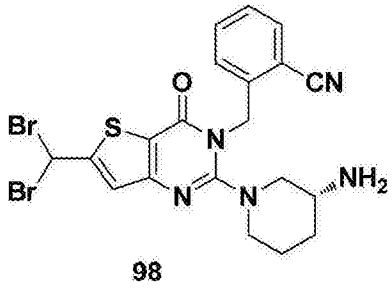
[0566]



[0567] 化合物 97 的合成参考化合物 45 的合成，得到化合物 97，MS :409.1[M+H]$^+$。

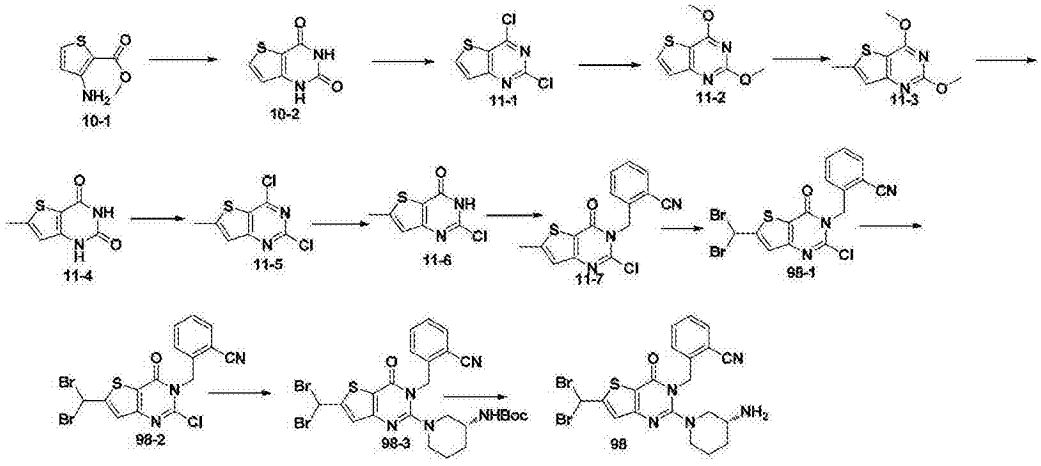
[0568] 实施例 98 化合物 98 的合成

[0569]



[0570] 合成路线 :

[0571]



[0572] 化合物 98-1 的合成 :

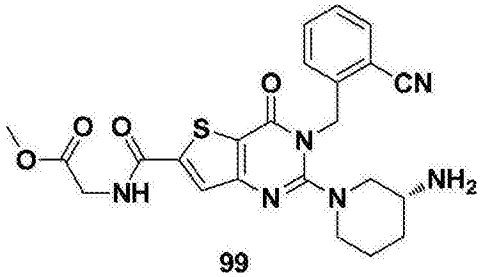
[0573] 将 11-7(1g) 溶于四氯化碳中，加入 2.5 当量 NBS（N- 溴代琥珀酰亚胺），催化量的过氧化苯甲酰，回流过夜，二氯甲烷萃取，水洗，柱层析分离，得到化合物 98-1(740mg)，收率 51%，MS :471.8[M+H]+。

[0574] 化合物 98 的合成参考化合物 1 的合成，得到化合物 98，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ =

7.603(m,1H),7.499(m,1H),7.369(s,1H),7.324(t,1H),7.184(d,1H),6.820(m,1H),5.485(quartet,2H),5.293(s,1H),3.594(m,2H),3.270(m,1H),3.022(m,1H),2.908(m,2H),2.105(m,1H),1.825(m,2H),1.603(m,1H);LC-MS m/z 538.0[M+H]+。

[0575] 实施例 99 化合物 99 的合成

[0576]

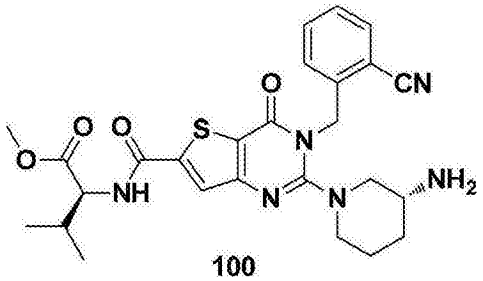


99

[0577] 将甘氨酸甲酯替换化合物 40 合成中的环丙胺,参考化合物 40 的合成,得到化合物 99,1H-NMR(CDCl3-d3):δ = 7.756(s,1H),7.630(d,1H),7.537(t,1H),7.368(t,1H),7.218(d,1H),5.442(quartet,2H),4.114(s,2H),3.730(s,3H),3.590(d,1H),3.493(d,1H),3.323(d,1H),3.180(m,2H),2.958(m,1H),2.096(s,1H),1.820(d,1H),1.690(d.1H);LC-MS m/z481.2[M+H]+。

[0578] 实施例 100 化合物 100 的合成

[0579]

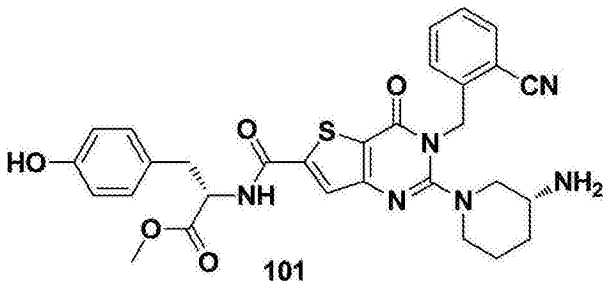


100

[0580] 将颉氨酸甲酯替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯,参考化合物 99 的合成,得到化合物 100,1H-NMR(CDCl3-d3):δ = 7.812(s,1H),7.540(d,1H),7.469(t,1H),7.277(t,1H),7.194(d,1H),5.450(quartet,2H),4.593(quartet,1H),3.723(s,3H),3.608(d,1H),3.344(d,1H),3.000(m,2H),2.280(m,1H),2.100(s,1H),1.880(d,1H),1.910(m,1H);1.797(s,1H),0.980(t,6H),0.900(d,1H);LC-MS m/z 523.2[M+H]+。

[0581] 实施例 101 化合物 101 的合成

[0582]



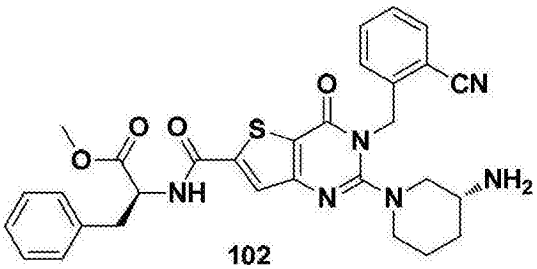
101

[0583] 将酪氨酸甲酯替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯,参考化合物 99 的合成,得到化合物 101,1H-NMR(CDCl3-d3):δ = 7.580(d,1H),7.548(s,1H),7.479(t,1H),7.315(t,1H)

,7.258(s,1H),7.153(d,1H),6.940(d,2H),6.710(d,2H),5.400(quartet,2H),4.861(quartet,1H),3.711(s,3H),3.495(d,1H),3.410(s,1H),3.200(m,2H),3.100(m,2H),2.946(m,1H),2.028(s,1H),1.742(s,2H);1.600(s,1H);LC-MS m/z 587.2[M+H]+。

[0584] 实施例 102 化合物 102 的合成

[0585]

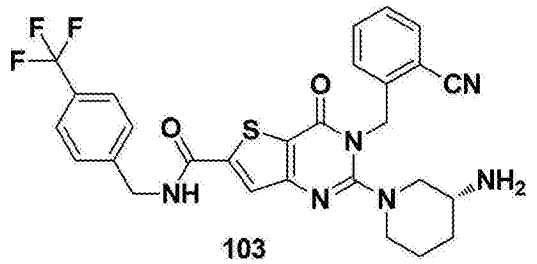


102

[0586] 将苯丙氨酸甲酯替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯,参考化合物 99 的合成,得到化合物 102,1H-NMR(CDCl3-d3):δ = 7.733(s,1H),7.540(d,1H),7.439(t,1H),7.214(m,7H),5.410(quartet,2H),4.930(quartet,1H),3.677(s,3H),3.620(d,2H),3.390(s,1H),3.210(m,2H),3.007(s,1H),2.941(s,1H),2.071(s,1H),1.947(s,1H);1.771(s,1H),1.538(s,1H);LC-MS m/z571.2[M+H]+。

[0587] 实施例 103 化合物 103 的合成

[0588]

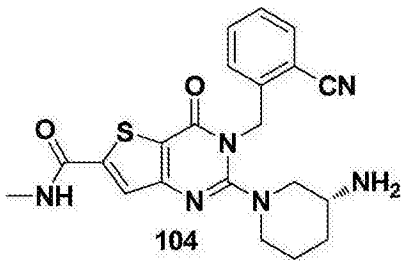


103

[0589] 将对三氟甲基苄胺替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯,参考化合物 99 的合成,得到化合物 103,1H-NMR(CDCl3-d3):δ = 7.792(s,1H),7.528(d,1H),7.445(m,5H),7.260(t,1H),7.154(d,1H),5.354(quartet,2H),4.549(s,2H),3.518(s,2H),3.340(s.1H),3.014(s,1H),2.889(s,1H),2.009(s,1H),1.830(s,1H),1.717(s,1H),1.532(s,1H);LC-MS m/z 567.2[M+H]+。

[0590] 实施例 104 化合物 104 的合成

[0591]



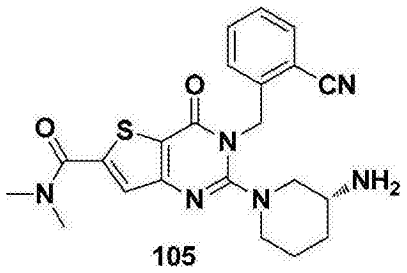
104

[0592] 将甲胺盐酸盐替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯,参考化合物 99 的合成,得到化合物 104,1H-NMR(CDCl3-d3):δ = 7.684(s,1H),7.625(d,1H),7.530(t,1H),7.363(t,1H),7.210(d,1H),5.440(quartet,2H),3.587(d,1H),3.471(m,1H),3.305(m,1H),3.177(m,2H

),2.912(s,3H),2.105(d,1H),1.789(m,1H),1.680(m,2H);LC-MS m/z 423.2[M+H]+。

[0593] 实施例 105 化合物 105 的合成

[0594]

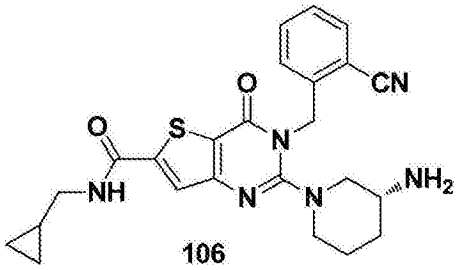


105

[0595] 将二甲胺盐酸盐替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯,参考化合物 99 的合成,得到化合物 105,1H-NMR(CDCl3-d3):δ = 7.600(d,1H),7.484(t,1H),7.403(s,1H),7.314(t,1H),7.161(d,1H),5.490(quartet,2H),3.538(d,2H),3.279(m,1H),3.140(d,6H),3.026(s,1H),2.948(t,1H),2.069(s,1H),1.850(s,2H),1.600(m,1H);LC-MS m/z 437.2[M+H]+。

[0596] 实施例 106 化合物 106 的合成

[0597]

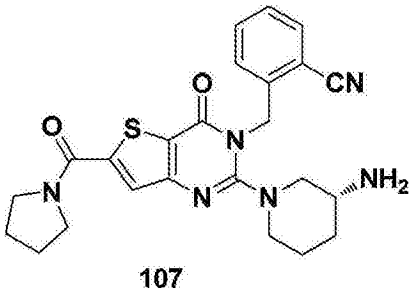


106

[0598] 将环丙基甲基胺替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯,参考化合物 99 的合成,得到化合物 106,1H-NMR(CDCl3-d3):δ = 7.710(s,1H),7.650(d,1H),7.535(t,1H),7.374(t,1H),7.170(d,1H),5.487(quartet,2H),3.450(d,2H),3.274(d,2H),3.160(s,1H),2.987(m,1H),2.902(t,1H),2.036(s,1H),1.794(s,1H),1.667(m,1H),1.553(d,1H),1.084(s,1H),0.540(m,2H),0.278(m,2H);LC-MS m/z 463.2[M+H]+。

[0599] 实施例 107 化合物 107 的合成

[0600]

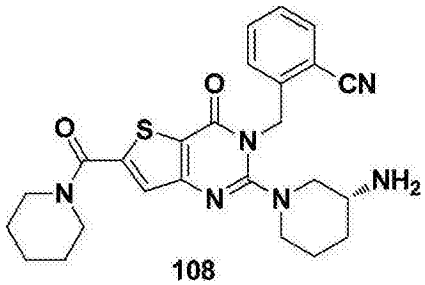


107

[0601] 将吡咯烷替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯,参考化合物 99 的合成,得到化合物 107,1H-NMR(CDCl3-d3):δ = 7.620(d,1H),7.529(s,1H),7.492(t,1H),7.327(t,1H),7.121(d,1H),5.495(t,2H),3.740(t,3H),3.450(d,1H),3.264(m,1H),3.084(d,1H),2.962(t,1H),2.872(m,1H),2.864(t,1H),1.970(m,5H),1.790(m,1H),1.600(m,2H);LC-MS m/z463.2[M+H]+。

[0602] 实施例 108 化合物 108 的合成

[0603]

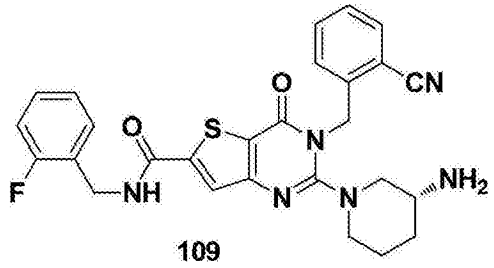


108

[0604] 将哌啶替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物 99 的合成，得到化合物 108，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ ＝ 7.644(d,1H)，7.504(t,1H)，7.344(t,1H)，7.310(s,1H)，7.116(d,1H)，5.523(quartet,2H)，3.630(s,4H)，3.390(d,1H)，3.249(s,1H)，3.088(d,1H)，2.940(m,2H)，2.013(m,1H)，1.824(s,1H)，1.650(d,8H)；LC-MS m/z 477.2[M+H]+。

[0605] 实施例 109 化合物 109 的合成

[0606]

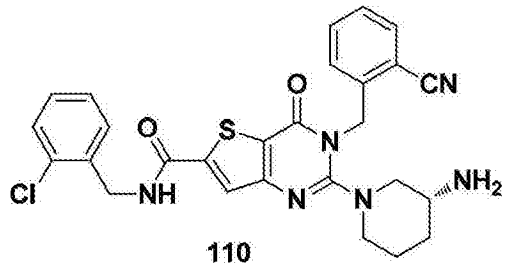


109

[0607] 将 2- 氟苄胺替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物 99 的合成，得到化合物 109，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ ＝ 7.632(s,1H)，7.572(d,1H)，7.453(t,1H)，7.385(t,1H)，7.298(t,1H)，7.192(m,1H)，7.094(t,1H)，7.035(t,1H)，6.966(t,1H)，5.542(t,2H)，4.595(d,2H)，3.436(d,1H)，3.253(s,1H)，3.012(m,2H)，2.815(d,1H)，1.991(s,1H)，1.719(s,1H)，1.566(s,2H)；LC-MS m/z 517.2[M+H]+。

