



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101896485 A

(43) 申请公布日 2010. 11. 24

(21) 申请号 200880120785. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 10. 15

C07D 487/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

11/974, 941 2007. 10. 15 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 06. 13

(86) PCT申请的申请数据

PCT/KR2008/006070 2008. 10. 15

(87) PCT申请的公布数据

W02009/051397 EN 2009. 04. 23

(71) 申请人 (株) 中外制药

地址 韩国首尔市

(72) 发明人 郑宰旭 郑敬允 郑珉旭 郑熙暻

罗炫柱

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 刘蕾 沙捷

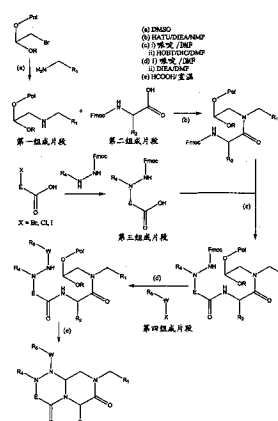
权利要求书 14 页 说明书 176 页 附图 3 页

(54) 发明名称

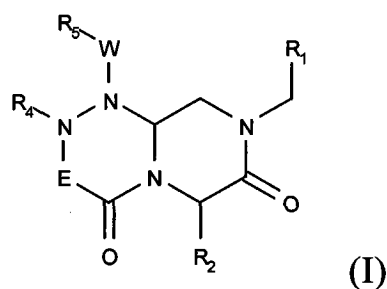
新型回折模拟物化合物及其用途 (3)

(57) 摘要

本发明公开了构象受限的化合物以及它们的前体药物,所述化合物是新型化合物并模拟了生物活性肽和蛋白的回折域的二级结构,并具有双环框架。该回折模拟物结构和前体药物在很宽范围的领域内都具有效用,包括用作诊断剂和治疗剂。本发明还涉及使用这样的化合物来制备用于治疗或预防包括急性髓系白血病的癌症的药物。



1. 一种具有式 (I) 结构的化合物, 所述化合物为分离的立体异构体或立体异构体的混合物或者为其可药用盐:



其中:

E 是 $-ZR_3-$ 或 $-(C=O)-$, 其中 Z 是 CH 或 N;

W 是 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)NH-$ 、 $-(C=O)O-$ 、 $-(C=O)S-$ 、 $-S(O)_2-$ 或键;

R_1 是:

苯基、取代苯基,

吡啶基、取代吡啶基,

嘧啶基、取代嘧啶基,

咪唑基、取代咪唑基,

苯并噻唑基、取代的苯并噻唑基,

苯并咪唑基、取代的苯并咪唑基,

苯并噻吩基、取代的苯并噻吩基,

苯并间二氧杂环戊烯基、取代的苯并间二氧杂环戊烯基,

苯并噁唑基、取代的苯并噁唑基,

苯并异噁唑基、取代的苯并异噁唑基,

色酮基、取代的色酮基,

四氢呋喃基、取代的四氢呋喃基,

苄基或取代苄基,

氨基羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基噻唑基氨基羰基 C_{1-6} 烷基、二苯并呋喃基、乙炔基或苯乙烯基;和

R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 中的每一个为相同或不同, 并独立地为氨基酸侧链部分或氨基酸侧链衍生物。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中:

R_1 是:

取代的苯基, 所述取代的苯基具有一个以上的独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-12} 烷氧基、取代的 C_{1-12} 烷氧基、 C_{1-12} 烷基、羰基、羧基、乙酰基、 C_{1-12} 烷硫基、 C_{6-12} 芳硫基、噻吩基、磺酰基、 C_{6-12} 芳氧基、取代的 C_{6-12} 芳氧基、茛满氧基、氨基、醛氨基 C_{1-12} 烷基苄基氨基、酰胺基、 C_{1-12} 烷基磺酰基、 C_{1-12} 烷基磷酸基、苯基、取代的苯基、吡咯烷基、哌嗪基、吡啶基、取代的吡啶基、四唑基、噻唑基、吡啶酮基、磷酸甲基和咪唑基的取代基;

取代的吡啶基, 所述取代的吡啶基具有一个以上的独立地选自卤素、环烷基、苯基、取代的苯基、吡咯烷基哌啶基、吡啶基、 C_{1-12} 烷基、羰基、酰胺基和羧基的取代基;

取代的嘧啶基, 所述取代的嘧啶基具有一个以上的独立地选自苯基和氨基的取代基;

取代的吡啶基,所述取代的吡啶基具有一个以上的独立地选自苯基、取代的苯基、取代的苄基、吡啶基、磺酰基、乙酰基、酰基、羰基、 C_{1-12} 烷基、酰氧基 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、卤素、单氧化基和氰基的取代基;

取代的苯并噻唑基,所述取代的苯并噻唑基具有一个以上的独立地选自卤素和磷酸二钠氨基的取代基;

取代的苯并咪唑基,所述取代的苯并咪唑基具有一个以上的独立地选自羰基、单氧化基、硫基、全氟 C_{1-4} 烷基、氰基 C_{1-4} 烷基和 C_{1-12} 烷基的取代基;

取代的苯并噻吩基,所述取代的苯并噻吩基具有一个以上的独立地选自硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二苄基氨基、酰胺基、卤素、苄基氨基、磺酰基、二氧化、醛氨基和羰基的取代基;

取代的苯并间二氧杂环戊烯基,所述取代的苯并间二氧杂环戊烯基具有一个以上的独立地选自硝基和卤素的取代基;

取代的苯并噁唑基,所述取代的苯并噁唑基具有一个以上的独立地选自单氧化基和硫基的取代基;

取代的苯并异噁唑基,所述取代的苯并异噁唑基具有一个以上的独立地选自氨基的取代基;

取代的色酮基,所述取代的色酮基具有一个以上的独立地选自苯基的取代基;或

取代的四氢吡唑基,所述取代的四氢吡唑基具有一个以上的独立地选自磺酰基的取代基。

3. 如权利要求 1 所述的化合物,其中:

R_2 、 R_4 和 R_5 独立地选自下列基团:

C_{1-12} 烷基或取代的 C_{1-12} 烷基,所述取代的 C_{1-12} 烷基具有一个以上独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基、氨基羰基、吗啉基、甲基哌嗪基、苯基和羟基的取代基;

C_{2-12} 烯基或取代的 C_{2-12} 烯基,所述取代的 C_{2-12} 烯基具有一个以上独立地选自氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基的取代基;

C_{6-12} 芳基或取代的 C_{6-12} 芳基,所述取代的 C_{6-12} 芳基具有一个以上独立地选自卤素、氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基的取代基;

C_{1-6} 烷氧基;二 C_{1-5} 烷基氨基;

具有 1 ~ 2 个选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{6-13} 杂环基烷基,或者具有 1 ~ 2 个选自氮、氧或硫的杂原子的取代的 C_{6-13} 杂环基烷基,所述取代的 C_{6-13} 杂环基烷基具有一个以上独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、酰胺基、单氧化基、硫基和羟基的取代基;和

C_{7-13} 芳基烷基或取代的 C_{7-13} 芳基烷基,所述取代的 C_{7-13} 芳基烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、酰胺基、羟基 C_{1-4} 烷基、二羟基 C_{1-4} 烷基、脲基、硫脲基、脲基 C_{1-4} 烷基、氨基甲酰基脲基、羰基、羰基氨基、氨基磺基、酰胺基磺基、氨基 C_{1-4} 烷基、乙炔基、烯丙基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺

酰基和羟基的取代基 ; 而且

R_3 选自下列基团 :

氢 ;

C_{1-12} 烷基或取代的 C_{1-12} 烷基, 所述取代的 C_{1-12} 烷基具有一个以上独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基 ;

C_{2-12} 烯基或取代的 C_{2-12} 烯基, 所述取代的 C_{2-12} 烯基具有一个以上独立地选自氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基的取代基 ;

C_{6-12} 芳基或取代的 C_{6-12} 芳基, 所述取代的 C_{6-12} 芳基具有一个以上独立地选自卤素、氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基的取代基 ;

C_{1-6} 烷氧基 ;

具有 1 ~ 2 个选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{6-13} 杂环基烷基, 或者具有 1 ~ 2 个选自氮、氧或硫的杂原子的取代的 C_{6-13} 杂环基烷基, 所述取代的 C_{6-13} 杂环基烷基具有一个以上独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基和羟基的取代基 ; 和

C_{7-13} 芳基烷基或取代的 C_{7-13} 芳基烷基, 所述取代的 C_{7-13} 芳基烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基。

4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 :

R_2 、 R_4 和 R_5 独立地选自下列基团 :

氨基 C_{2-5} 烷基 ; 胍基 C_{2-5} 烷基 ; C_{1-4} 烷基胍基 C_{2-5} 烷基 ; 二 C_{1-4} 烷基胍基 C_{2-5} 烷基 ; 脒基 C_{2-5} 烷基 ; C_{1-4} 烷基脒基 C_{2-5} 烷基 ; 二 C_{1-4} 烷基脒基 C_{2-5} 烷基 ; C_{1-3} 烷氧基 ;

C_{1-12} 烷基 ; C_{6-12} 芳基 ; C_{6-12} 芳基烷基 ; C_{2-12} 烯基 ;

苯基或取代的苯基, 所述取代的苯基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基 ;

萘基或取代的萘基, 所述取代的萘基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基 ;

苄基或取代的苄基, 所述取代的苄基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、 C_{1-4} 烷基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷基、乙炔基、磺酰基和羟基的取代基 ;

二苯基甲基或取代的二苯基甲基, 所述取代的二苯基甲基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基 ;

吡啶基或取代的吡啶基, 所述取代的吡啶基具有一个以上独立地选自氨基、酰胺基、单氧化基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基 ;

吡啶基 C_{1-4} 烷基或取代的吡啶基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的吡啶基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、酰胺基、单氧化基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基;

嘧啶基 C_{1-4} 烷基或取代的嘧啶基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的嘧啶基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基、单氧化基、酰胺基和羟基的取代基;

三嗪-2-基 C_{1-4} 烷基或取代的三嗪-2-基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的三嗪-2-基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基;

咪唑基 C_{1-4} 烷基或取代的咪唑基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的咪唑基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基、单氧化基和羟基的取代基;

四唑基 C_{1-4} 烷基或取代的四唑基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的四唑基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷基、磺酰基、单氧化基和羟基的取代基;

三唑基 C_{1-4} 烷基或取代的三唑基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的三唑基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷基、磺酰基、单氧化基和羟基的取代基;

吡唑基 C_{1-4} 烷基或取代的吡唑基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的吡唑基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷基、磺酰基、单氧化基和羟基的取代基;

吡啶基 C_{1-4} 烷基或取代的吡啶基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的吡啶基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷基、磺酰基、单氧化基和羟基的取代基;

苯并噁唑基 C_{1-4} 烷基或取代的苯并噁唑基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的苯并噁唑基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷基、磺酰基、单氧化基和羟基的取代基;

苯并咪唑基 C_{1-4} 烷基或取代的苯并咪唑基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的苯并咪唑基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷基、磺酰基、硫基、单氧化基和羟基的取代基;

苯并三唑基 C_{1-4} 烷基或取代的苯并三唑基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的苯并三唑基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷基、磺酰基、单氧化基和羟基的取代基;

苯并间二氧杂环戊烯基 C_{1-4} 烷基, 取代的苯并间二氧杂环戊烯基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的苯并间二氧杂环戊烯基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷

基、磺酰基、单氧化基和羟基的取代基；

N- 脒基哌嗪基 -N-C₀₋₄ 烷基、N- 脒基哌啶基 C₁₋₄ 烷基；

4- 氨基环己基 C₀₋₂ 烷基；噻吩基 C₁₋₄ 烷基、二哌啶基羰氧基；酰胺基 C₁₋₄ 烷基；脲基 C₁₋₄ 烷基；氨基 C₁₋₄ 烷基；环烷基 C₁₋₄ 烷基和二氨基磺酰基 C₁₋₄ 烷基；而且

R₃ 选自下列基团：

氢、氨基 C₂₋₅ 烷基、胍基 C₂₋₅ 烷基、C₁₋₄ 烷基胍基 C₂₋₅ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胍基 C₂₋₅ 烷基、脒基 C₂₋₅ 烷基、C₁₋₄ 烷基脒基 C₂₋₅ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基脒基 C₂₋₅ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基；

C₁₋₁₂ 烷基；C₆₋₁₂ 芳基；C₆₋₁₂ 芳基烷基；C₂₋₁₂ 烯基；

苯基或取代的苯基，所述取代的苯基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 二烷基氨基、卤素、全氟 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

萘基或取代的萘基，所述取代的萘基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 二烷基氨基、卤素、全氟 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

苄基或取代的苄基，所述取代的苄基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 二烷基氨基、卤素、全氟 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

二苯基甲基或取代的二苯基甲基，所述取代的二苯基甲基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 二烷基氨基、卤素、全氟 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

吡啶基或取代的吡啶基，所述取代的吡啶基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 二烷基氨基、卤素、全氟 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

吡啶基 C₁₋₄ 烷基或取代的吡啶基 C₁₋₄ 烷基，所述取代的吡啶基 C₁₋₄ 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 二烷基氨基、卤素、全氟 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

嘧啶基 C₁₋₄ 烷基或取代的嘧啶基 C₁₋₄ 烷基，所述取代的嘧啶基 C₁₋₄ 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 二烷基氨基、卤素、全氟 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

三嗪 -2- 基 C₁₋₄ 烷基或取代的三嗪 -2- 基 C₁₋₄ 烷基，所述取代的三嗪 -2- 基 C₁₋₄ 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 二烷基氨基、卤素、全氟 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

咪唑基 C₁₋₄ 烷基或取代的咪唑基 C₁₋₄ 烷基，所述取代的咪唑基 C₁₋₄ 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 二烷基氨基、卤素、全氟 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

N- 脒基哌嗪基 -N-C₀₋₄ 烷基、N- 脒基哌啶基 C₁₋₄ 烷基；和

4- 氨基环己基 C₀₋₂ 烷基。

5. 如权利要求 1 所述的化合物，其中：

取代的苯基是卤代苯基、氰基苯基、C₁₋₁₂ 烷氧基苯基、羟基苯基、羧基苯基、乙酰胺基苯

基、氨基羰基苯基、氨基苯基、烷基磺酰基苯基或烷硫基苯基；

取代的苄基是硝基苄基或氨基苄基；

酰胺基是 C_{1-6} 烷基酰胺基、氨基甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酸酯基、 C_{1-6} 烷基烷氧基氨基甲酸酯基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺基、氨基甲酰基脲基或乙酰胺基；

羰基是环烷基羰基、 C_{1-12} 烷氧基羰基、吗啉基羰基、氨基羰基、 C_{1-12} 烷基氨基羰基、二 C_{1-12} 烷基氨基羰基、 C_{1-12} 炔基氨基羰基、 C_{2-13} 烷氧基烷基氨基羰基噻吩基 C_{1-12} 烷基氨基羰基、苄基氨基羰基、二氢吡咯基羰基、环烷基 C_{1-12} 烷基羰基、环烯基 C_{1-12} 烷基羰基、 C_{2-13} 烷氧基烷基羰基、咪唑基氨基羰基、哌啶基羰基、吡咯烷基羰基、烷氧基氨基羰基、羟基氨基羰基、氢 C_{1-12} 烷基氨基羰基、胍基羰基、 C_{1-12} 烷基甲酸酯基胍基羰基或四氢呋喃基 C_{1-12} 烷基氨基羰基；

磺酰基是甲苯磺酰基、苯磺酰基、 C_{1-12} 烷基磺酰基、 C_{1-12} 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基氨基或卤代苯基磺酰基；

取代的烷氧基是吗啉基 C_{1-12} 烷氧基、二卤代 C_{1-12} 烷氧基或哌嗪基 C_{1-12} 烷氧基；

取代的芳氧基是卤代 C_{6-12} 芳氧基；

取代的吡啶基是卤代吡啶基、 C_{1-12} 烷氧基吡啶基、氨基吡啶基或吗啉基吡啶基；或

取代的四氢呋喃基是苯磺酰基 -6,7,8,9- 四氢 -5H- 呋喃基。

6. 如权利要求 1 所述的化合物，其中：

R_2 、 R_4 和 R_5 独立地选自下列基团：

C_{1-12} 烷基或取代的 C_{1-12} 烷基，所述取代的 C_{1-12} 烷基具有一个以上独立地选自酰基、羧基、烷硫基、氨基羰基、吗啉基、甲基哌嗪基、苯基、氰基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基和苯基磺酰基的取代基；

C_{2-12} 烯基或取代的 C_{2-12} 烯基，所述取代的 C_{2-12} 烯基具有一个以上独立地选自酰基、羧基、烷硫基和苯基磺酰基的取代基；

取代有氨基磺酸酯基的取代的 C_{6-12} 芳基；

芳基 C_{1-4} 烷基或取代的芳基 C_{1-4} 烷基，所述取代的芳基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 酰基、吗啉基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳氧基、(烷基) (芳基烷基) 氨基、杂环基、酰基、氨基磺酸酯基、氨基羰基、烷基磺酸酯基、烷基磺酰基、烷硫基、芳硫基、苯基磺酸酯基、苯基磺酰基、吗啉基 C_{1-3} 烷氧基、N- 甲酰胺基酰胺基、羟基 C_{1-4} 烷基、二羟基 C_{1-4} 烷基、脲基、硫脲基、脲基 C_{1-4} 烷基、氨基甲酰基脲基、羰基、羰基氨基、氨基磺基、酰胺基磺基、氨基 C_{1-4} 烷基、烯丙基、乙炔基和吡咯烷酮基的取代基；

杂环基或取代的杂环基，所述取代的杂环基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

杂环基 C_{1-4} 烷基或取代的杂环基 C_{1-4} 烷基，所述取代基的杂环基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、酰胺基、单氧化基、硫基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基、羟基、 C_{1-6}

烷氧基 C_{1-6} 酰基、吗啉基 C_{1-6} 烷基、芳基烷基、芳基、杂环基、酰基、苯基磺酰基、环烷基烷基、酰氧基烷基、氨基羰基和 C_{1-4} 烷基甲酰胺基的取代基；

环烷基或取代的环烷基，所述取代的环烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

环烷基烷基或取代的环烷基烷基，所述取代的环烷基烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；而且

R_3 选自下列基团：

氢；

C_{1-12} 烷基或取代的 C_{1-12} 烷基，所述取代的 C_{1-12} 烷基具有一个以上独立地选自酰基、羧基、烷硫基和苯基磺酰基的取代基；

C_{2-12} 烯基或取代的 C_{2-12} 烯基，所述取代的 C_{2-12} 烯基具有一个以上独立地选自酰基、羧基、烷硫基和苯基磺酰基的取代基；

取代有氨基磺酸酯基的取代的 C_{6-12} 芳基；

芳基 C_{1-4} 烷基或取代的芳基 C_{1-4} 烷基，所述取代的芳基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 酰基、吗啉基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳氧基、(烷基)(芳基烷基)氨基、杂环基、酰基、氨基磺酸酯基、氨基羰基、烷基磺酸酯基、烷基磺酰基、烷硫基、芳硫基、苯基磺酸酯基、苯基磺酰基、吗啉基 C_{1-3} 烷氧基、N-甲酰胺基和吡咯烷酮基的取代基；

杂环基或取代的杂环基，所述取代的杂环基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

杂环基 C_{1-4} 烷基或取代的杂环基 C_{1-4} 烷基，所述取代基的杂环基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 酰基、吗啉基 C_{1-6} 烷基、芳基烷基、芳基、杂环基、酰基、苯基磺酰基、环烷基烷基、酰氧基烷基、氨基羰基和 C_{1-4} 烷基甲酰胺基的取代基；

环烷基或取代的环烷基，所述取代的环烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；和

环烷基烷基或取代的环烷基烷基，所述取代的环烷基烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基。

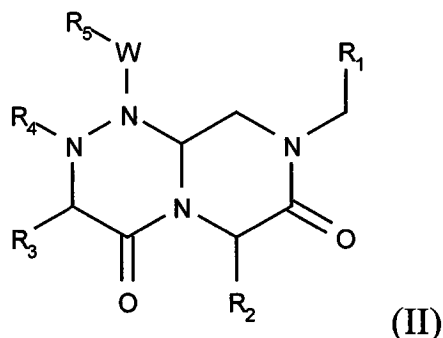
7. 如权利要求 6 所述的化合物，其中：

芳基 C_{1-4} 烷基是苄基、二苯基甲基、萘基甲基或 3,3-二苯基丙基；而且

杂环基 C_{1-4} 烷基是苯并三唑基 C_{1-4} 烷基、苯并吡唑基 C_{1-4} 烷基、吡唑基 C_{1-4} 烷基、异喹啉基 C_{1-4} 烷基、苯并噻唑基 C_{1-4} 烷基、喹啉基 C_{1-4} 烷基、咪唑啉基 C_{1-4} 烷基、噻吩基 C_{1-4} 烷基、四

氢呋喃基 C_{1-4} 烷基、吡啶基 C_{1-4} 烷基、嘧啶基 C_{1-4} 烷基、苯并咪唑基 C_{1-4} 烷基噻吩基 C_{1-4} 烷基、三唑基 C_{1-4} 烷基、四唑基 C_{1-4} 烷基、苯并噁唑基 C_{1-4} 烷基、苯并间二氧杂环戊烯基 C_{1-4} 烷基或吲哚基 C_{1-4} 烷基。

8. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 E 是 CHR_3 ,所述化合物具有式 (II) 的结构:



其中:

W 是 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)NH-$ 、 $-(C=O)O-$ 、 $-(C=O)S-$ 、 $-S(O)_2-$ 或键;

R_1 是:

苯基、取代苯基,

吡啶基、取代吡啶基,

嘧啶基、取代嘧啶基,

吲哚基、取代吲哚基,

苯并噻唑基、取代的苯并噻唑基,

苯并咪唑基、取代的苯并咪唑基,

苯并噻吩基、取代的苯并噻吩基,

苯并间二氧杂环戊烯基、取代的苯并间二氧杂环戊烯基,

苯并噁唑基、取代的苯并噁唑基,

苯并异噁唑基、取代的苯并异噁唑基,

色酮基、取代的色酮基,

四氢呋喃基、取代的四氢呋喃基,

苄基或取代苄基,

氨基羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基噻唑基氨基羰基 C_{1-6} 烷基、二苯并呋喃基、乙炔基或苯乙烯基;

R_2 、 R_4 和 R_5 独立地选自下列基团:

C_{1-12} 烷基或取代的 C_{1-12} 烷基,所述取代的 C_{1-12} 烷基具有一个以上独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基、氨基羰基、吗啉基、甲基哌嗪基、苯基和羟基的取代基;

C_{2-12} 烯基或取代的 C_{2-12} 烯基,所述取代的 C_{2-12} 烯基具有一个以上独立地选自氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基的取代基;

C_{6-12} 芳基或取代的 C_{6-12} 芳基,所述取代的 C_{6-12} 芳基具有一个以上独立地选自卤素、氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基

基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基的取代基；

C_{1-6} 烷氧基；二 C_{1-5} 烷基氨基；

具有 1 ~ 2 个选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{6-13} 杂环基烷基，或者具有 1 ~ 2 个选自氮、氧或硫的杂原子的取代的 C_{6-13} 杂环基烷基，所述取代的 C_{6-13} 杂环基烷基具有一个以上独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基和羟基的取代基；和

C_{7-13} 芳基烷基或取代的 C_{7-13} 芳基烷基，所述取代的 C_{7-13} 芳基烷基具有一个以上独立地选自氨基、胍基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基、乙炔基、羟基、磷酸酯基、二甲基氨基乙酸酯基、二甲基氨基烷基氨基甲酸酯和二乙基 - 膦酰基 - 乙酰胺基的取代基；而且

R_3 选自下列基团：

氢；

C_{1-12} 烷基或取代的 C_{1-12} 烷基，所述取代的 C_{1-12} 烷基具有一个以上独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基的取代基；

C_{2-12} 烯基或取代的 C_{2-12} 烯基，所述取代的 C_{2-12} 烯基具有一个以上独立地选自氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基的取代基；

C_{6-12} 芳基或取代的 C_{6-12} 芳基，所述取代的 C_{6-12} 芳基具有一个以上独立地选自卤素、氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基的取代基；

C_{1-6} 烷氧基；

具有 1 ~ 2 个选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{6-13} 杂环基烷基，或者具有 1 ~ 2 个选自氮、氧或硫的杂原子的取代的 C_{6-13} 杂环基烷基，所述取代的 C_{6-13} 杂环基烷基具有一个以上独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基和羟基的取代基；和

C_{7-13} 芳基烷基或取代的 C_{7-13} 芳基烷基，所述取代的 C_{7-13} 芳基烷基具有一个以上独立地选自氨基、胍基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基。

9. 如权利要求 8 所述的化合物，其中 R_1 是：

取代的苯基，所述取代的苯基具有一个以上的独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-12} 烷氧基、取代的 C_{1-12} 烷氧基、 C_{1-12} 烷基、羰基、羧基、乙酰基、 C_{1-12} 烷硫基、 C_{6-12} 芳硫基、噻吩基、磺酰基、 C_{6-12} 芳氧基、取代的 C_{6-12} 芳氧基、茛满氧基、氨基、醛氨基 C_{1-12} 烷基苄基氨基、酰胺基、 C_{1-12} 烷基磺酰基、 C_{1-12} 烷基磷酸基、苯基、取代的苯基、吡咯烷基、哌嗪基、吡啶基、取代的吡啶基、四唑基、噻唑基、吡啶酮、磷酸甲基和咪唑基的取代基；

取代的吡啶基，所述取代的吡啶基具有一个以上的独立地选自卤素、环烷基、苯基、取代的苯基、吡咯烷基哌啶基、吡啶基、 C_{1-12} 烷基、羰基、酰胺基和羧基的取代基；

取代的嘧啶基，所述取代的嘧啶基具有一个以上的独立地选自苯基和氨基的取代基；

取代的吡啶基，所述取代的吡啶基具有一个以上的独立地选自苯基、取代的苯基、取代的苄基、吡啶基、磺酰基、乙酰基、酰基、羰基、 C_{1-12} 烷基、酰氧基 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、卤素、单氧化基和氰基的取代基；

取代的苯并咪唑基,所述取代的苯并咪唑基具有一个以上的独立地选自羰基、单氧化基、硫基、全氟 C_{1-4} 烷基、氰基 C_{1-4} 烷基和 C_{1-12} 烷基的取代基;

取代的苯并噻吩基,所述取代的苯并噻吩基具有一个以上的独立地选自硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二苄基氨基、酰胺基、卤素、苄基氨基、磺酰基、二氧化、醛氨基和羰基的取代基;

取代的苯并间二氧杂环戊烯基,所述取代的苯并间二氧杂环戊烯基具有一个以上的独立地选自硝基和卤素的取代基;

取代的苯并噁唑基,所述取代的苯并噁唑基具有一个以上的独立地选自单氧化基和硫基的取代基;

取代的苯并异噁唑基,所述取代的苯并异噁唑基具有一个以上的独立地选自氨基的取代基;

取代的色酮基,所述取代的色酮基具有一个以上的独立地选自苯基的取代基;或

取代的四氢呋唑基,所述取代的四氢呋唑基具有一个以上的独立地选自磺酰基的取代基;

R_2 和 R_5 独立地为 C_{1-12} 烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-12} 芳基烷基、 C_{6-11} 杂环基烷基、羟基苄基或具有选自磷酸酯基、二甲基氨基乙酸酯基、(2-二甲基氨基-乙基)-氨基甲酸酯和二乙基-膦酰基-乙酰胺基的取代基的取代的苄基;

R_3 是氢或 C_{1-12} 烷基;和

R_4 是 C_{1-12} 烷基、 C_{7-12} 芳基烷基或 C_{2-12} 烯基。

10. 如权利要求 9 所述的化合物,其中:

取代的苯基是卤代苯基、氰基苯基、 C_{1-12} 烷氧基苯基、羟基苯基、羧基苯基、乙酰胺基苯基、氨基羰基苯基、氨基苯基、烷基磺酰基苯基或烷硫基苯基;

取代的苄基是硝基苄基或氨基苄基;

酰胺基是 C_{1-6} 烷基酰胺基、氨基甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酸酯基、 C_{1-6} 烷基烷氧基氨基甲酸酯基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺基、氨基甲酰基脒基或乙酰胺基;

羰基是环烷基羰基、 C_{1-12} 烷氧基羰基、吗啉基羰基、氨基羰基、 C_{1-12} 烷基氨基羰基、二 C_{1-12} 烷基氨基羰基、 C_{1-12} 炔基氨基羰基、 C_{2-13} 烷氧基烷基氨基羰基噻吩基 C_{1-12} 烷基氨基羰基、苄基氨基羰基、二氢吡咯基羰基、环烷基 C_{1-12} 烷基羰基、环烯基 C_{1-12} 烷基羰基、 C_{2-13} 烷氧基烷基羰基、咪唑基氨基羰基、哌啶基羰基、吡咯烷基羰基、烷氧基氨基羰基、羟基氨基羰基、氢 C_{1-12} 烷基氨基羰基、肼基羰基、 C_{1-12} 烷基甲酸酯基肼基羰基或四氢呋喃基 C_{1-12} 烷基氨基羰基;

磺酰基是甲苯磺酰基、苯磺酰基、 C_{1-12} 烷基磺酰基、 C_{1-12} 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基氨基或卤代苯基磺酰基;

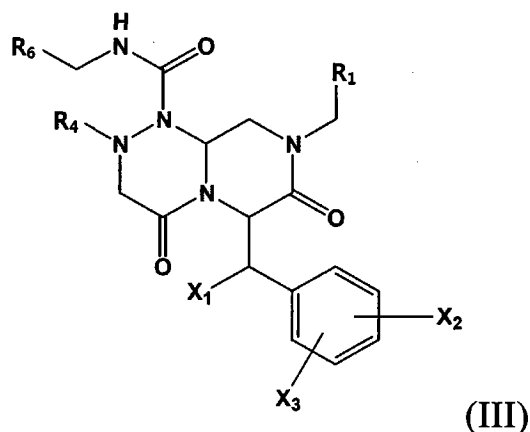
取代的烷氧基是吗啉基 C_{1-12} 烷氧基、二卤代 C_{1-12} 烷氧基或哌嗪基 C_{1-12} 烷氧基;

取代的芳氧基是卤代 C_{6-12} 芳氧基;

取代的吡啶基是卤代吡啶基、 C_{1-12} 烷氧基吡啶基、氨基吡啶基或吗啉基吡啶基;或

取代的四氢呋唑基是苯磺酰基-6,7,8,9-四氢-5H-呋唑基。

11. 如权利要求 8 所述的化合物,其中所述化合物具有式 (III) 的结构:



其中：

R_1 是

苯基、取代苯基，

吡啶基、取代吡啶基，

嘧啶基、取代嘧啶基，

咪唑基、取代咪唑基，

苯并噻唑基、取代的苯并噻唑基，

苯并咪唑基、取代的苯并咪唑基，

苯并噻吩基、取代的苯并噻吩基，

苯并间二氧杂环戊烯基、取代的苯并间二氧杂环戊烯基，

苯并噁唑基、取代的苯并噁唑基，

苯并异噁唑基、取代的苯并异噁唑基，

色酮基、取代的色酮基，

四氢呋唑基、取代的四氢呋唑基，

苄基或取代苄基，

氨基羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基噻唑基氨基羰基 C_{1-6} 烷基、二苯并呋喃基、乙炔基或苯乙烯基；

R_6 是 C_{6-12} 芳基或取代的 C_{6-12} 芳基，所述取代的 C_{6-12} 芳基具有一个以上独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基；或者是 C_{5-12} 杂环基或取代的 C_{5-12} 杂环基，所述取代的 C_{5-12} 杂环基具有一个以上独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基；

R_4 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基或全氟 C_{1-6} 烷基；

X_1 是氢、羟基或卤素；和

X_2 和 X_3 中的每一个独立地为氢、羟基、磷酸酯基、二甲基氨基乙酸酯基、(2- 二甲基氨基 - 乙基) - 氨基甲酸酯基、二乙基 - 膦酰基 - 乙酰胺基或卤素。

12. 如权利要求 11 所述的化合物，其中：

R_1 是

取代的苯基，所述取代的苯基具有一个以上的独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-12} 烷氧基、取代的 C_{1-12} 烷氧基、 C_{1-12} 烷基、羰基、羧基、乙酰基、 C_{1-12} 烷硫基、 C_{6-12} 芳硫基、噻吩基、磺酰基、 C_{6-12} 芳氧基、取代的 C_{6-12} 芳氧基、茛满氧基、氨基、醛氨基 C_{1-12} 烷基苄基氨基、酰

胺基、 C_{1-12} 烷基磺酸基、 C_{1-12} 烷基磷酸基、苯基、取代的苯基、吡咯烷基、哌嗪基、吡啶基、取代的吡啶基、四唑基、噻唑基、吡啶酮、磷酸甲基和咪唑基的取代基；

取代的吡啶基，所述取代的吡啶基具有一个以上的独立地选自卤素、环烷基、苯基、取代的苯基、吡咯烷基哌啶基、吡啶基、 C_{1-12} 烷基、羰基、酰胺基和羧基的取代基；

取代的嘧啶基，所述取代的嘧啶基具有一个以上的独立地选自苯基和氨基的取代基；

取代的咪唑基，所述取代的咪唑基具有一个以上的独立地选自苯基、取代的苯基、取代的苄基、吡啶基、磺酰基、乙酰基、酰基、羰基、 C_{1-12} 烷基、酰氧基 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、卤素、单氧化基和氰基的取代基；

取代的苯并咪唑基，所述取代的苯并咪唑基具有一个以上的独立地选自羰基、单氧化基、硫基、全氟 C_{1-4} 烷基、氰基 C_{1-4} 烷基和 C_{1-12} 烷基的取代基；

取代的苯并噻吩基，所述取代的苯并噻吩基具有一个以上的独立地选自硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二苄基氨基、酰胺基、卤素、苄基氨基、磺酰基、二氧化、醛氨基和羰基的取代基；

取代的苯并间二氧杂环戊烯基，所述取代的苯并间二氧杂环戊烯基具有一个以上的独立地选自硝基和卤素的取代基；

取代的苯并噁唑基，所述取代的苯并噁唑基具有一个以上的独立地选自单氧化基和硫基的取代基；

取代的苯并异噁唑基，所述取代的苯并异噁唑基具有一个以上的独立地选自氨基的取代基；

取代的色酮基，所述取代的色酮基具有一个以上的独立地选自苯基的取代基；或

取代的四氢呋唑基，所述取代的四氢呋唑基具有一个以上的独立地选自磺酰基的取代基；

R_4 是 C_{1-3} 烷基或烯丙基；和

R_6 是苯基或取代的苯基，所述取代的苯基具有一个以上独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基；或者是吡啶基或取代的吡啶基，所述取代的吡啶基具有一个以上独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基。

13. 如权利要求 12 所述的化合物，其中：

取代的苯基是卤代苯基、氰基苯基、 C_{1-12} 烷氧基苯基、羟基苯基、羧基苯基、乙酰胺基苯基、氨基羰基苯基、氨基苯基、烷基磺酰基苯基或烷硫基苯基；

取代的苄基是硝基苄基或氨基苄基；

酰胺基是 C_{1-6} 烷基酰胺基、氨基甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酸酯基、 C_{1-6} 烷基烷氧基氨基甲酸酯基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺基、氨基甲酰基脒基或乙酰胺基；

羰基是环烷基羰基、 C_{1-12} 烷氧基羰基、吗啉基羰基、氨基羰基、 C_{1-12} 烷基氨基羰基、二 C_{1-12} 烷基氨基羰基、 C_{1-12} 炔基氨基羰基、 C_{2-13} 烷氧基烷基氨基羰基噻吩基 C_{1-12} 烷基氨基羰基、苄基氨基羰基、二氢吡咯基羰基、环烷基 C_{1-12} 烷基羰基、环烯基 C_{1-12} 烷基羰基、 C_{2-13} 烷氧基烷基羰基、咪唑基氨基羰基、哌啶基羰基、吡咯烷基羰基、烷氧基氨基羰基、羟基氨基羰基、氢 C_{1-12} 烷基氨基羰基、肼基羰基、 C_{1-12} 烷基甲酸酯基肼基羰基或四氢呋喃基 C_{1-12} 烷基氨基羰基；

磺酰基是甲苯磺酰基、苯磺酰基、 C_{1-12} 烷基磺酰基、 C_{1-12} 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基氨基或卤代苯基磺酰基；

取代的烷氧基是吗啉基 C_{1-12} 烷氧基、二卤代 C_{1-12} 烷氧基或哌嗪基 C_{1-12} 烷氧基；

取代的芳氧基是卤代 C_{6-12} 芳氧基；

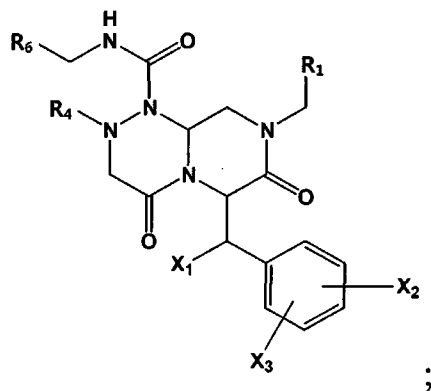
取代的吡啶基是卤代吡啶基、 C_{1-12} 烷氧基吡啶基、氨基吡啶基或吗啉基吡啶基；