[0608] 实施例 110 化合物 110 的合成

[0609]

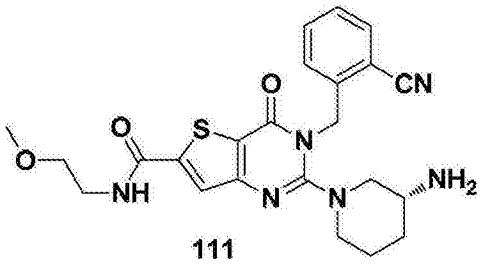


110

[0610] 将 2- 氯苄胺替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物 99 的合成，得到化合物 110，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ ＝ 7.666(s,1H)，7.584(d,1H)，7.440(m,2H)，7.308(m,2H)，7.179(m,2H)，7.105(d,1H)，5.442(t,2H)，4.635(d,2H)，3.409(d,1H)，3.203(s,1H)，3.052(d,1H)，2.928(t,1H)，2.824(t,1H)，1.967(s,1H)，1.717(s,1H)，1.532(m,2H)；LC-MS m/z 533.1[M+H]+。

[0611] 实施例 111 化合物 111 的合成

[0612]

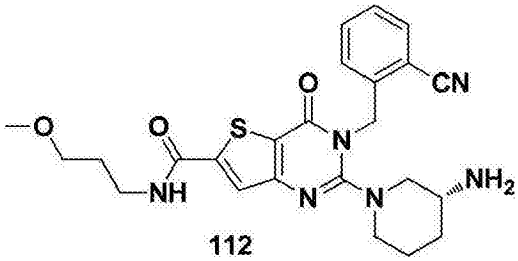


111

[0613] 将2-甲氧基乙胺替换化合物99合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物99的合成，得到化合物111，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ ＝7.590(d,2H)，7.458(t,1H)，7.303(t,1H)，7.058(d,1H)，5.421(s,2H)，3.497(m,3H)，3.309(m,5H)，3.040(m,2H)，2.755(m,2H)，1.927(m,1H)，1.710(m,1H)，1.589(m,1H)，1.341(m,1H)；LC-MS m/z 467.2[M+H]+。

[0614] 实施例112化合物112的合成

[0615]

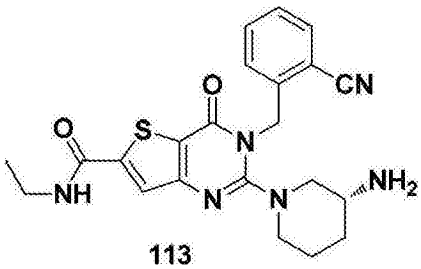


112

[0616] 将3-甲氧基丙胺替换化合物99合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物99的合成，得到化合物112，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ ＝7.695(d,1H)，7.646(s,1H)，7.568(t,1H)，7.411(t,1H)，7.178(d,1H)，5.525(s,2H)，3.567(m,5H)，3.406(m,3H)，3.169(m,2H)，2.903(m,2H)，2.045(m,1H)，1.918(m,2H)，1.816(m,1H)，1.699(m,1H)，1.481(m,1H)；LC-MS m/z481.2[M+H]+。

[0617] 实施例113化合物113的合成

[0618]

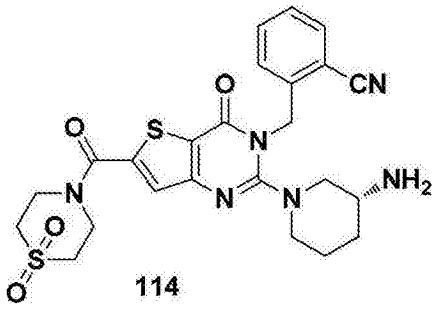


113

[0619] 将乙胺盐酸盐替换化合物99合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物99的合成，得到化合物113，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ ＝7.697(t,2H)，7.570(t,1H)，7.568(t,1H)，7.413(t,1H)，7.175(d,1H)，5.521(s,2H)，3.416(m,3H)，3.157(m,2H)，2.889(m,2H)，2.040(m,1H)，1.811(m,1H)，1.682(m,1H)，1.445(m,1H)，1.270(s,3H)；LC-MS m/z 437.2[M+H]+。

[0620] 实施例114化合物114的合成

[0621]

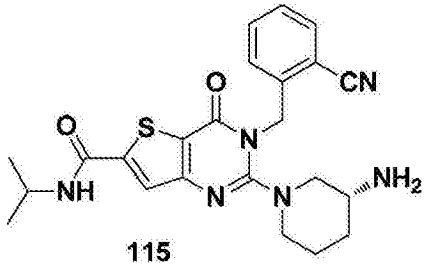


114

[0622] 将1,1二氧硫代吗啉替换化合物99合成中的甘氨酸甲酯,参考化合物99的合成,得到化合物114,1H-NMR(CDCl3-d3):δ = 7.664(d,1H),7.542(t,1H),7.422(s,1H),7.384(t,1H),7.172(d,1H),5.495(t,2H),4.192(s,4H),3.425(d,1H),3.079(m,5H),2.903(m,3H),2.021(m,1H),1.811(m,1H),1.670(m,1H),1.491(m,1H);LC-MS m/z 527.1[M+H]+。

[0623] 实施例115化合物115的合成

[0624]

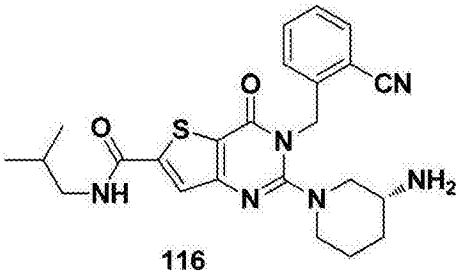


115

[0625] 将异丙胺替换化合物99合成中的甘氨酸甲酯,参考化合物99的合成,得到化合物115,MS:451.2[M+H]+。

[0626] 实施例116化合物116的合成

[0627]

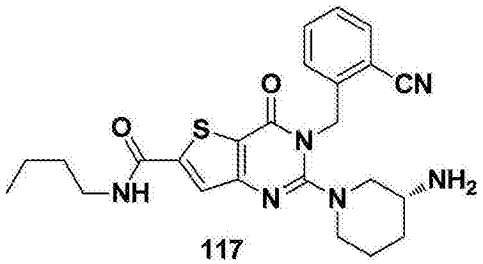


116

[0628] 将异丁胺替换化合物99合成中的甘氨酸甲酯,参考化合物99的合成,得到化合物116,1H-NMR(CDCl3-d3):δ = 7.713(s,1H),7.555(d,1H),7.473(t,1H),7.296(t,1H),7.158(d,1H),5.426(t,2H),3.576(d,1H),3.482(s,1H),3.201(m,3H),3.020(m,1H),2.854(m,1H),2.82(m,1H),1.905(m,1H),1.762(s,2H),1.583(s,1H),0.915(d,6H);LC-MS m/z465.2[M+H]+。

[0629] 实施例117化合物117的合成

[0630]

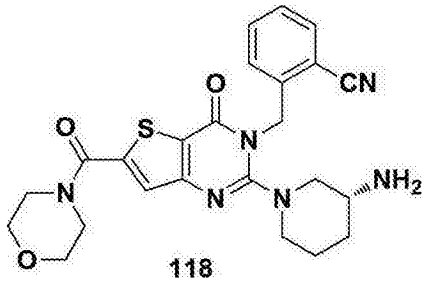


117

[0631] 将正丁胺替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物 99 的合成，得到化合 物 117，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ ＝ 7.713(s,1H)，7.564(d,1H)，7.483(t,1H)，7.307(t,1H)，7.183(d,1H)，5.434(quartet,2H)，3.577(m,2H)，3.373(m,3H)，3.044(m,1H)，2.898(m,1H)，2.092(s,1H)，1.833(d,2H)，1.587(m,3H)，1.354(m,2H)，0.881(t,3H)；LC-MS m/z 465.2[M+H]+。

[0632] 实施例 118 化合物 118 的合成

[0633]

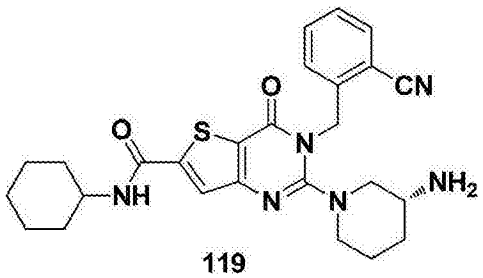


118

[0634] 将吗啡啉替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物 99 的合成，得到化合物 118，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ ＝ 7.620(d,1H)，7.505(t,1H)，7.368(s,1H)，7.340(t,1H)，7.172(d,1H)，5.498(quartet,2H)，3.721(s,8H)，3.486(m,2H)，3.197(m,1H)，3.064(m,1H)，2.954(m,1H)，2.058(m,1H)，1.821(m,2H)，1.616(m,1H)；LC-MS m/z 479.2[M+H]+。

[0635] 实施例 119 化合物 119 的合成

[0636]

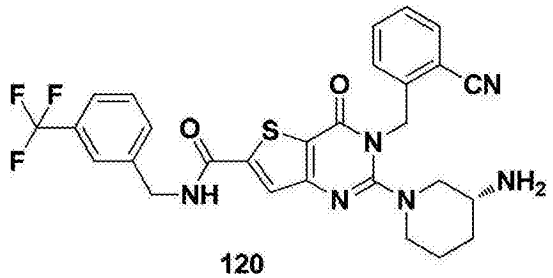


119

[0637] 将环己胺替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物 99 的合成，得到化合物 119，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ ＝ 7.673(s,1H)，7.568(d,1H)，7.483(t,1H)，7.304(t,1H)，7.169(d,1H)，5.446(quartet,2H)，3.864(s,1H)，3.540(m,2H)，3.261(m,1H)，3.026(s,1H)，2.877(m,1H)，2.060(m,1H)，1.948(s,2H)，1.789(m,4H)，1.610(d,2H)，1.338(m,4H)，1.162(m,1H)；LC-MS m/z 491.2[M+H]+。

[0638] 实施例 120 化合物 120 的合成

[0639]

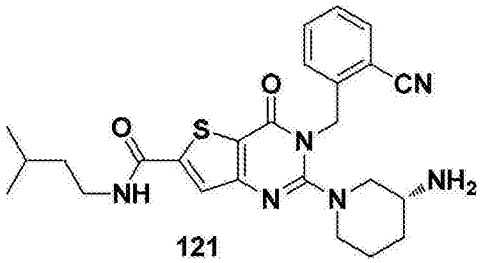


120

[0640] 将3-三氟甲基苄胺替换化合物99合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物99的合成，得到化合物120，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ ＝7.693(s,1H)，7.597(s,1H)，7.520(d,2H)，7.425(t,2H)，7.332(t,1H)，7.284(d,1H)，7.140(d,2H)，5.368(m,2H)，4.576(s,1H)，3.522(s,2H)，3.292(s,1H)，2.987(s,1H)，2.853(s,1H)，2.010(s,1H)，1.761(d,1H)，1.519(s,1H)；LC-MS m/z567.2[M+H]+。

[0641] 实施例121化合物121的合成

[0642]

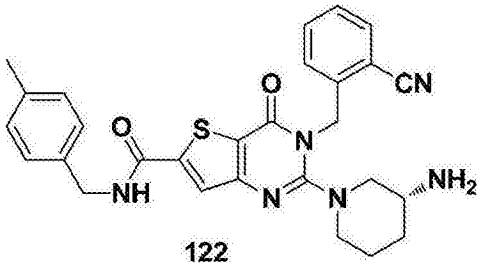


121

[0643] 将异戊胺替换化合物99合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物99的合成，得到化合物121，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ ＝7.673(s,1H)，7.572(d,1H)，7.483(t,1H)，7.310(t,1H)，7.168(d,1H)，5.442(quartet,2H)，3.501(m,2H)，3.410(quartet,2H)，3.219(s,1H)，3.047(s,1H)，2.872(s,1H)，2.067(s,1H)，1.773(s,2H)，1.610(m,2H)，1.500(quartet,2H)，0.890(d,6H)；LC-MSm/z 479.2[M+H]+。

[0644] 实施例122化合物122的合成

[0645]

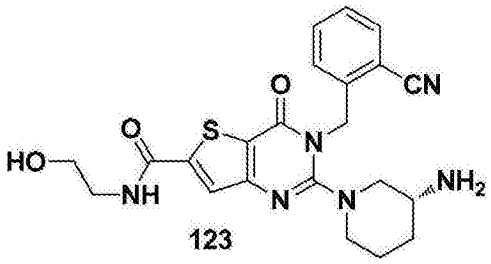


122

[0646] 将4-甲基苄胺替换化合物99合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物99的合成，得到化合物122，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ ＝7.645(s,1H)，7.520(d,1H)，7.420(t,1H)，7.264(t,1H)，7.194(d,2H)，7.110(d,1H)，7.010(d,2H)，5.390(quartet,2H)，4.469(s,2H)，3.482(m,2H)，3.244(m,1H)，2.936(s,1H)，2.828(s,1H)，2.218(s,3H)，2.004(s,1H)，1.738(m,2H)，1.510(s,1H)；LC-MS m/z 513.2[M+H]+。

[0647] 实施例123化合物123的合成

[0648]

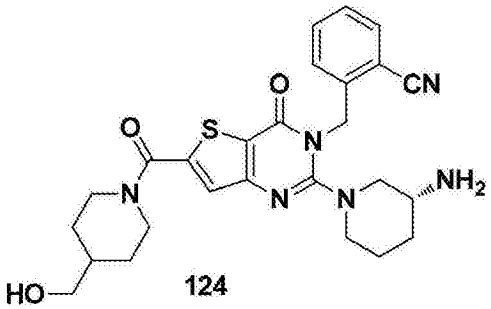


123

[0649] 将2-羟基乙胺替换化合物99合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物99的合成，得到化合物123，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ ＝ 7.580(d,2H)，7.459(t,1H)，7.288(t,1H)，7.080(d,1H)，5.400(quartet,2H)，3.669(m,2H)，3.452(m,2H)，3.317(m,1H)，3.094(m,2H)，2.845(quartet,2H)，1.923(m,1H)，1.705(s,1H)，1.575(m,1H)，1.401(m,1H)；LC-MS m/z 453.2[M+H]+。

[0650] 实施例124化合物124的合成

[0651]

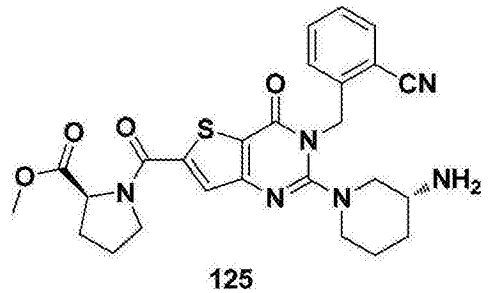


124

[0652] 将4-羟甲基哌啶替换化合物99合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物99的合成，得到化合物124，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ ＝ 7.690(d,1H)，7.580(m,1H)，7.417(t,1H)，7.328(s,1H)，7.231(d,1H)，5.524(quartet,2H)，4.130(quartet,1H)，3.794(s,5H)，3.500(m,1H)，3.354(m,1H)，3.164(m,1H)，3.068(quartet,1H)，2.940(t,1H)，2.106(m,1H)，1.856(m,4H)，1.680(m,2H)，1.271(m,3H)；LC-MS m/z 507.2[M+H]+。

[0653] 实施例125化合物125的合成

[0654]

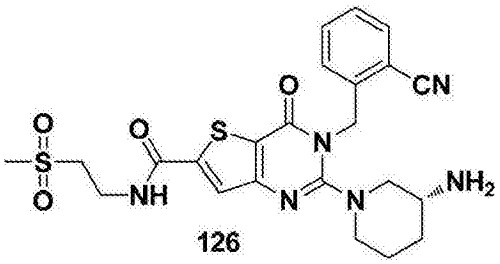


125

[0655] 将L-脯氨酸甲酯替换化合物99合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物99的合成，得到化合物125，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ ＝ 7.600(d,2H)，7.490(m,1H)，7.321(t,1H)，7.139(d,1H)，5.484(t,2H)，4.637(quartet,1H)，3.900(m,2H)，3.735(s,3H)，3.535(d,1H)，3.392(m,1H)，3.084(m,2H)，2.917(t,1H)，2.280(m,1H)，2.078(m,4H)，1.800(m,1H)，1.623(m,2H)；LC-MSm/z 521.2[M+H]+。

[0656] 实施例126化合物126的合成

[0657]

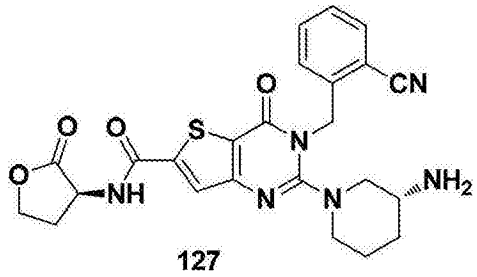


126

[0658] 将 2- 甲磺基乙胺替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物 99 的合成，得到化合物 126，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ ＝ 7.705(s,1H),7.680(d,1H),7.570(t,1H),7.402(t,1H),7.221(d,1H),5.494(quartet,2H),3.918(t,2H),3.452(m,4H),3.377(m,1H),3.171(m,2H),3.057(s,3H),3.078(d,1H),1.849(m,1H),1.696(m,2H)；LC-MS m/z 515.1[M+H]+。

[0659] 实施例 127 化合物 127 的合成

[0660]

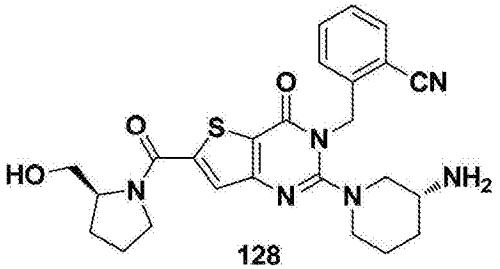


127

[0661] 将 S-2- 羰基 -4- 氨基四氢呋喃替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物 99 的合成，得到化合物 127，MS：493.2[M+H]+。

[0662] 实施例 128 化合物 128 的合成

[0663]

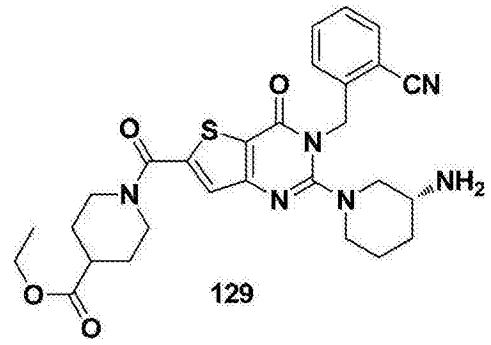


128

[0664] 将 L- 脯氨醇替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物 99 的合成，得到化合物 128，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ ＝ 7.638(d,1H),7.554(s,1H),7.510(t,1H),7.348(t,1H),7.145(d,1H),5.494(quartet,2H),4.402(s,1H),3.736(m,5H),3.410(d,1H),3.289(s,1H),3.137(m,1H),3.000(m,2H),2.068(m,3H),1.834(m,3H),1.633(s,2H)；LC-MS m/z493.2[M+H]+。

[0665] 实施例 129 化合物 129 的合成

[0666]

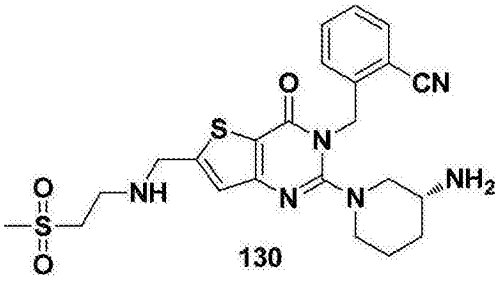


129

[0667] 将 4- 哌啶甲酸乙酯替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物 99 的合成，得到化合物 129，1H-NMR(CDCl3-d3)：δ = 7.628(d,1H),7.500(t,1H),7.337(m,2H),7.145(d,1H),5.506(quartet,2H),4.143(quartet,2H),3.454(m,2H),3.373(s,1H),3.093(m,4H),2.934(m,1H),2.590(m,1H),2.009(m,3H),1.743(m,5H),1.251(t,3H)；LC-MS m/z549.2206[M+H]+。

[0668] 实施例 130 化合物 130 的合成

[0669]

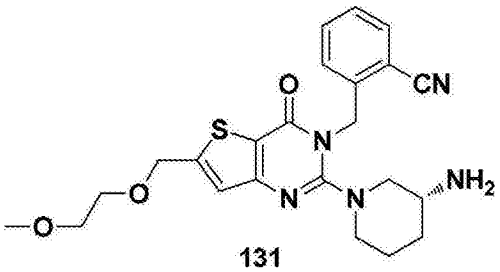


130

[0670] 将 2- 甲磺基乙胺替换 15-1 合成中的甲胺四氢呋喃溶液，参考化合物 15 的合成，得到化合物 130，MS :501.2[M+H]+。

[0671] 实施例 131 化合物 131 的合成

[0672]

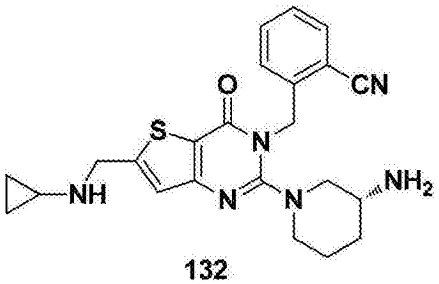


131

[0673] 将 2- 甲氧基乙醇替换 15-1 合成中的甲胺四氢呋喃溶液，参考化合物 15 的合成，得到化合物 131，MS :454.2[M+H]+。

[0674] 实施例 132 化合物 132 的合成

[0675]

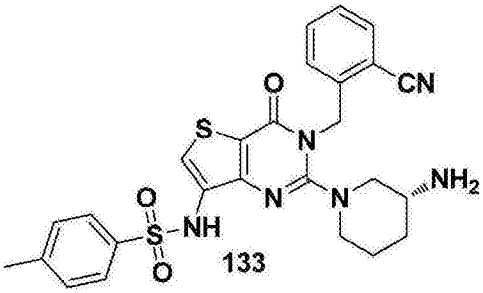


132

[0676] 将环丙胺替换 15-1 合成中的甲胺四氢呋喃溶液，参考化合物 15 的合成，得到化合物 132，MS：435.2[M+H]+。

[0677] 实施例 133 化合物 133 的合成

[0678]

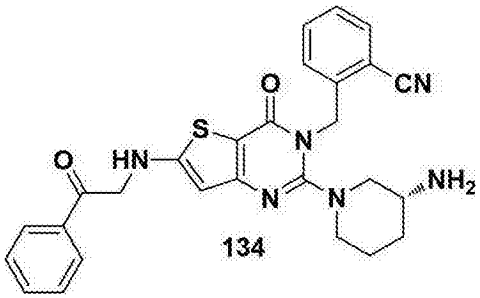


133

[0679] 用对甲苯磺酰氯替换 85 合成中的甲磺酰氯，参考化合物 85 的合成，得到化合物 133，MS：535.2[M+H]+。

[0680] 实施例 134 化合物 134 的合成

[0681]

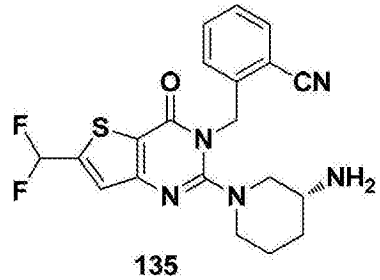


134

[0682] 用溴代苯乙酮替换 11 合成中的碘甲烷，参考化合物 11 的合成，得到化合物 134，MS：499.2[M+H]+。

[0683] 实施例 135 化合物 135 的合成

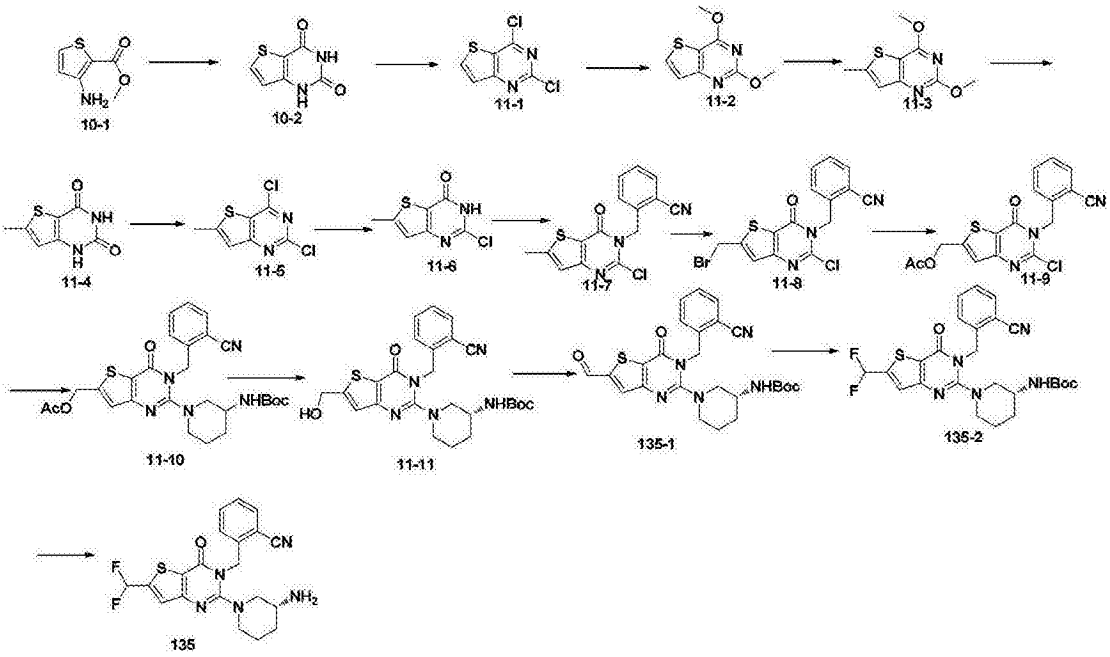
[0684]



135

[0685] 合成路线：

[0686]



[0687] 化合物 135-1 的合成：

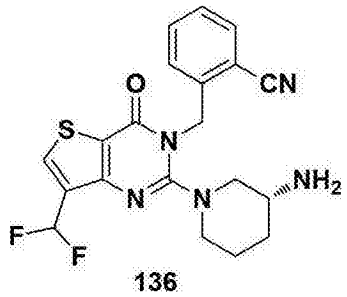
[0688] 将化合物 11-11(100mg)溶于 10ml 二氯甲烷中，加入 1.1 当量的戴斯马丁氧化剂，室温搅拌 2 小时，二氯甲烷萃取，水洗，蒸干溶剂，柱层析分离，得到化合物 135-1(80mg)，收率 80%，MS：494.2$[M+H]^+$。

[0689] 化合物 135-2 的合成：

[0690] 将化合物 135-1（80mg）溶于二氯甲烷种，氮气保护下于 -78℃加入二乙胺基三氟化硫，缓慢升温至室温，搅拌过夜，将反应液倒入饱和冰碳酸氢钠溶液中，搅拌 15 分钟后，二氯甲烷萃取，水洗，柱层析分离，得到化合物 135-2（56mg），收率 67%，MS：516.2$[M+H]^+$。135 的合成参考化合物 1 的合成，得到化合物 135，MS：416.1$[M+H]^+$。

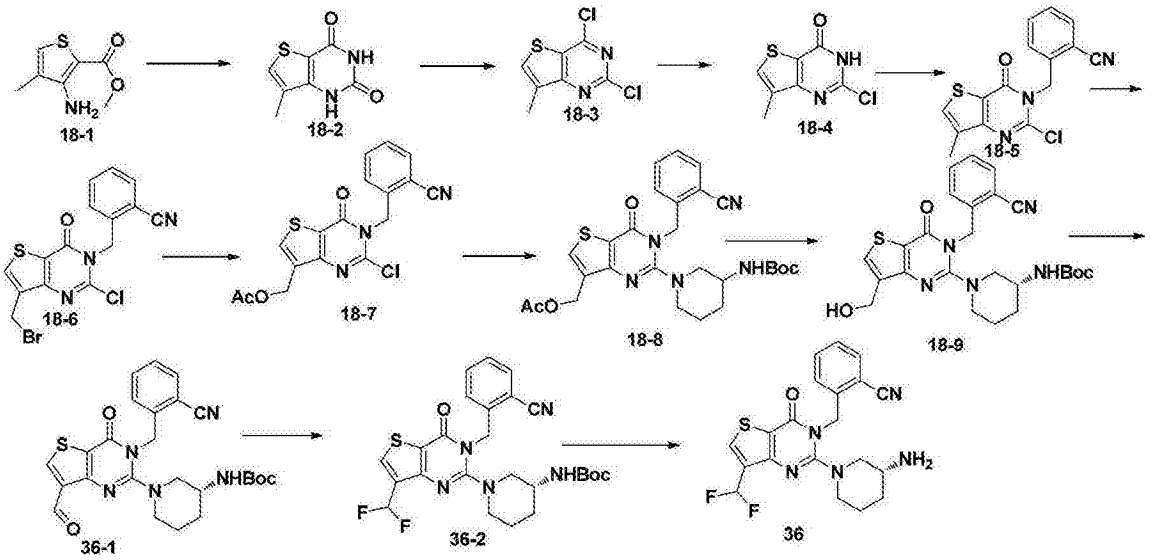
[0691] 实施例 136 化合物 136 的合成

[0692]



[0693] 合成路线：

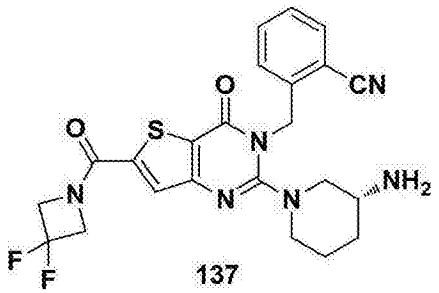
[0694]