取代的四氢呋唑基是苯磺酰基 -6,7,8,9- 四氢 -5H- 呋唑基。

14. 一种具有式 (IV) 结构的化合物：

(III)- R_7 (IV)

其中 (III) 是：



而且

R_1 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 X_2 和 X_3 之一经由 Y 与 R_7 连接，其中：

在 R_1 、 R_4 或 R_6 中 Y 是氧、硫或氮，或者在 X_1 、 X_2 或 X_3 中 Y 是氧，和

R_7 是羟基烷基、糖基、磷酸氧基甲氧基羰基、取代的或未被取代的哌啶羰基、或其盐；

或

Y- R_7 是氨基酸残基、氨基酸残基的组合、磷酸酯基、半苹果酸酯基、半琥珀酸酯基、二甲基氨基烷基氨基甲酸酯基、二甲基氨基乙酸酯基或其盐；和

当不与 R_7 连接时，

R_1 是苯基、取代苯基，

吡啶基、取代吡啶基，

嘧啶基、取代嘧啶基，

吲哚基、取代吲哚基，

苯并噻唑基、取代的苯并噻唑基，

苯并咪唑基、取代的苯并咪唑基，

苯并噻吩基、取代的苯并噻吩基，

苯并间二氧杂环戊烯基、取代的苯并间二氧杂环戊烯基，

苯并噁唑基、取代的苯并噁唑基，

苯并异噁唑基、取代的苯并异噁唑基，

色酮基、取代的色酮基，

四氢呋唑基、取代的四氢呋唑基，

苄基或取代苄基，

氨基羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基噻唑基氨基羰基 C_{1-6} 烷基、二苯并呋喃基、乙炔基或苯乙烯

基；

R_6 是 C_{6-12} 芳基或取代的 C_{6-12} 芳基, 所述取代的 C_{6-12} 芳基具有一个以上独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基; 或者是 C_{5-12} 杂环基或取代的 C_{5-12} 杂环基, 所述取代的 C_{5-12} 杂环基具有一个以上独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基;

R_4 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基或全氟 C_{1-6} 烷基; 和

X_1 、 X_2 和 X_3 中的每一个独立地为氢、羟基或卤素。

15. 如权利要求 14 所述的化合物, 其中 R_1 是:

取代的苯基, 所述取代的苯基具有一个以上的独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-12} 烷氧基、取代的 C_{1-12} 烷氧基、 C_{1-12} 烷基、羰基、羧基、乙酰基、 C_{1-12} 烷硫基、 C_{6-12} 芳硫基、噻吩基、磺酰基、 C_{6-12} 芳氧基、取代的 C_{6-12} 芳氧基、茚满氧基、氨基、醛氨基 C_{1-12} 烷基苄基氨基、酰胺基、 C_{1-12} 烷基磺酸基、 C_{1-12} 烷基磷酸基、苯基、取代的苯基、吡咯烷基、哌嗪基、吡啶基、取代的吡啶基、四唑基、噻唑基、吡啶酮、磷酸甲基和咪唑基的取代基;

取代的吡啶基, 所述取代的吡啶基具有一个以上的独立地选自卤素、环烷基、苯基、取代的苯基、吡咯烷基哌啶基、吡啶基、 C_{1-12} 烷基、羰基、酰胺基和羧基的取代基;

取代的嘧啶基, 所述取代的嘧啶基具有一个以上的独立地选自苯基和氨基的取代基;

取代的咪唑基, 所述取代的咪唑基具有一个以上的独立地选自苯基、取代的苯基、取代的苄基、吡啶基、磺酰基、乙酰基、酰基、羰基、 C_{1-12} 烷基、酰氧基 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、卤素、单氧化基和氰基的取代基;

取代的苯并咪唑基, 所述取代的苯并咪唑基具有一个以上的独立地选自羰基、单氧化基、硫基、全氟 C_{1-4} 烷基、氰基 C_{1-4} 烷基和 C_{1-12} 烷基的取代基;

取代的苯并噻吩基, 所述取代的苯并噻吩基具有一个以上的独立地选自硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二苄基氨基、酰胺基、卤素、苄基氨基、磺酰基、二氧化、醛氨基和羰基的取代基;

取代的苯并间二氧杂环戊烯基, 所述取代的苯并间二氧杂环戊烯基具有一个以上的独立地选自硝基和卤素的取代基;

取代的苯并噁唑基, 所述取代的苯并噁唑基具有一个以上的独立地选自单氧化基和硫基的取代基;

取代的苯并异噁唑基, 所述取代的苯并异噁唑基具有一个以上的独立地选自氨基的取代基;

取代的色酮基, 所述取代的色酮基具有一个以上的独立地选自苯基的取代基; 或

取代的四氢呋唑基, 所述取代的四氢呋唑基具有一个以上的独立地选自磺酰基的取代基;

R_4 是 C_{1-3} 烷基或烯丙基; 和

R_6 是苯基或取代的苯基, 所述取代的苯基具有一个以上独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基; 或者是吡啶基或取代的吡啶基, 所述取代的吡啶基具有一个以上独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基。

16. 如权利要求 1~15 中任一项所述的化合物用于制备用于治疗或预防急性髓系白血病的药物的应用。

新型回折模拟物化合物及其用途 (3)

技术领域

[0001] 本发明一般涉及新型回折模拟物化合物及其在治疗例如癌症疾病等医疗状况时的应用,以及包含所述模拟物的药物组合物。

背景技术

[0002] 对于可能具有作为治疗剂活性的分子进行的随机筛选已经进行了很多年,由此产生了许多重要的药物发现。尽管分子生物学和计算化学的发展已经提升了关于称为“合理的药物设计”的关注,不过这些技术仍未被证明如最初预测的那样快速或可靠。因此,近些年产生了新的兴趣,并回到随机药物筛选。为此,基于组合化学库的开发在新技术中已经取得了特别的进展,并筛选这样的库以搜索生物活性成员。

[0003] 最初,组合化学库通常限于肽或核苷酸源的成员。

[0004] 尽管包括肽和核苷酸源的成员的组合库具有重要的价值,不过在本领域中仍然需要包括不同源的成员的库。例如,传统的肽库在很大程度上仅仅是改变氨基酸序列以产生库成员。尽管众所周知肽的二级结构对于生物活性至关重要,然而这样的肽库并未将受限的二级结构赋予其库成员。

[0005] 为此,一些研究者用二硫桥键环化肽,试图提供更受限的二级结构 (Tumelty 等, J. Chem. Soc. 1067-68, 1994; Eichler 等, Peptide Res. 7 :300-306, 1994)。然而,该环化肽通常仍旧相当柔韧,生物利用率较差,因而仅取得了有限的成功。

[0006] 最近,开发了非肽化合物,其更接近地模拟了在生物活性蛋白或肽中发现的回折二级结构。例如, Kahn 的美国专利第 5, 440, 013 号和 Kahn 的公开的 PCT 申请第 W094/03494 号公报、W001/00210A1 号公报和 W001/16135A2 号公报各自披露了构象受限的非肽化合物,其模拟了回折的三维结构。另外,均属于 Kahn 的美国专利第 5, 929, 237 号及其部分连续的美国专利第 6, 013, 458 号披露了构象受限的化合物,其模拟了生物活性肽和蛋白的回折域的二级结构。Obrecht 详尽综述了构象受限的回折模拟物的合成和识别及其对于疾病的应用 (Advances in Med. Chem., 4, 1-68, 1999)。

[0007] 尽管在合成并识别构象受限的回折模拟物方面已经取得了重大进展,但是本领域中仍然需要模拟肽的二级结构的小分子。本领域中还需要包括这些成员的库,以及用于合成并筛选针对所关注的目标,特别是生物目标的库成员从而识别生物活性的库成员的技术。

[0008] 同时,原癌基因是一种可因变异或高表达而变成致癌基因的正常基因。c-Myc (MYC) 是通常所说的原癌基因的一种, c-Myc 的失调被视为哺乳动物发生肿瘤所需的一系列致癌事件之一 (Pelengaris S, Khan M. The many faces of c-MYC. Arch Biochem Biophys. 2003 ;416 :129-136)。还发现经过各种机制产生的 c-Myc 的失调与髓系白血病有关 (Hoffman B, Amanullah A, Shafarenko M, Liebermann DA. The proto-oncogene c-Myc in hematopoietic development and leukemogenesis. Oncogene. 2002 ;21 :3414-3421)。另外,已经发现 c-MYC 能够快速诱发急性髓系白血病 (Hui Luo 等“c-Myc rapidly induces acute

myeloid leukemia in mice without evidence of lymphoma-associated antiapoptotic mutations,” Blood, 1 October 2005, volume 106, Number 7, pp 2452 ~ 2461)。

[0009] 因为 c-MYC 在急性髓系白血病中能够上调,因此已经研究了 c-MYC 的致癌功能,并研究了其在引发髓系白血病时的确切作用。近来,一些科学家发现 Myc 优先刺激甲基纤维素中的髓系祖细胞的生长,并指出 Myc 是髓系白血病 (ibid.) 的关键下游效应物。

[0010] c-Myc 在髓系白血病中起到关键作用这一发现表明通过抑制 c-Myc 蛋白的活性,可以治愈或预防急性髓系白血病。

[0011] 另一方面,细胞色素 P450 (CYP) 总科 (superfamily) 的酶是许多治疗用药物的半衰期的主要决定因素,并执行其药理效应。人细胞色素 P450 (CYP) 3A 亚科包括 CYP3A4,其在人类肝脏中最为丰富 (约 40%),并代谢了超过 50% 的临床所用的药物 (Shimada et al 1994; Rendic and Di Carlo 1997)。由于 CYP3A4 在药物代谢中的关键作用,这种酶的显著失活能够导致显著的药物代谢动力学的药物-药物的相互作用。抑制 CYP3A4 则可能由于与同时施用的药物的接触增加而造成严重的药物毒性 (Dresser 等, 2000)。例如,红霉素或克拉霉素等不可逆的 CYP3A4 抑制剂与特非那定、阿司咪唑或匹莫齐特同时施用,患者可能会经历尖端扭转型室性心动过速 (Torsades de pointes) (与 QT 间期延长有关的危及生命的室性心律失常) (Spinler 等, 1995; Dresser 等, 2000)。癌症患者有时要进行多种疗法,这会增加药物-药物相互作用以及随后的有害的药物反应的风险。

[0012] 因此,在开发治疗剂时,尤其是该治疗剂将与其他药物组合施用时,必须提供具有较低的 CYP3A4 抑制活性的化合物。

发明内容

[0013] 技术问题

[0014] 本发明的一个目的是提供新型的化合物,所述化合物模拟生物活性肽和蛋白的回折域的二级结构并具有诸如抗癌作用等生物活性。

[0015] 本发明的另一个目的是提供新型化合物,所述化合物抑制了 Wnt 信号。

[0016] 本发明的又一个目的是提供新型化合物,所述化合物能够用作药物,特别是具有较低的 CYP3A4 抑制活性 (较高的 IC₅₀) 的药物。

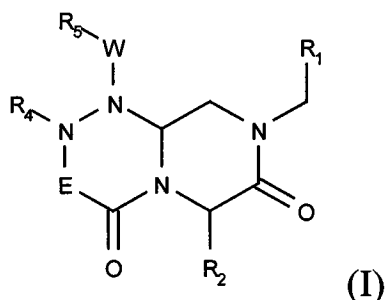
[0017] 本发明的又一个目的是提供新型化合物,所述化合物用于治疗或预防急性髓系白血病。

[0018] 技术方案

[0019] 本发明涉及一种新型的构象受限的化合物及包括其前体药物的衍生物,其模拟了生物活性肽和蛋白的回折域的二级结构。本发明还公开了包括该化合物的库及其合成和筛选。

[0020] 本发明的化合物具有下列通式 (I) :

[0021]



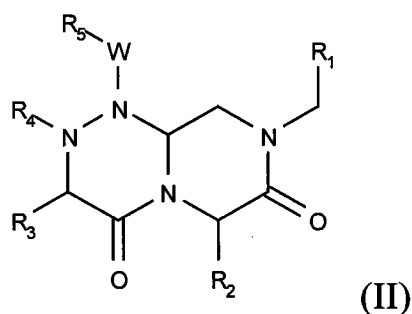
[0022] 其中 E 是 $-ZR_3-$ 或 $-(C=O)-$, 其中 Z 是 CH 或 N; W 是 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)NH-$ 、 $-(C=O)O-$ 、 $-(C=O)S-$ 、 $-S(O)_2-$ 或键; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 中的每一个为相同或不同, 并独立地为氨基酸侧链部分或氨基酸侧链衍生物。回折模拟化合物可作为分离的立体异构体或立体异构体的混合物存在, 或者作为其可药用盐存在。

[0023] 在某些实施方式中, 式 (I) 的化合物的 R_1 是苯基、取代苯基、吡啶基、取代吡啶基、嘧啶基、取代嘧啶基、咪唑基、取代咪唑基、苯并噻唑基、取代的苯并噻唑基、苯并咪唑基、取代的苯并咪唑基、苯并噻吩基、取代的苯并噻吩基、苯并间二氧杂环戊烯基、取代的苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、取代的苯并噁唑基、苯并异噁唑基、取代的苯并异噁唑基、色酮基、取代的色酮基、四氢呋唑基、取代的四氢呋唑基、苄基或取代苄基、氨基羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基噻唑基氨基羰基 C_{1-6} 烷基、二苯并呋喃基、乙炔基或苯乙烯基。

[0024] 在下面的详细描述中提供 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 的具体实例。

[0025] 在 E 是 CHR_3 的实施方式中, 本发明的化合物具有下式 (II) :

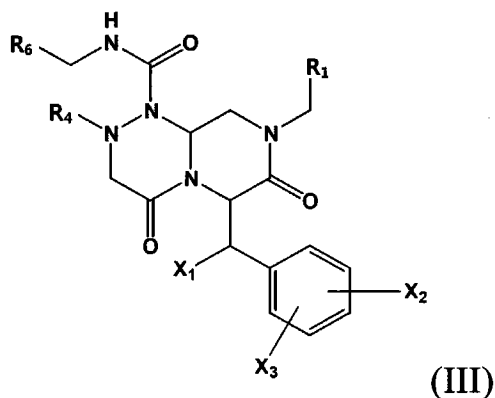
[0026]



[0027] 其中 W 如上所限定, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 在下列详细描述中限定。

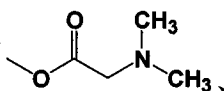
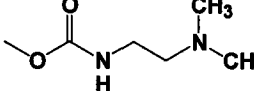
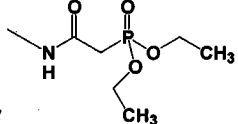
[0028] 在一些实施方式中, 本发明的化合物具有下列通式 (III) :

[0029]



[0030] 其中 R_1 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 X_2 和 X_3 在下列详细描述中限定。

[0031] 本发明还涉及使用包括一种以上式 (I) 化合物的库的前体药物。前体药物通常经设计以在经酶和 / 或化学水解而吸收的过程中或之后在体内释放活性药物。前体药物途径是通过化学衍生法成为水溶性更高的化合物从而改善水溶性较差的药物的口服生物利用率或静脉内施用的有效手段。用于增大包含羟基的药物的水溶性的最为常用的前体药物途径是制造包含离子化基团的酯, 例如磷酸酯基团、羧酸酯基团、烷基氨基团 (Fleisher 等, Advanced Drug Delivery Reviews, 115-130, 1996; Davis 等, Cancer Res., 7247-7253, 2002, Golik 等, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1837-1842, 1996)。可在体内释放的官能团的实

例可包括磷酸酯基、、 和  ,

使用任何其他的通常用作前体药物中的离子化基团的官能团。

[0032] 在一些实施方式中, 本发明的前体药物具有下列通式 (IV) :

[0033] (III)-R₇ (IV)

[0034] 其中 (III) 是如上所限定的式 (III); R₁、R₄、R₆、X₁、X₂ 和 X₃ 之一经由 Y 与 R₇ 连接; 在 R₁、R₄ 或 R₆ 中 Y 是氧、硫或氮, 或者在 X₁、X₂ 或 X₃ 中 Y 是氧; R₇ 是羟基烷基、糖基、磷酸氧基甲氧基羰基、取代的或未被取代的哌啶羰基、或其盐; 或者 Y-R₇ 是氨基酸残基、氨基酸残基的组合、磷酸酯基、半苹果酸酯基、半琥珀酸酯基、二甲基氨基烷基氨基甲酸酯基、二甲基氨基乙酸酯或其盐; 当不与 R₇ 连接时, 在下列详细描述中限定 R₁、R₄、R₆、X₁、X₂ 和 X₃。

[0035] 在一些实施方式中, 本发明的前体药物能够用作作用于磷酸酯酶、羧化酶或其他酶的底物, 并由此转化为具有通式 (III) 的化合物。本发明还针对包括一种以上式 (I) 的化合物的库, 以及合成该库的方法和筛选该库以识别生物活性化合物的方法。

[0036] 在相关方案中, 本发明还提供具有较低的 CYP3A4 抑制活性的新型化合物。本发明还提供具有针对 Wnt 信号的抑制活性的新型化合物。本发明还提供能够用于制备用于治疗或预防急性髓系白血病的药物的新型化合物。

[0037] 有利效果

[0038] 本发明提供回折模拟物的新型化合物。本发明的化合物显示出较低的 CYP3A4 抑制活性 (较高的 IC₅₀), 这使得该化合物可用作潜在的药物, 尤其是当该药物与其他药物组合施用的时候。本发明的化合物显示出很强的针对 Wnt 信号的抑制活性。所述化合物抑制了 AML 癌细胞的生长, 并能够用于治疗或预防急性髓系白血病。

附图说明

[0039] 下面详细描述本发明的优选实施方式, 其实例例示于此处所附的附图中。下面参考附图描述实施方式以解释本发明。

[0040] 图 1 提供了用于制备本发明的回折模拟物的常用合成方案。

[0041] 图 2A ~ 2E 显示了测试用化合物 (化合物 A ~ E) 对于 CYP3A4 活性的影响。该图基于对本发明的化合物 A ~ E 的 CYP3A4 抑制检验的 IC₅₀ 的测定, 其中在化合物的不同浓度处测定 CYP3A4 的活性抑制以获得 IC₅₀ 值。实施例 1 中公开了详细的步骤。

[0042] 图 3 显示了利用 TopFlash Reporter Gene Bioassay 进行的化合物 F 对于 SW480 细胞的 IC₅₀ 的测量结果。

[0043] 图 4 显示了根据测试用化合物（化合物 B）的浓度进行的测试用化合物对 AML 癌细胞生长的抑制。

具体实施方式

[0044] 正如在说明书和所附权利要求中所用的，除非有相反的规定，下列术语具有如下表示的含义：

[0045] “氨基”是指 $-\text{NH}_2$ 基团。

[0046] “脒基”是指 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 基团。脒基的氨基的一个或两个氢可由一个或两个烷基取代，如本文所定义。烷基衍生的脒基基团也分别称为“烷基脒基”或“二烷基脒基”。

[0047] “氰基”是指 $-\text{CN}$ 基团。

[0048] “羧基”是指 $-\text{COOR}$ 基团，其中 R 是氢或烷基，如本文所定义。

[0049] “酰基”是指 $-\text{COR}$ 基团，其中 R 是烷基、芳基、环烷基、杂环基，如本文所定义。例如，R 可以是甲基、丁烯基、环丙基等。烷基或芳基可选择性地被分别描述为烷基或芳基的取代基所取代。示例性的酰基包括而不限于苯基酰基、苄基酰基、 C_{1-6} 酰基（如乙酰基）等。

[0050] “烷基磺酸酯基”是指 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{OR}$ 基团，其中 R 是烷基，如本文所定义。

[0051] “氨基磺酸酯基”是指基团 $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{NR}_2$ ，各个 R 独立地为氢或烷基。示例性氨基磺酸酯基包括 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NHMe}$ 。

[0052] “氨基羰基”是指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ ，各个 R 独立地为氢、烷基、氨基。环烷基烷基、杂环基、烷氧基烷基、羟基烷基、羟基、烷氧基、芳基烷基、杂环基烷基，或者两个 R 连同它们所连的接氮原子一起形成杂环基，如本文所定义。当 R 之一是氢时，另一个 R 是 C_{1-4} 烷基，氨基羰基可表示为“ C_{1-4} 烷基甲酰胺基”。

[0053] “N-甲酰胺基”是指基团 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 。

[0054] “苯基磺酰基”是指 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}$ 基团，其中 R 是苯基，苯基还可取代有烷基或氯。

[0055] “苯基磺酸酯基”是指 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}$ 基团，其中 R 是苯基，苯基还可取代有烷基或氯。

[0056] “烷基磺酰基”是指 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}$ 基团，其中 R 是烷基，如本文所定义。示例性烷基磺酰基包括甲基磺酰基。

[0057] “烷硫基”是指 $-\text{SR}$ 基团，其中 R 是烷基，如本文所定义。

[0058] “芳硫基”是指 $-\text{SR}$ 基团，其中 R 是芳基，如本文所定义。芳硫基的芳基还可取代有烷基或氯。

[0059] “芳氧基”是指 $-\text{OR}$ 基团，其中 R 是芳基，如本文所定义。芳基还可取代有烷基、烷氧基等。

[0060] “酰氧基烷基”是指 $-\text{R}'-\text{OC}(\text{O})-\text{R}$ 基团，其中 R 是烷基、芳基、环烷基、杂环基，如本文所定义；R' 是烷基。

[0061] “胍基”是指 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 基团。胍基的氨基的一个或两个氢可以由一个或两个烷基取代，如本文所定义。烷基衍生的胍基团也分别称为“烷基胍基”和“二烷基胍基”。

[0062] “硝基”是指 $-\text{NO}_2$ 基团。

[0063] “烷基”是指直链或支链的仅由碳原子和氢原子构成的烃链基团。烷基可以是饱和的（包含仅仅通过单键连接在一起的碳），也可以是不饱和的（包含通过至少一个双键或三键连接在一起的碳）。具有一个至十二个碳原子的烷基也称为“低级链烷基部分”，可以表

示为“C₁₋₁₂ 烷基”。在其他的实施方式中,烷基可包括一个至四个碳原子,并表示为“C₁₋₄ 烷基”。在其他的实施方式中,烷基可包括两个至五个碳原子,并表示为“C₂₋₅ 烷基”。烷基通过单键与分子的其余部分连接。饱和烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等。不饱和烷基的实例包括但不限于乙烯基(即乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、乙炔基(即乙炔基(acytylenyl))、丙炔-1-基等。

[0064] 烷基还可以是单环或双环的环烷基团,可包括稠环体系或桥连环体系。环状烷基也称为“环烷基”。在一些实施方式中,环烷基可包含三个至六个碳原子,可表示为“C₃₋₆ 环烷基”。单环环烷基的实例例如包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。不饱和的环烷基包含内双键(即,环内的双键)。不饱和环烷基的实例包括环己烯基。双环环烷基的实例例如包括降冰片基(即,双环[2.2.1]庚基)、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基等。

[0065] 在本说明书中除非另作说明,术语“烷基”意味着包括烷基和“取代的烷基”,其指的是其中的一个以上的氢原子由一个以上的取代基取代的烷基,所述取代基独立地选自酰基、脞基、烷基脞基、二烷基脞基、烷氧基、芳基、氰基、环烷基、胍基、烷基胍基、二烷基胍基、卤素、杂环基、肼基、羟基、硝基、-OC(O)-R¹¹、-N(R¹¹)₂、-C(O)OR¹¹、-C(O)N(R¹¹)₂、-N(R¹¹)C(O)OR¹¹、-N(R¹¹)C(O)R¹¹、-N(R¹¹)S(O)_tR¹¹(其中 t 是 1 或 2)、-S(O)_tOR¹¹(其中 t 是 1 或 2)、-S(O)_pR¹¹(其中 p 是 0、1 或 2)和 -S(O)_tN(R¹¹)₂(其中 t 是 1 或 2),其中各个 R¹¹ 独立地为氢、烷基、芳基、芳基烷基、杂环基或杂环基烷基,如本文所定义。

[0066] “烷氧基”是指由式烷基-O-表示的基团,其中烷基如本文所定义。烷基部分还可取代有一个以上的卤素。烷氧基还可由烷基中的碳的个数表示,例如, C₁₋₆ 烷氧基或 C₁₋₃ 烷氧基。

[0067] “芳基”是指通过由环碳原子移除氢原子从而由芳香族单环或双环体系衍生得到的基团。芳香族单环或双环体系包含六至十二个碳原子(即 C₆₋₁₂ 芳基),其中所述环体系中的至少一个环为完全不饱和,即,其包含根据 Hückel 理论的环状的、离域的 (4n+2) π-电子体系。另外一种方式,芳基的一个或两个环原子可以是选自氮、氧或硫的杂原子。芳基的实例包括但不限于苯基和萘基。在本说明书中除非另作具体说明,术语“芳基”意味着包括芳基和“取代的芳基”,其指的是其中的一个以上的氢原子由一个以上的取代基取代的芳基,所述取代基独立地选自烷基、酰基、脞基、氨基磺酸酯基、烷氧基、芳氧基、氰基、胍基、烷基胍基、二烷基胍基、卤素、肼基、羟基、硝基、杂环基、-OC(O)-R¹¹、-N(R¹¹)₂、-C(O)OR¹¹、-C(O)N(R¹¹)₂、-N(R¹¹)C(O)OR¹¹、-N(R¹¹)C(O)R¹¹、-N(R¹¹)S(O)_tR¹¹(其中 t 是 1 或 2)、-S(O)_tOR¹¹(其中 t 是 1 或 2)、-S(O)_pR¹¹(其中 p 是 0、1 或 2)和 -S(O)_tN(R¹¹)₂(其中 t 是 1 或 2),其中各个 R¹¹ 独立地为氢、烷基、芳基、芳基烷基、杂环基或杂环基烷基。

[0068] “芳基烷基”是指烷基中的一个以上的氢原子由一个以上的芳基取代的烷基,如本文所定义。在不同的实施方式中,芳基烷基包含 7~15 个碳,可以由 C₇₋₁₅ 芳基烷基表示。在一些实施方式中,芳基烷基是其中 C₁₋₄ 烷基取代有一个芳基或两个芳基的芳基 C₁₋₄ 烷基,后者也称为“双芳基烷基”或“二芳基烷基”。芳基 C₁₋₄ 烷基的实例包括但不限于芳基甲基、芳基乙基、芳基丙基、芳基丁基、二芳基甲基、二芳基乙基、二芳基丙基、二芳基丁基。示例性

芳基烷基包括但不限于苄基、萘基甲基、二苯基甲基、3,3-二苯基丙基等。在本说明书中除非另作具体说明,术语“芳基烷基”意味着包括芳基烷基和“取代的芳基烷基”,其中芳基烷基的烷基部分和/或芳基部分可如同本文针对烷基和芳基所述而被取代。

[0069] “环烷基烷基”是指其中烷基的一个以上的氢原子有一个以上的c基团取代的烷基,如本文所定义。在一些实施方式中,环烷基烷基是环烷基C₁₋₂烷基,如环烷基甲基、环烷基乙基等。示例性环烷基烷基包括但不限于环己基烷基(如环己基甲基和环己基乙基)和环戊基烷基(如环戊基甲基和环戊基乙基)等。在本说明书中除非另作具体说明,术语“环烷基烷基”意味着包括环烷基烷基和“取代的环烷基烷基”,其中环烷基烷基的烷基部分和/或环烷基部分可如同本文针对烷基和环烷基所述而被取代。

[0070] “糖基”是指由单糖(如葡萄糖)、二糖、低聚糖(包含三至十个单糖)或多聚糖(包含超过十个单糖)的环状形式移除半缩醛羟基得到的基团。

[0071] “卤”或“卤素”指的是氟、氯、溴或碘基团。

[0072] “卤代烷基”指的是如本文所述的取代有一个以上如此处所述的卤素基团的烷基。示例性卤代烷基包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1-溴甲基-2-溴乙基等。取代有一个以上氟的烷基也称为“全氟烷基”,例如,“全氟C₁₋₄烷基”。卤代烷基的烷基部分可任选地如同本文针对烷基的限定而被取代。

[0073] “杂环基”是指稳定的杂环基团,其包含二至十一个碳原子和一至三个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方式中,杂环基包含一或两个杂原子。在本说明书中除非另作具体说明,杂环基可以是单环体系,也可以是双环体系,可包括稠环体系或桥连环体系。在一些实施方式中,杂环基可以是5元、6元或7元单环。在其他实施方式中,杂环基可以是8元、9元、10元、11元或12元稠合双环。杂环基中的杂原子可以选择性地氧化。如果存在一个以上的氮原子,则其可以选择性地季铵化。杂环基可以是非芳香性的,或者是芳香性的(即,杂环基中的至少一个环具有根据Hückel理论的离域的(4n+2)π-电子体系)。杂环基可以通过环的任何原子与分子的其余部分连接。非芳香性杂环基的实例包括但不限于二氧杂环戊基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基(piperidinyl)(也称为“哌啶基(piperidyl)”）、哌嗪基、4-哌啶基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基(trithianyl)、四氢吡喃基、硫代吗啉基和硫杂吗啉基。芳香性杂环基的实例包括但不限于氮杂环庚烯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氮杂环庚烯基、苯并[b][1,4]噁唑基、1,4-苯并二噁烷基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁英基、苯并吡喃基、苯并吡唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothieryl)(苯并噻吩基(benzothiophenyl))、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、呋唑基、色酮、噌啉基、环戊[d]嘧啶基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、异喹啉基、吲哚基、异噁唑基、5,8-亚甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-氧代氮杂环庚烯基、噁唑基、环氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹

唑啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并 [3,4-d] 嘧啶基、吡啶基 (pyridinyl) (也称为吡啶基 (pyridyl))、吡啶并 [3,2-d] 嘧啶基、吡啶并 [3,4-d] 嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢吡唑基、5,6,7,8-四氢喹啉基、噻唑基、噻重氮基、三唑基、四唑基、三嗪-2-基、噻吩并 [2,3-d] 嘧啶基、噻吩并 [3,2-d] 嘧啶基、噻吩并 [2,3-c] 吡啶基和噻吩基 (thiophenyl) (即噻吩基 (thienyl))。在本说明书中除非另作具体说明,术语“杂环基”意味着包括杂环基和“取代的杂环基”,后者是指由一个以上取代基取代的杂环基,所述取代基选自烷基、酰基、氧代(例如吡啶酮基、吡咯烷酮基)、芳基、芳基烷基、酰氧基烷基、脒基、烷氧基、氰基、胍基、烷基胍基、二烷基胍基、卤素、胍基、羟基、硝基、 $-OC(O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_tR^{11}$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-S(O)_tOR^{11}$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-S(O)_pR^{11}$ (其中 p 是 0、1 或 1)和 $-S(O)_tN(R^{11})_2$ (其中 t 是 1 或 2),其中各个 R^{11} 独立地为氢、烷基、芳基、芳基烷基、杂环基或杂环基烷基。

[0074] “杂环基烷基”是指烷基的一个以上的氢原子由一个以上的如本文所定义的杂环基取代的烷基。如果杂环基是含氮的杂环基,杂环基可在氮原子处与烷基连接。在一些实施方式中,杂环基的烷基部分包含 1~4 个碳原子,可由杂环基 C_{1-4} 烷基表示。杂环基的实例包括但不限于吗啉基烷基如吗啉基甲基、哌啶基烷基如哌啶基甲基、咪唑啉基烷基如咪唑啉基甲基,等等。杂环基部分具有芳香性的杂环基烷基的其他实例包括但不限于:吡啶基甲基、吡啶基乙基、吡啶基丙基、吡啶基丁基、喹啉基甲基、喹啉基乙基、喹啉基丙基、喹啉基丁基、吲唑基甲基、吲唑基乙基、吲唑基丙基、吲唑基丁基、苯并吡唑基甲基、苯并吡唑基乙基、苯并吡唑基丙基、苯并吡唑基丁基、异喹啉基甲基、异喹啉基乙基、异喹啉基丙基、异喹啉基丁基、苯并三唑基甲基、苯并三唑基乙基、苯并三唑基丙基、苯并三唑基丁基等。在本说明书中除非另作具体说明,术语“杂环基烷基”意味着包括杂环基烷基和“取代的杂环基烷基”,其中杂环基烷基的烷基部分和/或杂环基部分可如同本文针对烷基和杂环基所述而被取代。

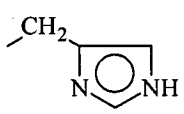
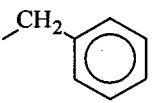
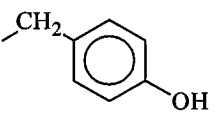
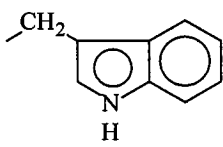
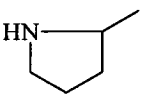
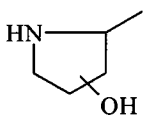
[0075] 化合物或其可药用盐可包含一个以上的非对称中心,因而可产生对映体、非对映体和其他的立体异构型,并且可以按照绝对立体化学对于氨基酸限定为 (R)- 或 (S)-,或者限定为 (D)- 或 (L)-。本文描述的化合物包含烯式双键或其他几何不对称中心时,则除非另作说明,指的是化合物同时包含 E 和 Z 同分异构体(例如顺式或反式)。同样,所有可能的异构体,及其外消旋形式和可选的纯态形式,以及所有的互变异构形式也意图包含在内。

[0076] 本文使用的“氨基酸”包括天然存在的 α -氨基酸和/或非天然的氨基酸,如 β -氨基酸和高氨基酸。氨基酸的实例包括但不限于:丙氨酸、精氨酸、天门冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸、磷酸丝氨酸、磷酸苏氨酸、磷酸酪氨酸、4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链赖氨酸(demosine)、异锁链赖氨酸(isodemosine)、 γ -羧基谷氨酸酯、马尿酸、八氢吲哚-2-羧酸、抑胃酶氨酸(statine)、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸、青霉素、鸟氨酸、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、甲基-丙氨酸、对苯甲酰基苯基丙氨酸、苯基甘氨酸、炔丙基甘氨酸、肌氨酸、蛋氨酸砜、叔丁基甘氨酸、3,5-二溴酪氨酸和 3,5-二碘酪氨酸。

[0077] “氨基酸残基”或“氨基酸侧链部分”是指当氨基酸与分子缩合时失去水分子（或醇）之后的氨基酸残留的部分。通常，氨基酸通过形成肽键与包括式（I）至（IV）的任一式的化合物的分子缩合。在一些实施方式中，氨基酸的氨基官能团可以与分子的羧酸基团或其反应性等效物（例如羧酸酐）缩合。在其他的实施方式中，氨基酸的羧酸官能团可以与分子的胺基团缩合。通常，形成肽键的时候失去水的分子。“氨基酸残基”或“氨基酸侧链部分”的实例包括但不限于下列物质的残基：丙氨酸、精氨酸、天门冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸、磷酸丝氨酸、磷酸苏氨酸、磷酸酪氨酸、4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链赖氨酸、异锁链赖氨酸、 γ -羧基谷氨酸酯、马尿酸、八氢吡啶-2-羧酸、抑胃酶氨酸、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸、青霉胺、鸟氨酸、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、甲基-丙氨酸、对苯甲酰基苯基丙氨酸、苯基甘氨酸、炔丙基甘氨酸、肌氨酸、蛋氨酸砜（methionine sulfone）、叔丁基甘氨酸、3,5-二溴酪氨酸、3,5-二碘化酪氨酸、糖基化苏氨酸、糖基化丝氨酸和糖基化天门冬酰胺。

[0078] “氨基酸侧链的衍生物”是指如表 1 中所描述的任一种氨基酸侧链部分的衍生物。在一些实施方式中，氨基酸侧链的衍生物是烷基、酰基、烷氧基、芳基、芳基烷基、杂环基或杂环基烷基，如本文所定义。

[0079] 表 1

氨基酸侧链部分	氨基酸
-H	甘氨酸
-CH ₃	丙氨酸
-CH(CH ₃) ₂	缬氨酸
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	亮氨酸
-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	异亮氨酸
-(CH ₂) ₄ NH ₃ ⁺	赖氨酸
-(CH ₂) ₃ NHC(NH ₂)NH ₂ ⁺	精氨酸
[0080] 	组氨酸
-CH ₂ COO ⁻	天门冬氨酸
-CH ₂ CH ₂ COO ⁻	谷氨酸
-CH ₂ CONH ₂	天门冬酰胺
-CH ₂ CH ₂ CONH ₂	谷氨酰胺
	苯丙氨酸
	酪氨酸
	色氨酸
-CH ₂ SH	半胱氨酸
-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	蛋氨酸
-CH ₂ OH	丝氨酸
-CH(OH)CH ₃	苏氨酸
[0081] 	脯氨酸
	羟基脯氨酸

[0082] “立体异构体”指的是由相同的键连接的相同的原子构成的化合物,但是这些化合物具有不同的不可互换的三维结构。因此构想各种立体异构体及其混合物,并包括“对映异构体”,指的是分子彼此为非重叠性的镜像的两个立体异构体。