[0695] 化合物 136 的合成参考化合物 135 的合成，得到化合物 136，1H NMR(CDCl3)：δ 8.05(s,1H),7.66(m,1H),7.51(m,1H),7.36(m,1H),6.85-7.13(m,2H),5.52(m,2H),3.42(m,1H),3.26(m,1H),3.15(m,1H),2.96(m,2H),2.01(m,1H),1.79(m,1H),1.62(m,2H)；LC-MS m/z416.1[M+H]+。

[0696] 实施例 137 化合物 137 的合成

[0697]

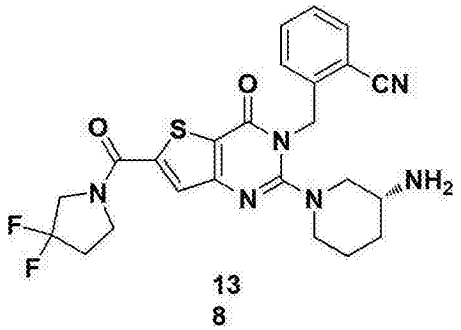


[0698] 合成路线：

[0699] 将 3,3 二氟吖丁啶替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物 99 的合成，得到化合物 137，LC-MS m/z 485.1[M+H]+。

[0700] 实施例 138 化合物 138 的合成

[0701]

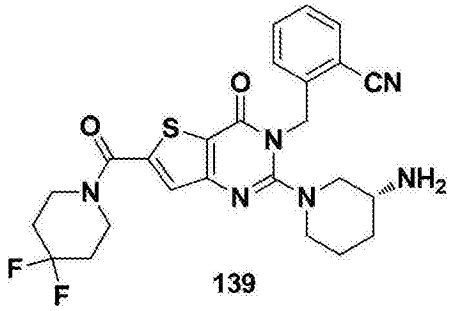


[0702] 合成路线：

[0703] 将 3,3 二氟四氢吡咯烷替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物 99 的合成，得到化合物 138，LC-MS m/z 499.2[M+H]+。

[0704] 实施例 139 化合物 139 的合成

[0705]



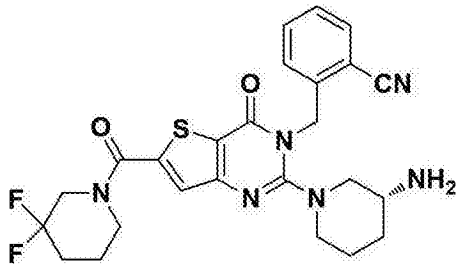
139

[0706] 合成路线：

[0707] 将 4,4 二氟哌啶替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物 99 的合成，得到化合物 139，LC-MS m/z 513.2[M+H]+。

[0708] 实施例 140 化合物 140 的合成

[0709]

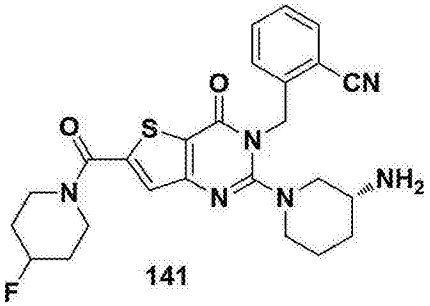


[0710] 合成路线：

[0711] 将 3,3 二氟哌啶替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物 99 的合成，得到化合物 140，LC-MS m/z 513.2[M+H]+。

[0712] 实施例 141 化合物 141 的合成

[0713]



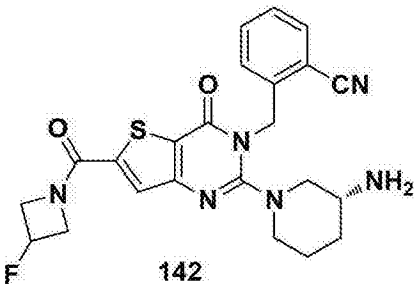
141

[0714] 合成路线：

[0715] 将 4- 氟哌啶替换化合物 99 合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物 99 的合成，得到化合物 141，LC-MS m/z 495.2[M+H]+。

[0716] 实施例 142 化合物 142 的合成

[0717]



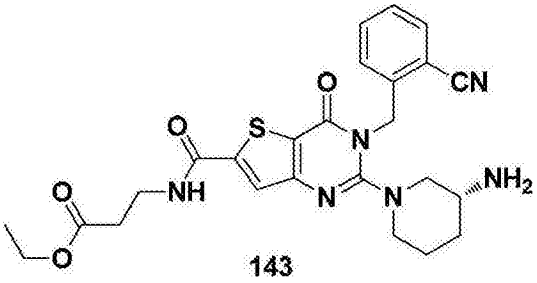
142

[0718] 合成路线：

[0719] 将3-氟吖丁啶替换化合物99合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物99的合成，得到化合物142，LC-MS m/z 467.2[M+H]+。

[0720] 实施例143化合物143的合成

[0721]



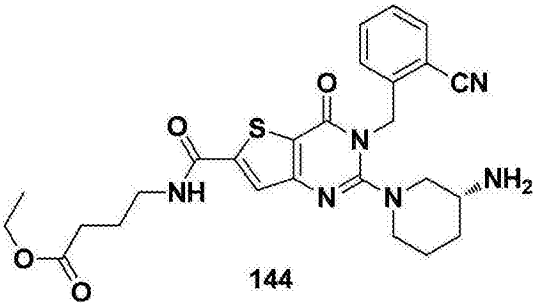
143

[0722] 合成路线：

[0723] 将丙氨酸乙酯替换化合物99合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物99的合成，得到化合物143，LC-MS m/z 509.2[M+H]+。

[0724] 实施例144化合物144的合成

[0725]



144

[0726] 合成路线：

[0727] 将丁氨酸乙酯替换化合物99合成中的甘氨酸甲酯，参考化合物99的合成，得到化合物143，LC-MS m/z 523.2[M+H]+。

[0728] 实验实施例

[0729] 实施例1：体外活性实验

[0730] 筛选方法：二肽基肽酶IV（DPP IV）活性筛选，二肽基肽酶7（DPP 7）、二肽基肽酶8活性筛选（DPP 8）及二肽基肽酶9（DPP 9）活性筛选。

[0731] 仪器：酶标仪（PerkinElmer，USA）。

[0732] 材料：人源DPP IV，本实验室利用杆状病毒表达系统Bac-to-Bac（购自GIBCO公司）按照常规实验技术表达并纯化获得的蛋白酶DPP IV胞外片断（aa29-766）；人源DPP8，本实验室利用杆状病毒表达系统Bac-to-Bac（购自GIBCO公司）按照常规实验技术在昆虫

细胞中表达得到的；人源 DPP 9，本实验室利用杆状病毒表达系统 Bac-to-Bac（购自 GIBCO 公司）按照常规实验技术在昆虫细胞中表达得到的；底物 Ala-Pro-AMC，由吉尔生化（上海）公司合成。

[0733] 活性测试原理：DPP IV，DPP 8 及 DPP 9 可特异性水解底物 Ala-Pro-AMC 生成产物 AMC，AMC 经 355nm 的紫外光激发产生 460nm 的发射光，动态测量单位时间内 460nm 波长处荧光值线性变化，计算得到 DPP IV 活性。实验采用西他列汀（CAS:486460-32-6，根据现有技术按照常规实验技术合成，参考文献：Journal of Medicinal Chemistry 48(2005)141-151.）、阳性药阿格列汀（3mg/kg，CAS：850649-62-6 根据现有技术按照常规实验技术合成，参考文献：Journal of Medicinal Chemistry 50(2007)2297-2300.）、阳性药 LAF237(15mg/kg，维格列汀，CAS：274901-16-5 根据现有技术按照常规实验技术合成参考文献：Journal of Medicinal Chemistry 46(2003)2774-2789.）作为对照化合物。

[0734] 样品处理：样品用 DMSO 溶解，低温保存，DMSO 在最终体系中的浓度控制在不影响检测活性的范围之内。

[0735] 初筛选择单浓度条件下，例如 20μg/mL，对样品的活性进行测试。对于在一定条件下表现出活性的样品，例如抑制率 %Inhibition 大于 50，测试活性剂量依赖关系，即 IC50 值，通过样品活性对样品浓度进行非线性拟和得到，计算所用软件为 Graphpad Prism 4，拟合所使用的模型为 sigmoidal dose-response(varible slope)，对于大多数抑制剂筛选模型，将拟合曲线底部和顶部设定为 0 和 100。一般情况下，每个样品在测试中均设置复孔（$n \geq 2$），在结果中以标准偏差（Standard Deviation，SD）或者标准误差（Standard Error，SE）表示。

[0736] 实验结果：

[0737] 化合物活性结果见表 1，显示本发明化合物有很好的 DPPIV 抑制活性。

[0738] 表 1. 化合物体外活性检测结果

[0739]

编号	DC 编号	DPP IV IC_{50} (nM)	DPP 7 IC_{50} (μM)	DPP 8 IC_{50} (μM)	DPP 9 IC_{50} (μM)	FAP IC_{50} (μM)
1		34.70				
4		8.78				
8		45.63				
9		36.81				
10		90.00				
27		35.50				
28	DC291408	10.16	N.I.	27.03	35.22	85.86
38	DC291407	11.52	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
39	DC291410	28.30	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
40	DC291419	18.33	N.I.	N.I.	266.19	213.40
43	DC291004	18.90	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
44	DC291002	9.76	39.22	N.I.	N.I.	N.I.
45	DC291011	3.57	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
54	DC291003	238.07	39.22	N.I.	N.I.	N.I.
55	DC291005	17.76	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
56	DC291006	11.26	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
57	DC291009	20.02	69.53	N.I.	N.I.	N.I.
58	DC291010	8.72	N.I.	14.35	N.I.	N.I.
59	DC291012	26.6	N.I.	34.98	187.42	49.52

[0740]

60	DC291013	13.28	N.I.	36.76	109.99	57.06
61	DC291014	13.87	N.I.	45.94	253.61	30.28
62	DC291015	49.16	N.I.	12.28	54.78	37.38
63	DC291016	27.48	N.I.	47.86	189.23	169.82
64	DC291017	33.2	52.02	5.81	39.74	9.38
65	DC291018	30.21	N.I.	44.79	137.47	75.54
66	DC291019	35.85	N.I.	14.39	47.14	18.81
67	DC291020	13.75	N.I.	24.87	53.04	28.09
68	DC291021	22.96	144.79	8.16	100.40	8.78
69	DC291022	32.1	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
70	DC291023	18.65	N.I.	38.89	94.49	135.64
71	DC291024	14.27	144.21	26.79	237.68	52.15
72	DC291025	15.14	N.I.	30.15	149.02	39.38
73	DC291026	8.92	158.79	9.08	66.81	14.58
74	DC291027	10.64	N.I.	18.44	92.92	30.56
75	DC291028	8.15	N.I.	22.97	91.67	28.33
76	DC291029	81.58	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
77	DC291030	11.14	29.99	49.42	N.I.	45.18
78	DC291031	28.78	27.10	60.41	406.53	64.28
79	DC291032	15.10	357.22	46.98	226.43	40.92
80	DC291033	25.96	N.I.	25.72	115.15	28.72
81	DC291034	20.16	N.I.	59.36	347.95	44.01
82	DC291035	65.93	N.I.	18.12	N.I.	16.48
83	DC291036	16.14	38.23	316.54	N.I.	160.11
84	DC291037	24.19	N.I.	62.04	N.I.	91.34
85	DC291038	37.12	N.I.	338.54	N.I.	255.04
86	DC291039	20.85	N.I.	317.81	N.I.	120.83
87	DC291040	26.49	N.I.	N.I.	N.I.	
88	DC291041	14.81	N.I.	54.91	N.I.	

[0741]

89	DC291042	14.28	N.I.	39.43	N.I.	
90	DC291043	14.27	N.I.	102.21	N.I.	
91	DC291044	36.35	N.I.	88.0	N.I.	
92	DC291045	21.70	N.I.	76.66	N.I.	
93	DC291046	14.76	N.I.	60.69	N.I.	
94	DC291402	10.43	N.I.	34.25	55.05	96.77
95	DC291404	59.17	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
96	DC291405	11.56	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
97	DC291409	20.40	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
98	DC291411	9.95	N.I.	27.03	35.22	85.86
99	DC291412	24.73	N.I.	65.96	179.17	177.53
100	DC291413	28.30	N.I.	43.13	117.17	118.53
101	DC291414	30.59	N.I.	13.46	14.85	42.04
102	DC291415	38.43	N.I.	27.84	32.63	68.49
103	DC291416	53.79	N.I.	N.I.	86.84	144.79
104	DC291417	17.11	N.I.	N.I.	254.20	239.43
105	DC291418	26.98	N.I.	N.I.	257.03	200.44
106	DC291420	18.29	N.I.	76.18	127.30	116.63
107	DC291421	24.06	N.I.	39.70	122.13	98.59
108	DC291422	11.84	N.I.	15.15	111.14	26.97
109	DC291423	15.63	N.I.	62.07	91.80	101.36
110	DC291424	24.78	N.I.	80.58	51.20	132.81
111	DC291425	18.93	N.I.	112.49	131.25	N.I.
112	DC291426	23.85	N.I.	69.06	158.57	213.42
113	DC291427	18.75	N.I.	165.95	303.38	172.58
114	DC291428	22.24	N.I.	56.17	307.25	52.18
115	DC291429	14.48	N.I.	181.24	167.21	145.63
116	DC291430	18.62	N.I.	95.27	N.I.	126.16
117	DC291431	15.99	N.I.	63.23	78.51	118.29

[0742]

118	DC291432	18.45	N.I.	83.57	N.I.	80.18
119	DC291433	20.62	N.I.	94.03	N.I.	112.53
120	DC291434	28.56	N.I.	53.79	49.74	87.44
121	DC291435	26.85	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
122	DC291436	26.25	N.I.	N.I.	53.11	N.I.
123	DC291437	19.83	N.I.	222.51	N.I.	
124	DC291438	26.87	N.I.	43.89	N.I.	
125	DC291439	33.84	N.I.	15.51	171.59	
126	DC291440	20.07	N.I.	55.91	N.I.	
127	DC291441	24.58	N.I.	52.67	N.I.	
128	DC291442	30.66	N.I.	39.04	N.I.	
129	DC291443	33.86	N.I.	16.29	N.I.	
	西他列汀	25.92	160.96	25.22	39.15	31.24
	维格列汀	66.79	N.I.	1.96	0.20	3.72
	阿格列汀	16.30	N.I.	274.97	1328.28	863.55

[0743] N.I. 表示 :No Inhibition 无抑制作用。

[0744] 实施例 2 :体内抑制 DPP IV 活性的研究

[0745] 动物 :ICR 小鼠(8-10 周龄,性别 :雄,体重 25g-30g,购自上海斯莱克实验动物中心)。

[0746] 步骤 :ICR 小鼠饥饿过夜,口服给予受试化合物(3mg/kg)、阳性药阿格列汀 (3mg/kg)、阳性药 LAF237(15mg/kg) ;同时以溶剂组为空白对照,分别于口服给药前、给药后 30、60、2h、4h、6h、8h 和 240h 从小鼠眼眶丛静脉取血,加入经抗凝剂处理的 Eppendorf 管(旗众实业(上海)有限公司),离心后取血浆,测定 DPP IV 活性。

[0747] 结果 :根据 DPP IV 体外活性和选择性的测试结果,共选定了 23 个化合物进行了 ICR 小鼠体内 DPP IV 活性实验,实验结果如图 1、图 2、图 3、图 4、图 5 和图 6 所示。单次给药后,DC 系列衍生物能显著地降低 ICR 小鼠血浆 DPP IV 活性,其中 11 个化合物 DC291004、DC291005、DC291009、DC291010、DC291402、DC291405、DC291407、DC291408、DC291411、DC291041 和 DC291422(3mg) 的体内降糖能力与上市药物阿格列汀 (3mg) 的体内降糖效果相当,优于上市药物维格列汀 (LAF237,15mg)。

[0748] 实施例 3 :体内降血糖作用

[0749] 单次口服给药在正常 ICR 小鼠的急性降糖作用

[0750] 动物 :ICR 小鼠(8-10 周龄,性别 :雄,体重 25-30g,购自上海斯莱克实验动物中心)。

[0751] 步骤 :

[0752] 1、实验前两天记录动物摄食情况，计算每只动物每天摄食量；

[0753] 2、动物饥饿过夜(给每天食量的 1/3，约 2g)；

[0754] 3、第二天测血糖，根据血糖将动物随机分为 4 组，每组 8 只。分别为溶剂对照组(0.5%

[0755] 甲基纤维素，MC)、化合物测试组(3mg/kg)、阳性药阿格列汀对照组 (3mg/kg)、阳性药 LAF237 对照组 (15mg/kg)；

[0756] 4、灌胃给药(1 只 /min)，6hr 后测血糖，按体重灌胃给葡萄糖(2.5g/kg)，监测给糖后 30min、60min、90min、120min 时的血糖值。

[0757] 结果：根据 ICR 小鼠血浆中 DPP IV 体内活性测试结果，共选定了 20 个化合物进行 ICR 小鼠体内口服葡萄糖耐量 (OGTT) 实验，实验结果如图 7、图 8、图 9、图 10、图 11 和图 12 所示。单次给药后，DC 系列衍生物能剂量依赖地显著改善 ICR 小鼠的葡萄糖耐量，其中 7 个化合物 DC291004、DC291009、DC291402、DC291407、DC291411、DC291034 和 DC291036 体内降糖能力与上市药物阿格列汀的体内降糖效果相当(图 7 ～ 10)。同时进行了化合物 DC291009 和 DC291407 的多剂量单次给药的口服葡萄糖耐量实验，结果发现，化合物 DC291009 和 DC291407 体内降糖能力与上市药物阿格列汀的体内降糖效果相当(图 11 ～ 12)。

[0758] 实施例 4：安全性评价研究实验方法

[0759] 雄性正常 ICR 小鼠，体重 28-34g (购自上海斯莱克实验动物中心)，根据随机体重设计分为模型组和给药组，每组分别 4 只。分组后，在同一时间每种化合物按剂量 100mg/kg 灌胃一次，此后对每组小鼠连续观察一周，对小鼠的摄食量和体重进行监控。实验结果

[0760] 表 2. 单次给药对正常 ICR 小鼠体重 (g) 的影响

[0761]

组别	给药前	给药后						
		1d	2d	3d	4d	5d	6d	7d
正常对照组	31±1.2	31.3±1.1	32.1±1.1	32.3±1.2	32.8±1.3	32.9±1.3	33.3±1.4	33.6±1.3
DC291407（100mg/kg）组	29.7±1.8	30.0±1.6	30.0±1.7*	29.7±1.9*	30.0±1.5*	30.5±1.5*	30.4±1.8*	30.6±1.9*

[0762]

DC291004（100mg/kg）组	30.2±0.7	30.3±1.0	30.8±0.9	31.0±1.2	31.6±1.2	32.0±1.6	32.0±1.2	32.5±1.3
DC291009（100mg/kg）组	30.8±2.2	31.3±2.0	31.5±2.3	31.8±2.3	32.3±2.2	32.4±2.5	32.6±2.6	33±2.6
DC291411（100mg/kg）组	30±1.5	30.5±1.6	31.2±1.6	31.0±1.7	31.5±1.9	31.8±1.5	31.6±1.8	32.1±1.7

[0763] *$p<0.05$ 相对于模型组。

[0764] 由表 2 可知，与正常对照组相比，ICR 小鼠单次给药 DC291407(100mg/kg)2 天后，体

重即开始与对照组相比有明显的统计学差异（$p<0.05$），持续至给药后 7 天（即实验结束），但是在此期间体重没有持续降低，保持在 30.0g 左右，与正常对照组及其他给药组体重相差不大，因此推测 DC291407 可能对体重无影响。其他各组与正常对照组之间无明显的统计学差异。

[0765] 表 3. 单次给药对正常 ICR 小鼠的摄食量（g ．天 ^{1} ．笼 ^{1}）的影响

[0766]

给药剂量	给药前	给药后						
		1d	2d	3d	4d	5d	6d	7d
正常对照组	22.3	19.6	20.4	21.5	20.2	20.9	21.9	21.5
DC291407（100mg/kg）组	21.4	18.4	18.5	19.0	19.4	22.3	22.6	23.5
DC291004（100mg/kg）组	22.5	18.7	21.0	21.1	21.5	21.9	21.5	24.1
DC291009（100mg/kg）组	23.3	21.2	21.3	22.6	22.8	22.2	21.9	23.8
DC291411（100mg/kg）组	20.8	19.3	21.3	18.8	18.3	17.7	20.5	21.9

[0767] 由表 3 可知，由于给予药物剂量大，给药后 1 天各组小鼠摄食量明显降低，随后即开始恢复，至给药后 7 天基本恢复至给药前水平。

[0768] 表 4. 单次给药对正常 ICR 小鼠的重要脏器指数（%）的影响

[0769]

组别	肝脏指数	肾脏指数	脾指数
正常对照组	4.9±0.3	1.5±0.0	0.3±0.1
DC291407（100mg/kg）组	5.3±0.4	1.5±0.2	0.4±0.0*
DC291004（100mg/kg）组	5.3±0.3	1.5±0.1	0.4±0.0
DC291009（100mg/kg）组	5.3±0.2	1.4±0.1	0.4±0.1
DC291411（100mg/kg）组	5.0±0.4	1.4±0.1	0.4±0.0

[0770] $^{*}p<0.05$ 相对于模型组

[0771] 由表 4 可知，给药 7 天后，各组给药 ICR 小鼠的肝脏指数和脾脏指数均有一定程度的升高，但除 DC29147 组的脾脏指数与正常对照组相比具有统计学差异外，其他各组均无统计学差异；DC291407 和 DC291004 组的肾脏指数与正常对照组相差不大，DC291411 和 DC291009 组的肾脏指数比正常对照组略低，但均无统计学差异。

[0772] 实验结论

[0773] 试验结果表明，给药 DC291407（100mg/kg）后，虽然在给药后 2 天至给药 7 天的体重均与正常对照组相比具有统计学差异，但由于其值与各组相差不大，可能无实际意义；且给药 7 天后，脾脏指数与正常对照组相比明显升高，但值也与其他各组相差不大，生物学意义也不明显；其他各给药组 DC291004（100mg/kg）、DC291009（100mg/kg）及 DC291411（100mg/kg）在给药后 7 天中与正常对照组相比，体重和脏器指数均无统计学差异，肝脏指数和脾指数略微升高。综上所述，DC291407、DC291004、DC291009 及 DC291411 在本实验中均未体现较明显的急性毒性。

[0774] 实施例 5：药代动力学研究

[0775] 采用 LC-MS/MS 法测定大鼠灌胃和静脉注射给药 DC291407 后、代谢物 M1（4071001）、代谢物 M2（407002）和代谢物 M3（407003）在血浆中的浓度

[0776] 如图 13 所示，健康 Sprague-Dawley（SD）大鼠（购自上海斯莱克实验动物中心）灌胃给予 20mg/kg DC291407 后，血浆中主要为水解代谢物 M1（具体为 DC291407 脱甲基产物），另外在给药后 1h 内时间点样品中检测到较低浓度的 M2（具体为乙酰化的 M1）（低于 20ng/ml），血浆中未检测到原形化合物和代谢物 M3（具体为乙酰化的 DC291407）。

[0777] 大鼠静脉注射 10mg/kg DC291407 后，血浆中主要为水解代谢物 M1，另外还可检测到较低浓度的原形化合物和 M2，血浆中未检测到代谢物 M3。

[0778] 经剂量标准化后，以代谢物 M1 的 AUC 计，大鼠灌胃给予 20mg/kg DC291407 后的绝对生物利用度为 22.1%。

[0779] 所采用的 LC/MS/MS 仪器是安捷伦公司的 6460 三重串联四级杆液质联用仪。

[0780] 具体给药方案如下：

[0781] 健康 Sprague-Dawley（SD）大鼠 6 只，雄性，体重 180-220g，随机分成 2 组，分别灌胃和静脉注射给予被试化合物，具体安排见下表：

[0782]

组别	动物数	化合物	给药途	给药剂量（mg/kg）	给药体积（ml/kg）
1	3	DC291407	灌胃	20	10
2	3	DC291407	静脉	10	5.0

[0783] 以 6.7%DMSO/6.7% 吐温 80/86.6% 生理盐水配制。

[0784] 试验前禁食 12h，自由饮水。给药后 2h 统一进食。采血时间点及样品处理：

[0785] 灌胃给药：给药后 0.25，0.5，1.0，2.0，3.0，4.0，6.0，8.0 和 24h；

[0786] 静脉给药：给药后 5min，0.25，0.5，1.0，2.0，4.0，6.0，8.0 和 24h；在以上设定时间点经大鼠眼球后静脉丛取静脉血 0.3ml，置肝素化试管中，11000rpm 离心 5min，分离血浆，于 -20° C 冰箱中冷冻。

[0787] 表 5 大鼠灌胃给予 20mg/kg DC291407 后代谢物 M1 的血浆浓度（ng/mL）

[0788]

动物	时间 (h)									
编号	0	0.25	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	24
1	BLQ	3454	4435	3326	690	476	500	138	97.1	13.0
2	BLQ	3427	3404	1771	1091	299	105	57.3	58.9	13.0
3	BLQ	10255	10087	6789	1569	872	565	173	49.5	14.3
平均值		5712	5975	3962	1117	549	390	123	68.5	13.4
标准差		3934	3598	2569	440	293	249	59	25.2	0.7

[0789] BLQ:低于测量方法的检测下限(Below the lower quantification)。

[0790] 表 6 大鼠灌胃给予 20mg/kg DC291407 后代谢物 M2 的血浆浓度(ng/mL)

动物	时间 (h)									
编号	0	0.25	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	24
[0791] 1	BLQ	3.87	4.79	3.88	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
2	BLQ	3.24	3.94	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
3	BLQ	16.3	16.9	10.7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

[0792] 表 7 大鼠静脉注射 10mg/kg DC291407 后原形化合物的血浆浓度(ng/mL)

动物	时间 (h)								
编号	0.083	0.25	0.50	1.0	2.0	4.0	6.0	8.0	24
4	63.4	49.7	27.4	11.3	4.75	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
[0793] 5	60.7	34.4	31.7	11.9	3.94	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
6	53.4	20.3	9.72	6.61	3.44	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
平均值	59.2	34.8	23.0	9.9	4.05				
标准差	5.2	14.7	11.7	2.9	0.66				

[0794] 表 8 大鼠静脉注射 10mg/kg DC291407 后代谢物 M1 的血浆浓度(ng/mL)

动物	时间 (h)								
编号	0.083	0.25	0.50	1.0	2.0	4.0	6.0	8.0	24
4	39818	28858	11784	5628	401	55.4	30.9	24.8	15.2
[0795] 5	41730	29247	7251	4634	214	68.1	41.4	48.5	13.3
6	53535	29592	9426	3891	314.7	85.5	49.3	38.5	10.8
平均值	45028	29232	9487	4717	310	69.7	40.5	37.3	13.1
标准差	7429	367	2267	872	93	15.1	9.2	11.9	2.2

[0796] 表 9 大鼠静脉注射 10mg/kg DC291407 后代谢物 M2 的血浆浓度(ng/mL)

[0797]

动物编号	时间 (h) 0.083	0.25	0.50	1.0	2.0	4.0	6.0	8.0	24
4	126	866	144	36.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
5	209	132	153	30.9	7.18	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
6	15.0	20.3	9.39	3.26	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
平均值	117	339	102	23.4					
标准差	98	459	81	17.6					

[0798] 表 10 大鼠灌胃给予 20mg/kg DC291407 后代谢物 M1 的药动学参数

[0799]

动物编号	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	MRT (h)	$t_{1/2}$ (h)	F (%)
1	0.50	4435	8191	8292	2.86	5.37	
2	0.25	3427	5758	5907	3.15	7.97	
3	0.25	10255	15633	15706	1.74	3.55	
平均值	0.33	6039	9860	9968	2.58	5.63	22.1
标准差	0.14	3686	5145	5110	0.75	2.22	
CV%	43.3	61.0	52.2	51.3	28.9	39.4	

[0800] 表 11 大鼠静脉注射 10mg/kg DC291407 后原形药物的药动学参数

[0801]

动物编号	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	MRT (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)
4	42.4	45.9	0.68	0.51	218	148
5	40.9	43.9	0.67	0.53	228	154
6	24.8	29.8	0.98	1.01	335	328
平均值	36.0	39.9	0.78	0.68	260	210
标准差	9.7	8.8	0.17	0.28	65	102
CV%	27.0	22.0	22.3	41.3	25.0	48.7

[0802] 表 12 大鼠静脉注射 10mg/kg DC291407 后代谢物 M1 的药动学参数

[0803]

动物编号	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	MRT (h)	$t_{1/2}$ (h)
4	0.083	39818	22692	23114	1.60	19.2
5	0.083	41730	20658	20834	1.01	9.18
6	0.083	53535	23472	23603	0.79	8.40
平均值	0.083	45028	22274	22517	1.13	12.3
标准差	0.0	7429	1453	1478	0.42	6.0
CV%	0.0	16.5	6.5	6.6	36.9	49.2

[0804] 从表 5 ～表 12 中可以得出：

[0805] 大鼠灌胃给予 20mg/kg DC291407 后，血浆中主要为水解代谢物 M1，另外在给药后 1h 内时间点样品中检测到较低浓度的 M2(低于 20ng/ml)，血浆中未检测到原形化合物和代谢物 M3。大鼠静脉注射 10mg/kg DC291407 后，血浆中主要为水解代谢物 M1，另外还可检测到较低浓度的原形化合物和 M2，血浆中未检测到代谢物 M3。

[0806] 经剂量标准化后，以代谢物 M1 的 AUC 计，大鼠灌胃给予 20mg/kg DC291407 后的绝对生物利用度为 22.1%，半衰期为 5.63 小时，AUC 为 9860ng·h/mL。