[0083] “互变异构体”指的是质子由分子的一个原子移至该分子的另一个原子。

[0084] “前体药物”意指可以在生理条件下或者通过溶剂分解作用而转化为本文描述的生物活性化合物的化合物。因此,术语“前体药物”指的是可药用的生物活性化合物的前体。前体药物在施用于受试对象时可以是没有活性的,但在体内转化为活性化合物,例如通过水解进行。前体药物化合物在哺乳动物有机体中常常提供溶解性、组织相容性或延迟释放等优点(参见 Bundgard, H., Design of Prodrugs(1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)。

[0085] 在 Higuchi, T., 等, " Pro-drugs as Novel Delivery Systems, " A. C. S. Symposium Series, Vol. 14 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中提供了对于前体药物的讨论,两篇文献均以引用的方式完全引入本文中。

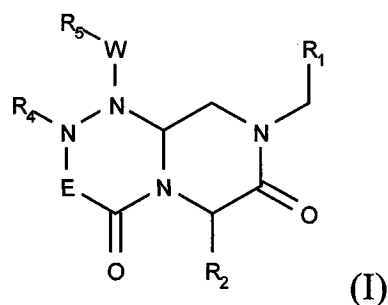
[0086] 术语“前体药物”还意指任何共价结合的载体,当该前体药物施用于哺乳动物受试对象时其在体内释放活性化合物。此处所描述的活性化合物的前体药物可通过修饰活性化合物中存在的官能团而制备,由此或者以常规操作或者在体内使修饰物断裂为母体活性化合物。前体药物包括这样的化合物:其中羟基、氨基或巯基分别与任何当活性化合物的前体药物施用于哺乳动物受试对象时断裂而形成游离羟基、游离氨基或游离巯基的基团连接。前体药物的实例包括但不限于活性化合物中的醇官能团或胺官能团的乙酸酯、琥珀酸酯、磷酸酯、半琥珀酸酯、苹果酸酯、半苹果酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯的衍生物等。前体药物的其他实例包括但不限于活性化合物中的醇或胺官能团的氨基酸衍生物等。

[0087] 本发明涉及模拟了生物性肽和蛋白的回折域的二级结构的构象受限的化合物(此处也称为“回折模拟物”),还涉及与之相关的化学库。

[0088] 本发明的回折模拟物结构可用于生物活性剂,包括(但不限于)用作诊断剂、预防剂和/或治疗剂。本发明的回折模拟物结构库可用于识别具有该用途的生物活性剂。在本发明的实践中,这些库可包括数十至数百至数千(或更多)的各种回折结构(此处也称为“成员”)。

[0089] 在本发明的一个方案中,公开了具有下式(I)的回折模拟物结构:

[0090]



[0091] 其中 E 是 $-ZR_3-$ 或 $-(C=O)-$, 其中 Z 是 CH 或 N; W 是 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)NH-$ 、 $-(C=O)O-$ 、 $-(C=O)S-$ 、 $-S(O)_2-$ 或键; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 中的每一个为相同或不同,并独立地为氨基酸侧链部分或氨基酸侧链衍生物。回折模拟化合物可作为分离的立体异构体或立体

异构体的混合物存在,或者作为其可药用盐存在。

[0092] 在一些实施方式中,式(I)化合物的 R_1 是苯基、取代苯基、吡啶基、取代吡啶基、嘧啶基、取代嘧啶基、咪唑基、取代咪唑基、苯并噻唑基、取代的苯并噻唑基、苯并咪唑基、取代的苯并咪唑基、苯并噻吩基、取代的苯并噻吩基、苯并间二氧杂环戊烯基、取代的苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、取代的苯并噁唑基、苯并异噁唑基、取代的苯并异噁唑基、色酮基、取代的色酮基、四氢呋唑基、取代的四氢呋唑基、苄基或取代苄基、氨基羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基噻唑基氨基羰基 C_{1-6} 烷基、二苯并呋喃基、乙炔基或苯乙烯基。

[0093] 在一些实施方式中,式(I)化合物的 R_1 是:

[0094] 取代的苯基,所述取代的苯基具有一个以上的独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-12} 烷氧基、取代的 C_{1-12} 烷氧基、 C_{1-12} 烷基、羰基、羧基、乙酰基、 C_{1-12} 烷硫基、 C_{6-12} 芳硫基、噻吩基、磺酰基、 C_{6-12} 芳氧基、取代的 C_{6-12} 芳氧基、茛满氧基、氨基、醛氨基(aldoamino) C_{1-12} 烷基苄基氨基、酰胺基、 C_{1-12} 烷基磺酸基、 C_{1-12} 烷基磷酸基、苯基、取代的苯基、吡咯烷基、哌嗪基、吡啶基、取代的吡啶基、四唑基、噻唑基、吡啶酮、磷酸甲基和咪唑基的取代基;

[0095] 取代的吡啶基,所述取代的吡啶基具有一个以上的独立地选自卤素、环烷基、苯基、取代的苯基、吡咯烷基哌啶基、吡啶基、 C_{1-12} 烷基、羰基、酰胺基和羧基的取代基;

[0096] 取代的嘧啶基,所述取代的嘧啶基具有一个以上的独立地选自苯基和氨基的取代基;

[0097] 取代的咪唑基,所述取代的咪唑基具有一个以上的独立地选自苯基、取代的苯基、取代的苄基、吡啶基、磺酰基、乙酰基、酰基、羰基、 C_{1-12} 烷基、酰氧基 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、卤素、单氧化基和氰基的取代基;

[0098] 取代的苯并咪唑基,所述取代的苯并咪唑基具有一个以上的独立地选自羰基、单氧化基、硫基、全氟 C_{1-4} 烷基、氰基 C_{1-4} 烷基和 C_{1-12} 烷基的取代基;

[0099] 取代的苯并噻吩基,所述取代的苯并噻吩基具有一个以上的独立地选自硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二苄基氨基、酰胺基、卤素、苄基氨基、磺酰基、二氧代、醛氨基和羰基的取代基;

[0100] 取代的苯并间二氧杂环戊烯基,所述取代的苯并间二氧杂环戊烯基具有一个以上的独立地选自硝基和卤素的取代基;

[0101] 取代的苯并噁唑基,所述取代的苯并噁唑基具有一个以上的独立地选自单氧化基和硫基的取代基;

[0102] 取代的苯并异噁唑基,所述取代的苯并异噁唑基具有一个以上的独立地选自氨基的取代基;

[0103] 取代的色酮基,所述取代的色酮基具有一个以上的独立地选自苯基的取代基;或

[0104] 取代的四氢呋唑基,所述取代的四氢呋唑基具有一个以上的独立地选自磺酰基的取代基。

[0105] 在前述段落中描述的化合物的一些实施方式中,取代的苯基是卤代苯基、氰基苯基、 C_{1-12} 烷氧基苯基、羟基苯基、羧基苯基、乙酰胺基苯基、氨基羰基苯基、氨基苯基、烷基磺酰基苯基或烷硫基苯基;

[0106] 取代的苄基是硝基苄基或氨基苄基;

[0107] 酰胺基是 C_{1-6} 烷基酰胺基、氨基甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基氨基甲

酸酯基、 C_{1-6} 烷基烷氧基氨基甲酸酯基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺基、氨基甲酰基脲基或乙酰胺基；

[0108] 羰基是环烷基羰基、 C_{1-12} 烷氧基羰基、吗啉基羰基、氨基羰基、 C_{1-12} 烷基氨基羰基、二 C_{1-12} 烷基氨基羰基、 C_{1-12} 炔基氨基羰基、 C_{2-13} 烷氧基烷基氨基羰基噻吩基 C_{1-12} 烷基氨基羰基、苄基氨基羰基、二氢吡咯基羰基、环烷基 C_{1-12} 烷基羰基、环烯基 C_{1-12} 烷基羰基、 C_{2-13} 烷氧基烷基羰基、咪唑基氨基羰基、哌啶基羰基、吡咯烷基羰基、烷氧基氨基羰基、羟基氨基羰基、氢 C_{1-12} 烷基氨基羰基、胍基羰基、 C_{1-12} 烷基甲酸酯基胍基羰基或四氢呋喃基 C_{1-12} 烷基氨基羰基；

[0109] 磺酰基是甲苯磺酰基、苯磺酰基、 C_{1-12} 烷基磺酰基、 C_{1-12} 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基氨基或卤代苯基磺酰基；

[0110] 取代的烷氧基是吗啉基 C_{1-12} 烷氧基、二卤代 C_{1-12} 烷氧基或哌嗪基 C_{1-12} 烷氧基；

[0111] 取代的芳氧基是卤代 C_{6-12} 芳氧基；

[0112] 取代的吡啶基是卤代吡啶基、 C_{1-12} 烷氧基吡啶基、氨基吡啶基或吗啉基吡啶基；或

[0113] 取代的四氢呋喃基是苯磺酰基 -6,7,8,9- 四氢 -5H- 呋喃基。

[0114] 在一些实施方式中，式 (I) 化合物的 R_2 、 R_4 和 R_5 独立地选自下列基团：

[0115] C_{1-12} 烷基或取代的 C_{1-12} 烷基，所述取代的 C_{1-12} 烷基具有一个以上独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基、氨基羰基、吗啉基、甲基哌嗪基、苯基和羟基的取代基；

[0116] C_{2-12} 烯基或取代的 C_{2-12} 烯基，所述取代的 C_{2-12} 烯基具有一个以上独立地选自氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基的取代基；

[0117] C_{6-12} 芳基或取代的 C_{6-12} 芳基，所述取代的 C_{6-12} 芳基具有一个以上独立地选自卤素、氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基的取代基；

[0118] C_{1-6} 烷氧基；二 C_{1-5} 烷基氨基；

[0119] 具有 1 ~ 2 个选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{6-13} 杂环基烷基，或者具有 1 ~ 2 个选自氮、氧或硫的杂原子的取代的 C_{6-13} 杂环基烷基，所述取代的 C_{6-13} 杂环基烷基具有一个以上独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、酰胺基、单氧化基、硫基和羟基的取代基；和

[0120] C_{7-13} 芳基烷基或取代的 C_{7-13} 芳基烷基，所述取代的 C_{7-13} 芳基烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、酰胺基、羟基 C_{1-4} 烷基、二羟基 C_{1-4} 烷基、脲基、硫脲基、脲基 C_{1-4} 烷基、氨基甲酰基脲基、羰基、羰基氨基、氨基磺基、酰胺基磺基、氨基 C_{1-4} 烷基、乙炔基、烯丙基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；而且

[0121] R_3 选自下列基团：

[0122] 氢；

[0123] C_{1-12} 烷基或取代的 C_{1-12} 烷基，所述取代的 C_{1-12} 烷基具有一个以上独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、

基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基；

[0124] C_{2-12} 烯基或取代的 C_{2-12} 烯基，所述取代的 C_{2-12} 烯基具有一个以上独立地选自氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基的取代基；

[0125] C_{6-12} 芳基或取代的 C_{6-12} 芳基，所述取代的 C_{6-12} 芳基具有一个以上独立地选自卤素、氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基的取代基；

[0126] C_{1-6} 烷氧基；

[0127] 具有 1 ~ 2 个选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{6-13} 杂环基烷基，或者具有 1 ~ 2 个选自氮、氧或硫的杂原子的取代的 C_{6-13} 杂环基烷基，所述取代的 C_{6-13} 杂环基烷基具有一个以上独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基和羟基的取代基；和

[0128] C_{7-13} 芳基烷基或取代的 C_{7-13} 芳基烷基，所述取代的 C_{7-13} 芳基烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基。

[0129] 在一些实施方式中，式 (I) 化合物的 R_2 、 R_4 和 R_5 独立地选自下列基团：

[0130] 氨基 C_{2-5} 烷基；胍基 C_{2-5} 烷基； C_{1-4} 烷基胍基 C_{2-5} 烷基；二 C_{1-4} 烷基胍基 C_{2-5} 烷基；脒基 C_{2-5} 烷基； C_{1-4} 烷基脒基 C_{2-5} 烷基；二 C_{1-4} 烷基脒基 C_{2-5} 烷基； C_{1-3} 烷氧基；

[0131] C_{1-12} 烷基； C_{6-12} 芳基； C_{6-12} 芳基烷基； C_{2-12} 烯基；

[0132] 苯基或取代的苯基，所述取代的苯基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

[0133] 萘基或取代的萘基，所述取代的萘基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

[0134] 苄基或取代的苄基，所述取代的苄基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、 C_{1-4} 烷基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷基、乙炔基、磺酰基和羟基的取代基；

[0135] 二苯基甲基或取代的二苯基甲基，所述取代的二苯基甲基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

[0136] 吡啶基或取代的吡啶基，所述取代的吡啶基具有一个以上独立地选自氨基、酰胺基、单氧化基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

[0137] 吡啶基 C_{1-4} 烷基或取代的吡啶基 C_{1-4} 烷基，所述取代的吡啶基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、酰胺基、单氧化基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

[0138] 嘧啶基 C_{1-4} 烷基或取代的嘧啶基 C_{1-4} 烷基，所述取代的嘧啶基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基、单氧化基、酰胺基、和羟基的取代基；

[0139] 三嗪-2-基 C_{1-4} 烷基或取代的三嗪-2-基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的三嗪-2-基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基;

[0140] 咪唑基 C_{1-4} 烷基或取代的咪唑基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的咪唑基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基、单氧化基和羟基的取代基;

[0141] 四唑基 C_{1-4} 烷基或取代的四唑基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的四唑基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷基、磺酰基、单氧化基和羟基的取代基;

[0142] 三唑基 C_{1-4} 烷基或取代的三唑基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的三唑基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷基、磺酰基、单氧化基和羟基的取代基;

[0143] 吡唑基 C_{1-4} 烷基或取代的吡唑基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的吡唑基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷基、磺酰基、单氧化基和羟基的取代基;

[0144] 吡啶基 C_{1-4} 烷基或取代的吡啶基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的吡啶基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷基、磺酰基、单氧化基和羟基的取代基;

[0145] 苯并噁唑基 C_{1-4} 烷基或取代的苯并噁唑基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的苯并噁唑基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷基、磺酰基、单氧化基和羟基的取代基;

[0146] 苯并咪唑基 C_{1-4} 烷基或取代的苯并咪唑基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的苯并咪唑基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷基、磺酰基、硫基、单氧化基和羟基的取代基;

[0147] 苯并三唑基 C_{1-4} 烷基或取代的苯并三唑基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的苯并三唑基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷基、磺酰基、单氧化基和羟基的取代基;

[0148] 苯并间二氧杂环戊烯基 C_{1-4} 烷基、取代的苯并间二氧杂环戊烯基 C_{1-4} 烷基, 所述取代的苯并间二氧杂环戊烯基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胂基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷基、磺酰基、单氧化基和羟基的取代基;

[0149] N-脒基哌嗪基 -N- C_{0-4} 烷基、N-脒基哌啶基 C_{1-4} 烷基;

[0150] 4-氨基环己基 C_{0-2} 烷基; 噻吩基 C_{1-4} 烷基、二哌啶基羰氧基; 酰胺基 C_{1-4} 烷基; 脲基 C_{1-4} 烷基; 氨基 C_{1-4} 烷基; 环烷基 C_{1-4} 烷基和二氨基磺酰基 C_{1-4} 烷基; 而且

[0151] R_3 选自下列基团:

[0152] 氢、氨基 C_{2-5} 烷基、胍基 C_{2-5} 烷基、 C_{1-4} 烷基胍基 C_{2-5} 烷基、二 C_{1-4} 烷基胍基 - C_{2-5} 烷

基、脒基 C_{2-5} 烷基、 C_{1-4} 烷基脒基 C_{2-5} 烷基、二 C_{1-4} 烷基脒基 C_{2-5} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基；

[0153] C_{1-12} 烷基； C_{6-12} 芳基； C_{6-12} 芳基烷基； C_{2-12} 烯基；

[0154] 苯基或取代的苯基，所述取代的苯基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

[0155] 萘基或取代的萘基，所述取代的萘基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

[0156] 苊基或取代的苊基，所述取代的苊基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

[0157] 二苯基甲基或取代的二苯基甲基，所述取代的二苯基甲基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

[0158] 吡啶基或取代的吡啶基，所述取代的吡啶基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

[0159] 吡啶基 C_{1-4} 烷基或取代的吡啶基 C_{1-4} 烷基，所述取代的吡啶基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

[0160] 嘧啶基 C_{1-4} 烷基或取代的嘧啶基 C_{1-4} 烷基，所述取代的嘧啶基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

[0161] 三嗪-2-基 C_{1-4} 烷基或取代的三嗪-2-基 C_{1-4} 烷基，所述取代的三嗪-2-基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

[0162] 咪唑基 C_{1-4} 烷基或取代的咪唑基 C_{1-4} 烷基，所述取代的咪唑基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

[0163] N-脒基哌嗪基 -N- C_{0-4} 烷基、N-脒基哌啶基 C_{1-4} 烷基；和

[0164] 4-氨基环己基 C_{0-2} 烷基。

[0165] 在一些实施方式中，式 (I) 化合物的 R_2 、 R_4 和 R_5 独立地选自下列基团：

[0166] C_{1-12} 烷基或取代的 C_{1-12} 烷基，所述取代的 C_{1-12} 烷基具有一个以上独立地选自酰基、羧基、烷硫基、氨基羰基、吗啉基、甲基哌嗪基、苯基、氰基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基和苯基磺酰基的取代基；

[0167] C_{2-12} 烯基或取代的 C_{2-12} 烯基，所述取代的 C_{2-12} 烯基具有一个以上独立地选自酰基、羧基、烷硫基和苯基磺酰基的取代基；

[0168] 取代有氨基磺酸酯基的取代的 C_{6-12} 芳基；

[0169] 芳基 C_{1-4} 烷基或取代的芳基 C_{1-4} 烷基，所述取代的芳基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立

地选自氨基、胥基、胍基、肼基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 酰基、吗啉基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳氧基、(烷基)(芳基烷基)氨基、杂环基、酰基、氨基磺酸酯基、氨基羰基、烷基磺酸酯基、烷基磺酰基、烷硫基、芳硫基、苯基磺酸酯基、苯基磺酰基、吗啉基 C_{1-3} 烷氧基、N-甲酰胺基、酰胺基、羟基 C_{1-4} 烷基、二羟基 C_{1-4} 烷基、脲基、硫脲基、脲基 C_{1-4} 烷基、氨基甲酰基脲基、羰基、羰基氨基、氨基磺基、酰胺基磺基、氨基 C_{1-4} 烷基、烯丙基、乙炔基和吡咯烷酮基的取代基；

[0170] 杂环基或取代的杂环基，所述取代的杂环基具有一个以上独立地选自氨基、胥基、胍基、肼基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

[0171] 杂环基 C_{1-4} 烷基或取代的杂环基 C_{1-4} 烷基，所述取代基的杂环基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、酰胺基、单氧化基、硫基、胥基、胍基、肼基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 酰基、吗啉基 C_{1-6} 烷基、芳基烷基、芳基、杂环基、酰基、苯基磺酰基、环烷基烷基、酰氧基烷基、氨基羰基和 C_{1-4} 烷基甲酰胺基的取代基；

[0172] 环烷基或取代的环烷基，所述取代的环烷基具有一个以上独立地选自氨基、胥基、胍基、肼基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

[0173] 环烷基烷基或取代的环烷基烷基，所述取代的环烷基烷基具有一个以上独立地选自氨基、胥基、胍基、肼基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；而且

[0174] R_3 选自下列基团：

[0175] 氢；

[0176] C_{1-12} 烷基或取代的 C_{1-12} 烷基，所述取代的 C_{1-12} 烷基具有一个以上独立地选自酰基、羧基、烷硫基和苯基磺酰基的取代基；

[0177] C_{2-12} 烯基或取代的 C_{2-12} 烯基，所述取代的 C_{2-12} 烯基具有一个以上独立地选自酰基、羧基、烷硫基和苯基磺酰基的取代基；

[0178] 取代有氨基磺酸酯基的取代的 C_{6-12} 芳基；

[0179] 芳基 C_{1-4} 烷基或取代的芳基 C_{1-4} 烷基，所述取代的芳基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、胥基、胍基、肼基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 酰基、吗啉基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳氧基、(烷基)(芳基烷基)氨基、杂环基、酰基、氨基磺酸酯基、氨基羰基、烷基磺酸酯基、烷基磺酰基、烷硫基、芳硫基、苯基磺酸酯基、苯基磺酰基、吗啉基 C_{1-3} 烷氧基、N-甲酰胺基和吡咯烷酮基的取代基；

[0180] 杂环基或取代的杂环基，所述取代的杂环基具有一个以上独立地选自氨基、胥基、胍基、肼基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；

[0181] 杂环基 C_{1-4} 烷基或取代的杂环基 C_{1-4} 烷基，所述取代基的杂环基 C_{1-4} 烷基具有一个以上独立地选自氨基、胥基、胍基、肼基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、全

氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 酰基、吗啉基 C_{1-6} 烷基、芳基烷基、芳基、杂环基、酰基、苯基磺酰基、环烷基烷基、酰氧基烷基、氨基羰基和 C_{1-4} 烷基甲酰胺基的取代基；

[0182] 环烷基或取代的环烷基，所述取代的环烷基具有一个以上独立地选自氨基、胍基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基；和

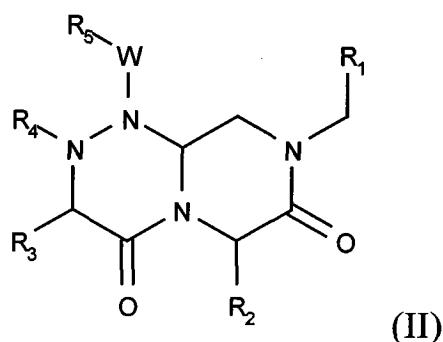
[0183] 环烷基烷基或取代的环烷基烷基，所述取代的环烷基烷基具有一个以上独立地选自氨基、胍基、胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基。

[0184] 在前述段落中描述的化合物的一些实施方式中，芳基 C_{1-4} 烷基是苄基、二苯基甲基、萘基甲基或 3,3-二苯基丙基；而且

[0185] 杂环基 C_{1-4} 烷基是苯并三唑基 C_{1-4} 烷基、苯并吡唑基 C_{1-4} 烷基、吡唑基 C_{1-4} 烷基、异喹啉基 C_{1-4} 烷基、苯并噻唑基 C_{1-4} 烷基、喹啉基 C_{1-4} 烷基、咪唑基 C_{1-4} 烷基、噻吩基 C_{1-4} 烷基、四氢呋喃基 C_{1-4} 烷基、吡啶基 C_{1-4} 烷基、嘧啶基 C_{1-4} 烷基、苯并咪唑基 C_{1-4} 烷基、噻吩基 C_{1-4} 烷基、三唑基 C_{1-4} 烷基、四唑基 C_{1-4} 烷基、苯并噁唑基 C_{1-4} 烷基、苯并间二氧杂环戊烯基 C_{1-4} 烷基或吡啶基 C_{1-4} 烷基。

[0186] 在 E 是 CHR_3 的实施方式中，本发明的回折模拟化合物具有式 (II) 的结构：

[0187]



[0188] 其中 W 是 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)NH-$ 、 $-(C=O)O-$ 、 $-(C=O)S-$ 、 $-S(O)_2-$ 或键； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 中的每一个为相同或不同，并独立地为氨基酸侧链部分或氨基酸侧链衍生物。

[0189] 在一些实施方式中，式 (II) 化合物的 R_1 是苯基、取代苯基、吡啶基、取代吡啶基、嘧啶基、取代嘧啶基、吡唑基、取代吡唑基、苯并噻唑基、取代的苯并噻唑基、苯并咪唑基、取代的苯并咪唑基、苯并噻吩基、取代的苯并噻吩基、苯并间二氧杂环戊烯基、取代的苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、取代的苯并噁唑基、苯并异噁唑基、取代的苯并异噁唑基、色酮基、取代的色酮基、四氢呋喃基、取代的四氢呋喃基、苄基或取代苄基、氨基羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基噻唑基氨基羰基 C_{1-6} 烷基、二苯并呋喃基、乙炔基或苯乙炔基。

[0190] 在前述段落中描述的化合物的一些实施方式中， R_2 、 R_4 和 R_5 独立地选自下列基团：

[0191] C_{1-12} 烷基或取代的 C_{1-12} 烷基，所述取代的 C_{1-12} 烷基具有一个以上独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基、氨基羰基、吗啉基、甲基哌嗪基、苯基和羟基的取代基；

[0192] C_{2-12} 烯基或取代的 C_{2-12} 烯基，所述取代的 C_{2-12} 烯基具有一个以上独立地选自氨基、

胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基的取代基；

[0193] C_{6-12} 芳基或取代的 C_{6-12} 芳基，所述取代的 C_{6-12} 芳基具有一个以上独立地选自卤素、氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基的取代基；

[0194] C_{1-6} 烷氧基；二 C_{1-5} 烷基氨基；

[0195] 具有 1 ~ 2 个选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{6-13} 杂环基烷基，或者具有 1 ~ 2 个选自氮、氧或硫的杂原子的取代的 C_{6-13} 杂环基烷基，所述取代的 C_{6-13} 杂环基烷基具有一个以上独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、脒基、胍基、脞基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、全氟 C_{1-4} 烷基、硝基、羧基、羰基、氨基 C_{1-4} 烷基、磺酰基、硫基、单氧化基和羟基的取代基；和

[0196] C_{7-13} 芳基烷基或取代的 C_{7-13} 芳基烷基，所述取代的 C_{7-13} 芳基烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、脞基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基、酰胺基、羟基 C_{1-4} 烷基、二羟基 C_{1-4} 烷基、脒基、硫脒基、脒基 C_{1-4} 烷基、氨基甲酰基脒基、羰基、羰基氨基、氨基磺基、酰胺基磺基、氨基 C_{1-4} 烷基、烯丙基、 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、乙炔基、羟基、磷酸酯基、二甲基氨基乙酸酯基、二甲基氨基烷基氨基甲酸酯基和二乙基膦酰基乙酰胺基的取代基；和

[0197] R_3 选自以下基团：

[0198] 氢；

[0199] C_{1-12} 烷基或取代的 C_{1-12} 烷基，所述 C_{1-12} 烷基具有一个以上独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基的取代基；

[0200] C_{2-12} 烯基或取代的 C_{2-12} 烯基，所述 C_{2-12} 烯基具有一个以上独立地选自氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基的取代基；

[0201] C_{6-12} 芳基或取代的 C_{6-12} 芳基，所述取代的 C_{6-12} 芳基具有一个以上独立地选自卤素、氨基、胍基、 C_{1-4} 烷基胍基、二 C_{1-4} 烷基胍基、脒基、 C_{1-4} 烷基脒基、二 C_{1-4} 烷基脒基、 C_{1-5} 烷基氨基、二 C_{1-5} 烷基氨基和羟基的取代基；

[0202] C_{1-6} 烷氧基；

[0203] 具有 1 ~ 2 个选自氮、氧或硫的杂原子的 C_{6-13} 杂环基烷基，或者具有 1 ~ 2 个选自氮、氧或硫的杂原子的取代的 C_{6-13} 杂环基烷基，所述取代的 C_{6-13} 杂环基烷基具有一个以上独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基和羟基的取代基；和

[0204] C_{7-13} 芳基烷基或取代的 C_{7-13} 芳基烷基，所述取代的 C_{7-13} 芳基烷基具有一个以上独立地选自氨基、脒基、胍基、脞基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 二烷基氨基、卤素、全氟 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、磺酰基和羟基的取代基。

[0205] 在前述段落中描述的化合物的一些实施方式中，式 (II) 化合物的 R_1 选自以下基团：取代的苯基，所述取代的苯基具有一个以上的独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-12} 烷氧基、取代的 C_{1-12} 烷氧基、 C_{1-12} 烷基、羰基、羧基、乙酰基、 C_{1-12} 烷硫基、 C_{6-12} 芳硫基、噻吩基、磺酰基、 C_{6-12} 芳氧基、取代的 C_{6-12} 芳氧基、茛满氧基、氨基、醛氨基 C_{1-12} 烷基苄基氨基、酰

胺基、 C_{1-12} 烷基磺酸基、 C_{1-12} 烷基磷酸基、苯基、取代的苯基、吡咯烷基、哌嗪基、吡啶基、取代的吡啶基、四唑基、噻唑基、吡啶酮、磷酸甲基和咪唑基的取代基；

[0206] 取代的吡啶基，所述取代的吡啶基具有一个以上的独立地选自卤素、环烷基、苯基、取代的苯基、吡咯烷基哌啶基、吡啶基、 C_{1-12} 烷基、羰基、酰胺基和羧基的取代基；

[0207] 取代的嘧啶基，所述取代的嘧啶基具有一个以上的独立地选自苯基和氨基的取代基；

[0208] 取代的咪唑基，所述取代的咪唑基具有一个以上的独立地选自苯基、取代的苯基、取代的苄基、吡啶基、磺酰基、乙酰基、酰基、羰基、 C_{1-12} 烷基、酰氧基 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、卤素、单氧化基和氰基的取代基；

[0209] 取代的苯并咪唑基，所述取代的苯并咪唑基具有一个以上的独立地选自羰基、单氧化基、硫基、全氟 C_{1-4} 烷基、氰基 C_{1-4} 烷基和 C_{1-12} 烷基的取代基；

[0210] 取代的苯并噻吩基，所述取代的苯并噻吩基具有一个以上的独立地选自硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二苄基氨基、酰胺基、卤素、苄基氨基、磺酰基、二氧化、醛氨基和羰基的取代基；

[0211] 取代的苯并间二氧杂环戊烯基，所述取代的苯并间二氧杂环戊烯基具有一个以上的独立地选自硝基和卤素的取代基；

[0212] 取代的苯并噁唑基，所述取代的苯并噁唑基具有一个以上的独立地选自单氧化基和硫基的取代基；

[0213] 取代的苯并异噁唑基，所述取代的苯并异噁唑基具有一个以上的独立地选自氨基的取代基；

[0214] 取代的色酮基，所述取代的色酮基具有一个以上的独立地选自苯基的取代基；或

[0215] 取代的四氢呋唑基，所述取代的四氢呋唑基具有一个以上的独立地选自磺酰基的取代基；

[0216] R_2 和 R_5 独立地为 C_{1-12} 烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-12} 芳基烷基、 C_{6-11} 杂环基烷基、羟基苄基或具有选自磷酸酯基、二甲基氨基乙酸酯基、(2-二甲基氨基-乙基)-氨基甲酸酯基和二乙基-膦酰基-乙酰胺基的取代基的取代的苄基；

[0217] R_3 是氢或 C_{1-12} 烷基；和

[0218] R_4 是 C_{1-12} 烷基、 C_{7-12} 芳基烷基或 C_{2-12} 烯基。

[0219] 在前述段落中描述的化合物的一些实施方式中，取代的苯基是卤代苯基、氰基苯基、 C_{1-12} 烷氧基苯基、羟基苯基、羧基苯基、乙酰胺基苯基、氨基羰基苯基、氨基苯基、烷基磺酰基苯基或烷硫基苯基；

[0220] 取代的苄基是硝基苄基或氨基苄基；

[0221] 酰胺基是 C_{1-6} 烷基酰胺基、氨基甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酸酯基、 C_{1-6} 烷基烷氧基氨基甲酸酯基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺基、氨基甲酰基脒基或乙酰胺基；

[0222] 羰基是环烷基羰基、 C_{1-12} 烷氧基羰基、吗啉基羰基、氨基羰基、 C_{1-12} 烷基氨基羰基、二 C_{1-12} 烷基氨基羰基、 C_{1-12} 炔基氨基羰基、 C_{2-13} 烷氧基烷基氨基羰基噻吩基 C_{1-12} 烷基氨基羰基、苄基氨基羰基、二氢吡咯基羰基、环烷基 C_{1-12} 烷基羰基、环烯基 C_{1-12} 烷基羰基、 C_{2-13} 烷氧基烷基羰基、咪唑基氨基羰基、哌啶基羰基、吡咯烷基羰基、烷氧基氨基羰基、羟基氨基羰基

基、氢 C_{1-12} 烷基氨基羰基、肼基羰基、 C_{1-12} 烷基甲酸酯基肼基羰基或四氢呋喃基 C_{1-12} 烷基氨基羰基；

[0223] 磺酰基是甲苯磺酰基、苯磺酰基、 C_{1-12} 烷基磺酰基、 C_{1-12} 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基氨基或卤代苯基磺酰基；

[0224] 取代的烷氧基是吗啉基 C_{1-12} 烷氧基、二卤代 C_{1-12} 烷氧基或哌嗪基 C_{1-12} 烷氧基；

[0225] 取代的芳氧基是卤代 C_{6-12} 芳氧基；

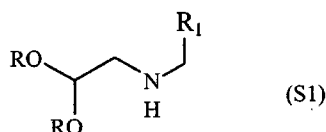
[0226] 取代的吡啶基是卤代吡啶基、 C_{1-12} 烷氧基吡啶基、氨基吡啶基或吗啉基吡啶基；

[0227] 取代的四氢呋唑基是苯磺酰基-6,7,8,9-四氢-5H-呋唑基。

[0228] 这些化合物可通过利用适宜的起始组成分子（以下称为“组成片段”）制备。简而言之，在合成具有式（I）的回折模拟物结构时，式（I）的回折模拟物结构可如下制备：或者在溶液中逐步进行或者通过固相肽合成中常用的固相合成进行从而依序偶联各个组成片段，然后进行环化以得到本发明的回折模拟物结构。另外一种方式，第一和第二组成片段偶联以形成组合的第一-第二中间物，必要时，第三和/或第四组成片段偶联以形成组合物的第三-第四中间物（或者，如果市售可得则可以使用单一的第三中间物），组合的第一-第二中间物和第三-第四中间物（或第三中间物）然后进行偶联以提供第一-第二-第三-第四中间物（或第一-第二-第三中间物），其环化以得到本发明的回折模拟物结构。

[0229] 用于制备本发明的化合物的具体组成片段及其组合描述在图1中。例如，“第一组成片段”具有下式 S1：

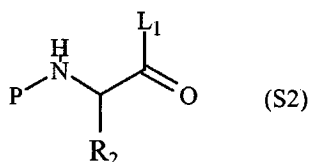
[0230]



[0231] 其中 R_1 如上所限定，R 是适用于肽合成的保护基，其中该保护基可连接聚合性支持物以能够进行固液合成。合适的 R 基团包括烷基，在优选的实施方式中，R 是甲基。图1中，R 基团中的一个为聚合性（固体）支持物，图中以“Pol”表示。通过 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{R}_1$ 与 $\text{CH}(\text{OR})_2-\text{CHO}$ 的还原性氨化反应，或者通过 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{R}_1$ 与 $\text{CH}(\text{OR})_2-\text{CH}_2-\text{LG}$ （其中 LG 是指离去基团，例如，卤素（Hal）基团）的取代反应易于合成该第一组成片段。

[0232] “第二组成片段”可具有下式 S2：

[0233]



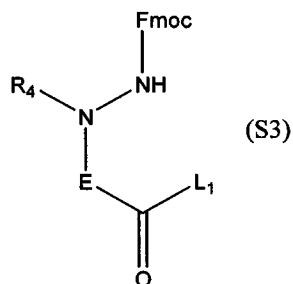
[0234] 其中 P 是适用于肽合成的氨基保护基， L_1 是羟基或羧基活化基， R_2 如上所限定。优选的保护基包括叔丁基二甲基甲硅烷基（TBDMS）、叔丁氧基羰基（BOC）、甲氧基羰基（MOC）、9H-芴基甲氧基羰基（FMOC）和烷氧基羰基（Alloc）。N-保护的氨基酸市售可得；例如，FMOC 氨基酸可由各种来源获得。为了使第二组成片段与第一组成片段发生反应， L_1 是羧基活化基，通过本领域中公知的用于活化羧基的方法易于使羧基转化为活化的羧基。适宜的活化的羧基基团包括酸性卤化物，其中 L_1 是氯化物或溴化物等卤化物；酸酐，其中 L_1 是乙酰基等

酰基；反应性酯，例如 N-羟基琥珀酰亚胺酯和五氟苯基酯等；以及其他的活性中间物，例如使用二环己基碳化二亚胺（DCC）等碳化二亚胺偶联反应中形成的活性中间物等。因此，市售可得的 N-保护氨基酸可通过本领域的技术人员公知的手段转化为羧酸活化型。

[0235] 在氨基酸的叠氮基衍生物用作第二组成片段的情况中，这样的化合物可由相应的氨基酸通过 Zaloom 等公开的反应制取（J. Org. Chem. 46 :5173-76, 1981）。

[0236] 本发明的“第三组成片段”可具有下式 S3：

[0237]



[0238] 其中 R₄、E 和 L₁ 如上所限定。适宜的第三组成片段可由各种来源商购获得，或者通过有机化学中公知的方法制备。

[0239] 图 1 描述了式（I）化合物的制备。

[0240] 因此，如上所述，式（I）的回折模拟化合物可如下合成：使第一组成片段与第二组成片段反应以得到组合的第一-第二中间物，然后使组合的第一-第二中间物与第三组成片段继续反应以提供组合的第一-第二-第三-第四中间物，随后环化该中间物以得到回折模拟物结构。