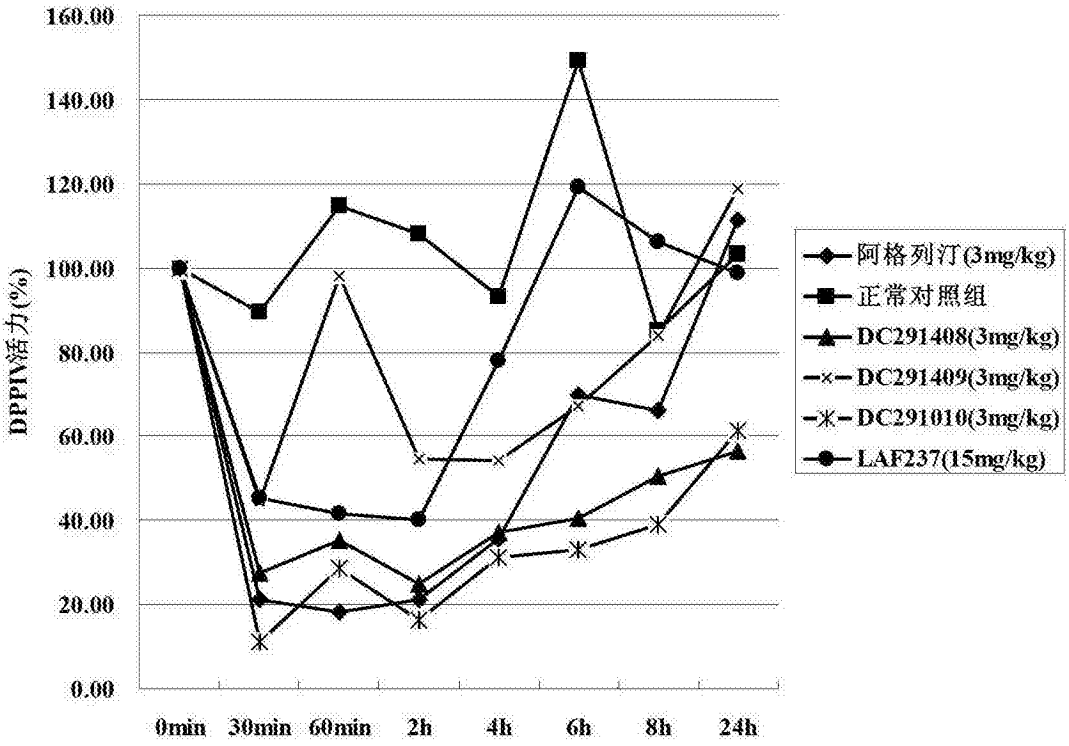

160.00
140.00
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
DPPIV活力(%)
0min
30min
60min
2h
4h
6h
8h
24h
阿格列汀(3mg/kg)
正常对照组
DC291408(3mg/kg)
DC291409(3mg/kg)
DC291010(3mg/kg)
LAF237(15mg/kg)

图 1

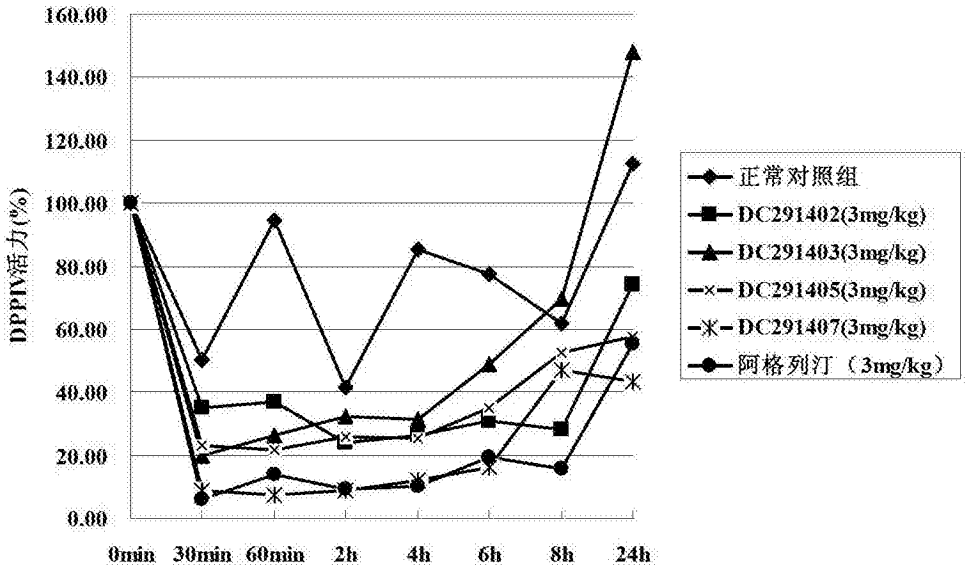

160.00
140.00
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
DPPIV活力(%)
0min
30min
60min
2h
4h
6h
8h
24h
正常对照组
DC291402(3mg/kg)
DC291403(3mg/kg)
DC291405(3mg/kg)
DC291407(3mg/kg)
阿格列汀（3mg/kg）

图 2

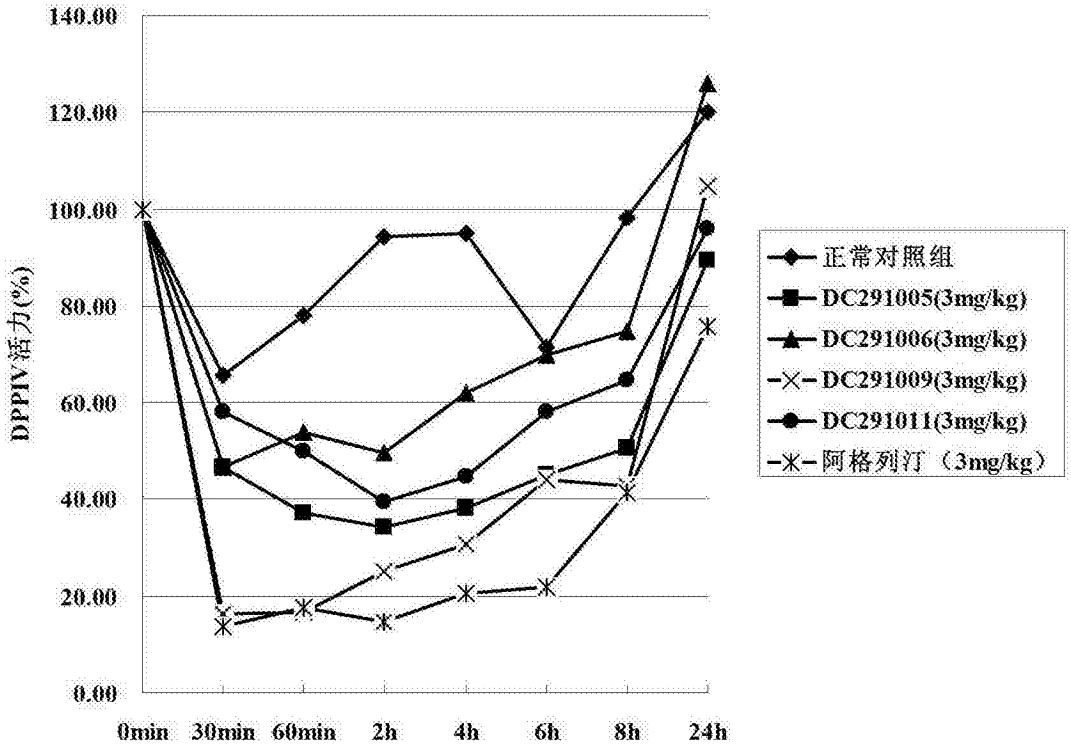

140.00
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
DPPIV活力(%)
0min
30min
60min
2h
4h
6h
8h
24h
正常对照组
DC291005(3mg/kg)
DC291006(3mg/kg)
DC291009(3mg/kg)
DC291011(3mg/kg)
阿格列汀（3mg/kg）

图 3

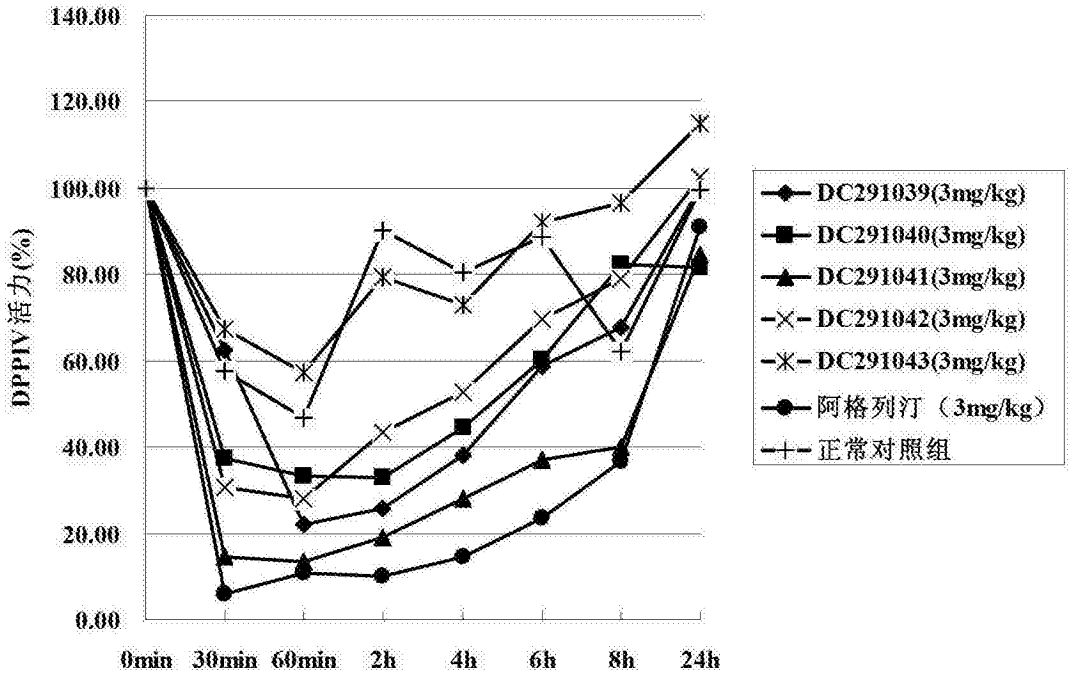

140.00
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
DPPIV活力(%)
0min
30min
60min
2h
4h
6h
8h
24h
DC291039(3mg/kg)
DC291040(3mg/kg)
DC291041(3mg/kg)
DC291042(3mg/kg)
DC291043(3mg/kg)
阿格列汀（3mg/kg）
正常对照组

图 4

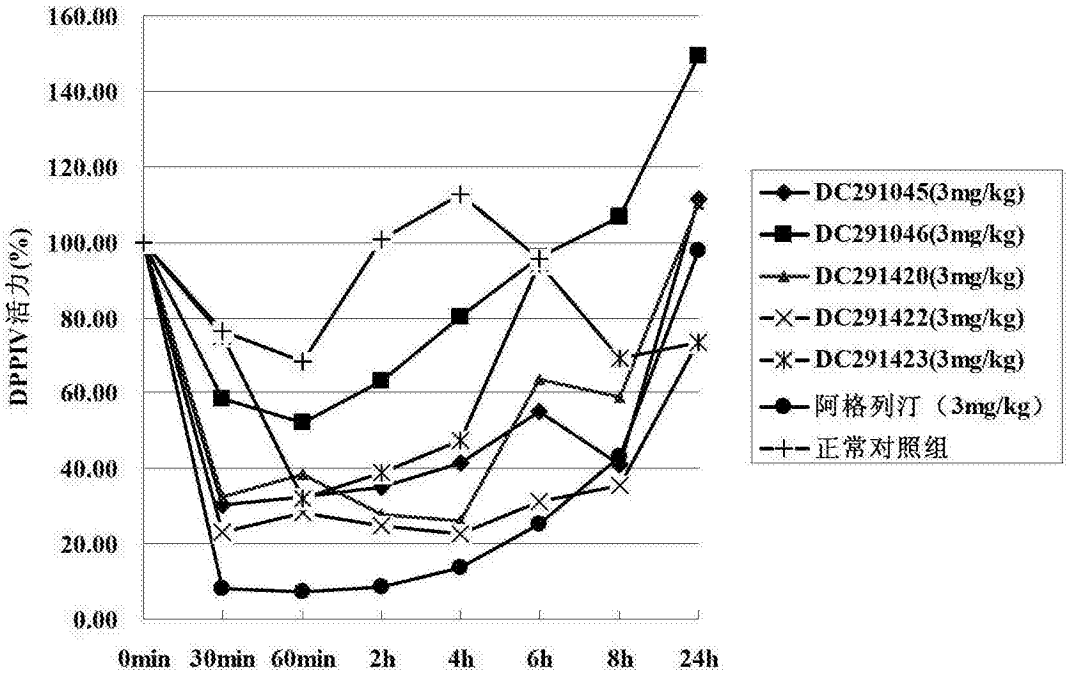

160.00
140.00
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
DPPIV活力(%)
0min 30min 60min 2h 4h 6h 8h 24h
DC291045(3mg/kg)
DC291046(3mg/kg)
DC291420(3mg/kg)
DC291422(3mg/kg)
DC291423(3mg/kg)
阿格列汀（3mg/kg）
正常对照组

图 5

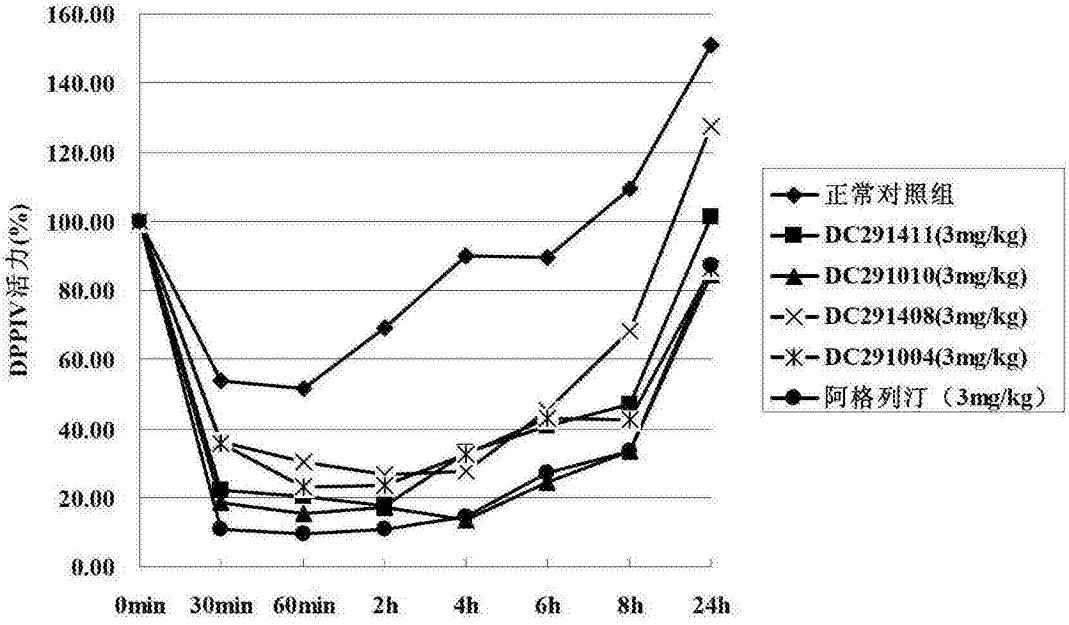
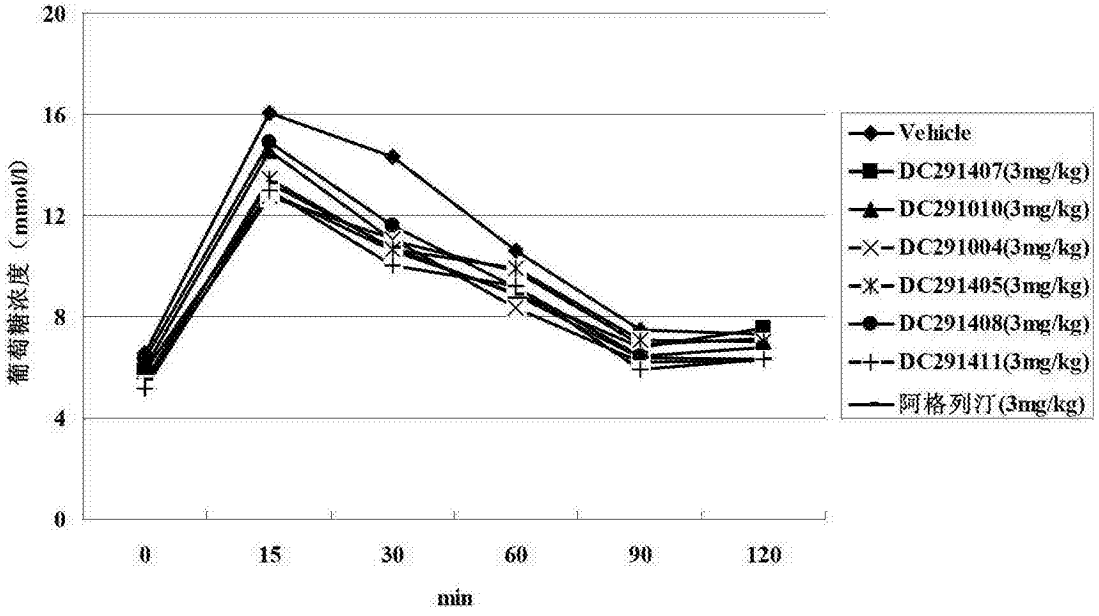

160.00
140.00
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
DPPIV活力(%)
0min 30min 60min 2h 4h 6h 8h 24h
正常对照组
DC291411(3mg/kg)
DC291010(3mg/kg)
DC291408(3mg/kg)
DC291004(3mg/kg)
阿格列汀（3mg/kg）

图 6


20
16
12
8
4
0
葡萄糖浓度（mmol/l）
0
15
30
60
90
120
min
Vehicle
DC291407(3mg/kg)
DC291010(3mg/kg)
DC291004(3mg/kg)
DC291405(3mg/kg)
DC291408(3mg/kg)
DC291411(3mg/kg)
阿格列汀(3mg/kg)

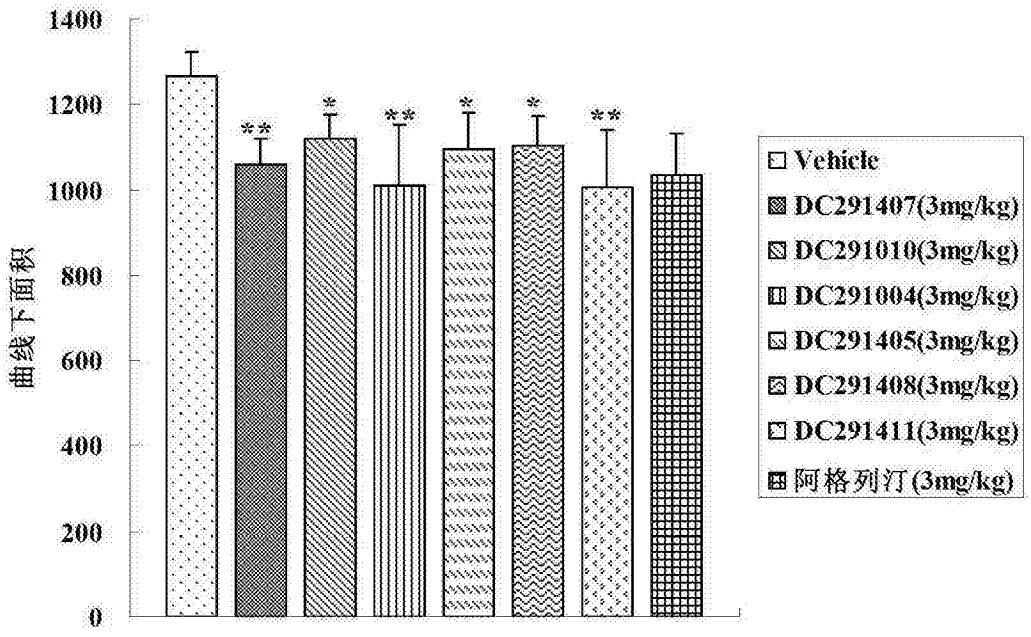
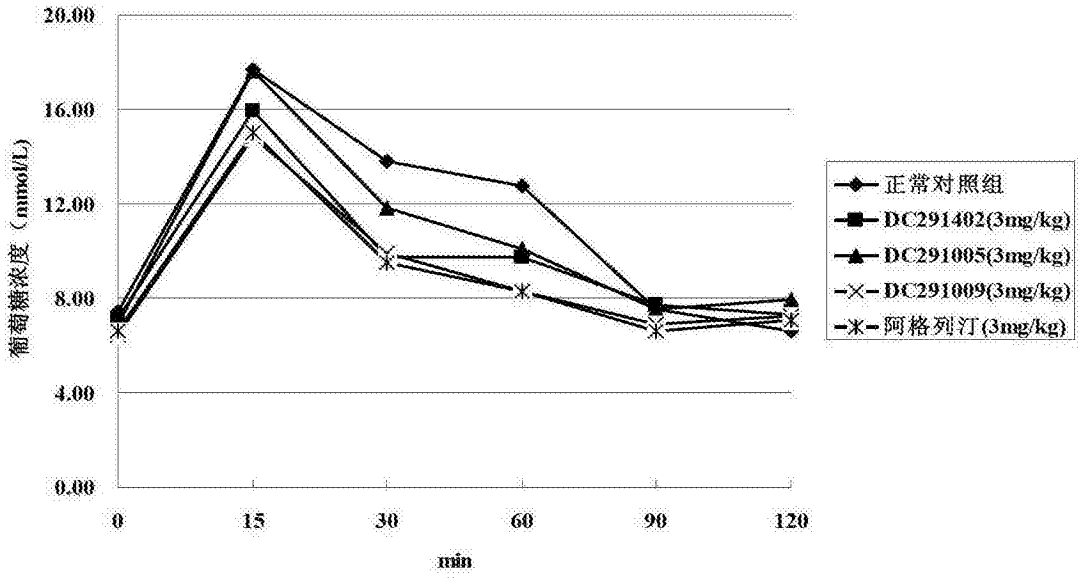

1400
1200
1000
800
600
400
200
0
曲线下面积
**
*
**
*
*
**
Vehicle
DC291407(3mg/kg)
DC291010(3mg/kg)
DC291004(3mg/kg)
DC291405(3mg/kg)
DC291408(3mg/kg)
DC291411(3mg/kg)
阿格列汀(3mg/kg)

图 7


20.00
16.00
12.00
8.00
4.00
0.00
葡萄糖浓度（mmol/L）
0
15
30
60
90
120
min
正常对照组
DC291402(3mg/kg)
DC291005(3mg/kg)
DC291009(3mg/kg)
阿格列汀(3mg/kg)

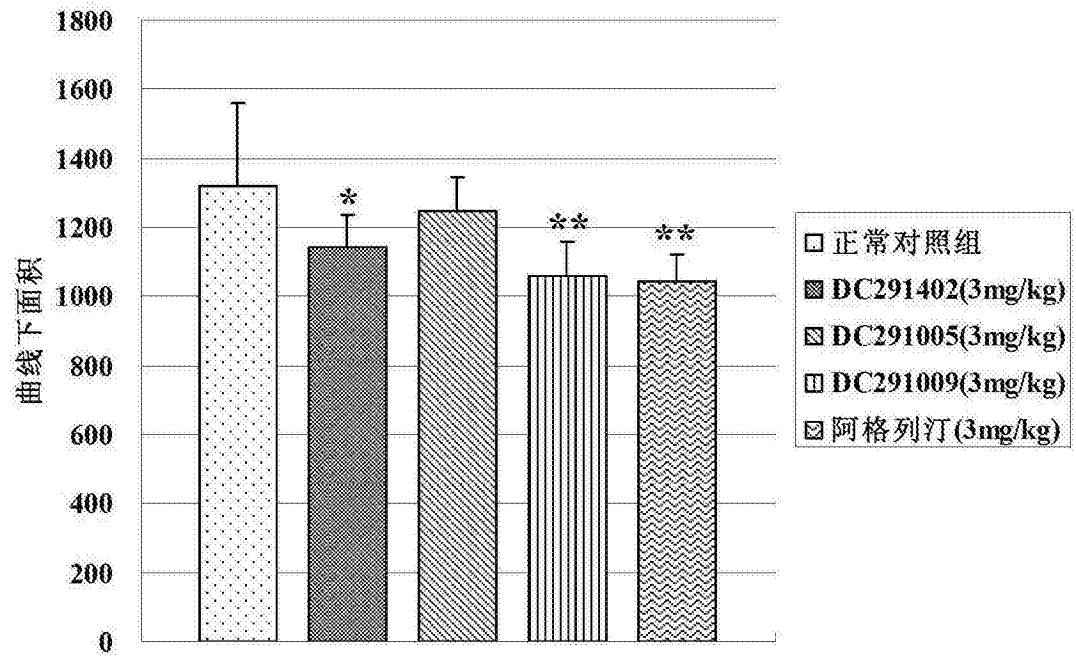

1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
曲线下面积
*
**
**
正常对照组
DC291402(3mg/kg)
DC291005(3mg/kg)
DC291009(3mg/kg)
阿格列汀(3mg/kg)

图 8

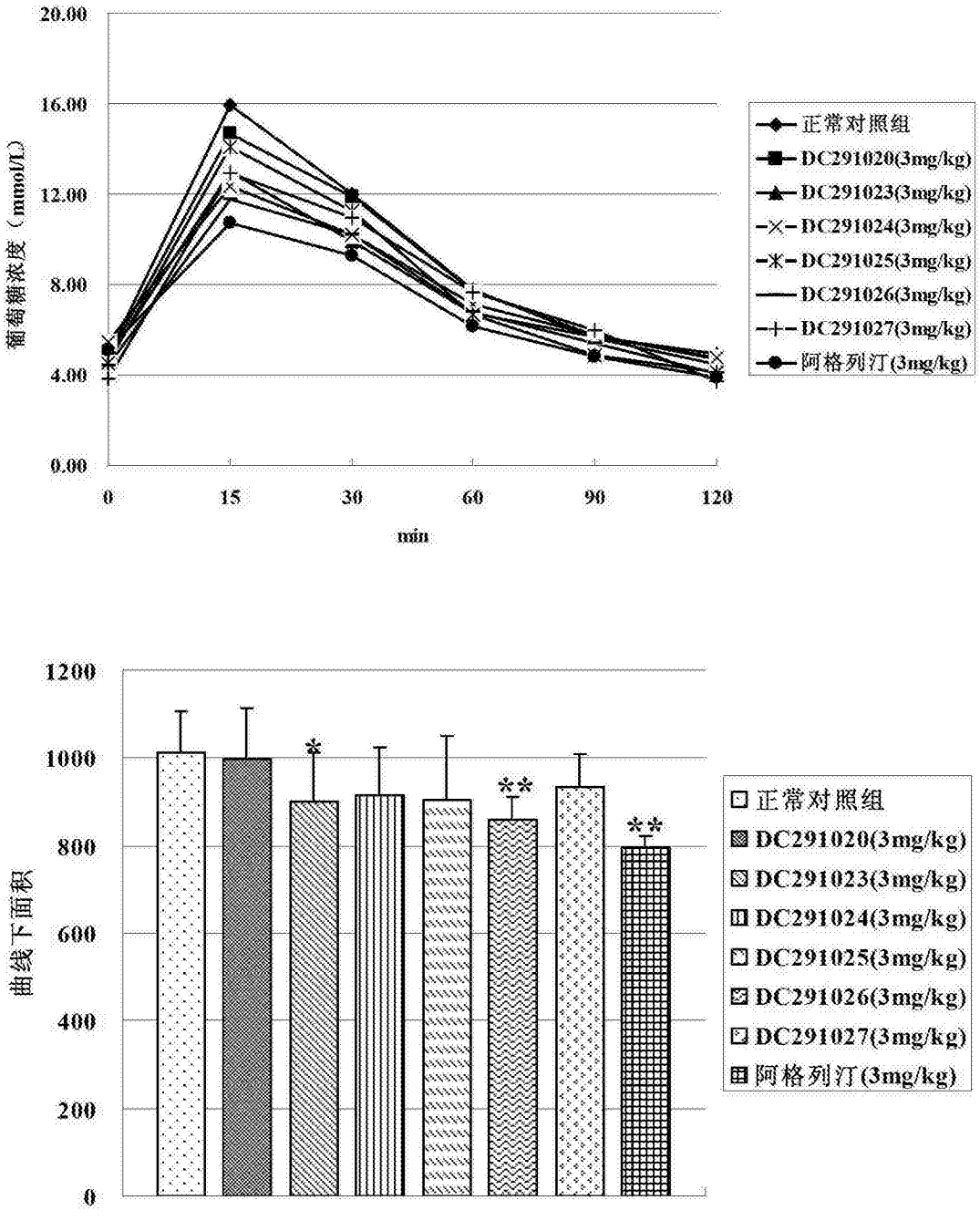
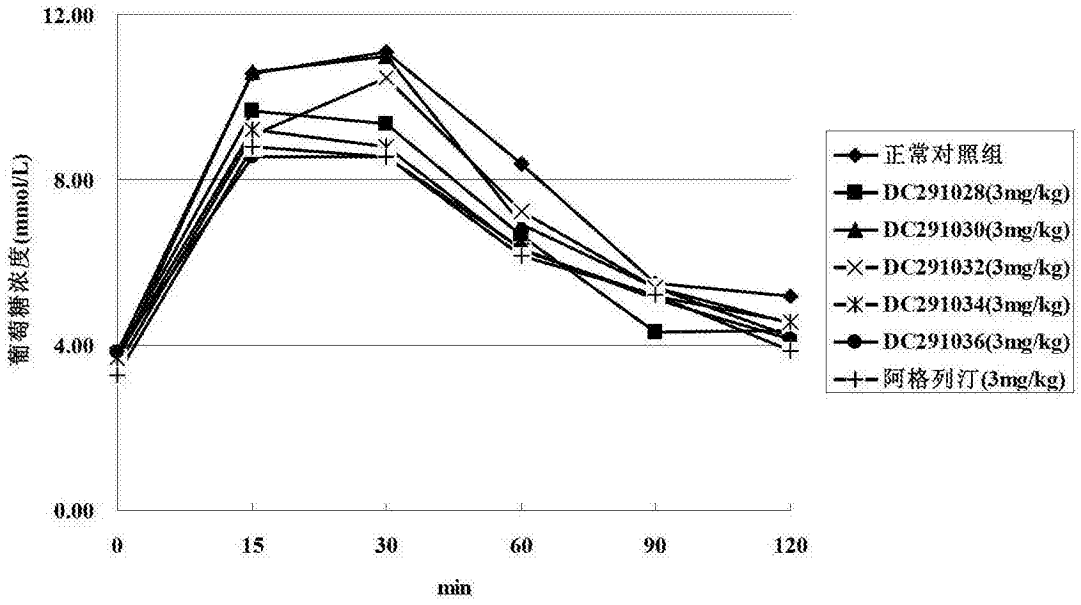