[0241] 本发明的代表性组成片段的合成描述在制备例中。

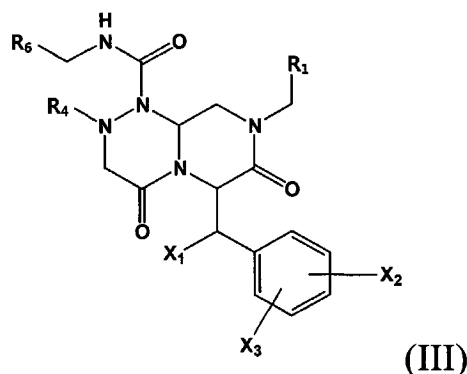
[0242] 式（I）和（II）的回折模拟物结构可由与以上公开的模块化构件合成类似的技术制得，不过对于各组成片段要进行适宜的修饰。

[0243] 本发明的回折模拟物结构可用作生物活性剂，例如诊断剂、预防剂和治疗剂。例如，本发明的回折模拟物结构可用于调制温血动物体内涉及肽的细胞信号转录因子，采用的方法包括对动物施用有效量的式（I）化合物。

[0244] 此外，本发明的回折模拟物结构还可有效地抑制温血动物体内的肽与 PTB 的结合；调制温血动物体内的 G 蛋白偶连受体（GPCR）和离子通道；调制温血动物体内的细胞因子。

[0245] 已经发现，式（I）化合物，尤其是式（III）化合物可有效地抑制或治疗 Wnt 信号通道调制的失调，例如癌症。

[0246]



[0247] 式(III)如上所示,其中 R_1 、 R_4 和 R_6 中的每一个为相同或不同,并独立地为氨基酸侧链部分或氨基酸侧链的衍生物, X_2 可以为氢、羟基或卤素, X_2 和 X_3 可以独立地为氢、羟基或任何能够使得化合物为前体药物的基团,如磷酸酯基、羧酸酯基、氨基甲酸酯基和取代的胺。

[0248] 在式(III)化合物的一些实施方式中, R_1 是苯基、取代苯基、吡啶基、取代吡啶基、嘧啶基、取代嘧啶基、咪唑基、取代咪唑基、苯并噻唑基、取代的苯并噻唑基、苯并咪唑基、取代的苯并咪唑基、苯并噻吩基、取代的苯并噻吩基、苯并间二氧杂环戊烯基、取代的苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、取代的苯并噁唑基、苯并异噁唑基、取代的苯并异噁唑基、色酮基、取代的色酮基、四氢呋唑基、取代的四氢呋唑基、苄基或取代苄基、氨基羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基噻唑基氨基羰基 C_{1-6} 烷基、二苯并呋喃基、乙炔基或苯乙烯基;

[0249] R_4 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基或全氟 C_{1-6} 烷基;

[0250] R_6 是 C_{6-12} 芳基或取代的 C_{6-12} 芳基,所述取代的 C_{6-12} 芳基具有一个以上独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基;或者是 C_{5-12} 杂环基或取代的 C_{5-12} 杂环基,所述取代的 C_{5-12} 杂环基具有一个以上独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基;

[0251] X_1 是氢、羟基或卤素;和

[0252] X_2 和 X_3 中的每一个独立地为氢、羟基、磷酸酯基、二甲基氨基乙酸酯基、(2-二甲基氨基-乙基)-氨基甲酸酯基、二乙基-膦酰基-乙酰胺基或卤素。

[0253] 在前述段落中描述的化合物的一些实施方式中, R_1 选自以下基团:

[0254] 取代的苯基,所述取代的苯基具有一个以上的独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-12} 烷氧基、取代的 C_{1-12} 烷氧基、 C_{1-12} 烷基、羰基、羧基、乙酰基、 C_{1-12} 烷硫基、 C_{6-12} 芳硫基、噻吩基、磺酰基、 C_{6-12} 芳氧基、取代的 C_{6-12} 芳氧基、茚满氧基、氨基、醛氨基 C_{1-12} 烷基苄基氨基、酰胺基、 C_{1-12} 烷基磺酰基、 C_{1-12} 烷基磷酸基、苯基、取代的苯基、吡咯烷基、哌嗪基、吡啶基、取代的吡啶基、四唑基、噻唑基、吡啶酮、磷酸甲基和咪唑基的取代基;

[0255] 取代的吡啶基,所述取代的吡啶基具有一个以上的独立地选自卤素、环烷基、苯基、取代的苯基、吡咯烷基哌啶基、吡啶基、 C_{1-12} 烷基、羰基、酰胺基和羧基的取代基;

[0256] 取代的嘧啶基,所述取代的嘧啶基具有一个以上的独立地选自苯基和氨基的取代基;

[0257] 取代的咪唑基,所述取代的咪唑基具有一个以上的独立地选自苯基、取代的苯基、取代的苄基、吡啶基、磺酰基、乙酰基、酰基、羰基、 C_{1-12} 烷基、酰氧基 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、卤素、单氧化基和氰基的取代基;

[0258] 取代的苯并咪唑基,所述取代的苯并咪唑基具有一个以上的独立地选自羰基、单氧化基、硫基、全氟 C_{1-4} 烷基、氰基 C_{1-4} 烷基和 C_{1-12} 烷基的取代基;

[0259] 取代的苯并噻吩基,所述取代的苯并噻吩基具有一个以上的独立地选自硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二苄基氨基、酰胺基、卤素、苄基氨基、磺酰基、二氧化、醛氨基和羰基的取代基;

[0260] 取代的苯并间二氧杂环戊烯基,所述取代的苯并间二氧杂环戊烯基具有一个以上的独立地选自硝基和卤素的取代基;

[0261] 取代的苯并噁唑基,所述取代的苯并噁唑基具有一个以上的独立地选自单氧化基和硫基的取代基;

[0262] 取代的苯并异噁唑基,所述取代的苯并异噁唑基具有一个以上的独立地选自氨基的取代基;

[0263] 取代的色酮基,所述取代的色酮基具有一个以上的独立地选自苯基的取代基;或

[0264] 取代的四氢呋唑基,所述取代的四氢呋唑基具有一个以上的独立地选自磺酰基的取代基;

[0265] R_4 是 C_{1-3} 烷基或烯丙基;和

[0266] R_6 是苯基或取代的苯基,所述取代的苯基具有一个以上独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基;或者是吡啶基或取代的吡啶基,所述取代的吡啶基具有一个以上独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基。

[0267] 在前述段落中描述的化合物的一些实施方式中,取代的苯基是卤代苯基、氰基苯基、 C_{1-12} 烷氧基苯基、羟基苯基、羧基苯基、乙酰胺基苯基、氨基羰基苯基、氨基苯基、烷基磺酰基苯基或烷硫基苯基;

[0268] 取代的苄基是硝基苄基或氨基苄基;

[0269] 酰胺基是 C_{1-6} 烷基酰胺基、氨基甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酸酯基、 C_{1-6} 烷基烷氧基氨基甲酸酯基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺基、氨基甲酰基脒基或乙酰胺基;

[0270] 羰基是环烷基羰基、 C_{1-12} 烷氧基羰基、吗啉基羰基、氨基羰基、 C_{1-12} 烷基氨基羰基、二 C_{1-12} 烷基氨基羰基、 C_{1-12} 炔基氨基羰基、 C_{2-13} 烷氧基烷基氨基羰基噻吩基 C_{1-12} 烷基氨基羰基、苄基氨基羰基、二氢吡咯基羰基、环烷基 C_{1-12} 烷基羰基、环烯基 C_{1-12} 烷基羰基、 C_{2-13} 烷氧基烷基羰基、咪唑基氨基羰基、哌啶基羰基、吡咯烷基羰基、烷氧基氨基羰基、羟基氨基羰基、氢 C_{1-12} 烷基氨基羰基、肼基羰基、 C_{1-12} 烷基甲酸酯基肼基羰基或四氢呋喃基 C_{1-12} 烷基氨基羰基;

[0271] 磺酰基是甲苯磺酰基、苯磺酰基、 C_{1-12} 烷基磺酰基、 C_{1-12} 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基氨基或卤代苯基磺酰基;

[0272] 取代的烷氧基是吗啉基 C_{1-12} 烷氧基、二卤代 C_{1-12} 烷氧基或哌嗪基 C_{1-12} 烷氧基;

[0273] 取代的芳氧基是卤代 C_{6-12} 芳氧基;

[0274] 取代的吡啶基是卤代吡啶基、 C_{1-12} 烷氧基吡啶基、氨基吡啶基或吗啉基吡啶基;或

[0275] 取代的四氢呋唑基是苯磺酰基 -6,7,8,9- 四氢 -5H- 呋唑基。

[0276] 在本发明的另一方案中,公开了来自具有通式 (I) 的化合物的前体药物。前体药物通常增大具有通式 (I) 的化合物的水溶性,由此增大其生物利用度。在一些实施方

式中,本发明的前体药物具有下列通式(IV):

[0277] (III)-R₇(IV)

[0278] R₁、R₄、R₆、X₁、X₂ 和 X₃ 之一经由 Y 与 R₇ 连接,其中:

[0279] 在 R₁、R₄ 或 R₆ 中 Y 是氧、硫或氮,或者在 X₁、X₂ 或 X₃ 中 Y 是氧,和

[0280] R₇ 是羟基烷基、糖基、磷酸氧基甲氧基羰基、取代的或未被取代的哌啶羰氧基、或其盐;或

[0281] Y-R₇ 是氨基酸残基、氨基酸残基的组合、磷酸酯基、半苹果酸酯基、半琥珀酸酯基、二甲基氨基烷基氨基甲酸酯基、二甲基氨基乙酸酯基或其盐;和

[0282] 当不与 R₇ 连接时, R₁、R₄、R₆、X₁、X₂ 和 X₃ 如式(III)中所限定。

[0283] 在本发明的另一方面中,公开了包括本发明的回折模拟物结构的库。一旦组装,本发明的库可进行筛选以识别具有生物活性的各个成员。对库进行筛选以获得生物活性成员可涉及,例如,评估库的成员的结合活性或评估库的成员对功能测定的影响。筛选通常通过使库的成员(或库的成员的亚类)与所关注的目标,例如抗体、酶、受体或细胞株等接触而完成。能够与所关注的目标进行相互作用的库的成员此处称为“生物活性的库的成员”或“生物活性的模拟物”。例如,生物活性的模拟物可以是能够与抗体或受体结合的库的成员,或者是能够抑制酶的库的成员,或者是能够引出或拮抗例如与细胞株有关的功能反应的库的成员。换言之,本发明的库的筛选确定了哪些库的成员能够与一种以上的所关注的生物目标相互作用。此外,发生相互作用时,生物活性的模拟物可随后由库的成员识别。由库识别出单一的(或有限个)生物活性的模拟物能够得到回折模拟物结构,这些构造体本身具有生物活性,因为可用作诊断剂、预防剂或治疗剂,还可用于显著推进这些领域中的先导化合物的识别。

[0284] 本发明的库的肽模拟物的合成可通过使用公知的肽合成技术,并结合本发明的第一、第二和第三组成片段而实现。更具体而言,任何氨基酸序列可加成至构象受限的回折模拟物的 N 端和/或 C 端。为此,模拟物可通过公知技术在固体支持物(例如 PAM 树脂)上合成(例如参见 John M. Stewart 和 Janis D. Young, Solid Phase Peptide Synthesis, 1984, Pierce Chemical Comp., Rockford, Ill.),或者通过醇附着在连接甲硅烷基的树脂上合成(参见 Randolph 等, J. Am. Chem. Soc. 117:5712-14, 1995)。

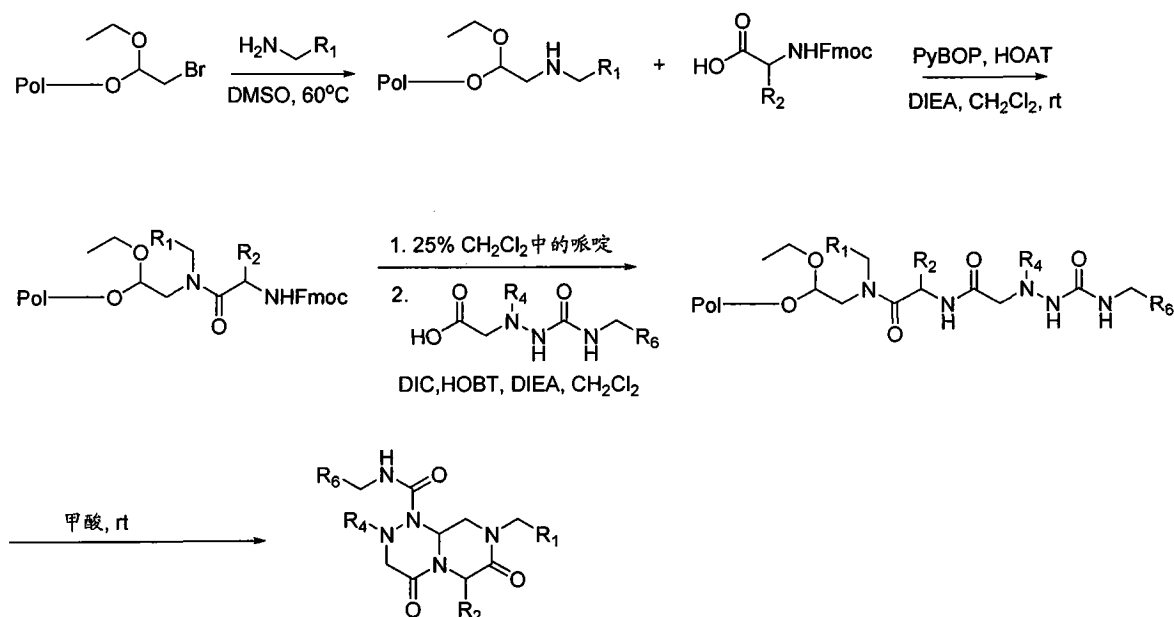
[0285] 另外,溶液与固相合成技术的组合可用于合成本发明的肽模拟物。例如,固体支持物可用于合成线性肽序列直至构象受限的回折物加成至该序列中。通过溶液合成技术预先合成的适宜的构象受限的回折模拟物结构随后作为下一个“氨基酸”加入至固相合成(即,通式具有 N 端和 C 端的构象受限的回折模拟物可用作下一个氨基酸加成至线性肽中)。构象受限的回折模拟物结构与序列结合时,随后加入另外的氨基酸以完成肽与固体支持物的结合。另外一种方式,线性 N 端和 C 端保护肽序列可在固体支持物上合成,然后由支持物上移除,随后在溶液中使用公知的溶液偶联技术与构象受限的回折模拟物结构偶联。

[0286] 在本发明的一个方案中,公开了用于构建库的方法。传统的组合化学技术(例如参见 Gallop 等, J. Med. Chem. 37:1233-1251, 1994)允许通过将试剂依序结合至基本的分子构架而迅速地制备大量的化合物。组合技术已经用于构建来自天然存在的氨基酸的肽库。例如,通过获取 20 个适宜的保护的、不同的氨基酸的 20 个混合物并使其每一个与 20 个氨基酸之一进行偶联,能够创建 400 个(即 20²)二肽的库。重复该步骤七次则制取了包括约

260 亿 (即 20^8) 八肽的肽库

[0287] 具体而言,本发明的库的肽模拟物的合成可以使用公知的肽合成技术而完成,例如如下所示回折模拟物库的一般路线:

[0288]



[0289] 本发明的库的肽模拟物的合成通过使用具有 96 孔板的 FlexChemReactor Block 经公知技术完成。在以上的方案中,“Pol”表示溴乙缩醛树脂 (Advanced ChemTech), 下面描述详细的步骤。

[0290] 步骤 1

[0291] 溴乙缩醛树脂 (37mg, 0.98mmol/g) 和 R₁-胺在 DMSO (1.4mL) 中的溶液放入具有 96 孔板的 Robbins block (FlexChem) 中。反应混合物使用旋转炉 [Robbins Scientific] 于 60°C 摇动 12 小时。树脂用 DMF、MeOH 洗涤, 然后用 DCM 洗涤。

[0292] 步骤 2

[0293] 在树脂中加入市售可得的 Fmoc-NH-CH(R₂)-COOH (4 当量)、PyBob (4 当量)、HOAt (4 当量) 和 DIEA (12 当量) 在 DMF 中的溶液。反应混合物于室温摇动 12 小时后, 树脂用 DMF、MeOH 洗涤, 然后用 DCM 洗涤。

[0294] 步骤 3

[0295] 在反应前通过 DMF 而溶胀的树脂中加入 25% 的哌啶在 DMF 中的溶液, 反应混合物于室温摇动 30 分钟。该脱保护步骤再次重复, 树脂用 DMF、MeOH 洗涤, 然后用 DCM 洗涤。将肼酸 (4 当量)、HOBT (4 当量) 和 DIC (4 当量) 在 DMF 中的溶液加至树脂中, 反应混合物于室温摇动 12 小时。树脂用 DMF、MeOH 洗涤, 然后用 DCM 洗涤。

[0296] 步骤 4

[0297] 步骤 3 中得到的树脂用甲酸 (每孔 1.2mL) 于室温处理 18 小时。过滤移除树脂之后, 滤出液在减压条件下使用 SpeedVac [SAVANT] 进行浓缩以得到为油状物的产物。产物用 50% 水 / 乙腈稀释, 然后经冷冻冻干。

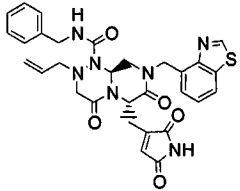
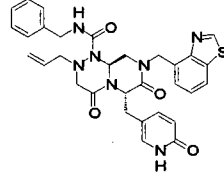
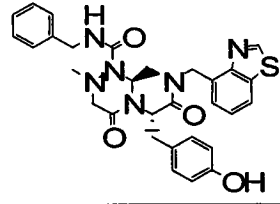
[0298] 为生成这些块库 (block library), 关键的中间物肼酸根据制备例 1 中描述的步骤合成。

[0299] 表 2 显示了根据本发明制备的化合物,在制备例中给出了其代表性制备。

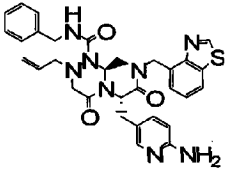
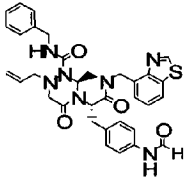
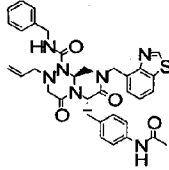
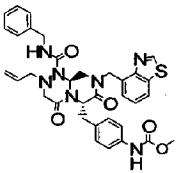
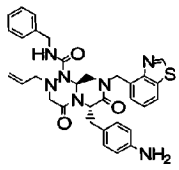
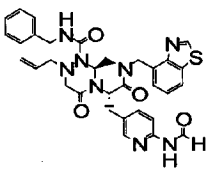
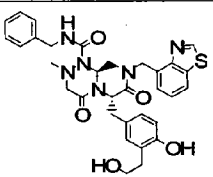
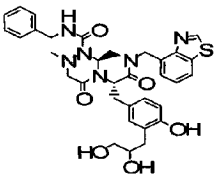
[0300] 表 2

[0301] 回折模拟物库

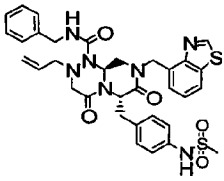
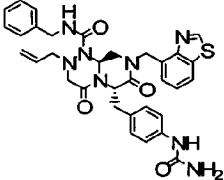
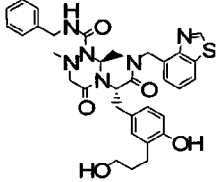
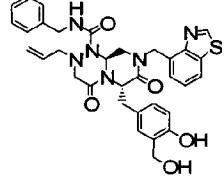
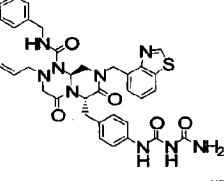
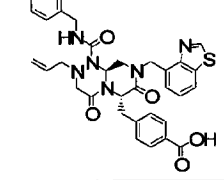
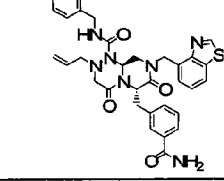
[0302]

编号	结构	M.W. 式	M+H
1		599.66 C30H29N7O5S	600
2		597.69 C31H31N7O4S	598
3		570.66 C30H30N6O4S	571
4		610.73 C33H34N6O4S	611

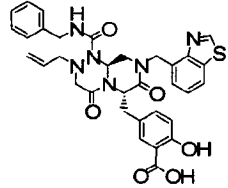
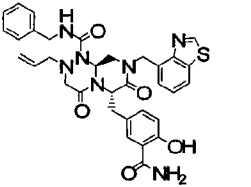
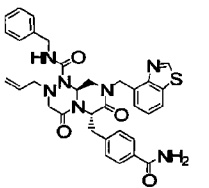
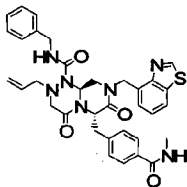
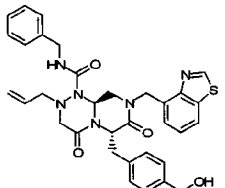
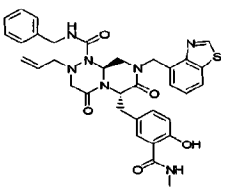
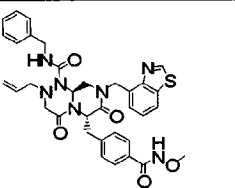
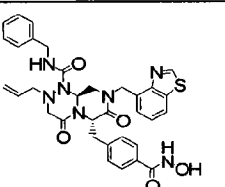
[0303]

5		596.70 C31H32N8O3S	597
6		623.72 C33H33N7O4S	624
7		637.75 C34H35N7O4S	638
8		653.75 C34H35N7O5S	654
9		595.71 C32H33N7O3S	596
10		624.71 C32H32N8O4S	625
11		614.71 C32H34N6O5S	615
12		644.74 C33H36N6O6S	645

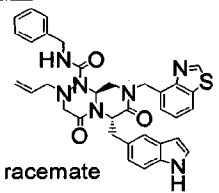
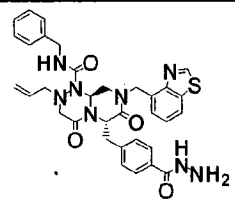
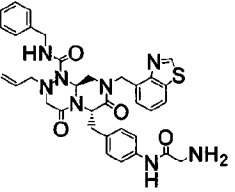
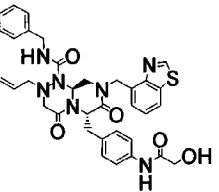
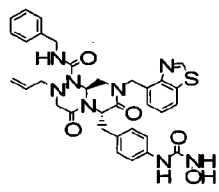
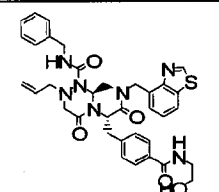
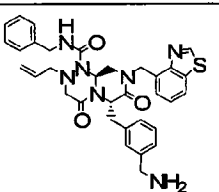
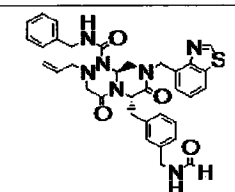
[0304]

13		673.80 C33H35N7O5S2	674
14		638.74 C33H34N8O4S	639
15		628.74 C33H36N6O5S	629
16		626.73 C33H34N6O5S	627
17		681.76 C34H35N9O5S	682
18		624.71 C33H32N6O5S	625
19		623.72 C33H33N7O4S	624

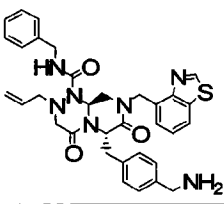
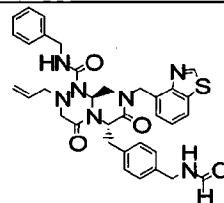
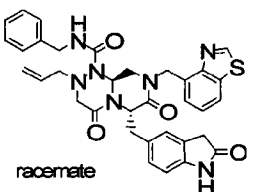
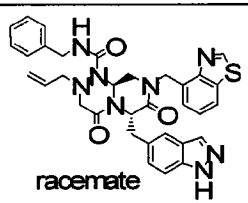
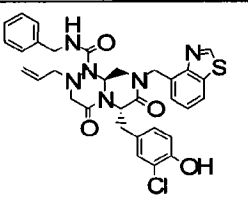
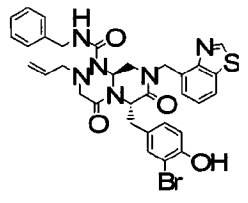
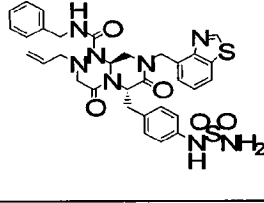
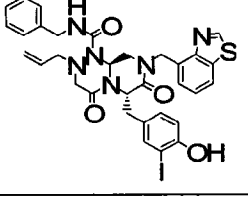
[0305]

20		640.71 C33H32N6O6S	641
21		639.72 C33H33N7O5S	640
22		623.72 C33H33N7O4S	624
23		637.75 C34H35N7O4S	638
24		610.73 C33H34N6O4S	611
25		653.75 C34H35N7O6S	654
26		653.75 C34H35N7O5S	654
27		639.72 C33H33N7O5S	640

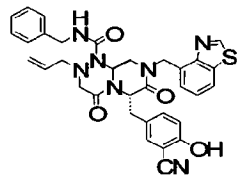
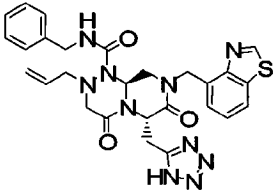
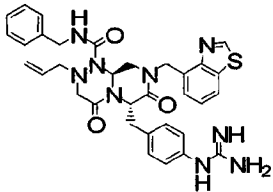
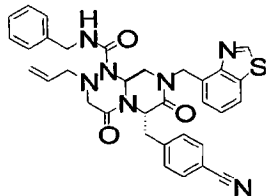
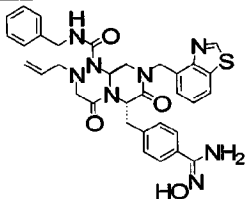
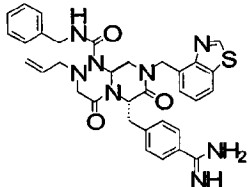
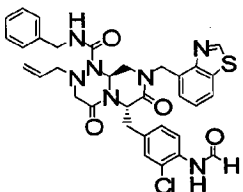
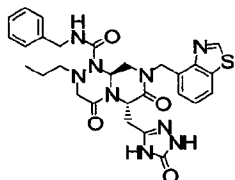
[0306]

28	 racemate	619.74 C34H33N7O3S	620
29		638.74 C33H34N8O4S	639
30		652.77 C34H36N8O4S	653
31		653.75 C34H35N7O5S	654
32		654.74 C33H34N8O5S	655
33		667.78 C35H37N7O5S	668
34		609.74 C33H35N7O3S	610
35		637.75 C34H35N7O4S	638

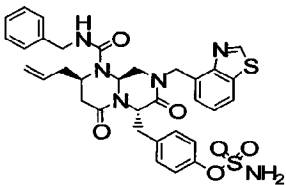
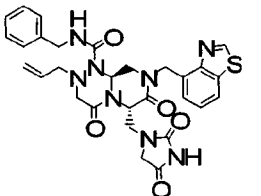
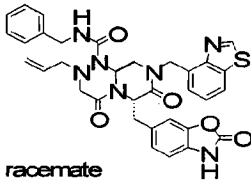
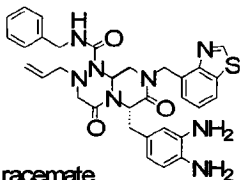
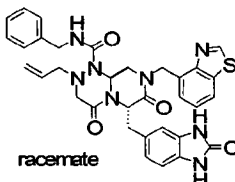
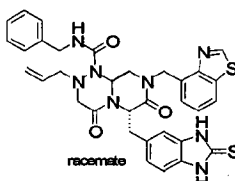
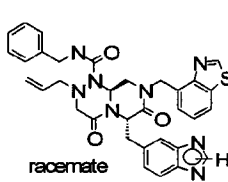
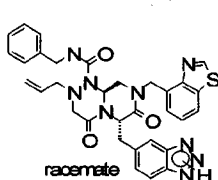
[0307]

36		609.74 C33H35N7O3S	610
37		637.75 C34H35N7O4S	638
38		635.74 C34H33N7O4S	636
39		620.72 C33H32N8O3S	621
40		631.14 C32H31ClN6O4S	632
41		675.60 C32H31BrN6O4S	676
42		674.79 C32H34N8O5S2	675
43		722.60 C32H31IN6O4S	723

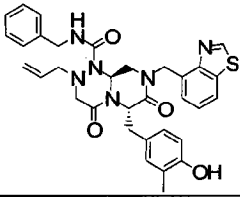
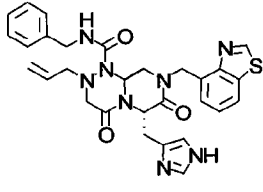
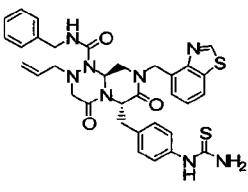
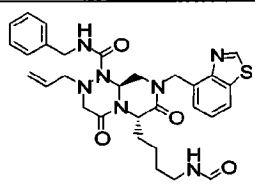
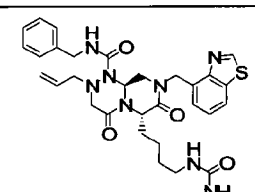
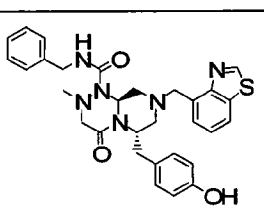
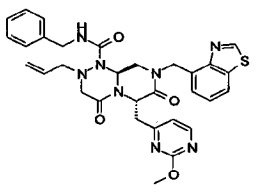
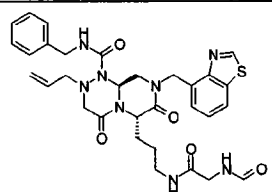
[0308]

44		621.71 C33H31N7O4S	622
45		572.64 C27H28N10O3S	573
46		637.75 C33H35N9O3S	638
47		605.71 C33H31N7O3S	606
48		638.74 C33H34N8O4S	639
49		622.74 C33H34N8O3S	623
50		658.17 C33H32ClN7O4S	659
51		589.67 C28H31N9O4S	590

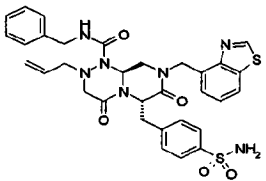
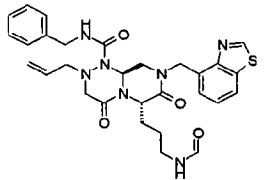
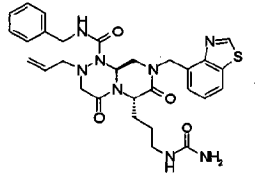
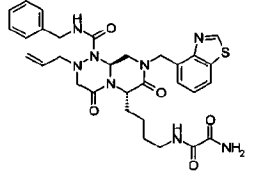
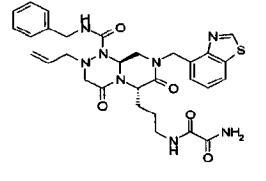
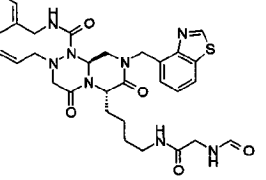
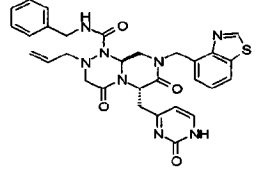
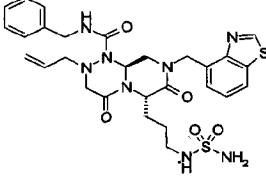
[0309]

52		674.79 C33H34N6O6S2	675
53		602.66 C29H30N8O5S	603
54		637.71 C33H31N7O5S	638
55		610.73 C32H34N8O3S	611
56		636.72 C33H32N8O4S	637
57		652.79 C33H32N8O3S2	653
58		620.72 C33H32N8O3S	621
59		621.71 C32H31N9O3S	622

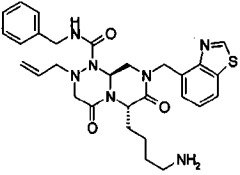
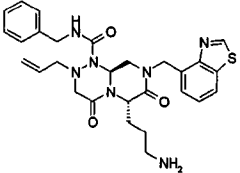
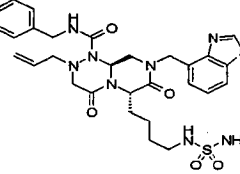
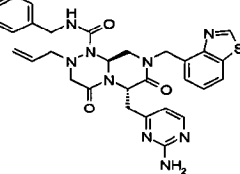
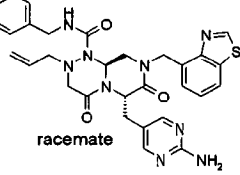
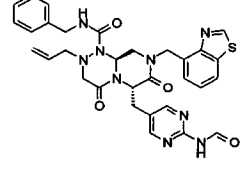
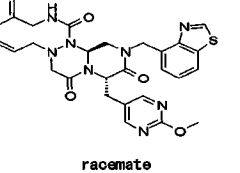
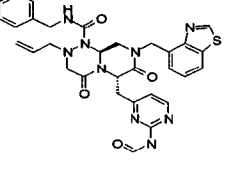
[0310]

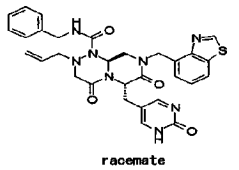
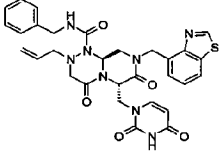
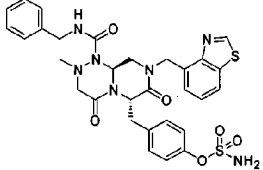
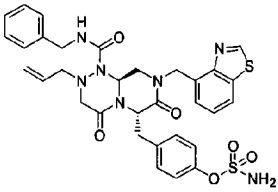
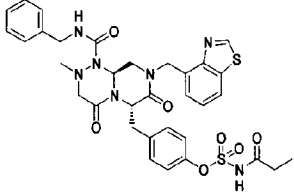
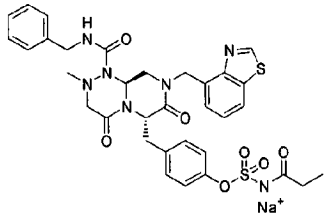
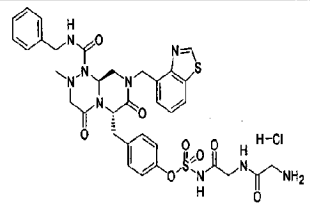
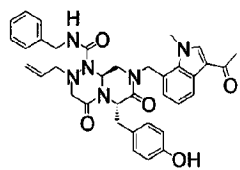
60		610.73 C33H34N6O4S	611
61		570.67 C29H30N8O3S	571
62		654.80 C33H34N8O3S2	655
63		589.71 C30H35N7O4S	590
64		604.72 C30H36N8O4S	605
65		556.68 C30H32N6O3S	557
66		612.71 C31H32N8O4S	613
67		632.74 C31H36N8O5S	633

[0311]

68		659.79 C32H33N7O5S2	660
69		575.69 C29H33N7O4S	576
70		590.71 C29H34N8O4S	591
71		632.74 C31H36N8O5S	633
72		618.72 C30H34N8O5S	619
73		646.77 C32H38N8O5S	647
74		598.69 C30H30N8O4S	599
75		626.76 C28H34N8O5S2	627

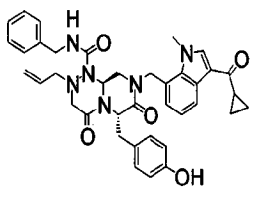
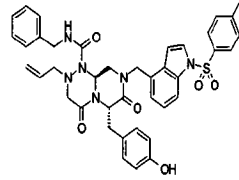
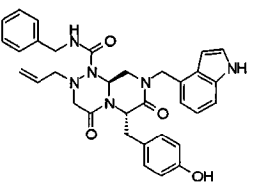
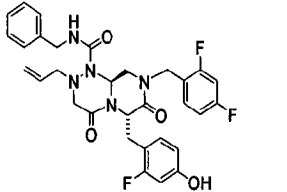
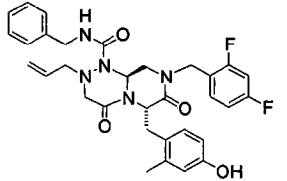
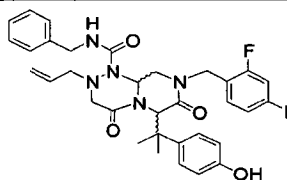
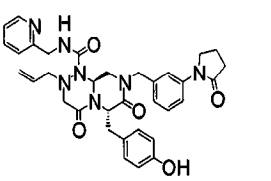
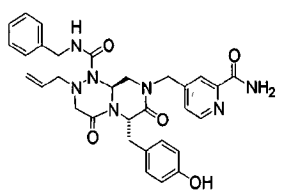
[0312]

76		561.71 C ₂₉ H ₃₅ N ₇ O ₃ S	562
77		547.68 C ₂₈ H ₃₃ N ₇ O ₃ S	548
78		640.79 C ₂₉ H ₃₆ N ₈ O ₅ S ₂	641
79		597.70 C ₃₀ H ₃₁ N ₉ O ₃ S	598
80	 racemate	597.70 C ₃₀ H ₃₁ N ₉ O ₃ S	598
81		625.71	627
82	 racemate	612.71	614
83		625.71	627

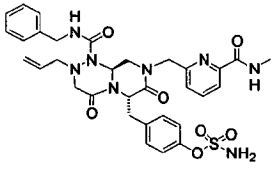
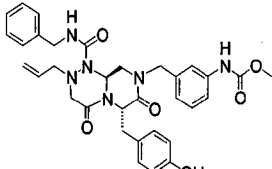
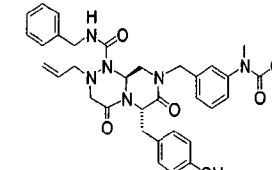
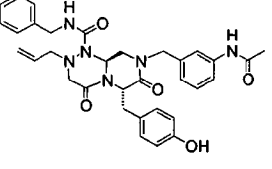
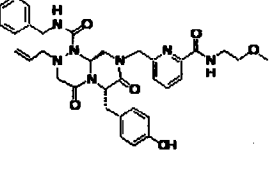
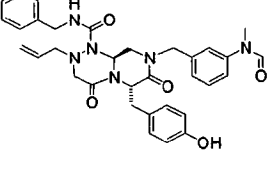
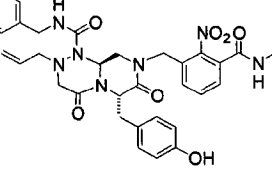
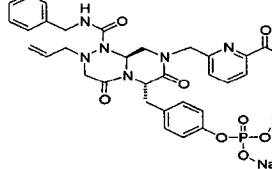
84	 racemate	598.69	600
85		614.68	616
86		649.75	651
87		765.79	767
88		705.81	707
89		727.8	729
90		800.31	801
91		634.72 C ₃₆ H ₃₈ N ₆ O ₅	636

[0313]

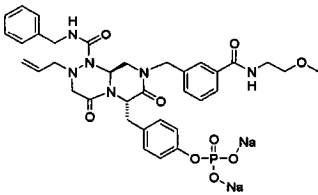
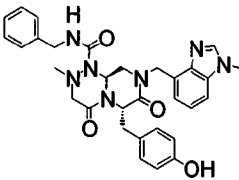
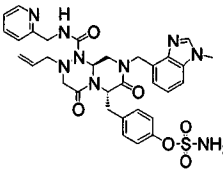
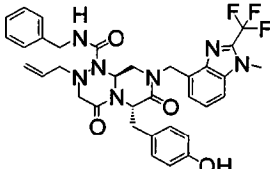
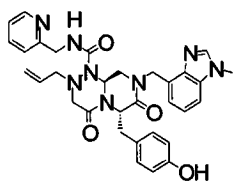
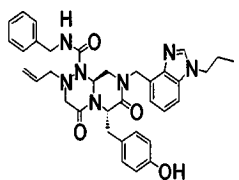
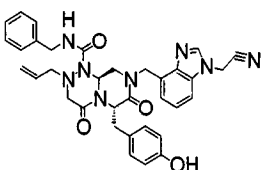
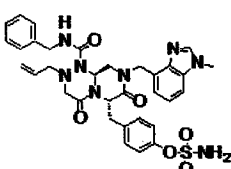
[0314]

92		660.76 C ₃₈ H ₄₀ N ₆ O ₅	662
93		732.86	733
94		620.70 C ₃₅ H ₃₆ N ₆ O ₅	622
95		593.6 C ₃₁ H ₃₀ F ₃ N ₅ O ₄	595
96		589.63 C ₃₂ H ₃₃ F ₂ N ₅ O ₄	590
97		603.66 C ₃₃ H ₃₅ F ₂ N ₅ O ₄	605
98		623.7 C ₃₄ H ₃₇ N ₇ O ₅	625
99		583.64 C ₃₁ H ₃₃ N ₇ O ₅	585

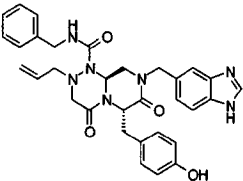
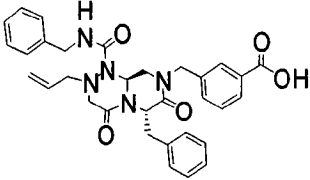
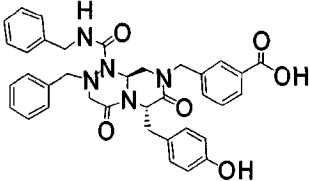
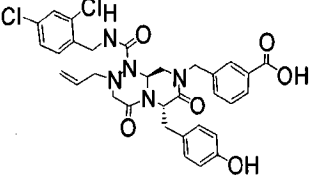
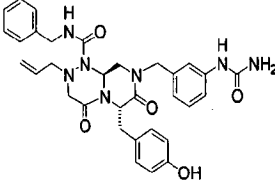
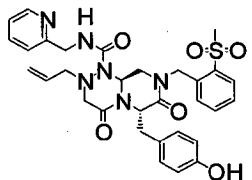
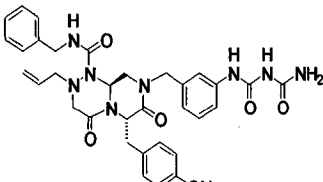
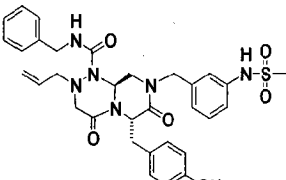
[0315]

100		676.74 C32H36N8O7S	678
101		612.68 C33H36N6O6	614
102		626.7 C34H38N6O6	628
103		596.68 C33H36N6O5	598
104		641.72 C34H39N7O6	643
105		596.68 C33H36N6O5	598
106		641.67 C33H35N7O7	643
107		721.61 C32H34N7Na2O8P	723

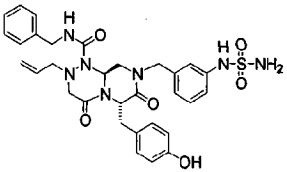
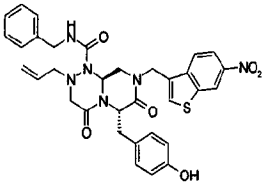
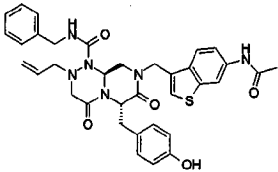
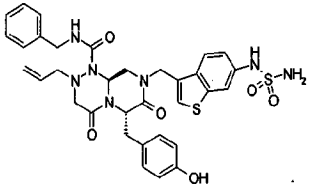
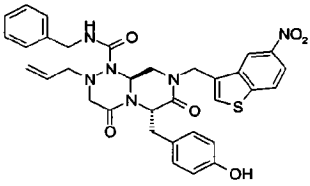
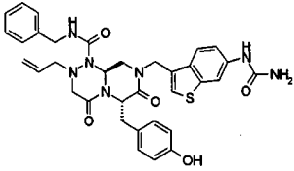
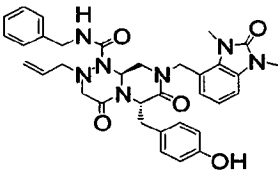
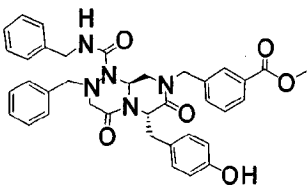
[0316]

108		764.67 C35H39N6Na2O9P	766
109		567.64 C31H33N7O4	569
110		673.74 C32H35N9O6S	675
111		661.67 C34H34F3N7O4	663
112		594.66 C32H34N8O4	596
113		621.73 C35H39N7O4	623
114		618.69 C34H34N8O4	620
115		672.76 C33H36N8O6S	674

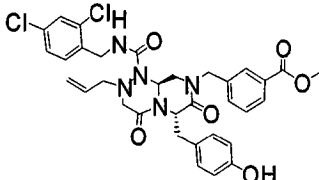
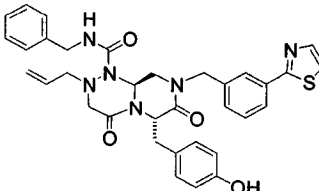
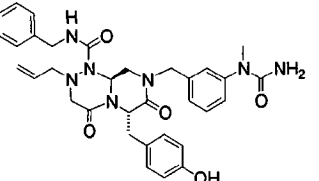
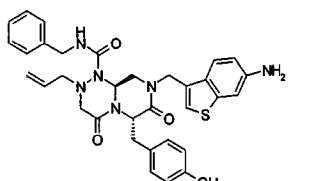
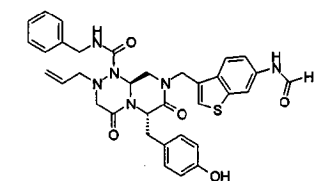
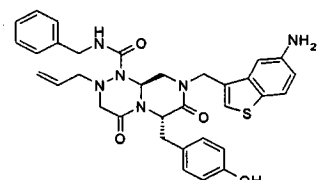
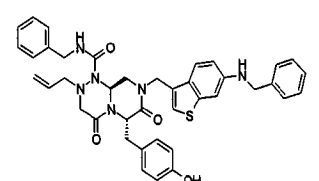
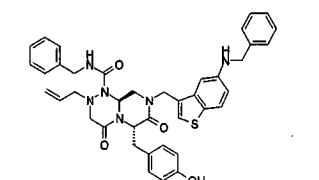
[0317]

116		579.66	581
117		567.64 C ₃₂ H ₃₃ N ₅ O ₅	569
118		633.69 C ₃₆ H ₃₅ N ₅ O ₆	635
119		652.52 C ₃₂ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₆	654
120		597.66 C ₃₂ H ₃₅ N ₇ O ₅	599
121		618.7 C ₃₁ H ₃₄ N ₆ O ₆ S	620
122		640.69 C ₃₃ H ₃₆ N ₈ O ₆	642
123		632.73 C ₃₂ H ₃₆ N ₆ O ₆ S	634

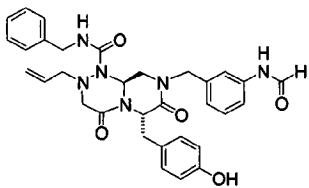
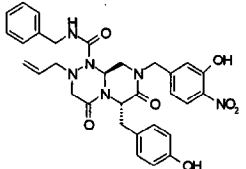
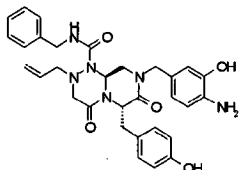
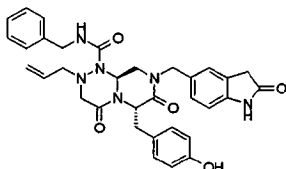
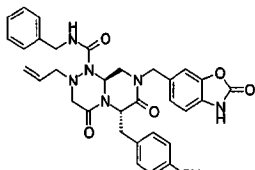
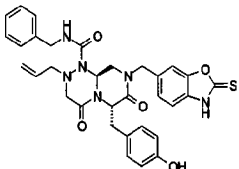
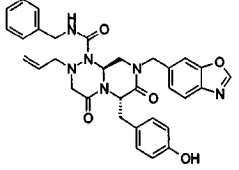
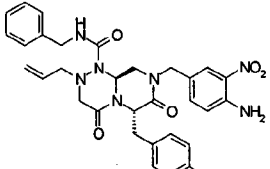
[0318]

124		633.72 C ₃₁ H ₃₅ N ₇ O ₆ S	635
125		640.72	642
126		652.77	654
127		689.21	690
128		640.72	642
129		653.76	655
130		623.7 C ₃₄ H ₃₇ N ₇ O ₅	625
131		647.72 C ₃₇ H ₃₇ N ₅ O ₆	649

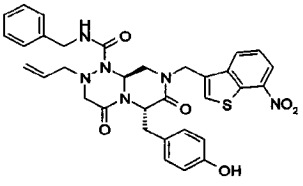
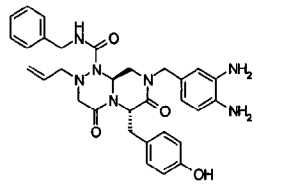
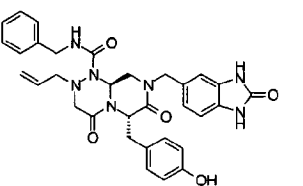
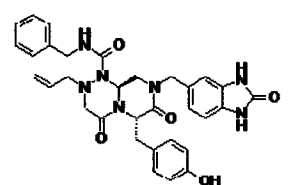
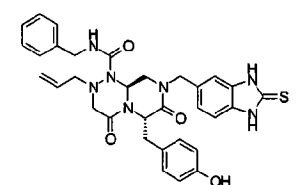
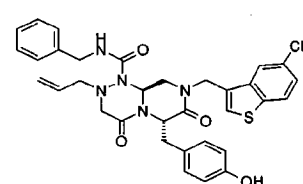
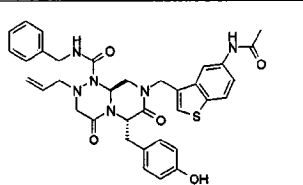
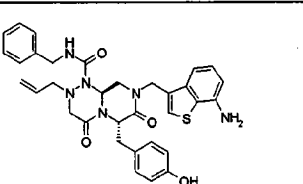
[0319]

132		666.55 C33H33Cl2N5O6	668
133		622.74 C34H34N6O4S	624
134		611.69 C33H37N7O5	613
135		610.74	612
136		638.75	640
137		610.74	612
138		700.86	702
139		700.86	702

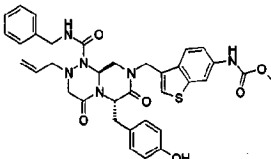
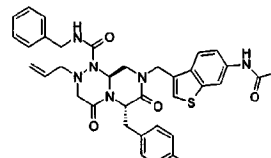
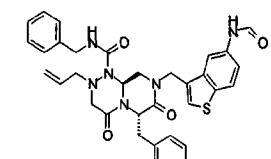
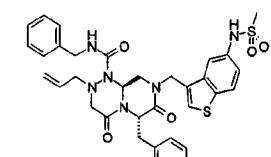
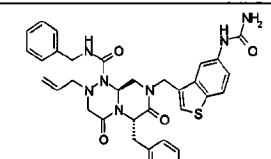
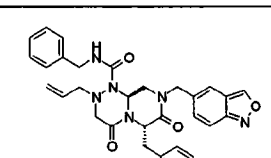
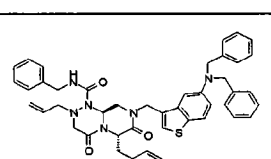
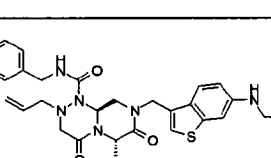
[0320]

140		582.26 C ₃₂ H ₃₄ N ₆ O ₅	584
141		600.63	602
142		571.65	573
143		594.67	596
144		596.64	598
145		612.71	614
146		580.64	582
147		599.64	601

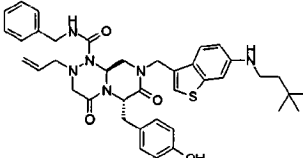
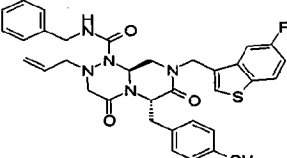
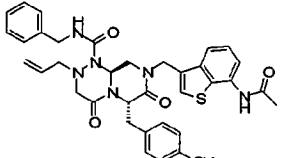
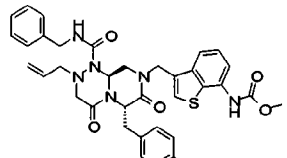
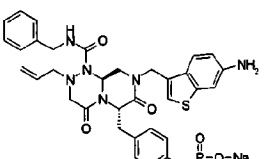
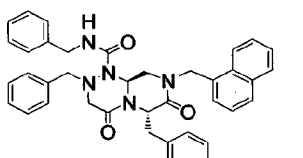
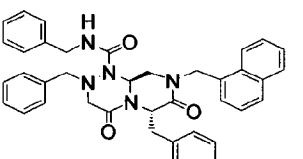
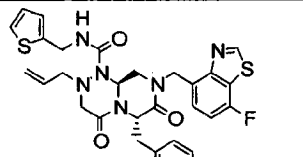
[0321]

148		640.72	642
149		570.67	572
150		595.66	597
151		595.66	597
152		611.72	613
153		630.17	631
154		652.77	654
155		610.74	612

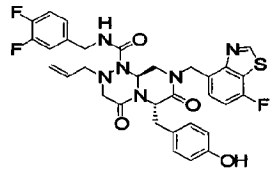
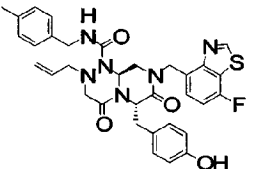
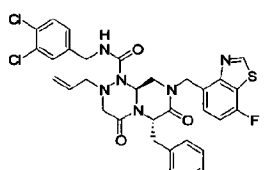
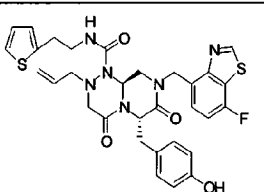
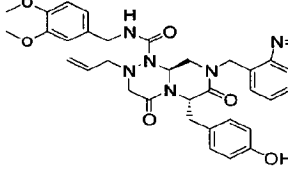
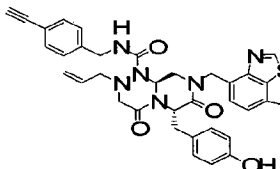
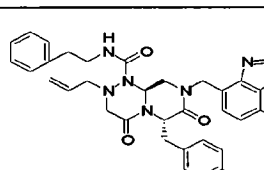
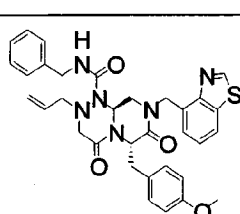
[0322]

156		668.77	670
157		667.79	669
158		638.75	640
159		688.83	690
160		653.76	655
161		580.64	582
162		790.99	792
163		652.82	654

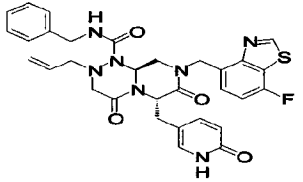
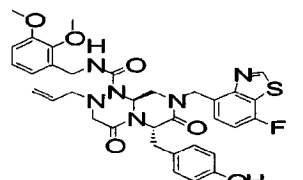
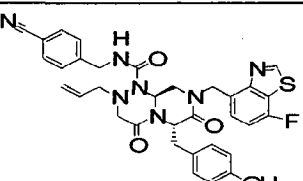
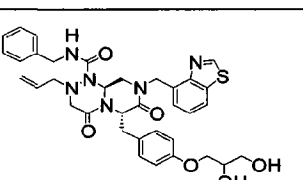
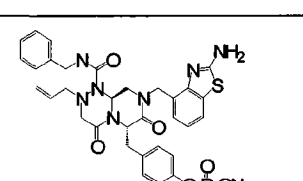
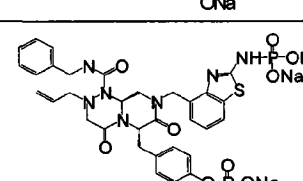
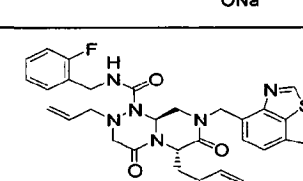
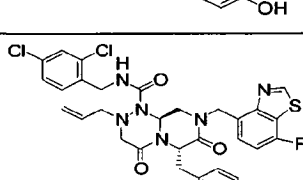
[0323]

164		694.9	696
165		613.71	615
166		652.77	654
167		668.77	670
168		734.68	736
169		639.74 C ₃₉ H ₃₇ N ₅ O ₄	641
170		639.74 C ₃₉ H ₃₇ N ₅ O ₄	641
171		620.72 C ₃₀ H ₂₉ FN ₆ O ₄ S ₂	622

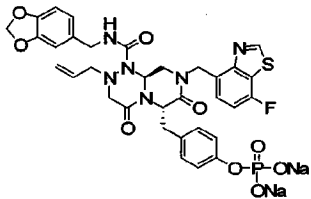
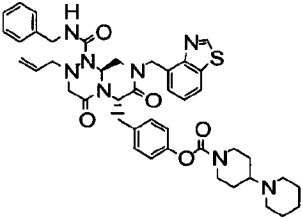
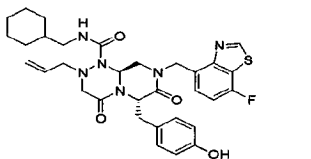
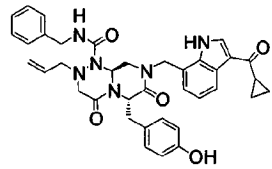
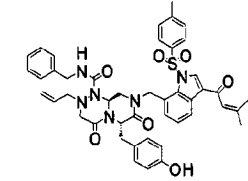
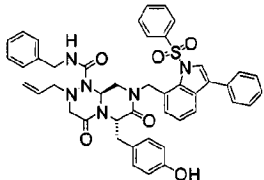
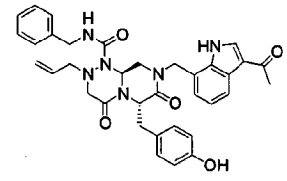
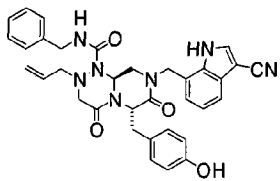
[0324]

172		650.67 C32H29F3N6O4S	652
173		628.72 C33H33FN6O4S	630
174		683.58 C32H29Cl2FN6O4S	685
175		634.75 C31H31FN6O4S2	636
176		674.74 C34H35FN6O6S	676
177		638.71 C34H31FN6O4S	640
178		628.72 C33H33FN6O4S	630
179		610.73 C33H34N6O4S	612

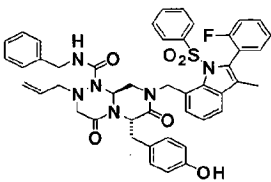
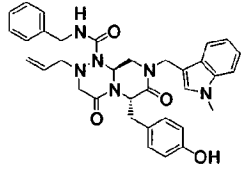
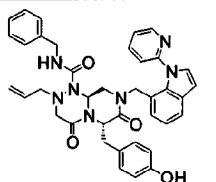
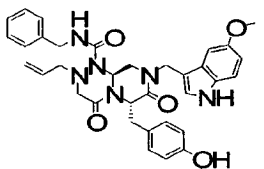
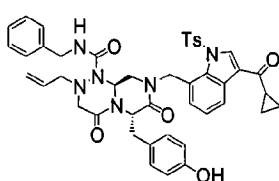
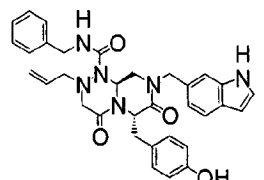
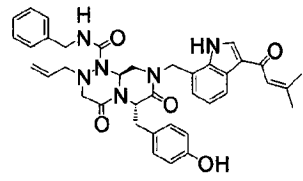
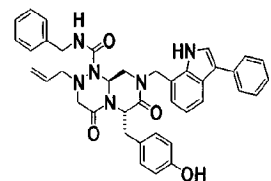
[0325]

180		615.68 C31H30FN7O4S	617
181		674.74 C34H35FN6O6S	676
182		639.70 C33H30FN7O4S	641
183		670.78 C35H38N6O6S	672
184		735.66 C32H32N7Na2O7PS	737
185		859.60 C32H31N7Na4O10P2S	861
186		632.68 C32H30F2N6O4S	634
187		683.58 C32H29Cl2FN6O4S	685

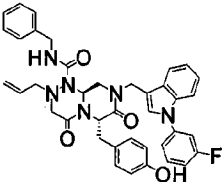
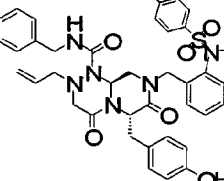
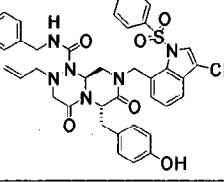
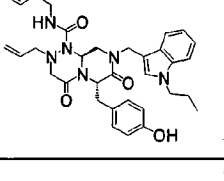
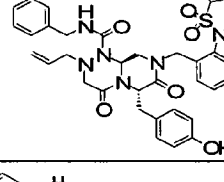
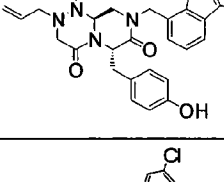
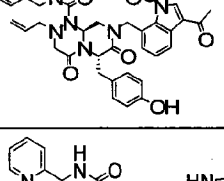
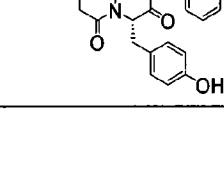
[0326]

188		782.64 C33H30FN6Na2O9PS	784
189		790.97 C43H50N8O5S	792
190		620.74 C32H37FN6O4S	622
191		646.73 C37H38N6O5	648
192		814.95 C45H46N6O7S	816
193		794.92 C45H42N6O6S	796
194		620.70 C35H36N6O5	622
195		603.67 C34H33N7O4	605

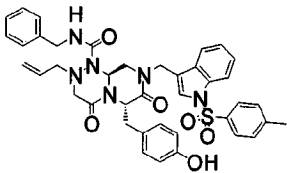
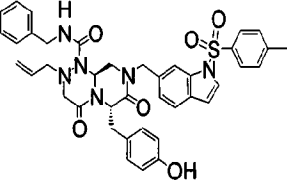
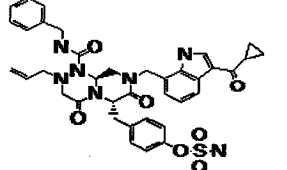
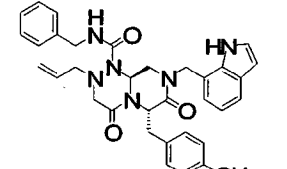
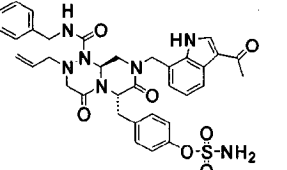
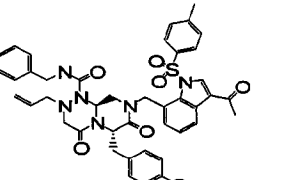
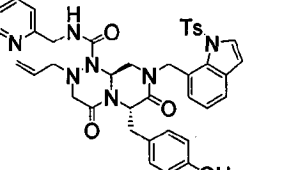
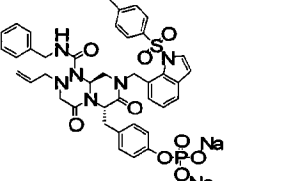
[0327]

196		826.93 C46H43FN6O6S	828
197		592.69 C34H36N6O4	594
198		655.75 C38H37N7O4	657
199		608.69 C34H36N6O5	610
200		800.92 C44H44N6O7S	802
201		578.66 C33H34N6O4	580
202		660.76 C38H40N6O5	662
203		654.76 C39H38N6O4	656

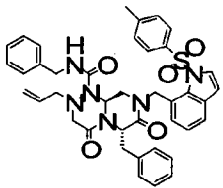
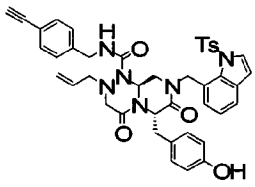
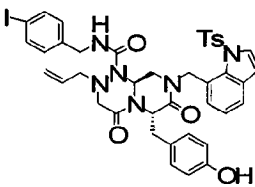
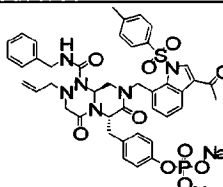
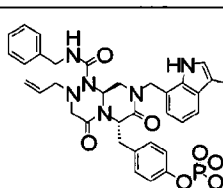
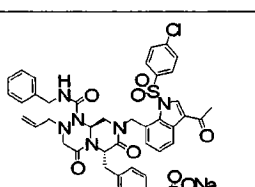
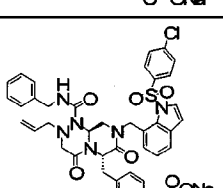
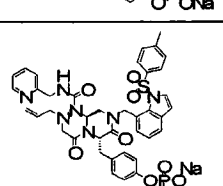
[0328]

204		672.75 C39H37FN6O4	674
205		732.85 C40H40N6O6S	734
206		743.83 C40H37N7O6S	745
207		620.74C36H40N6O4	622
208		753.27 C39H37ClN6O6S	755
209		613.11 C33H33ClN6O4	615
210		795.30 C41H39ClN6O7S	797
211		579.65 C32H33N7O4	581

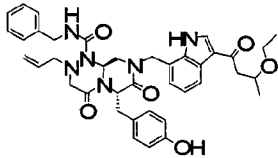
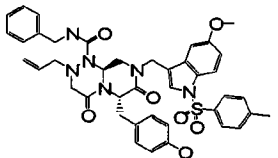
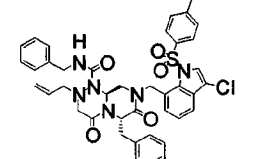
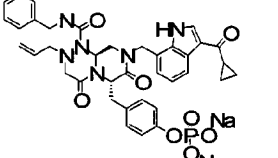
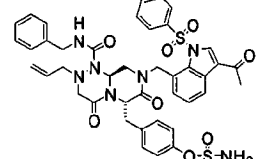
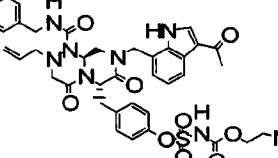
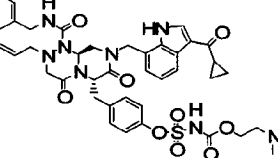
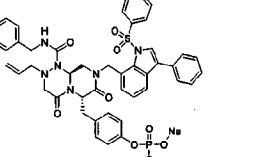
[0329]

212		732.85 C40H40N6O6S	734
213		732.85 C40H40N6O6S	734
214		725.81 C37H39N7O7S	727
215		578.66 C33H34N6O4	580
216		699.78 C35H37N7O7S	701
217		774.88 C42H42N6O7S	776
218		733.84 C39H39N7O6S	735
219		856.79 C40H39N6Na2O9PS	735

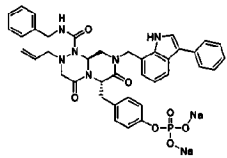
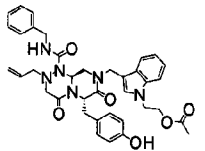
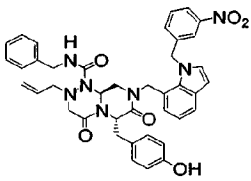
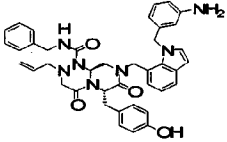
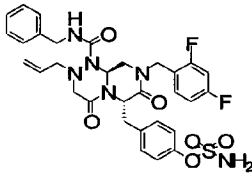
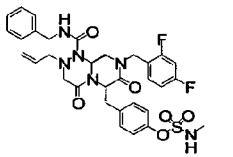
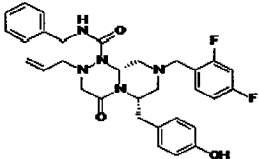
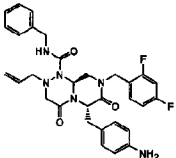
[0330]

220		716.85 C40H40N6O5S	718
221		756.87 C42H40N6O6S	758
222		858.74 C40H39N6O6S	860
223		898.83 C42H41N6Na2O10PS	900
224		744.64 C35H35N6Na2O8P	746
225		919.25 C41H38ClN6Na2O10PS	921
226		877.21 C39H36ClN6Na2O9PS	879
227		857.78 C39H38N7Na2O9PS	859

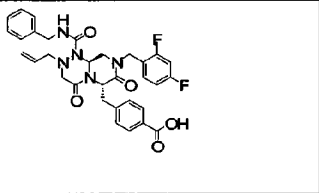
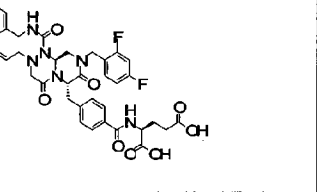
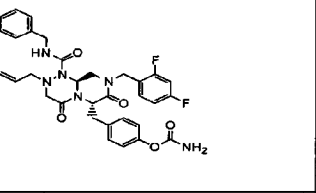
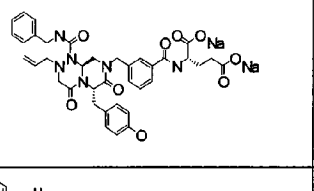
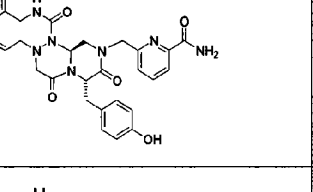
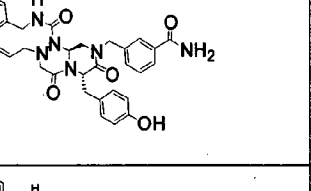
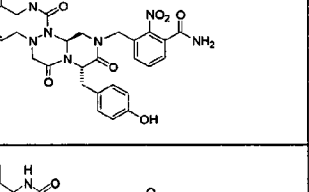
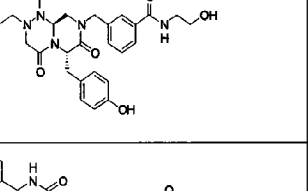
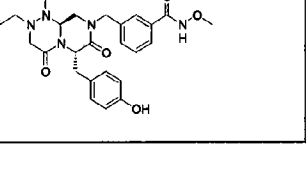
[0331]

228		692.80 C39H44N6O6	694
229		762.87 C41H42N6O7S	764
230		767.29 C40H39ClN6O6S	769
231		770.68 C37H37Na2O8P	772
232		853.96 C42H43N7O9S2	855
233		814.91 C40H46N8O9S	816
234		840.95 C42H48N8O9S	842
235		918.86 C45H41N6Na2O9PS	920

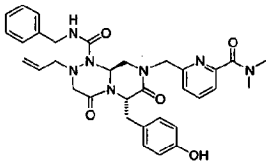
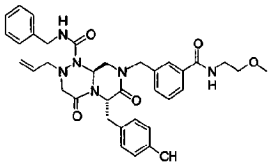
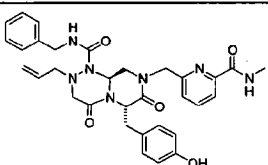
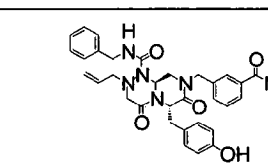
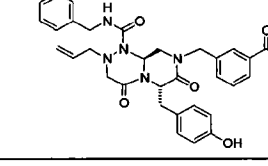
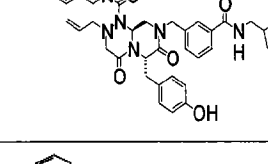
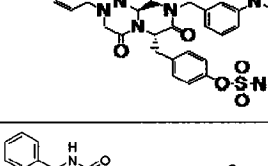
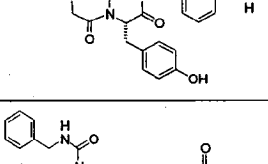
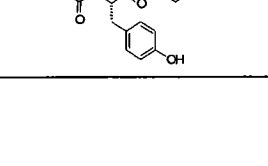
[0332]

236		778.70 C ₃₉ H ₃₇ N ₆ Na ₂ O ₇ P	780
237		664.75 C ₃₇ H ₄₀ N ₆ O ₆	666
238		713.78 C ₄₀ H ₃₉ N ₇ O ₆	715
239		683.80 C ₄₀ H ₄₁ N ₇ O ₄	685
240		654.68 C ₃₁ H ₃₂ F ₂ N ₆ O ₆ S	656
241		668.71 C ₃₂ H ₃₄ F ₂ N ₆ O ₆ S	670
242		561.62 C ₃₁ H ₃₃ F ₂ N ₅ O ₃	563
243		574.62 C ₃₁ H ₃₂ F ₂ N ₆ O ₃	576

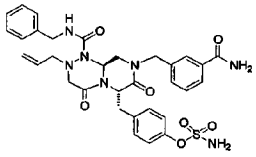
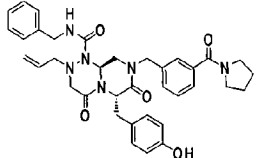
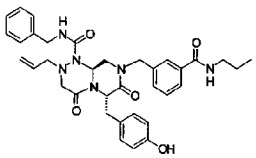
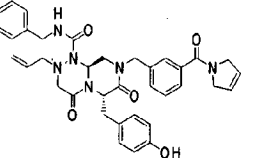
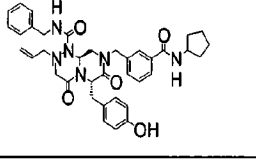
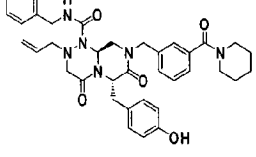
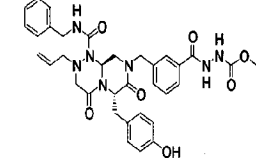
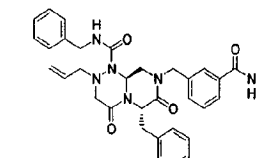
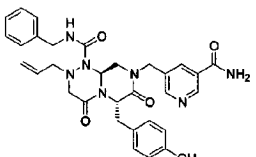
[0333]

244		603.62 C32H31F2N5O5	605
245		732.73 C37H38F2N6O8	734
246		618.63 C32H32F2N6O5	620
247		756.71 C37H38N6Na2O9	758
248		583.64 C31H33N7O5	585
249		582.65 C32H34N6O5	584
250		627.65 C32H33N7O7	629
251		626.70 C34H38N6O6	628
252		612.68 C33H36N6O6	614