20.00
16.00
12.00
8.00
4.00
0.00
葡萄糖浓度（mmol/L）
0
15
30
60
90
120
min
正常对照组
DC291020(3mg/kg)
DC291023(3mg/kg)
DC291024(3mg/kg)
DC291025(3mg/kg)
DC291026(3mg/kg)
DC291027(3mg/kg)
阿格列汀(3mg/kg)
1200
1000
800
600
400
200
0
曲线下面积
*
**
**
正常对照组
DC291020(3mg/kg)
DC291023(3mg/kg)
DC291024(3mg/kg)
DC291025(3mg/kg)
DC291026(3mg/kg)
DC291027(3mg/kg)
阿格列汀(3mg/kg)

图 9


12.00
8.00
4.00
0.00
葡萄糖浓度(mmol/L)
0
15
30
60
90
120
min
正常对照组
DC291028(3mg/kg)
DC291030(3mg/kg)
DC291032(3mg/kg)
DC291034(3mg/kg)
DC291036(3mg/kg)
阿格列汀(3mg/kg)

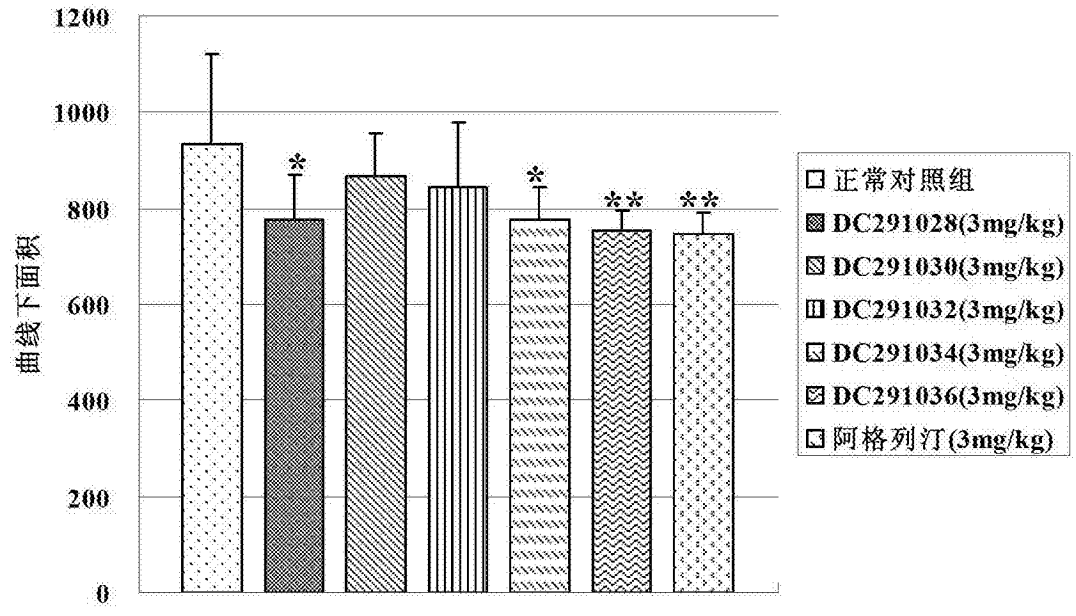

1200
1000
800
600
400
200
0
曲线下面积
*
*
**
**
正常对照组
DC291028(3mg/kg)
DC291030(3mg/kg)
DC291032(3mg/kg)
DC291034(3mg/kg)
DC291036(3mg/kg)
阿格列汀(3mg/kg)

图 10

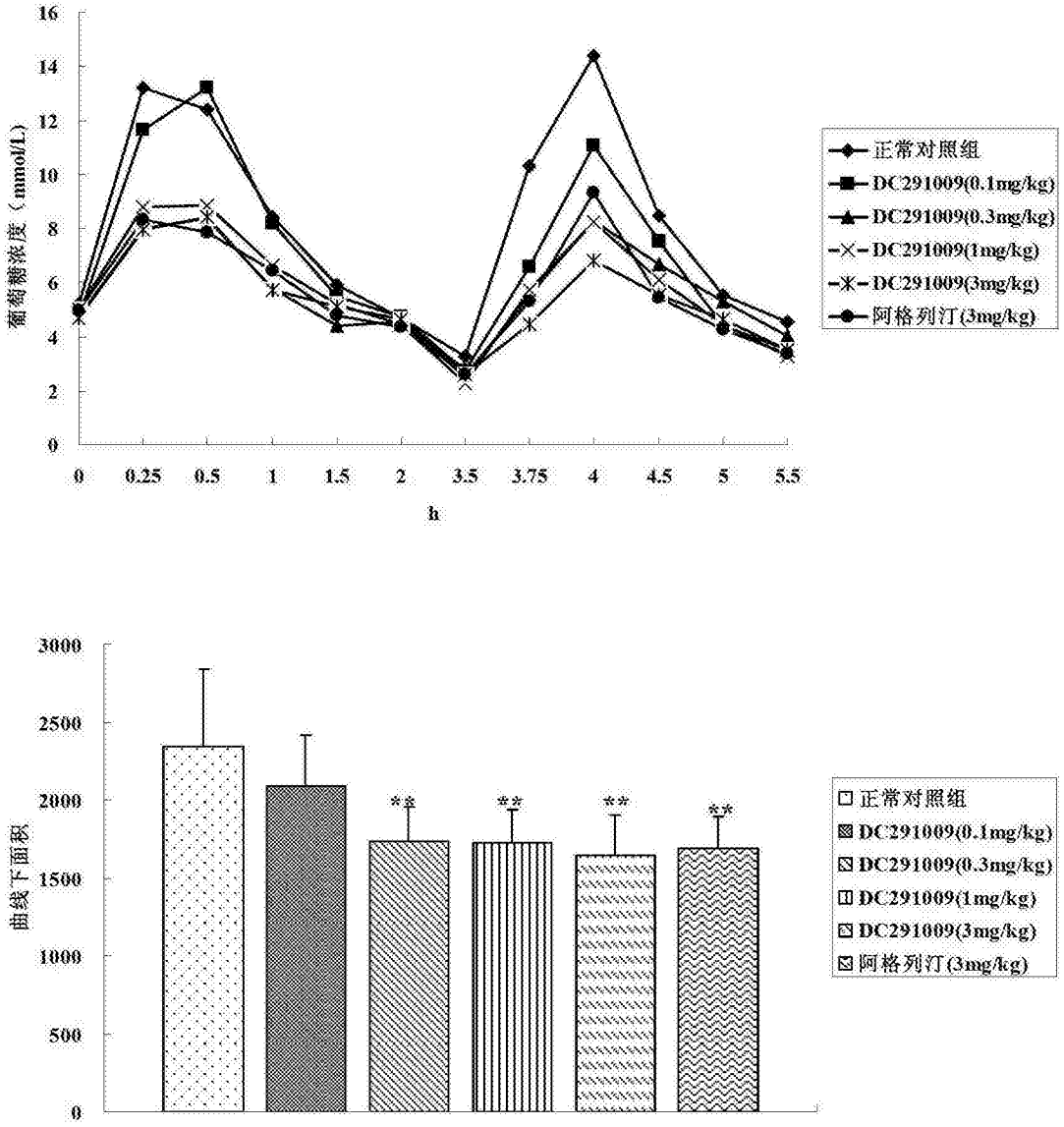

葡萄糖浓度（mmol/L）
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0
0.25
0.5
1
1.5
2
3.5
3.75
4
4.5
5
5.5
h
正常对照组
DC291009(0.1mg/kg)
DC291009(0.3mg/kg)
DC291009(1mg/kg)
DC291009(3mg/kg)
阿格列汀(3mg/kg)
曲线下面积
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
**
**
**
**
正常对照组
DC291009(0.1mg/kg)
DC291009(0.3mg/kg)
DC291009(1mg/kg)
DC291009(3mg/kg)
阿格列汀(3mg/kg)

图 11

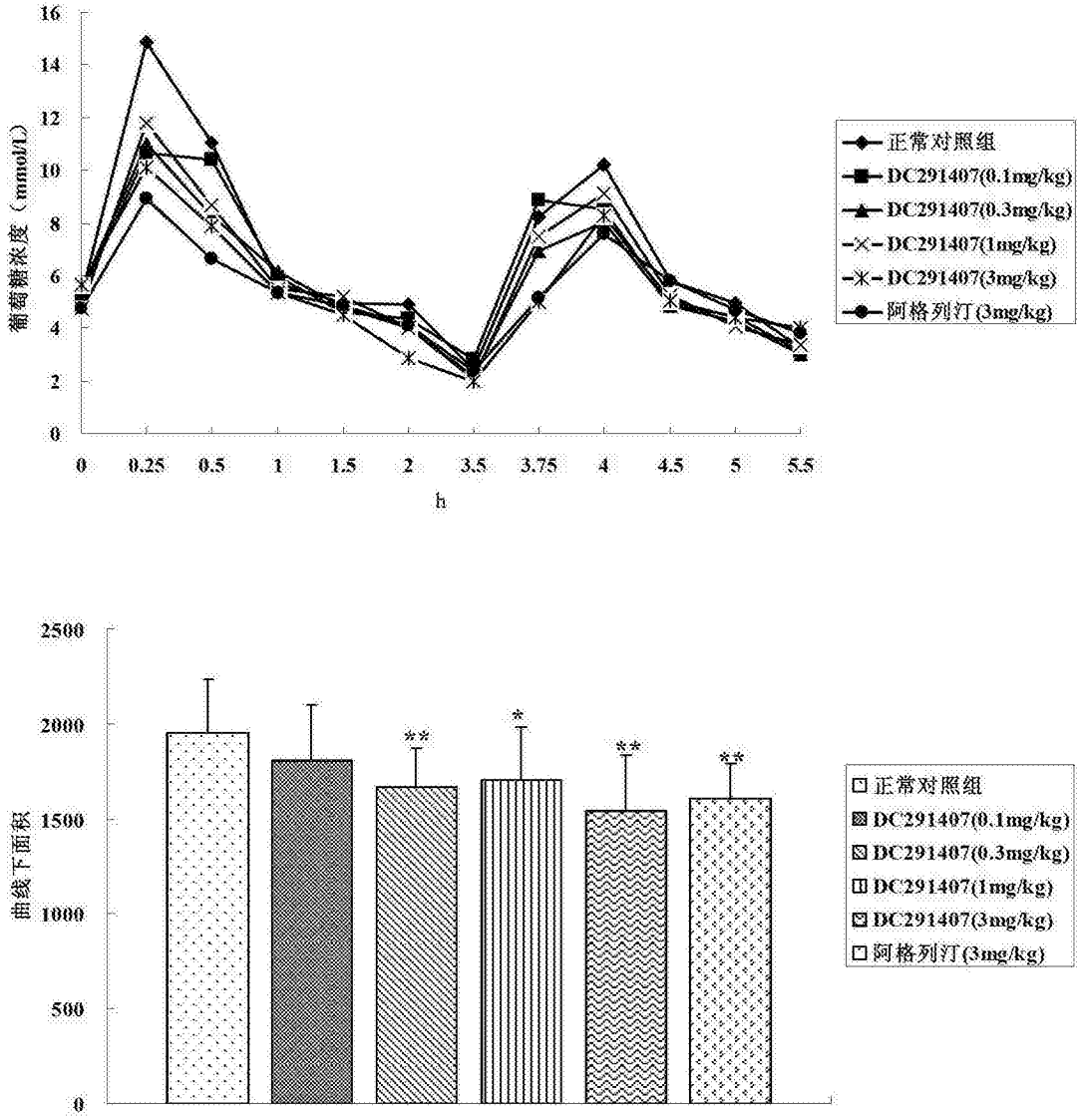
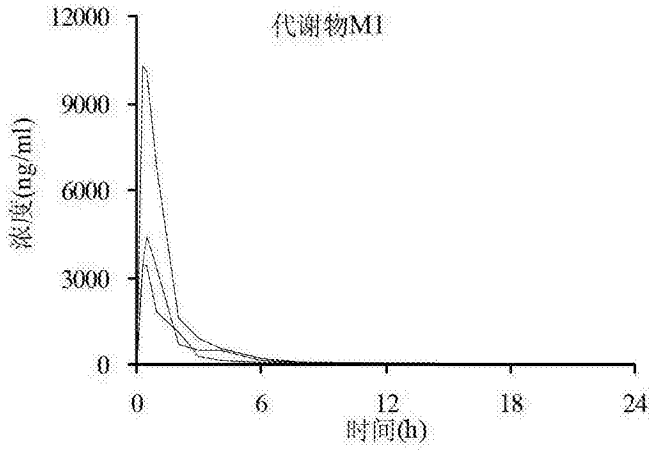
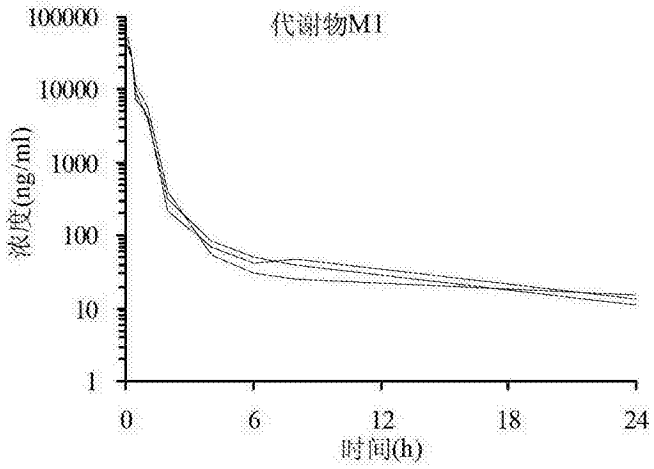

葡萄糖浓度（mmol/L）
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0
0.25
0.5
1
1.5
2
3.5
3.75
4
4.5
5
5.5
h
正常对照组
DC291407(0.1mg/kg)
DC291407(0.3mg/kg)
DC291407(1mg/kg)
DC291407(3mg/kg)
阿格列汀(3mg/kg)
曲线下面积
2500
2000
1500
1000
500
0
**
*
**
**
正常对照组
DC291407(0.1mg/kg)
DC291407(0.3mg/kg)
DC291407(1mg/kg)
DC291407(3mg/kg)
阿格列汀(3mg/kg)

图 12


代谢物M1
浓度(ng/ml)
12000
9000
6000
3000
0
0
6
12
18
24
时间(h)

A


代谢物M1
浓度(ng/ml)
100000
10000
1000
100
10
1
0
6
12
18
24
时间(h)

B

图 13