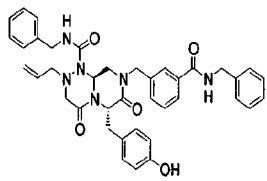
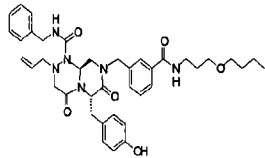
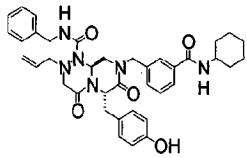
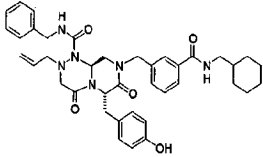
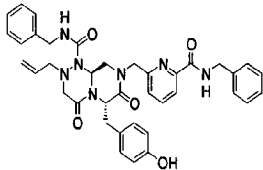
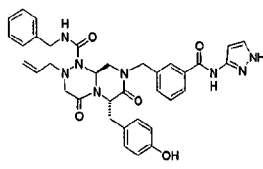
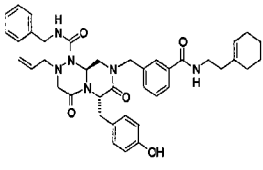
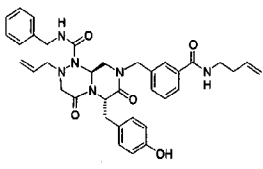
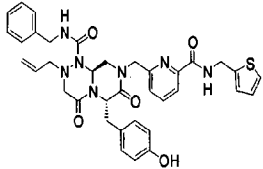
[0334]

253		611.69 C33H37N7O5	613
254		640.73 C35H40N6O6	642
255		597.66 C32H35N7O5	599
256		652.74 C36H40N6O6	654
257		610.70 C34H38N6O5	612
258		666.77 C37H42N6O6	668
259		701.79 C35H39N7O7S	703
260		596.68 C33H36N6O5	598
261		636.74 C36H40N6O5	638

[0335]

262		661.73 C32H35N7O7S	663
263		636.74 C36H40N6O5	638
264		624.73 C35H40N6O5	626
265		634.72 C36H38N6O5	636
266		650.77 C37H42N6O5	652
267		650.77 C37H42N6O5	652
268		697.78 C37H43N7O7	699
269		598.65 C32H34N6O6	600
270		583.64 C31H33N7O5	585

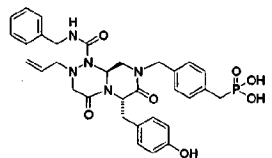
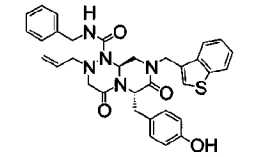
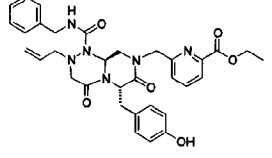
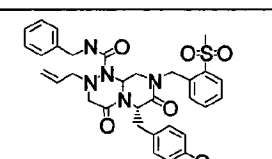
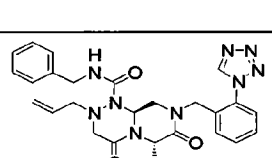
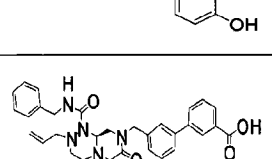
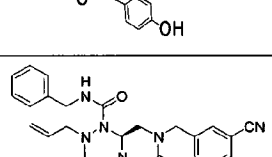
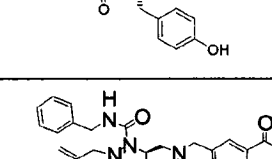
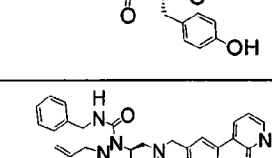
[0336]

271		672.77 C39H40N6O5	674
272		696.84 C39H48N6O6	698
273		664.79 C38H44N6O5	666
274		678.82 C39H46N6O5	680
275		673.76 C38H39N7O5	675
276		648.71 C35H36N8O5	650
277		690.83 C40H46N6O5	692
278		636.74 C36H40N6O5	638
279		679.79 C36H37N7O5S	681

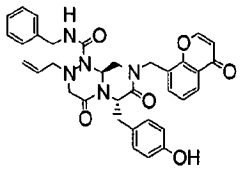
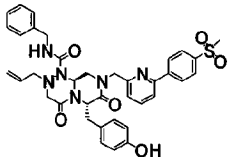
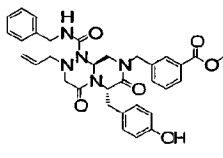
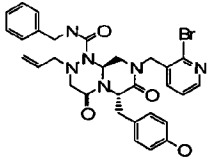
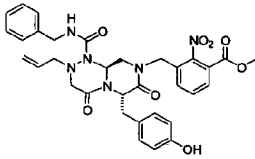
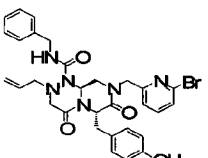
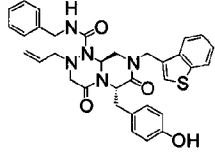
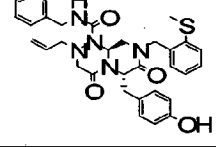
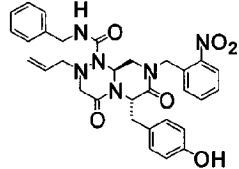
[0337]

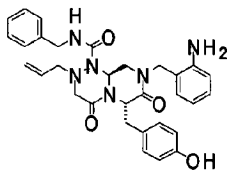
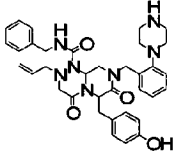
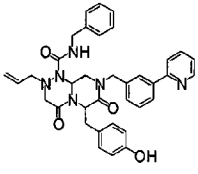
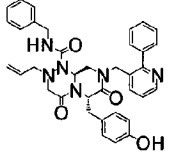
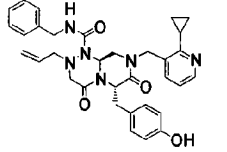
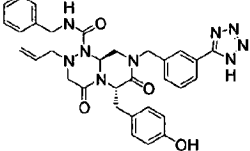
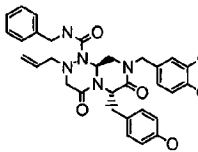
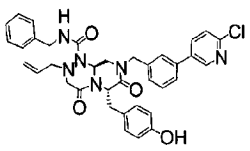
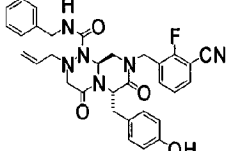
280		678.80 C37H38N6O5S	680
281		597.66 C32H35N7O5	599
282		712.75 C37H40N6O9	714
283		736.82 C39H44N8O7	738
284		579.65 C32H33N7O4	581
285		636.70 C34H36N8O5	638
286		583.63 C32H33N5O6	585
287		662.71 C32H34N6O8S	664
288		584.62 C31H32N6O6	586

[0338]

289		633.63 C32H36N5O7P	635
290		595.71 C33H33N5O4S	597
291		612.68 C33H36N6O6	614
292		617.72 C32H35N5O6S	619
293		607.66 C32H33N9O4	609
294		659.73 C38H37N5O6	661
295		564.63 C32H32N6O4	566
296		581.66 C33H35N5O5	583
297		632.71 C36H36N6O5	634

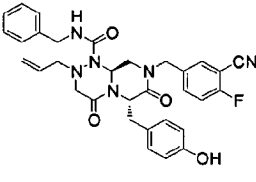
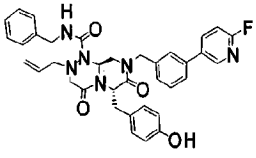
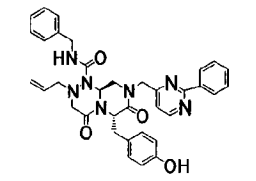
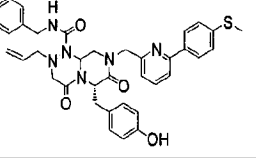
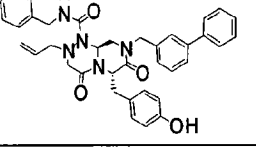
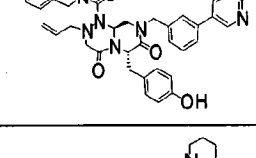
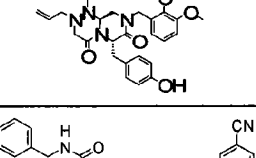
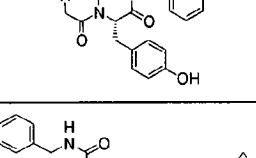
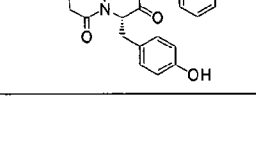
[0339]

298		607.66 C34H33N5O6	609
299		694.80 C37H38N6O6S	696
300		597.66 C33H35N5O6	599
301		619.51 C30H31BrN6O4	621
302		642.66 C33H34N6O8	644
303		619.51 C30H31BrN6O4	621
304		595.71 C33H33N5O4S	597
305		585.72 C32H35N5O4S	587
306		584.62 C31H32N6O6	586

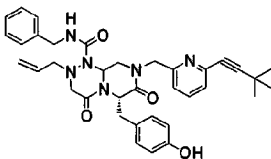
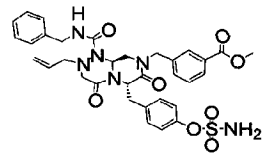
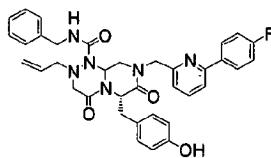
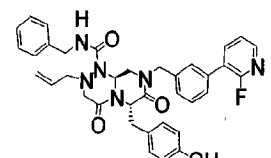
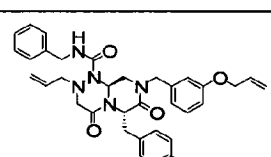
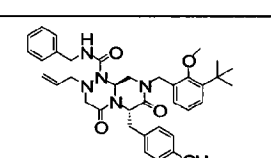
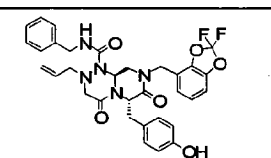
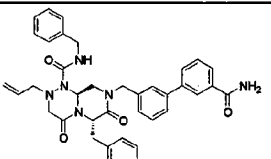
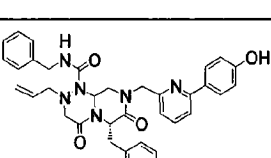
307		554.64 C31H34N6O4	556
308		623.74 C35H41N7O4	625
309		616.71 C36H36N6O4	618
310		616.71 C36H36N6O4	618
311		580.68 C33H36N6O4	582
312		607.66 C32H33N9O4	609
313		604.10 C32H34ClN5O5	606
314		651.15 C36H35ClN6O4	652
315		582.62 C32H31FN6O4	584

[0340]

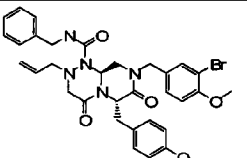
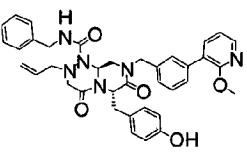
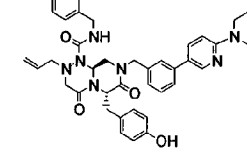
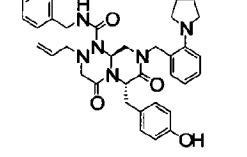
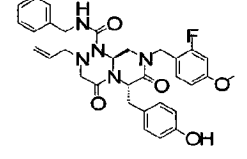
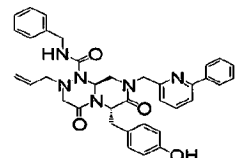
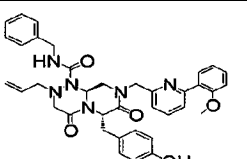
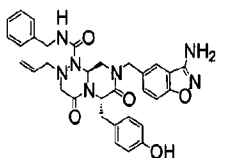
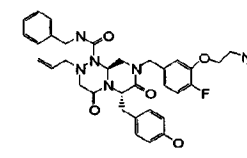
[0341]

316		582.62 C32H31FN6O4	584
317		634.70 C36H35FN6O4	636
318		617.70 C35H35N7O4	619
319		662.80 C37H38N6O4S	664
320		615.72 C37H37N5O4	617
321		646.74 C37H38N6O5	648
322		696.84 C39H48N6O6	698
323		641.72 C37H35N7O4	643
324		580.68 C33H36N6O4	582

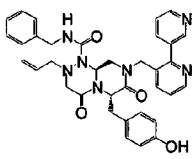
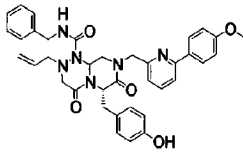
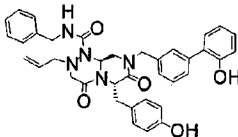
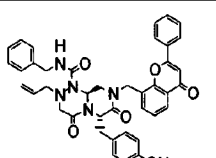
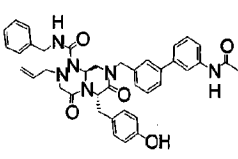
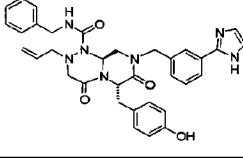
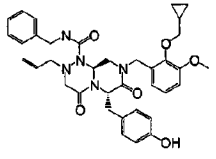
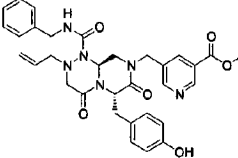
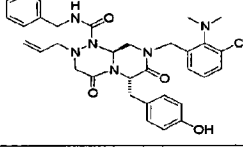
[0342]

325		620.74 C36H40N6O4	622
326		676.74 C33H36N6O8S	678
327		634.70 C36H35FN6O4	636
328		634.70 C36H35FN6O4	636
329		595.69 C34H37N5O5	597
330		625.76 C36H43N5O5	627
331		619.62 C32H31F2N5O6	621
332		658.75 C38H38N6O5	660
333		632.71 C36H36N6O5	634

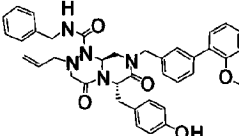
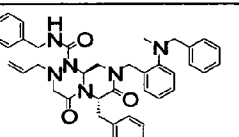
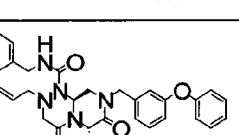
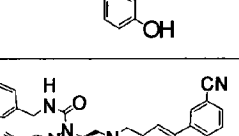
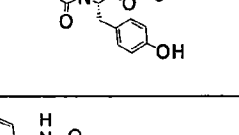
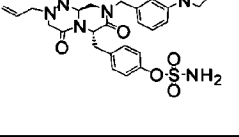
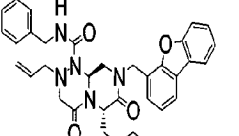
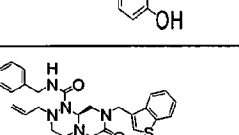
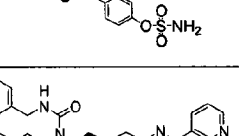
[0343]

334		648.55 C32H34BrN5O5	650
335		646.74 C37H38N6O5	648
336		701.81 C40H43N7O5	703
337		608.73 C35H40N6O4	610
338		587.64 C32H34FN5O5	589
339		616.71 C36H36N6O4	618
340		646.74 C37H38N6O5	648
341		595.65 C32H33N7O5	597
342		686.77 C37H43FN6O6	688

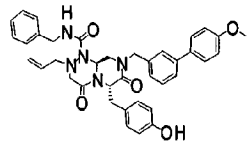
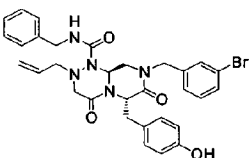
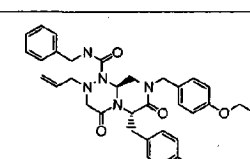
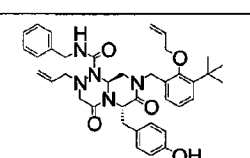
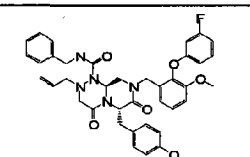
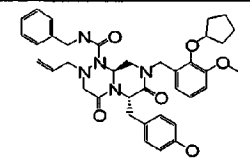
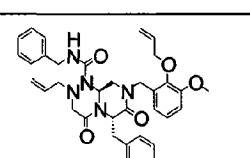
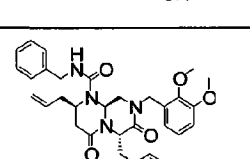
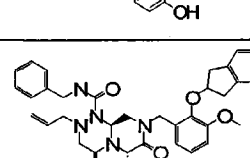
[0344]

343		617.70 C35H35N7O4	619
344		646.74 C37H38N6O5	648
345		631.72 C37H37N5O5	633
346		683.75 C40H37N5O6	685
347		672.77 C39H40N6O5	674
348		605.69 C34H35N7O4	607
349		639.74 C36H41N5O6	641
350		598.65 C32H34N6O6	600
351		617.14 C33H37ClN6O4	619

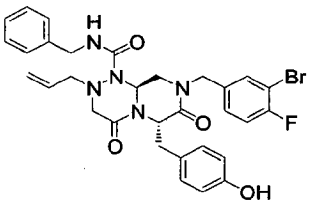
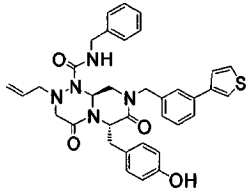
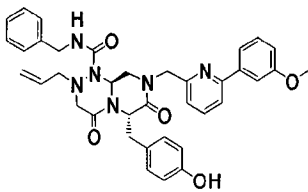
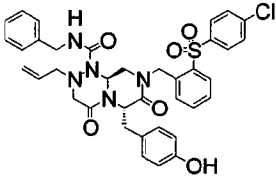
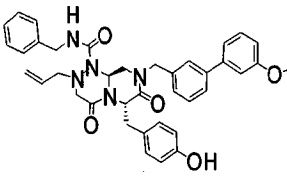
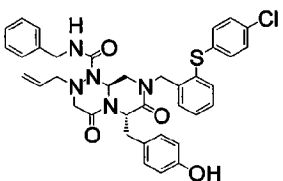
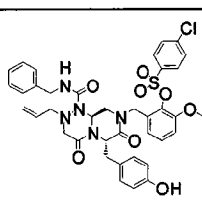
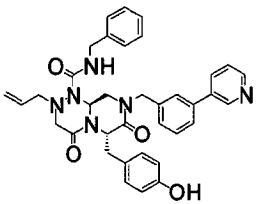
[0345]

352		645.75 C38H39N5O5	647
353		658.79 C39H42N6O4	660
354		631.72 C37H37N5O5	633
355		640.73 C38H36N6O4	642
356		687.81 C35H41N7O6S	689
357		629.70 C37H35N5O5	631
358		674.79 C33H34N6O6S2	676
359		617.70 C35H35N7O4	619
360		681.86 C40H51N5O5	683

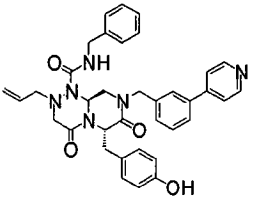
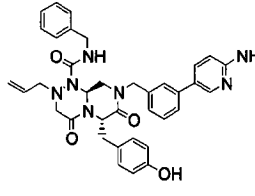
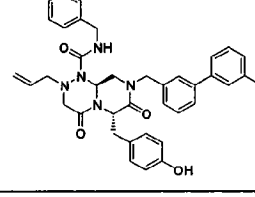
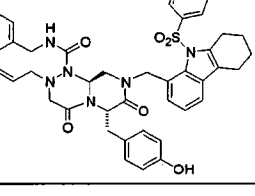
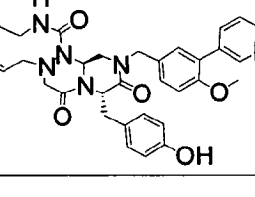
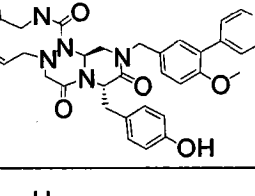
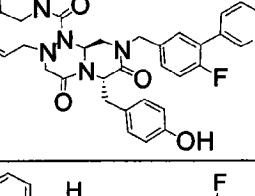
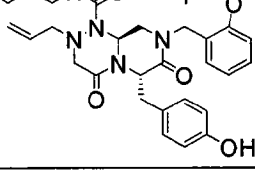
[0346]

361		645.75 C38H39N5O5	647
362		618.52 C31H32BrN5O4	620
363		595.69 C34H37N5O5	597
364		651.79 C38H45N5O5	653
365		679.74 C38H38FN5O6	681
366		653.77 C37H43N5O6	655
367		625.71 C35H39N5O6	627
368		598.69 C34H38N4O6	600
369		701.81 C41H43N5O6	703

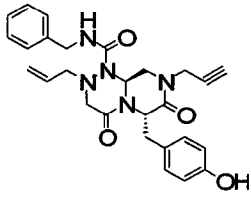
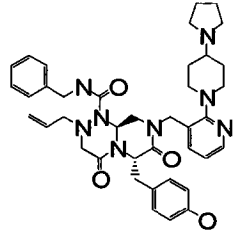
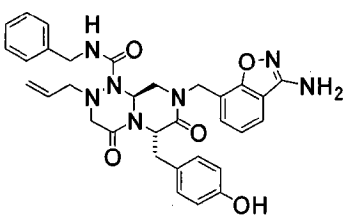
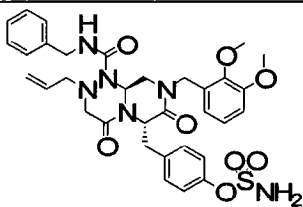
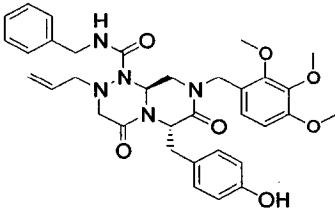
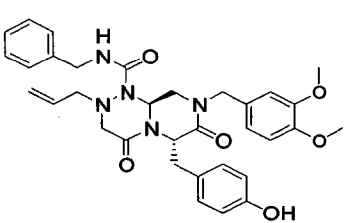
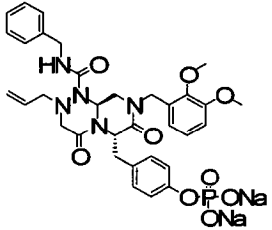
[0347]

370		636.51 C ₃₁ H ₃₁ BrFN ₅ O ₄	638
371		621.75 C ₃₅ H ₃₅ N ₅ O ₄ S	623
372		646.74 C ₃₇ H ₃₈ N ₆ O ₅	648
373		714.23 C ₃₇ H ₃₆ ClN ₅ O ₆ S	716
374		645.75 C ₃₈ H ₃₉ N ₅ O ₅	647
375		682.23 C ₃₇ H ₃₆ ClN ₅ O ₄ S	684
376		760.26 C ₃₈ H ₃₈ ClN ₅ O ₈ S	762
377		616.71 C ₃₆ H ₃₆ N ₆ O ₄	618

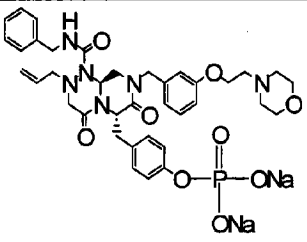
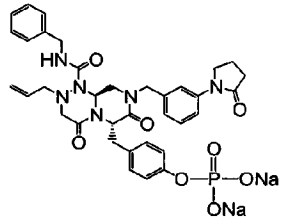
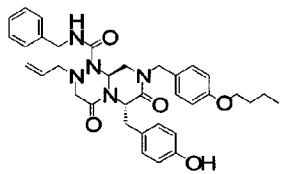
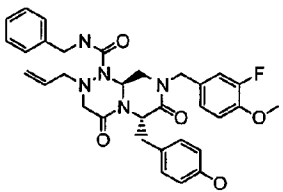
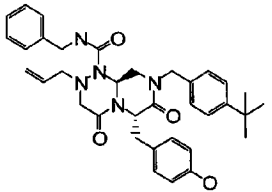
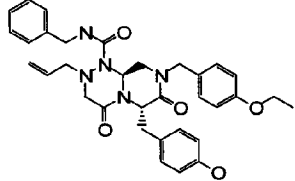
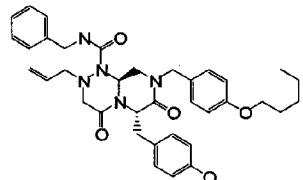
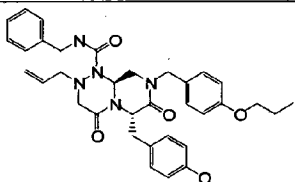
[0348]

378		616.71 C ₃₆ H ₃₆ N ₆ O ₄	618
379		631.72 C ₃₆ H ₃₇ N ₇ O ₄	633
380		630.74 C ₃₇ H ₃₈ N ₆ O ₄	632
381		772.91 C ₄₃ H ₄₄ N ₆ O ₆ S	774
382		646.74 C ₃₇ H ₃₈ N ₆ O ₅	648
383		646.74 C ₃₇ H ₃₈ N ₆ O ₅	648
384		634.70 C ₃₆ H ₃₅ FN ₆ O ₄	636
385		634.70 C ₃₆ H ₃₅ FN ₆ O ₄	636

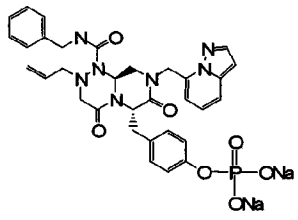
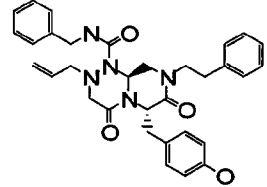
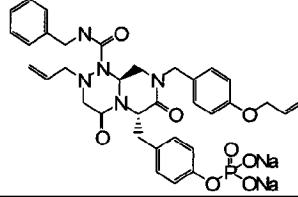
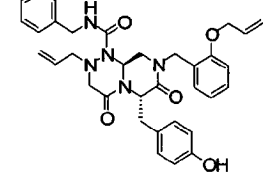
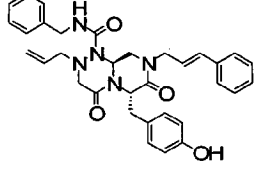
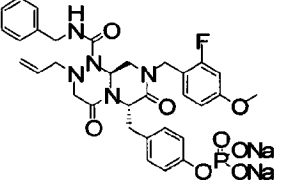
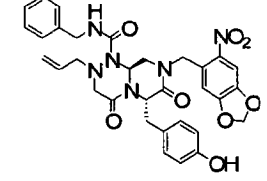
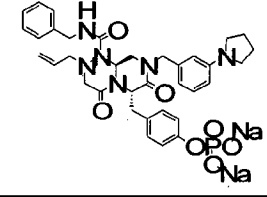
[0349]

386		487.55 C27H29N5O4	489
387		692.85 C39H48N8O4	694
388		595.65 C32H33N7O5	597
389		678.76 C33H38N6O8S	680
390		629.70 C34H39N5O7	631
391		599.68 C33H37N5O6	601
392		723.62 C33H36N5Na2O9P	725

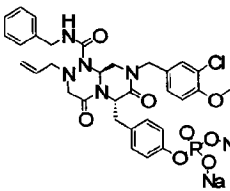
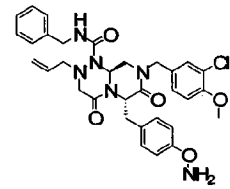
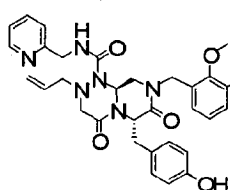
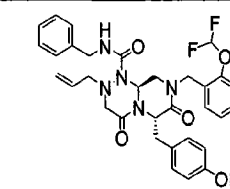
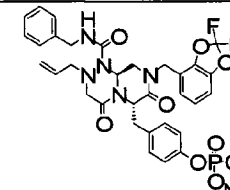
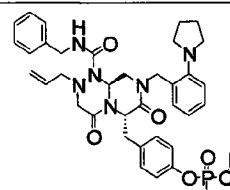
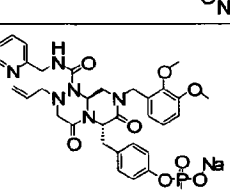
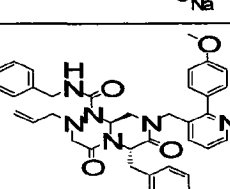
[0350]

393		792.73 C ₃₇ H ₄₃ N ₆ Na ₂ O ₉ P	794
394		746.66 C ₃₅ H ₃₇ N ₆ Na ₂ O ₈ P	748
395		611.73 C ₃₅ H ₄₁ N ₅ O ₅	613
396		587.64 C ₃₂ H ₃₄ FN ₅ O ₅	589
397		595.73 C ₃₅ H ₄₁ N ₅ O ₄	597
398		583.68 C ₃₃ H ₃₇ N ₅ O ₅	585
399		625.76 C ₃₆ H ₄₃ N ₅ O ₅	627
400		597.70 C ₃₄ H ₃₉ N ₅ O ₅	599

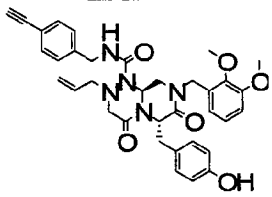
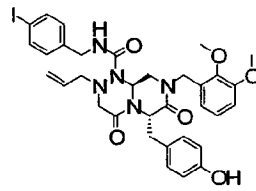
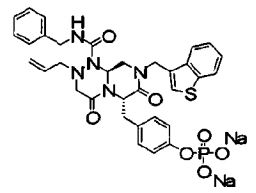
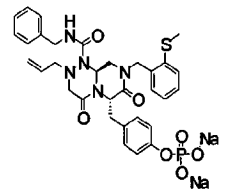
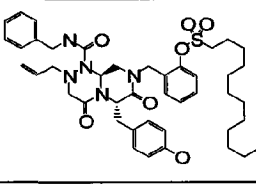
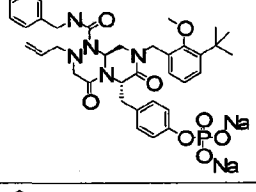
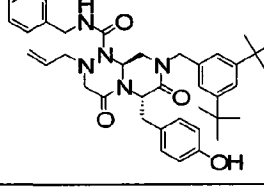
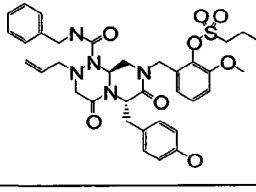
[0351]

401		703.59 C ₃₂ H ₃₂ N ₇ Na ₂ O ₇ P	705
402		553.65 C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₄	555
403		719.63 C ₃₄ H ₃₆ N ₅ Na ₂ O ₈ P	721
404		595.69 C ₃₄ H ₃₇ N ₅ O ₅	597
405		565.66 C ₃₃ H ₃₅ N ₅ O ₄	567
406		711.58 C ₃₂ H ₃₃ FN ₅ Na ₂ O ₈ P	713
407		628.63 C ₃₂ H ₃₂ N ₆ O ₈	630
408		732.67 C ₃₅ H ₃₉ N ₆ Na ₂ O ₇ P	734

[0352]

409		728.04 C ₃₂ H ₃₃ ClN ₅ Na ₂ O ₈ P	730
410		619.11 C ₃₂ H ₃₅ ClN ₆ O ₅	621
411		600.66 C ₃₂ H ₃₆ N ₆ O ₆	602
412		605.63 C ₃₂ H ₃₃ F ₂ N ₅ O ₅	607
413		743.56 C ₃₂ H ₃₀ F ₂ N ₅ Na ₂ O ₉ P	745
414		732.67 C ₃₅ H ₃₉ N ₆ Na ₂ O ₇ P	734
415		724.61 C ₃₂ H ₃₅ N ₆ Na ₂ O ₉ P	726
416		646.73 C ₃₇ H ₃₈ N ₆ O ₅	648

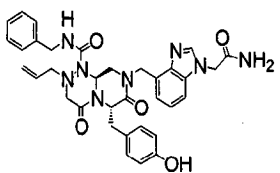
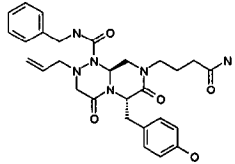
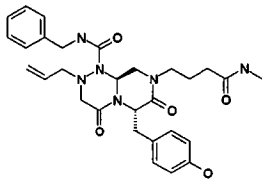
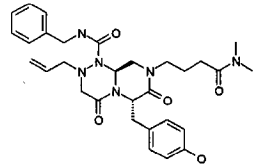
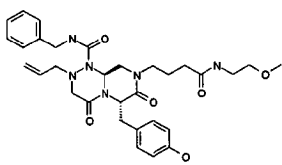
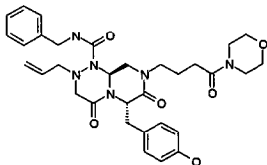
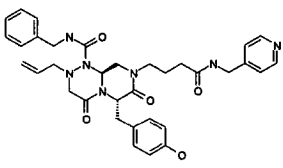
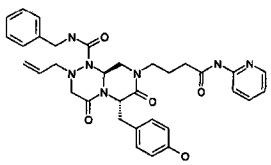
[0353]

417		623.70 C35H37N5O6	625
418		725.57 C33H36IN5O6	727
419		719.65 C33H32N5Na2O7PS	721
420		709.66 C32H34N5Na2O7PS	701
421		788.01 C43H57N5O7S	790
422		749.70 C36H42N5Na2O8P	751
423		651.84 C39H49N5O4	653
424		761.93 C40H51N5O8S	763

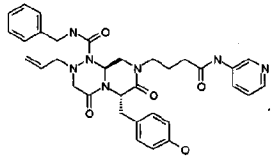
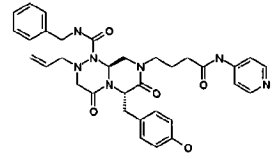
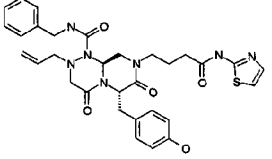
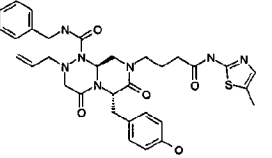
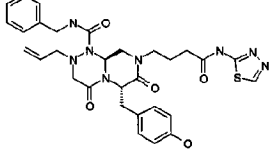
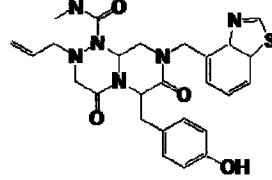
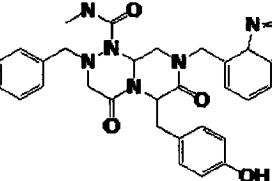
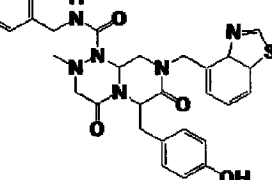
[0354]

425		678.58 C ₃₁ H ₃₃ N ₆ Na ₂ O ₇ P	680
426		627.71 C ₃₃ H ₃₃ N ₅ O ₆ S	629
427		632.71 C ₃₆ H ₃₆ N ₆ O ₅	634
428		646.74 C ₃₇ H ₃₈ N ₆ O ₅	648
429		641.72 C ₃₇ H ₃₅ N ₇ O ₄	643
430		646.74 C ₃₇ H ₃₈ N ₆ O ₅	648
431		556.62 C ₂₉ H ₃₂ N ₈ O ₄	558
432		753.65 C ₃₇ H ₃₄ N ₅ Na ₂ O ₈ P	755

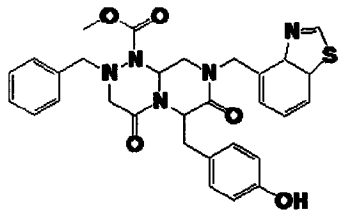
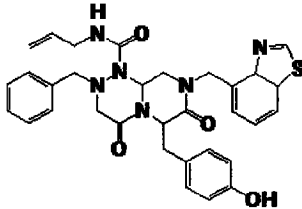
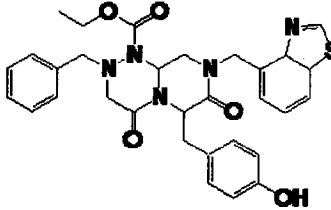
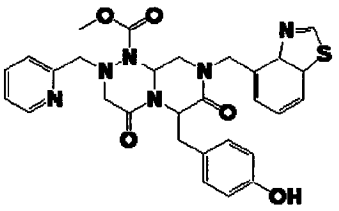
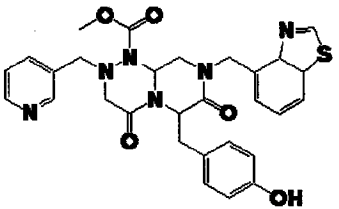
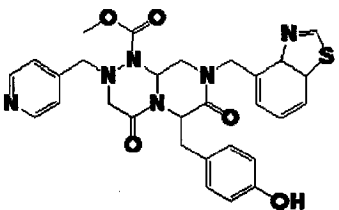
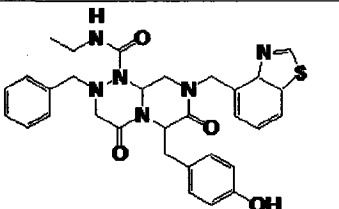
[0355]

433		636.70 C34H36N8O5	638
434		534.62 C28H34N6O5	536
435		548.65 C29H36N6O5	550
436		562.67 C30H38N6O5	564
437		592.70 C31H40N6O6	594
438		604.71 C32H40N6O6	606
439		625.73 C34H39N7O5	627
440		611.71 C33H37N7O5	613

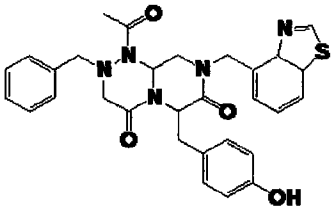
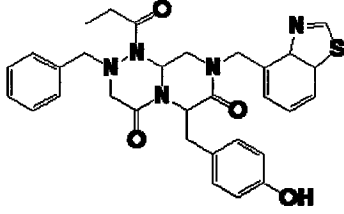
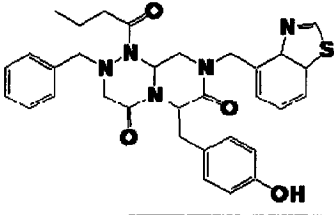
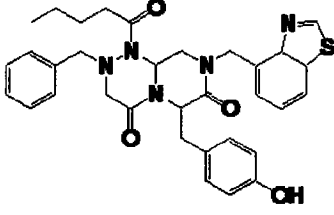
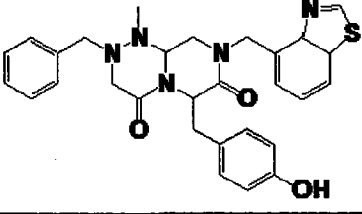
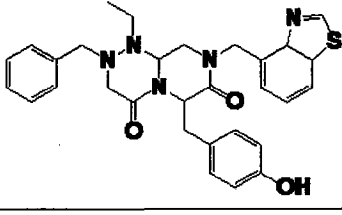
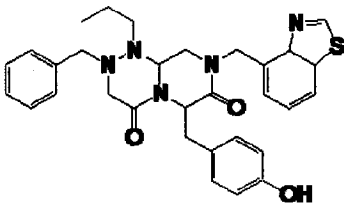
[0356]

441		611.71 C33H37N7O5	613
442		611.71 C33H37N7O5	613
443		617.73 C31H35N7O5S	619
444		631.76 C32H37N7O5S	633
445		618.72 C30H34N8O5S	620
446		522.62 D488C26H30N6O4S	524
447		572.68 C30H32N6O4S	574
448		572.68 C30H32N6O4S	574

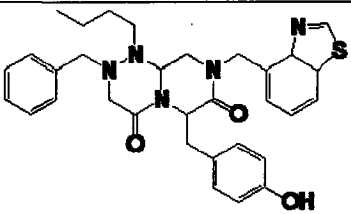
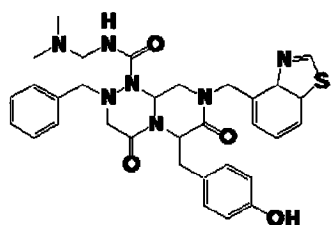
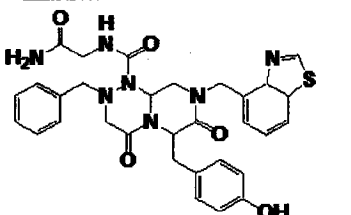
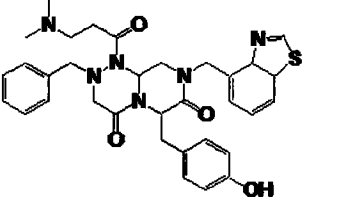
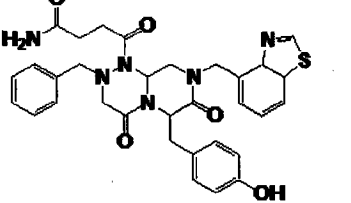
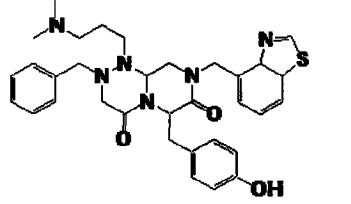
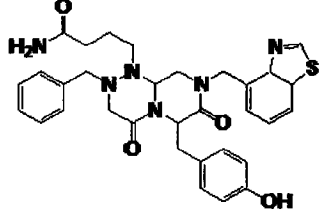
[0357]

449		573.66 C ₃₀ H ₃₁ N ₅ O ₅ S	575
450		598.72 C ₃₂ H ₃₄ N ₆ O ₄ S	600
451		587.69 C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₅ S	589
452		574.65 C ₂₉ H ₃₀ N ₆ O ₅ S	576
453		574.65 C ₂₉ H ₃₀ N ₆ O ₅ S	576
454		574.65 C ₂₉ H ₃₀ N ₆ O ₅ S	576
455		586.71 C ₃₁ H ₃₄ N ₆ O ₄ S	588

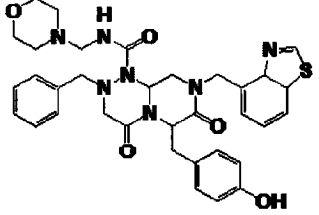
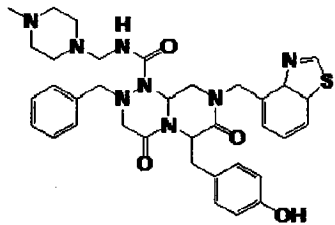
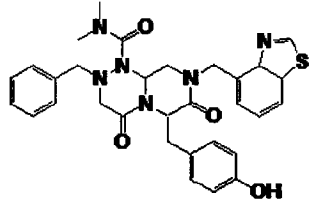
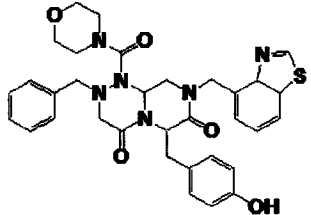
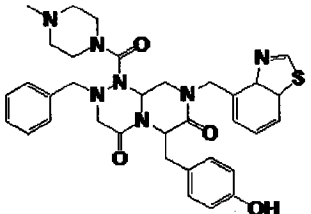
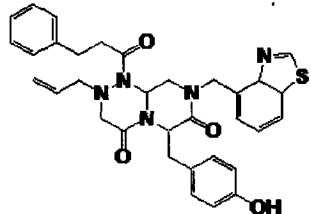
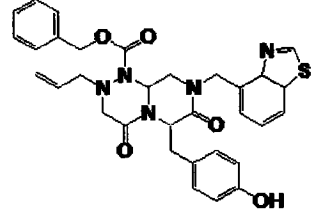
[0358]

456		557.66 C30H31N5O4S	559
457		571.69 C31H33N5O4S	573
458		585.72 C32H35N5O4S	587
459		599.74 C33H37N5O4S	601
460		529.65 C29H31N5O3S	531
461		543.68 C30H33N5O3S	545
462		557.71 C31H35N5O3S	559

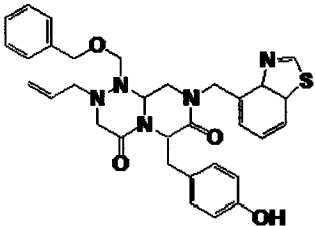
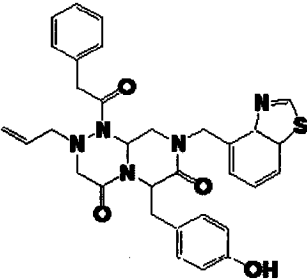
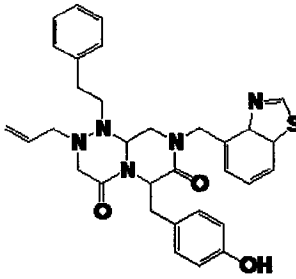
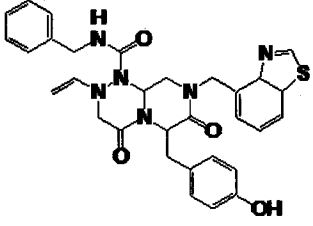
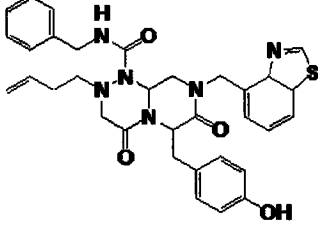
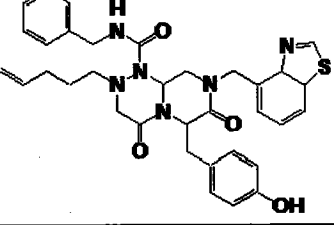
[0359]

463		571.73 C32H37N5O3S	573
464		615.75 C32H37N7O4S	617
465		615.70 C31H33N7O5S	617
466		614.76 C33H38N6O4S	616
467		614.72 C32H34N6O5S	616
468		600.78 C33H40N6O3S	602
469		600.73 C32H36N6O4S	602

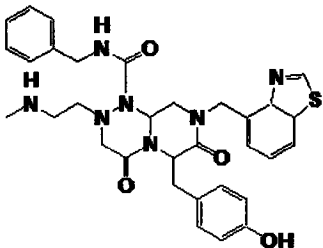
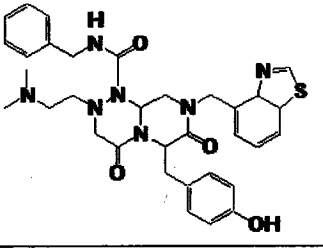
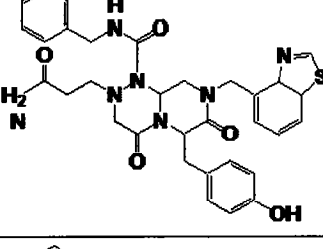
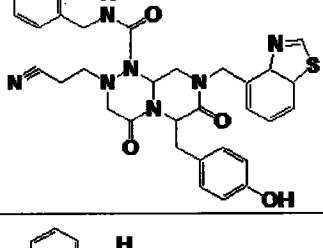
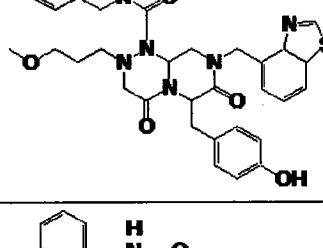
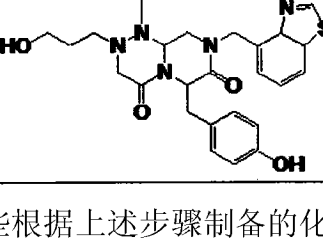
[0360]

470		657.78 C34H39N7O5S	659
471		670.83 C35H42N8O4S	672
472		586.71 C31H34N6O4S	588
473		628.74 C33H36N6O5S	630
474		641.78 C34H39N7O4S	643
475		597.73 C33H35N5O4S	599
476		599.70 C32H33N5O5S	601

[0361]

477		585.72 C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₄ S	587
478		583.70 C ₃₂ H ₃₃ N ₅ O ₄ S	585
479		569.72 C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₃ S	571
480		584.69 C ₃₁ H ₃₂ N ₆ O ₄ S	586
481		612.74 C ₃₃ H ₃₆ N ₆ O ₄ S	614
482		626.77 C ₃₄ H ₃₈ N ₆ O ₄ S	628

[0362]

483		615.75 C32H37N7O4S	617
484		629.77 C33H39N7O4S	631
485		629.73 C32H35N7O5S	631
486		611.72 C32H33N7O4S	613
487		630.76 C33H38N6O5S	632
488		616.73 C32H36N6O5S	618

[0363] 下面是一些根据上述步骤制备的化合物的 NMR 数据：

[0364] (6S,9aS)-2-烯丙基-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-8-(2-(1-(3-硝基苄基)-1H-吡啶-7-基)甲基)-4,7-二氧化六氢-2H-苯并三唑吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

[0365] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.06(d, J = 9.0Hz, 1H), δ 7.65(d, J = 6.0Hz, 2H), δ 7.44(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 7.35 ~ 7.20(m, 6H), δ 7.11 ~ 7.05(m, 2H), δ 6.95 ~ 6.87(m,

3H), δ 6.66 ~ 6.62 (m, 4H), δ 5.51 ~ 5.30 (m, 3H), δ 5.02 ~ 4.94 (m, 2H), δ 4.61 (d, J = 18.0Hz, 1H), δ 4.44 ~ 4.25 (m, 3H), δ 3.42 ~ 2.99 (m, 8H)

[0366] (6S, 9aS)-2-烯丙基-8-((1-(3-氨基苄基)-1H-吡啶-7-基)甲基)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

[0367] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.63 ~ 7.58 (m, 1H), δ 7.38 ~ 7.20 (m, 5H), δ 7.05 ~ 6.94 (m, 4H), δ 6.87 (d, J = 6.0Hz, 1H), δ 6.67 ~ 6.57 (m, 3H), δ 6.45 (d, J = 6.0Hz, 1H), δ 6.19 (d, J = 9.0Hz, 2H), δ 5.54 ~ 5.38 (m, 3H), δ 5.32 ~ 5.24 (m, 1H), δ 5.11 (t, J = 6.0Hz, 1H), δ 5.00 (d, J = 12.0Hz, 1H), δ 4.77 ~ 4.65 (m, 2H), δ 4.44 ~ 4.26 (m, 2H), δ 3.39 ~ 3.17 (m, 5H), δ 2.94 (d, J = 9.0Hz, 2H)

[0368] (6S, 9aR)-2-烯丙基-8-(2,4-二氟苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0369] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.25~7.36 (m, 7H), 7.04 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.62~6.89 (m, 6H), 5.68~5.82 (m, 3H), 5.16~5.24 (m, 2H), 4.42 (d, J = 6.0Hz, 2H), 4.01~4.06 (m, 1H), 3.38~3.71 (m, 8H), 3.20 (dd, J = 3.6, 11.4Hz, 2H), 2.80~3.02 (m, 4H), 2.46~2.52 (m, 1H)

[0370] (6S, 9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代8-(2,3,4-三甲氧基苄基)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0371] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.404 ~ 7.245 (m, 5H), δ 7.001 ~ 6.973 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.958 ~ 6.930 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.742 ~ 7.701 (t, J = 6.0Hz, 1H), 6.675 ~ 6.647 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.647 ~ 6.619 (d, J = 8.4Hz, 2H), 5.695 ~ 5.561 (dt, J = 6.6Hz, J = 16.8Hz, 1H), 5.534 ~ 5.520 (dd, J = 4.2Hz, J = 10.8Hz, 1H), 5.390 ~ 5.340 (dd, J = 4.8Hz, J = 10.2Hz, 1H), 5.284 ~ 5.248 (t, J = 5.4Hz, 1H), 5.175 ~ 5.140 (d, J = 10.5Hz, 1H), 5.080 ~ 5.022 (d, J = 17.4Hz, 1H), 4.882 ~ 4.834 (d, J = 17.4Hz, 1H), 4.486 ~ 4.306 (dt, J = 6.0Hz, J = 15.0Hz, 2H), 3.875 (s, 3H), 3.546 ~ 3.253 (m, 8H)

[0372] (6S, 9aS)-2-烯丙基-8-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0373] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.395 ~ 7.233 (m, 6H), δ 6.831 ~ 6.682 (m, 4H), 6.985 ~ 6.958 (d, J = 8.1Hz, 2H), 6.637 ~ 6.610 (d, J = 8.1Hz, 2H), 5.678 ~ 5.545 (dt, J = 6.3Hz, J = 16.8Hz, 1H), 5.454 ~ 5.405 (dd, J = 3.9Hz, J = 10.5Hz, 1H), 5.323 ~ 5.286 (d, J = 5.7Hz, 1H), 5.162 ~ 5.127 (d, J = 10.5Hz, 1H), 5.028 ~ 4.971 (d, J = 16.8Hz, 1H), 4.916 ~ 4.868 (d, J = 14.4Hz, 1H), 4.467 ~ 4.294 (dt, J = 6.3Hz, J = 15.0Hz, 2H), 5.390 ~ 5.340 (dd, J = 4.8Hz, J = 10.2Hz, 1H), 5.284 ~ 5.248 (t, J = 5.4Hz, 1H), 4.269 ~ 4.221 (d, J = 14.4Hz, 1H), 3.864 (s, 6H), 3.499 ~ 3.223 (m, 7H)

[0374] (6S, 9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代8-[1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡啶-7-基甲基]-六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0375] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.66 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.31~7.48 (m, 6H), 7.16~7.23 (m, 4H), 7.03 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.90 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.67~6.70 (m, 3H), 5.49~5.61 (m, 2H), 5.31~5.47 (m, 2H), 4.92~5.14 (m, 3H), 4.26~4.44 (m, 2H), 3.29~3.50 (m, 6H), 2.32 (s, 3H)

[0376] (6S, 9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-(1H-吡啶-7-基甲基)-4,7-二氧代六

氢吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1- 甲酸苯甲酰胺

[0377] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 9.95(s, 1H), 7.63(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.28-7.37(m, 4H), 7.23-7.25(m, 1H), 6.90-7.00(m, 4H), 6.67(m, 1H), 6.55-6.58(m, 3H), 5.60(m, 1H), 5.12-. 5.28(m, 4H), 4.93(d, J = 17.1Hz, 1H), 4.32-4.41(m, 3H), 3.21-3.39(m, 8H)

[0378] (6S,9aS)-2-烯丙基-7-(2-氟-4-甲氧基苄基)-5-(4-羟基苄基)-4,6-二氧代八氢吡啶并 [3,4-c] 哒嗪 -1- 甲酸苯甲酰胺

[0379] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 7.39 ~ 7.24(m, 5H), 6.96(d, J = 8.3Hz, 2H), 6.79(s, 1H), 6.73 ~ 6.67(m, 2H), 6.62 ~ 6.58(m, 3H), 5.70 ~ 5.57(m, 1H), 5.45(dd, J = 10.7Hz, 4.0Hz, 1H), 5.20(t, J = 5.6Hz, 1H), 5.18(d, J = 10.3Hz, 1H), 5.08(d, J = 17.1Hz, 1H), 4.80(d, J = 5.6Hz, 1H), 4.48 ~ 4.30(m, 3H), 3.79(s, 3H), 3.54 ~ 3.25(m, 8H)

[0380] (6S,9aS)-2-烯丙基-N-苄基-8-(4-丁氧基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢-2H-吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1(6H)-甲酰胺

[0381] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.73 ~ 7.23(m, 6H), δ 7.12(d, J = 9.0Hz, 2H), δ 6.98(d, J = 9.0Hz, 2H), δ 6.86(d, J = 9.0Hz, 2H), δ 6.71(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 6.65(d, J = 9.0Hz, 2H), δ 5.67 ~ 5.48(m, 2H), δ 5.32(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 5.13(d, J = 12.0Hz, 2H), δ 5.00(d, J = 3.0Hz, 1H), δ 4.93(s, 1H), δ 4.46 ~ 4.30(m, 2H), δ 3.19(d, J = 18.0Hz, 1H), δ 3.93(t, J = 9.0Hz, 2H), δ 3.44 ~ 3.21(m, 7H), δ 1.78 ~ 1.71(m, 2H), δ 1.54 ~ 1.41(m, 2H), δ 0.96(t, J = 15.0Hz, 3H)

[0382] (6S,9aS)-2-烯丙基-N-苄基-8-(3-氯-4-甲氧基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢-2H-吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1(6H)-甲酰胺

[0383] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.39 ~ 7.23(m, 6H), δ 7.09(d, J = 9.0Hz, 2H), δ 6.98(d, J = 9.0Hz, 2H), δ 6.89(d, J = 9.0Hz, 1H), δ 6.73 ~ 6.53(m, 3H), δ 5.67 ~ 5.58(m, 1H), δ 5.38(dd, J = 3.0Hz, J = 9.0Hz, 1H), δ 5.21(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 5.17(d, J = 12.0Hz, 1H), δ 5.03(d, J = 15.0Hz, 1H), δ 4.76(dd, J = 3.0Hz, J = 18.0Hz, 1H), δ 4.45 ~ 4.29(m, 3H), δ 3.88(s, 3H), 3.49 ~ 3.18(m, 8H)

[0384] (6S,9aS)-2-烯丙基-N-苄基-8-(3-氟-4-甲氧基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢-2H-吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1(6H)-甲酰胺

[0385] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.39 ~ 7.23(m, 6H), δ 7.09(d, J = 9.0Hz, 2H), δ 6.98(d, J = 9.0Hz, 2H), δ 6.89(d, J = 9.0Hz, 1H), δ 6.73 ~ 6.53(m, 3H), δ 5.67 ~ 5.58(m, 1H), δ 5.38(dd, J = 3.0Hz, J = 9.0Hz, 1H), δ 5.21(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 5.17(d, J = 12.0Hz, 1H), δ 5.03(d, J = 15.0Hz, 1H), δ 4.76(dd, J = 3.0Hz, J = 18.0Hz, 1H), δ 4.45 ~ 4.29(m, 3H), δ 3.88(s, 3H), 3.49 ~ 3.18(m, 8H)

[0386] (6S,9aS)-2-烯丙基-7-(4-烯丙氧基苄基)-5-(4-羟基苄基)-4,6-二氧代八氢吡啶并 [3,4-c] 哒嗪 -1- 甲酸苯甲酰胺

[0387] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 7.39 ~ 7.23(m, 4H), 7.15(d, J = 8.6Hz, 2H), 6.98(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.89(brs, OH), 6.88(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.70(t, J = 6.0Hz, NH), 6.63(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.10 ~ 5.97(m, 1H), 5.67 ~ 5.53(m, 1H), 5.48 ~ 5.26(m, 4H), 5.14(d, J = 10.3Hz, 1H), 4.98(d, J = 17.2Hz, 1H), 4.90(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.52(d, J = 5.3Hz, 2H), 4.46 ~ 4.29(m, 2H), 4.25(d, J = 4.4Hz, 1H), 3.49 ~ 3.20(m, 8H)

[0388] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-(2-溴吡啶-3-基甲基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0389] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 3.29-3.40 (m, 4H), 3.50-3.59 (m, 4H), 4.39 (qd, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 4.61 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 4.85 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 5.16 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.32 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 5.48 (dd, $J = 3.7\text{Hz}$, $J = 10.6\text{Hz}$, 1H), 5.60-5.69 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 6.73 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, NH), 6.94 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.07 (brs, OH), 7.23-7.39 (m, 7H), 8.30 (d, $J = 2.9\text{Hz}$, 1H)

[0390] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-(3-溴-4-甲氧基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0391] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 3.17 (dd, $J = 4.1\text{Hz}$, $J = 11.7\text{Hz}$, 1H), 3.26-3.46 (m, 7H), 3.87 (s, 3H), 4.28-4.35 (m, 2H), 4.43 (dd, $J = 5.9\text{Hz}$, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.73 (d, $J = 15\text{Hz}$, 1H), 5.05 (d, $J = 15\text{Hz}$, 1H), 5.29 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 5.34 (dd, $J = 4\text{Hz}$, $J = 10.6\text{Hz}$, 1H), 5.57-5.62 (m, 1H), 6.53 (s, OH), 6.61 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.69 (t, $J = 6\text{Hz}$, NH), 6.83 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.11 (dd, $J = 2\text{Hz}$, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H), 7.44 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H)

[0392] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-(4-叔丁基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0393] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.3 (s, 9H), 3.19-3.44 (m, 8H), 4.26-4.36 (m, 2H), 4.39 (dd, $J = 5.9\text{Hz}$, $J = 14.9\text{Hz}$, 1H), 4.88 (d, $J = 14.9\text{Hz}$, 1H), 5.12 (d, $J = 10.3\text{Hz}$, 1H), 5.32 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 5.45 (dd, $J = 4.1\text{Hz}$, $J = 10.7\text{Hz}$, 1H), 5.55-5.64 (m, 1H), 6.13 (s, OH), 6.62 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.72 (t, $J = 6\text{Hz}$, NH), 7.01 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.40 (m, 7H)

[0394] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-[4-氟-3-(2-吗啉-4-基乙氧基)苄基]-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0395] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 2.07-2.73 (m, 2H), 2.80-2.94 (m, 4H), 3.29-3.35 (m, 2H), 3.42-3.55 (m, 5H), 3.57 (d, $J = 16.9\text{Hz}$, 1H), 3.74-3.87 (m, 5H), 4.05-4.08 (m, 1H), 4.16 (dd, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.26 (m, 1H), 4.43 (dd, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H), 4.81 (dd, $J = 3\text{Hz}$, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 5.17-5.21 (m, 3H), 5.41 (d, $J = 15.4\text{Hz}$, 1H), 5.64-5.68 (ddd, 1H), 6.47 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 6.58 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, NH), 6.63 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.39 (t, $J = 5.5\text{Hz}$, 2H)

[0396] (6S,9aS)-2-烯丙基-N-苄基-8-(4-乙氧基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

[0397] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.40 ~ 7.23 (m, 4H), δ 7.15 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), δ 6.98 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), δ 6.85 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), δ 6.69 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 6.64 ~ 6.61 (m, 2H), δ 5.65 ~ 5.58 (m, 1H), δ 5.45 (dd, $J = 3.0\text{Hz}$, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), δ 5.32 ~ 5.29 (m, 1H), δ 5.14 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), δ 5.01 ~ 4.86 (m, 2H), δ 4.47 ~ 4.23 (m, 3H), δ 4.02 (q, $J = 15.0\text{Hz}$, 2H), δ 3.49 ~ 3.19 (m, 7H), δ 1.40 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 3H)

[0398] (6S,9aS)-2-烯丙基-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代-8-(4-(戊氧基)苄

基)-六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

[0399] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.39 ~ 7.23(m, 4H), δ 7.15(d, J = 9.0Hz, 2H), δ 6.98(d, J = 6.0Hz, 2H), δ 6.86(d, J = 9.0Hz, 2H), δ 6.69(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 6.63(d, J = 9.0Hz, 2H), δ 5.65 ~ 5.55(m, 1H), δ 5.45(dd, J = 3.0Hz, J = 9.0Hz, 1H), δ 5.30(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 5.14(d, J = 9.0Hz, 1H), δ 5.01 ~ 4.88(m, 2H), δ 4.47 ~ 4.21(m, 3H), δ 3.93(t, J = 6.0Hz, 2H), δ 3.44 ~ 3.19(m, 7H), δ 1.82 ~ 1.73(m, 2H), δ 1.46 ~ 1.34(m, 4H), δ 0.93(t, J = 6.0Hz, 3H)

[0400] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧化-8-(4-丙氧基苄基)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0401] ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.390 ~ 7.227(m, 5H), 7.156 ~ 7.127(d, J = 8.7Hz, 2H), 6.989 ~ 6.961(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.868 ~ 6.840(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.717 ~ 6.677(t, J = 6.0Hz, 1H), 6.640 ~ 6.612(d, J = 8.4Hz, 2H), 5.667 ~ 5.533(dt, J = 6.6Hz, J = 12.6Hz, 1H), 5.460 ~ 5.412(dd, J = 3.9Hz, J = 10.5Hz, 1H), 5.321 ~ 5.283(t, J = 11.4Hz, 1H), 5.010 ~ 4.953(d, J = 17.1Hz, 1H), 4.910 ~ 4.862(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.460 ~ 3.876(dd, J = 6.6Hz, J = 6.6Hz, 2H), 3.443 ~ 3.204(m, 7H), 1.827 ~ 1.734(m, 4H), 1.048 ~ 0.999(t, J = 7.2Hz, 3H)

[0402] (6S,9aS)-2-烯丙基-5-(4-羟基苄基)-4,6-二氧化-7-苄基八氢吡啶并[3,4-c]哒嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0403] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.40 ~ 7.17(m, 10H), 6.95(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.67(t, J = 4.0Hz, NH), 6.62(d, J = 8.5Hz, 2H), 6.38(s, OH), 5.67 ~ 5.54(m, 1H), 5.28 ~ 5.07(m, 4H), 4.46 ~ 4.29(m, 2H), 3.83 ~ 3.74(m, 1H), 3.49 ~ 3.10(m, 9H), 3.04 ~ 2.78(m, 2H)

[0404] (6S,9aS)-8-((3-乙酰基-1-甲苄磺酰基-1H-吡啶-7-基)甲基)-2-烯丙基-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧化六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

[0405] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.360(s, 1H), δ 8.39(d, J = 8.1Hz, 1H), δ 7.50(d, J = 8.4Hz, 2H), δ 7.31 ~ 7.16(m, 8H), δ 6.96 ~ 6.86(m, 3H), δ 6.74 ~ 6.61(m, 3H), δ 5.58 ~ 5.51(m, 2H), δ 5.34(t, J = 5.7Hz, 1H), δ 5.16 ~ 4.99(m, 3H), δ 4.82(d, J = 16.2Hz, 1H), δ 4.42 ~ 4.22(m, 2H), δ 3.47 ~ 3.26(m, 7H), δ 3.07 ~ 3.02(m, J = 4.2, J = 12.0Hz, 1H), δ 2.58(s, 3H), δ 2.36(s, 3H)

[0406] (6S,9aS)-8-((3-乙酰基-1H-吡啶-7-基)甲基)-2-烯丙基-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧化六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

[0407] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.42 ~ 8.36(d, J = 7.9Hz, 1H), δ 8.01(s, 1H), δ 7.91 ~ 7.90(d, J = 3.0Hz, 1H), δ 7.41 ~ 7.18(m, 4H), δ 7.07(d, J = 7.2Hz, 1H), δ 6.91(d, J = 8.4Hz, 2H), δ 6.75(t, J = 6.1Hz, 1H), δ 6.60(d, J = 8.4Hz, 2H), δ 5.65 ~ 5.56(m, 1H), δ 5.42(t, J = 7.2Hz, 1H), δ 5.29 ~ 5.15(m, 3H), δ 4.97(d, J = 17.4Hz, 1H), δ 4.48 ~ 4.32(m, 3H), δ 3.43 ~ 3.22(m, 7H), δ 2.88(s, 3H)

[0408] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-(2-(烯丙氧基)苄基)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧化六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

[0409] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.39 ~ 7.19(m, 7H), δ 6.98 ~ 6.93(m, 2H), δ 6.86(d,

$J = 8.1\text{Hz}, 2\text{H}$), $\delta 6.72(\text{t}, J = 6.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $\delta 6.62(\text{d}, J = 8.4\text{Hz}, 2\text{H})$, $\delta 6.06 \sim 5.96(\text{m}, 1\text{H})$, $\delta 5.65 \sim 5.56(\text{m}, 1\text{H})$, $\delta 5.48(\text{dd}, J = 4.2\text{Hz}, J = 10.5\text{Hz}, 1\text{H})$, $\delta 5.40 \sim 5.23(\text{m}, 3\text{H})$, $\delta 5.13(\text{d}, J = 10.2\text{Hz}, 1\text{H})$, $\delta 5.00(\text{d}, J = 17.1\text{Hz}, 1\text{H})$, $\delta 4.88(\text{d}, J = 14.7\text{Hz}, 1\text{H})$, $\delta 4.59 \sim 4.53(\text{m}, 3\text{H})$, $\delta 4.46 \sim 4.31(\text{m}, 2\text{H})$, $\delta 3.53 \sim 3.27(\text{m}, 7\text{H})$

[0410] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-(2-烯丙氧基-苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0411] $^1\text{H-NMR}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta 1.87-1.91(\text{m}, 4\text{H})$, $3.04-3.14(\text{m}, 5\text{H})$, $3.27-3.48(\text{m}, 7\text{H})$, $4.32(\text{dd}, J = 6\text{Hz}, J = 14.9\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.39(\text{dd}, J = 6\text{Hz}, J = 14.9\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.59(\text{d}, J = 15.2\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.90-4.97(\text{m}, 2\text{H})$, $5.07(\text{d}, J = 10.3\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.38(\text{t}, J = 5.6\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.48-5.58(\text{m}, 2\text{H})$, $6.65-6.69(\text{m}, 3\text{H})$, $6.65(\text{d}, J = 9\text{Hz}, 3\text{H})$, $6.94-6.98(\text{m}, 2\text{H})$, $7.01(\text{d}, J = 9\text{Hz}, 3\text{H})$, $7.23-7.38(\text{m}, 6\text{H})$

[0412] (6S,9aS)-2-烯丙基-5-(4-羟基苄基)-4,6-二氧代7-(3-苯基烯丙基)八氢吡啶并[3,4-c]哒嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0413] $^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{D}_2\text{O})$: $\delta 7.39 \sim 7.24(\text{m}, 10\text{H})$, $6.98(\text{d}, J = 8.5\text{Hz}, 2\text{H})$, $6.91(\text{s}, \text{OH})$, $6.72(\text{t}, J = 6.0\text{Hz}, \text{NH})$, $6.61(\text{d}, J = 8.3\text{Hz}, 2\text{H})$, $6.52(\text{d}, J = 15.9\text{Hz}, 1\text{H})$, $6.18 \sim 6.08(\text{m}, 1\text{H})$, $5.71 \sim 5.58(\text{m}, 1\text{H})$, $5.47(\text{dd}, J = 10.7\text{Hz}, 4.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.30(\text{t}, J = 5.6\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.17(\text{d}, J = 8.8\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.12(\text{d}, J = 15.9\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.48 \sim 4.31(\text{m}, 3\text{H})$, $4.03(\text{dd}, J = 15.0\text{Hz}, 7.5\text{Hz}, 1\text{H})$, $3.59 \sim 3.28(\text{m}, 9\text{H})$

[0414] (6S,9aS)-2-烯丙基-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-8-((6-硝基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-4,7-二氧代六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

[0415] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ $\delta 7.50(\text{s}, 1\text{H})$, $\delta 7.34 \sim 7.18(\text{m}, 5\text{H})$, $\delta 7.96(\text{d}, J = 8.4\text{Hz}, 2\text{H})$, $\delta 6.70 \sim 6.54(\text{m}, 3\text{H})$, $\delta 6.06(\text{d}, J = 13.2\text{Hz}, 2\text{H})$, $\delta 5.66 \sim 5.55(\text{m}, 1\text{H})$, $\delta 5.31 \sim 5.12(\text{m}, 5\text{H})$, $\delta 4.60(\text{d}, J = 16.5\text{Hz}, 1\text{H})$, $\delta 4.40 \sim 4.24(\text{m}, 2\text{H})$, $\delta 3.59 \sim 3.18(\text{m}, 8\text{H})$

[0416] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基甲基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0417] $^1\text{H-NMR}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta 3.28-3.35(\text{m}, 5\text{H})$, $3.47-3.62(\text{m}, 3\text{H})$, $4.32(\text{dd}, J = 6.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.41(\text{dd}, J = 6.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.53(\text{d}, J = 15.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.86(\text{d}, J = 15.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.10(\text{d}, J = 17.4\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.19(\text{d}, J = 10\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.30(\text{t}, J = 5.6\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.45(\text{dd}, J = 4.0\text{Hz}, J = 10.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.59-5.65(\text{m}, 1\text{H})$, $6.65(\text{d}, J = 8.4\text{Hz}, 2\text{H})$, $6.71(\text{t}, J = 5.8\text{Hz}, \text{NH})$, $6.97-7.10(\text{m}, 4\text{H})$, $7.24-7.40(\text{m}, 6\text{H})$

[0418] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-(1H-吡啶-7-基甲基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸(吡啶-2-基甲基)酰胺

[0419] $^1\text{H-NMR}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta 3.26-3.51(\text{m}, 8\text{H})$, $4.29(\text{d}, J = 14\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.48(\text{dd}, J = 5.4\text{Hz}, J = 16\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.51(\text{dd}, J = 5.4\text{Hz}, J = 16\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.97(\text{d}, J = 17\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.13(\text{d}, J = 10\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.24-5.37(\text{m}, 3\text{H})$, $5.70-5.72(\text{m}, 1\text{H})$, $6.54(\text{d}, J = 8.4\text{Hz}, 2\text{H})$, $6.93(\text{d}, J = 8.4\text{Hz}, 1\text{H})$, $6.97-7.01(\text{m}, 1\text{H})$, $7.20-7.28(\text{m}, 4\text{H})$, $7.4(\text{t}, J = 5.5\text{Hz}, 1\text{H})$, $7.62(\text{d}, J = 8\text{Hz}, 1\text{H})$, $7.67-7.72(\text{m}, 1\text{H})$, $8.54(\text{d}, J = 4.8\text{Hz}, 1\text{H})$, $9.96(\text{s}, \text{NH})$

[0420] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-(2-二氟甲氧基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0421] ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz) δ 7.10-7.39(m,10H),6.95(d, J = 8.4Hz,2H),6.71(t, J = 5.7Hz,1H),6.63(d, J = 8.4Hz),5.56-5.66(m,1H),5.43(dd, J = 3.9Hz,10.5Hz,1H),5.30t, J = 5.4Hz,1H),5.08-5.16(m,2H),4.80(d, J = 15Hz,1H),4.59(d, J = 15Hz,1H),4.29-4.46(m,2H),3.25-3.54(m,8H)

[0422] (6S,9aS)-2-烯丙基-N-苄基-8-((3-(环丙烷羰基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-7-基)甲基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

[0423] ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz) δ 8.56(s,1H), δ 8.34(d, J = 7.5Hz,1H), δ 7.56(d, J = 8.4Hz,2H), δ 7.36 ~ 7.20(m,7H), δ 7.00(d, J = 8.4Hz,1H), δ 6.92(d, J = 7.5Hz,1H), δ 6.72(t, J = 6.0Hz,1H), δ 6.65(d, J = 8.1Hz,2H), δ 6.52(s,1H), δ 5.83 ~ 5.71(m,1H), δ 5.59(dd, J = 6.0Hz, J = 11.1Hz,1H), δ 5.39(t, J = 5.7Hz,1H), δ 5.20 ~ 4.87(m,4H), δ 4.67 ~ 4.27(m,2H), δ 3.57 ~ 3.29(m,7H), δ 3.08(dd, J = 4.2Hz, J = 12.0Hz,1H), δ 2.54 ~ 2.48(m,1H), δ 1.27 ~ 1.24(m,2H), δ 1.07 ~ 1.03(m,2H)

[0424] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-[1-(4-氯苯磺酰基)-1H-吡啶-7-基甲基]-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0425] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.614 ~ 7.601(d, J = 12.0Hz,1H),7.526 ~ 7.498(d, J = 8.4Hz,2H),7.434 ~ 7.410(d, J = 7.2Hz,1H),7.361 ~ 7.218(m,8H),6.954 ~ 6.929(d, J = 7.5Hz,1H),6.718 ~ 6.670(m,3H),5.682 ~ 5.506(m,2H),5.541 ~ 5.342(m,2H),5.155 ~ 5.091(dd, J = 10.5Hz, J = 10.5Hz,1H),5.034 ~ 5.924(dd, J = 16.5Hz, J = 16.5Hz,1H),4.455 ~ 4.462(dt, J = 6.0Hz, J = 15.0Hz,2H),3.515 ~ 3.318(m,6H),3.130 ~ 3.077(dd, J = 4.2Hz, J = 12.0Hz,1H)

[0426] (6S,9aS)-2-烯丙基-N-苄基-8-((3-(环丙烷羰基)-1H-吡啶-7-基)甲基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

[0427] ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz) δ 8.42(d, J = 7.8Hz,1H), δ 8.04(d, J = 3.0Hz,2H), δ 7.40 ~ 7.17(m,5H), δ 7.07(d, J = 6.6Hz,1H), δ 6.92(d, J = 8.4Hz,1H), δ 6.77(t, J = 6.0Hz,1H), δ 6.59(d, J = 8.4Hz,2H), δ 5.64 ~ 5.55(m,1H), δ 5.45(t, J = 6.0Hz,1H), δ 5.35 ~ 5.26(m,2H), δ 5.16(d, J = 10.2Hz,1H), δ 4.95(d, J = 17.1Hz,1H), δ 4.46 ~ 4.29(m,3H), δ 3.43 ~ 3.20(m,8H), δ 2.51 ~ 2.44(m,1H), δ 1.26 ~ 1.20(m,2H), δ 0.97 ~ 0.92(m,2H)

[0428] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代8-丙-2-炔基六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0429] ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz) δ 7.23-7.38(m,5H),6.91(d, J = 8.4Hz,2H),6.75(s,1H),6.70(t, J = 6.0Hz,1H),6.57(d, J = 8.4Hz,2H),5.59-5.73(m,1H),5.42(dd, J = 4.2Hz,10.8Hz,1H),5.17-5.28(m,3H),4.29-4.56(m,3H),3.99-4.05(m,1H),3.37-3.68(m,8H)

[0430] 3-[(6S,9aS)-2-烯丙基-1-苄基氨基甲酰基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代八氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-8-基甲基]苯甲酸甲酯

[0431] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.993 ~ 7.957(m, 1H), 7.906(s, 1H), 7.446 ~ 7.245(m, 7H), 6.991 ~ 6.963(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.702 ~ 6.662(t, J = 6.0Hz, 1H), 6.629 ~ 6.601(d, J = 8.4Hz, 2H), 5.666 ~ 5.532(dt, J = 6.3Hz, J = 8.1Hz, 1H), 5.467 ~ 5.417(dd, J = 4.2Hz, J = 10.8Hz, 1H), 5.348 ~ 5.310(t, J = 5.7Hz, 1H), 5.145 ~ 5.110(d, J = 10.5Hz, 1H), 5.014 ~ 4.957(d, J = 17.1Hz, 1H), 4.919 ~ 4.870(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.483 ~ 4.454(d, J = 8.7Hz, 1H), 4.483 ~ 4.282(dd, J = 5.7Hz, J = 14.7Hz, 2H), 3.911(s, 3H), 3.454 ~ 3.212(m, 8H)

[0432] 3-[(6S,9aS) 2-烯丙基 -1-苄基氨基甲酰基 -6-(4-羟基苄基) -4,7-二氧代八氢吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -8-基甲基] 苯甲酸

[0433] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.976 ~ 7.954(d, J = 6.6Hz 1H), 7.665(s, 1H), 7.426 ~ 7.211(m, 6H), 7.006 ~ 6.981(d, J = 7.5Hz, 2H), 6.847 ~ 6.739(dd, J = 8.4Hz, J = 13.2Hz, 2H), 6.574 ~ 6.535(t, J = 5.7Hz, 1H), 5.616 ~ 5.504(dt, J = 4.2Hz, J = 6.3Hz, 1H), 5.209 ~ 4.859(m, 5H), 4.235 ~ 3.939(m, 4H), 3.539 ~ 3.094(m, 4H)

[0434] (6S,9aS) 2-烯丙基 -8-苯并 [b] 噻吩 -3-基甲基 -6-(4-羟基苄基) -4,7-二氧代六氢吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1-甲酸苯甲酰胺

[0435] ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 3.18-3.3(m, 5H), 3.34-3.41(m, 3H), 4.27(dd, J = 6Hz, J = 15Hz, 1H), 4.36(dd, J = 6Hz, J = 15Hz, 1H), 4.47(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.70(d, J = 17.1Hz, 1H), 4.99(d, J = 10.5Hz, 1H), 5.26-5.34(m, 2H), 5.37-5.54(m, 2H), 6.56(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.94(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.19-7.42(m, 8H), 7.82-7.89(m, 2H)

[0436] 2-{3-[(6S,9aS) 2-烯丙基 -1-苄基氨基甲酰基 -6-(4-羟基苄基) -4,7-二氧代八氢吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -8-基甲基] 苯甲酰基氨基 } 戊二酸

[0437] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.180 ~ 8.108(m, 1H), 7.812 ~ 7.227(m, 10H), 6.881 ~ 6.853(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.599 ~ 6.572(d, J = 8.4Hz, 2H), 5.873 ~ 5.737(m, 1H), 5.352 ~ 5.288(m, 1H), 5.105 ~ 5.036(m, 3H), 4.852 ~ 4.803(d, J = 13.2Hz, 1H), 4.384 ~ 4.142(m, 4H), 3.689 ~ 3.477(m, 4H), 3.283 ~ 3.028(m, 5H), 2.411 ~ 1.860(m, 4H)

[0438] (6S,9aS) 2-烯丙基 -5-(4-羟基苄基) -7-[2-(4-甲氧基苄基) -吡啶 -3-基甲基] -4,6-二氧代八氢吡啶并 [3,4-c] 哒嗪 -1-甲酸苯甲酰胺

[0439] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 8.59(dd, J = 4.8Hz 1.5Hz, 1H), 7.42 ~ 7.20(m, 9H), 6.97 ~ 6.93(m, 4H), 6.75(brs, 0H), 6.66(t, J = 5.9Hz, NH), 6.60(d, J = 8.5Hz, 2H), 5.64 ~ 5.50(m, 1H), 5.41(dd, J = 10.6Hz 3.7Hz, 1H), 5.24(t, J = 5.5Hz, 1H), 5.13(d, J = 9.8Hz, 1H), 5.01(d, J = 17.1Hz, 1H), 4.86(d, J = 15.6Hz, 1H), 4.70(d, J = 15.5Hz, 1H), 4.43 ~ 4.25(m, 2H), 3.83(s, 3H), 3.46 ~ 3.18(m, 7H), 2.92(dd, J = 11.8Hz 3.9Hz, 1H)

[0440] (6S,9aS) 8-[3-乙酰基 -1-(4-氯苯磺酰基) -1H-吡啶 -7-基甲基] -2-烯丙基 -6-(4-羟基苄基) -4,7-二氧代六氢吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1-甲酸苯甲酰胺

[0441] ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.34(s, 2H) δ 7.60(d, J = 9.7Hz, 2H) δ 7.36 ~ 7.21(m, 6H) δ 6.99(d, J = 8.2Hz, 2H) δ 6.93(d, J = 8.3Hz, 1H) δ 6.73 ~ 6.65(m, 1H) δ 5.66 ~ 5.52(m, 2H) δ 5.37(t, J = 5.6Hz, 1H) δ 5.29(s, 1H) δ 5.24 ~ 5.04(m, 3H) δ 4.81(d, J = 6.2Hz, 1H) δ 4.45 ~ 4.26(dd, J = 5.0Hz, J = 5.0Hz, 2H) δ 3.51 ~ 3.31(m, 7H) δ 3.71 ~ 3.61(m, 2H) δ 3.13 ~ 3.07(dd, J = 4.0Hz, J = 3.9Hz, 1H) δ 2.58(s, 3H)

[0442] (6S,9aS)-2-烯丙基-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-8-(2-(甲硫基)苄基)-4,7-二氧代六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

[0443] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.38 ~ 7.23(m, 6H), δ 7.15(t, J = 7.5Hz, 1H), δ 7.08(d, J = 7.5Hz, 2H), δ 7.01(d, J = 8.4Hz, 2H), δ 6.70 ~ 6.63(m, 3H), δ 6.37(s, 1H), δ 5.63 ~ 5.49(m, 1H), δ 5.35(t, J = 5.4Hz, 1H), δ 5.10(d, J = 10.2Hz, 1H), δ 4.98 ~ 4.88(m, 3H), δ 4.65(d, J = 15.0Hz, 1H), δ 4.47 ~ 4.27(m, 2H), δ 3.47 ~ 3.28(m, 8H), δ 2.45(s, 3H)

[0444] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-二苯并呋喃-4-基甲基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0445] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.87-7.95(m, 2H), 7.59(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.21-7.38(m, 9H), 7.45(t, J = 7.2Hz, 1H), 6.94(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.65(t, J = 6.0Hz, 1H), 6.54(d, J = 8.4Hz, 2H), 5.46-5.51(m, 2H), 5.34(t, J = 5.7Hz, 1H), 5.17(m, 1H), 4.75-4.97(m, 3H), 4.32-4.41(m, 2H), 3.22-3.58(m, 8H)

[0446] (2S,6S,9aS)-2-烯丙基-7-(2,3-二甲氧基苄基)-5-(4-羟基苄基)-4,6-二氧代八氢-[1,7]萘啶-1-甲酸苯甲酰胺

[0447] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.38 ~ 7.29(m, 3H), 7.19(d, J = 7.1Hz, 2H), 6.98(dd, J = 8.1Hz, 8.1Hz, 1H), 6.88 ~ 6.77(m, 4H), 6.51(d, J = 8.4Hz, 2H), 5.68 ~ 5.55(m, 1H), 5.26(t, J = 5.0Hz, 1H), 5.05(d, J = 9.7Hz, 1H), 5.00(d, J = 18.6Hz, 1H), 4.87(d, J = 14.5Hz, 1H), 4.58 ~ 4.25(m, 6H), 3.84(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.47 ~ 3.34(m, 2H), 3.26 ~ 3.20(m, 2H), 2.58 ~ 2.41(m, 2H), 2.23(t, J = 7.4Hz, 2H)

[0448] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-(2-甲磺酰基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0449] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.04(d, J = 7.8Hz, 1H), δ 7.62(t, J = 6.6Hz, 1H), δ 7.46(d, J = 7.5Hz, 1H), δ 7.38 ~ 7.17(m, 3H), δ 6.97 ~ 6.87(m, 3H), δ 6.75 ~ 6.66(m, 3H), δ 5.71 ~ 5.52(m, 2H), δ 5.36 ~ 5.29(m, 2H), δ 5.21 ~ 5.12(m, 2H), δ 4.85(d, J = 16.2Hz, 1H), δ 4.46 ~ 4.29(m, 2H), δ 3.70 ~ 3.32(m, 8H), δ 3.14(s, 3H)

[0450] (6S,9aS)-2-烯丙基-5-(4-羟基苄基)-7-[2-(4-羟基苄基)-吡啶-3-基甲基]-4,6-二氧代八氢吡啶并[3,4-c]哒嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0451] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 8.54 ~ 8.45(m, 1H), 7.47(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.34 ~ 7.18(m, 8H), 6.89(d, J = 8.2Hz, 2H), 6.66 ~ 6.63(m, 3H), 6.59(d, J = 8.3Hz, 2H), 5.60 ~ 5.47(m, 1H), 5.16 ~ 5.07(m, 4H), 4.96(d, J = 17.3Hz, 1H), 4.45(d, J = 15.7Hz, 1H), 4.40 ~ 4.21(m, 2H), 3.46 ~ 3.12(m, 7H), 2.87 ~ 2.83(m, 1H)

[0452] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-(1-甲基-1H-吡啶-3-基甲基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0453] ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3): δ 3.19(d, J = 16.8Hz, 1H), 3.27-3.40(m, 7H), 3.75(s, 3H), 4.27(dd, J = 6Hz, J = 15Hz, 1H), 4.40-4.46(m, 2H), 4.75(d, J = 17Hz, 1H), 5.02(d, J = 10.2Hz, 1H), 5.13(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.26(t, J = 5.7Hz, 1H), 5.38(dd, J = 4.5Hz, J = 9.9Hz, 1H), 5.48-5.61(m, 1H), 5.97(s, 0H), 6.57(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.67(d, J = 6Hz, NH), 6.97(d, J = 8.4Hz, 3H), 7.13(t, J = 7.5Hz, 1H), 7.29-7.39(m, 6H), 7.65(d, J = 8.4Hz, 1H)

[0454] (6S,9aS)2-烯丙基-8-[2-(4-氯苯硫基)苄基]-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0455] ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.391 ~ 7.073(m, 16H), 6.993 ~ 6.965(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.906(s, 1H), 7.446 ~ 7.245(m, 7H), 6.991 ~ 6.963(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.719 ~ 6.679(t, J = 6.0Hz, 1H), 6.652 ~ 6.624(d, J = 8.4Hz, 2H), 5.660 ~ 5.526(dt, J = 6.3Hz, J = 16.8Hz, 1H), 5.500 ~ 5.452(dd, J = 3.9Hz, J = 10.5Hz, 1H), 5.338 ~ 5.303(t, J = 5.1Hz, 1H), 5.148 ~ 5.114(d, J = 10.1Hz, 1H), 5.043 ~ 4.986(d, J = 17.1Hz, 1H), 4.835 ~ 4.824(d, J = 0.3Hz, 1H), 4.477 ~ 4.283(dd, J = 3.0Hz, J = 5.7Hz, 2H), 3.485 ~ 3.125(m, 8H)

[0456] (6S,9aS)2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代8-[1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡啶-3-基甲基]-六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0457] ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.969 ~ 7.942(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.782 ~ 7.754(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.626 ~ 7.600(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.483(s, 1H), 7.399 ~ 7.180(m, 11H), 6.978 ~ 6.950(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.691 ~ 6.650(t, J = 6.0Hz, 1H), 6.631 ~ 6.603(d, J = 8.4Hz, 2H), 5.663 ~ 5.466(m, 1H), 5.319 ~ 5.038(m, 4H), 4.882 ~ 4.825(d, J = 17.1Hz, 1H), 4.481 ~ 4.378(m, 3H), 3.460 ~ 3.247(m, 8H), 2.284(s, 3H)

[0458] (6S,9aS)2-烯丙基-8-[2-(4-氯苯磺酰基)苄基]-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0459] ^1H NMR(CDCl_3): δ 8.156 ~ 8.126(dd, J = 1.2Hz, J = 7.8Hz, 1H), 7.780 ~ 7.751(d, J = 6.9Hz, 2H), 7.622 ~ 7.223(m, 10H), 7.137 ~ 7.112(d, J = 7.5Hz, 1H), 6.994 ~ 6.966(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.731 ~ 6.691(t, J = 6.0Hz, 1H), 6.669 ~ 6.641(d, J = 8.4Hz, 2H), 5.689 ~ 5.555(dt, J = 6.6Hz, J = 10.5Hz, 1H), 5.511 ~ 5.462(dd, J = 3.9Hz, J = 10.8Hz, 1H), 5.362 ~ 5.327(t, J = 5.3Hz, 1H), 5.196 ~ 5.161(d, J = 10.5Hz, 1H), 5.134 ~ 5.107(d, J = 8.1Hz, 1H), 5.077 ~ 5.054(d, J = 6.9Hz, 1H), 4.841 ~ 4.788(d, J = 15.9Hz, 1H), 4.461 ~ 4.273(dd, J = 6.3Hz, J = 15.0Hz, 2H), 3.519 ~ 3.322(m, 8H), 4.461 ~ 4.273(dd, J = 3.6Hz, J = 11.7Hz, 1H)

[0460] 甲苯-4-磺酸2-[(6S,9aS)2-烯丙基-1-苄基氨基甲酰基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代八氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-8-基甲基]-6-甲氧基苄酯

[0461] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.86(d, J = 8.7Hz), 7.52(d, J = 7.2Hz, 2H), 7.19-7.39(m, 6H), 7.00(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.71-6.84(m, 3H), 6.64(d, J = 8.4Hz, 2H), 5.50-5.67(m, 2H), 5.36(t, J = 5.4Hz, 1H), 5.30(s, 1H), 5.07-5.17(m, 2H), 4.76-4.93(m, 2H), 4.30-4.47(m, 2H), 3.27-3.61(m, 11H)

[0462] (6S,9aS)2-烯丙基-8-(3-烯丙氧基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0463] ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3): δ 3.23(d, J = 17Hz, 1H), 3.30-3.37(m, 4H), 3.41-3.49(m, 3H), 4.27(dd, J = 6Hz, J = 15Hz, 1H), 4.38(dd, J = 6Hz, J = 1Hz, 1H), 4.49-4.56(m, 3H), 4.78(d, J = 15Hz, 1H), 4.95(d, J = 17Hz, 1H), 5.07(d, J = 10Hz, 1H), 5.19-5.27(m, 2H), 5.30(dd, J = 1.5Hz, J = 17.4Hz, 1H), 5.38(dd, J = 4.2Hz, J = 10.8Hz, 1H), 5.51-5.67(m, 1H), 5.92-6.02(m, 1H), 6.35(s, OH), 6.57(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.64(t,

J = 6.3Hz, NH), 6.81 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4Hz, 3H), 7.16-7.20 (m, 3H), 7.27-7.36 (m, 4H)

[0464] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-(3-叔丁基-2-甲氧基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0465] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.345 (s, 9H), 3.08 (dd, J = 3.9Hz, J = 12Hz, 1H), 3.22 (d, J = 17.1Hz, 1H), 3.32-3.43 (m, 6H), 3.72 (s, 3H), 4.24 (dd, J = 6Hz, J = 15Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 6Hz, J = 15Hz, 1H), 4.47 (d, J = 15Hz, 1H), 4.87 (d, J = 18Hz, 1H), 5.04-5.11 (m, 2H), 5.34 (t, J = 5.7Hz, 1H), 5.49-5.58 (m, 2H), 6.61-6.67 (m, 3H), 6.85 (s, OH), 6.90-6.93 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 3H), 7.19-7.23 (m, 4H), 7.30-7.36 (m, 2H)

[0466] (6S,9aS)-2-烯丙基-5-(4-羟基苄基)-4,6-二氧代7-(4-吡咯烷-1-基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-3'-基甲基)-八氢吡啶并[3,4-c]哒嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0467] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.22 (dd, J = 4.8Hz 1.5Hz, 1H), 7.38 ~ 7.21 (m, 6H), 7.02 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 7.6Hz 4.9Hz, 1H), 6.77 ~ 6.63 (m, 3H), 5.68 ~ 5.54 (m, 1H), 5.42 (dd, J = 11.4Hz 3.9Hz, 1H), 5.36 (t, J = 5.2Hz, 1H), 5.15 (d, J = 10.3Hz, 1H), 5.07 (d, J = 17.0Hz, 1H), 4.78 (d, J = 15.4Hz, 1H), 4.48 (d, J = 15.4Hz, 1H), 4.43 ~ 4.26 (m, 2H), 3.50 ~ 3.24 (m, 9H), 3.02 ~ 2.68 (m, 7H), 2.36 ~ 1.70 (m, 8H)

[0468] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-(3-甲氧基-2-乙烯基氧基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0469] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.23-7.39 (m, 5H), 6.97-7.07 (m, 4H), 6.61-6.88 (m, 7H), 6.00-6.09 (m, 1H), 5.55-5.60 (m, 1H), 5.48 (dd, J = 4.2Hz, 10.8Hz, 1H), 4.92-5.33 (m, 7H), 4.29-4.59 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.23-3.47 (m, 10H)

[0470] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代8-(3-苯氧基苄基)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0471] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 3.18-3.44 (m, 8H), 4.29 (dd, J = 5.6Hz, J = 15.1Hz, 1H), 4.38-4.45 (m, 2H), 4.72 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.98 (d, J = 17Hz, 1H), 5.03 (d, J = 10.4Hz, 1H), 5.26 (t, J = 5.8Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 3.9Hz, J = 10.7Hz, 1H), 5.55-5.64 (m, 1H), 6.32 (s, OH), 6.57 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.60 (t, J = 6Hz, NH), 6.87-6.99 (m, 7H), 7.07 (t, J = 7.4Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.27-7.37 (m, 7H)

[0472] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-[2-(苄基甲基氨基)苄基]-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0473] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.35 ~ 6.00 (m, 18H) δ 6.70 ~ 6.63 (m, 3H) δ 5.59 ~ 5.40 (m, 2H) δ 5.38 (t, J = 5.7Hz, 1H) δ 5.02 (d, J = 10.3Hz, 1H) δ 4.98 ~ 4.81 (dd, J = 5.7Hz, J = 5.5Hz, 2H) δ 4.44 ~ 4.28 (dd, J = 4.9Hz, J = 4.9Hz, 1H) δ 3.97 (s, 2H) δ 3.46 ~ 3.25 (m, 7H) δ 3.19 ~ 3.14 (dd, J = 4.1Hz, J = 4.2Hz, 1H) δ 2.54 (s, 3H)

[0474] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-[3-(3-甲基-丁-2-烯酰基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡啶-7-基甲基]-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0475] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.41 (d, J = 9.3Hz, 2H), δ 7.53 (d, J = 8.4Hz, 2H), δ 7.35 ~ 7.20 (m, 8H), δ 7.01 (d, J = 8.4Hz, 2H), δ 6.93 (d, J = 7.8Hz, 1H), δ 6.75 (t,

$J = 6.0\text{Hz}$, 1H), $\delta 6.66(\text{d}, J = 8.4\text{Hz}, 2\text{H})$, $\delta 5.69 \sim 5.56(\text{m}, 2\text{H})$, $\delta 5.40(\text{t}, J = 5.7\text{Hz}, 1\text{H})$, $\delta 5.21 \sim 4.90(\text{m}, 4\text{H})$, $\delta 4.46 \sim 4.16(\text{m}, 2\text{H})$, $\delta 3.51 \sim 3.30(\text{m}, 6\text{H})$, $\delta 3.10(\text{dd}, J = 3.9\text{Hz}, J = 11.7\text{Hz}, 1\text{H})$, $\delta 2.35(\text{s}, 3\text{H})$, $2.27(\text{s}, 3\text{H})$

[0476] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-[3-(3-甲基丁-2-烯酰基)-1H-吡啶-7-基甲基]-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0477] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) $\delta 8.49(\text{d}, J = 7.8\text{Hz}, 1\text{H})$, $\delta 7.90(\text{d}, J = 3.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $\delta 7.40 \sim 7.17(\text{m}, 6\text{H})$, $\delta 7.06(\text{d}, J = 4.5\text{Hz}, 1\text{H})$, $\delta 6.90(\text{d}, J = 8.4\text{Hz}, 2\text{H})$, $\delta 6.81(\text{t}, J = 6.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $\delta 6.63 \sim 6.55(\text{m}, 3\text{H})$, $\delta 5.65 \sim 5.54(\text{m}, 1\text{H})$, $\delta 5.30 \sim 5.14(\text{m}, 3\text{H})$, $\delta 3.44 \sim 3.20(\text{m}, 8\text{H})$, $\delta 2.24(\text{s}, 3\text{H})$, $\delta 1.90(\text{s}, 3\text{H})$

[0478] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-[3-(3-乙氧基丁酰基)-1H-吡啶-7-基甲基]-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0479] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) $\delta 8.40(\text{d}, J = 8.1\text{Hz}, 1\text{H})$, $\delta 7.85(\text{dd}, J = 3.0\text{Hz}, J = 21.9\text{Hz}, 1\text{H})$, $\delta 7.37 \sim 7.15(\text{m}, 5\text{H})$, $\delta 7.04(\text{d}, J = 7.2\text{Hz}, 1\text{H})$, $\delta 6.82(\text{t}, J = 8.1\text{Hz}, 2\text{H})$, $\delta 6.71 \sim 6.68(\text{m}, 1\text{H})$, $\delta 6.51 \sim 6.47(\text{m}, 2\text{H})$, $\delta 5.66 \sim 5.47(\text{m}, 1\text{H})$, $\delta 4.57 \sim 4.30(\text{m}, 3\text{H})$, $\delta 3.61 \sim 3.11(\text{m}, 8\text{H})$, $\delta 2.84 \sim 2.71(\text{m}, 1\text{H})$, $\delta 1.57(\text{s}, 3\text{H})$, $\delta 1.14 \sim 1.09(\text{m}, 3\text{H})$

[0480] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-[5-甲氧基-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡啶-3-基甲基]-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0481] ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) : $\delta 2.28(\text{s}, 3\text{H})$, $3.24\text{--}3.38(\text{m}, 8\text{H})$, $3.80(\text{s}, 3\text{H})$, $4.38\text{--}4.47(\text{m}, 3\text{H})$, $4.88(\text{d}, J = 17.2\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.94(\text{d}, J = 14.9\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.10(\text{d}, J = 11\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.25\text{--}5.32(\text{m}, 1\text{H})$, $6.01(\text{s}, 0\text{H})$, $6.59(\text{d}, J = 8.5\text{Hz}, 2\text{H})$, $6.66(\text{t}, J = 6.1\text{Hz}, \text{NH})$, $6.92\text{--}6.96(\text{m}, 3\text{H})$, $7.11(\text{d}, J = 2.4\text{Hz}, 1\text{H})$, $7.17(\text{d}, J = 8.2\text{Hz}, 2\text{H})$, $7.32\text{--}7.42(\text{m}, 6\text{H})$, $7.72(\text{d}, J = 8.4\text{Hz}, 2\text{H})$, $7.82(\text{d}, J = 9\text{Hz}, 1\text{H})$

[0482] 十二烷-1-磺酸 2-[(6S,9aS)-2-烯丙基-1-苄基氨基甲酰基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代八氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-8-基甲基]苄酯

[0483] ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) : $\delta 0.84(\text{t}, J = 6.9\text{Hz}, 3\text{H})$, $1.23(\text{brs}, 15\text{H})$, $1.39\text{--}1.46(\text{m}, 2\text{H})$, $1.93(\text{q}, J = 7.7\text{Hz}, 2\text{H})$, $3.12(\text{dd}, J = 4.1\text{Hz}, J = 11.8\text{Hz}, 1\text{H})$, $3.21(\text{d}, J = 17.1\text{Hz}, 1\text{H})$, $3.26\text{--}3.45(\text{m}, 9\text{H})$, $4.25\text{--}4.30(\text{m}, 2\text{H})$, $4.38(\text{dd}, J = 6\text{Hz}, J = 14.9\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.77(\text{d}, J = 7.2\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.01(\text{d}, J = 10.4\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.22\text{--}5.27(\text{m}, 2\text{H})$, $6.58(\text{d}, J = 8.3\text{Hz}, 2\text{H})$, $6.66(\text{t}, J = 6\text{Hz}, \text{NH})$, $6.93(\text{d}, J = 8.3\text{Hz}, 2\text{H})$, $7.19\text{--}7.38(\text{m}, 9\text{H})$

[0484] (6S,9aS)-2-烯丙基-5-(4-羟基苄基)-4,6-二氧代 7-(2-哌嗪-1-基吡啶-3-基甲基)-八氢吡啶并[3,4-c]哒嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0485] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : $\delta 9.11 \sim 8.71(\text{brs}, 1\text{H})$, $7.29 \sim 6.87(\text{m}, 9\text{H})$, $6.89(\text{d}, J = 7.6\text{Hz}, 2\text{H})$, $6.67 \sim 6.61(\text{m}, 3\text{H})$, $5.54 \sim 5.44(\text{brs}, 2\text{H})$, $5.23 \sim 5.20(\text{m}, 1\text{H})$, $5.17 \sim 5.13(\text{m}, 1\text{H})$, $5.03(\text{d}, J = 10.1\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.86(\text{d}, J = 16.5\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.71(\text{d}, J = 14.1\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.55(\text{d}, J = 14.4\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.32 \sim 4.16(\text{m}, 2\text{H})$, $3.50 \sim 2.98(\text{m}, 16\text{H})$

[0486] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-(3,5-二叔丁基-2-甲氧基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0487] ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) $\delta 7.38 \sim 7.31(\text{q}, J = 6.1\text{Hz}, 3\text{H})$ $\delta 7.28 \sim 7.22(\text{m}, 4\text{H})$

δ 7.04 ~ 7.00 (m, 3H) δ 6.89 (s, 1H) δ 6.67 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H) δ 6.62 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H) δ 5.71 ~ 5.66 (dd, $J = 4.2\text{Hz}$, $J = 4.1\text{Hz}$, 1H) δ 5.58 ~ 5.47 (m, 1H) δ 5.29 (d, $J = 14.2\text{Hz}$, 1H) δ 5.05 (d, $J = 10.3\text{Hz}$, 1H) δ 4.83 (d, $J = 17.1\text{Hz}$, 1H) δ 3.73 (s, 3H) δ 3.39 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 2H) δ 3.33 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 2H) δ 3.25 ~ 3.11 (m, 2H) δ 1.37 (s, 9H) δ 1.26 (s, 9H)

[0488] (6S, 9aS) 2-烯丙基-8-[3-氯-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡啶-7-基甲基]-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0489] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.65 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.32\text{Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J = 7.63\text{Hz}$, 1H), 7.35 ~ 7.15 (m, 7H), 7.03 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 6.98 (d, $J = 7.52\text{Hz}$, 1H), 6.68 (m, 3H), 5.60 (m, 2H), 5.37 (m, 2H), 5.10 (m, 2H), 4.95 (d, $J = 16.3\text{Hz}$, 1H), 4.34 (ddd, $J = 32.9, 14.9, 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.40 (m, 7H), 3.07 (dd, $J = 11.8, 3.97\text{Hz}$, 1H), 2.32 (s, 3H)

[0490] (6S, 9aS) 2-烯丙基-8-(2-烯丙氧基-3-叔丁基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0491] ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.38 ~ 7.22 (m, 7H) δ 7.07 ~ 6.94 (m, 4H) δ 6.75 (s, 1H) δ 6.69 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H) δ 6.64 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H) δ 6.08 ~ 5.99 (m, 1H) δ 5.61 ~ 5.48 (m, 1H) δ 5.42 ~ 5.35 (m, 1H) δ 5.27 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H) δ 5.10 ~ 4.90 (m, 2H) δ 4.53 (d, $J = 15.1\text{Hz}$, 1H) δ 4.46 ~ 4.33 (m, 2H) 4.29 ~ 4.23 (m, 2H) δ 3.43 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H) δ 3.38 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 2H) δ 3.33 (d, $J = 15.7\text{Hz}$, 2H) δ 1.37 (s, 9H)

[0492] (6S, 9aS) 2-烯丙基-8-(3-氯-1H-吡啶-7-基甲基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0493] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 9.99 (s, NH), 7.61 (d, $J = 7.96\text{Hz}$, 1H), 7.37 ~ 7.2 (m, 6H), 7.05 (d, $J = 7.77\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J = 6.92\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J = 8.39\text{Hz}$, 2H), 6.65 (t, $J = 6.14\text{Hz}$, NH), 6.54 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.37 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 5.24 (m, 2H), 5.14 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 4.95 (d, $J = 17.0\text{Hz}$, 1H), 4.35 (m, 3H), 3.30 (m, 7H)

[0494] (6S, 9aS) 2-烯丙基-8-(3,5-二叔丁基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0495] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.40 ~ 7.20 (m, 6H), 7.07 (d, $J = 1.70\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.68 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, NH), 6.62 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 2H), 6.20 (brs, 0H), 5.64 ~ 5.55 (m, 1H), 5.37 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H), 5.15 ~ 5.02 (m, 2H), 4.85 (d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H), 4.40 (ddd, $J = 32.2, 14.8, 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.15 (d, $J = 14.4\text{Hz}$, 1H), 3.50 ~ 3.20 (m, 8H), 1.30 (s, 18H)

[0496] (6S, 9aS) 2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-[3-甲氧基-2-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0497] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.22-7.43 (m, 6H), 7.11 (t, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 6.63-6.97 (m, 8H), 5.59-5.68 (m, 1H), 5.04-5.22 (m, 5H), 4.25-4.40 (m, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.25-3.63 (m, 14H), 1.80-1.88 (m, 4H), 1.43-1.64 (m, 2H)

[0498] (6S, 9aS) 2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基甲基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0499] ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 3.24 (d, $J = 17\text{Hz}$, 1H), 3.33-3.45 (m, 7H), 3.84 (s, 3H), 4.33 (dd, $J = 6\text{Hz}$, $J = 14.9\text{Hz}$, 1H), 4.87 (dd, $J = 6\text{Hz}$, $J = 14.9\text{Hz}$, 1H), 4.55 (d, $J =$

14.6Hz, 1H), 4.83(d, J = 17.1Hz, 1H), 4.95(d, J = 14.6Hz, 1H), 5.06(d, J = 10.4Hz, 1H), 5.26-5.31(m, 2H), 5.52-5.57(m, 1H), 6.54(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.69(t, J = 5.4Hz, NH), 6.84(dd, J = 2.4Hz, J = 8.4Hz, 1H), 6.93(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.01(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.19-7.24(m, 3H), 7.29-7.38(m, 3H), 8.24(s, 1H)

[0500] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-[3-(吗啉-4-羰基)苄基]-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苄甲酰胺

[0501] ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.426 ~ 7.226(m, 9H), 7.135(s, 1H), 6.946 ~ 6.918(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.629 ~ 6.601(m, 3H), 5.707 ~ 5.574(dt, J = 6.0Hz, J = 10.2Hz, 1H), 5.287 ~ 5.254(t, J = 5.1, 1H), 5.196 ~ 5.082(m, 2H), 4.919 ~ 4.869(d, J = 15.0Hz, 1H), 4.424 ~ 4.255(m, 3H), 3.522 ~ 3.154(m, 8H), 1.669(s, 3H), 1.257(s, 3H)

[0502] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-(3-环戊基氨基甲酰基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苄甲酰胺

[0503] ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.724 ~ 7.700(d, J = 7.2Hz, 1H), 7.409 ~ 7.208(m, 8H), 6.891 ~ 6.863(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.367 ~ 6.554(m, 3H), 5.700 ~ 5.566(dt, J = 6.6Hz, J = 10.5Hz, 1H), 5.265 ~ 4.964(m, 4H), 3.568 ~ 3.304(m, 7H), 2.090 ~ 1.257(m, 9H)

[0504] 辛烷-1-磺酸 2-[(6S,9aS)-2-烯丙基-1-苄基氨基甲酰基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代八氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-8-基甲基]-6-甲氧基苄酯

[0505] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.19-7.39(m, 5H), 6.93-7.00(m, 3H), 6.62-6.80(m, 4H), 5.56-5.66(m, 1H), 5.46(dd, J = 3.9Hz, 11.1Hz, 1H), 5.33(t, J = 5.4Hz, 1H), 5.04-5.15(m, 2H), 4.80(q, J = 15.0Hz, 2H), 4.27-4.47(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.23-3.59(m, 10H), 1.95-2.04(m, 2H), 1.17-1.69(m, 16H), 0.83-0.90(m, 4H)

[0506] CWP232017

[0507] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-(2-环丙基甲氧基-3-甲氧基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苄甲酰胺

[0508] ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.21(dd, J = 4.8Hz, J = 10.1Hz, 2H), 0.50(dd, J = 5.5Hz, J = 12.4Hz, 2H), 1.14-1.27(m, 1H), 3.30-3.51(m, 8H), 3.73-3.79(m, 2H), 3.82(s, 3H), 4.29(dd, J = 6Hz, J = 14Hz, 1H), 4.37(dd, J = 6Hz, J = 14Hz, 1H), 4.56(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.97-5.03(m, 2H), 5.09(d, J = 10.3Hz, 1H), 5.30(t, J = 5.4Hz, 1H), 5.45(dd, J = 4Hz, J = 10.7Hz, 1H), 5.56-5.63(m, 1H), 6.61(d, J = 8.3Hz, 2H), 6.68(t, J = 5.9Hz, NH), 6.76(d, J = 7.6Hz, 1H), 6.83(d, J = 7.3Hz, 1H), 6.96-7.04(m, 3H), 7.22-7.37(m, 5H)

[0509] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-(2-环戊氧基-3-甲氧基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苄甲酰胺

[0510] ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.65-1.75(m, 8H), 3.12(dd, J = 4.1Hz, J = 12Hz, 1H), 3.19(d, J = 17.1Hz, 1H), 3.30-3.47(m, 6H), 3.79(s, 3H), 4.24(dd, J = 5.8Hz, J = 14.9Hz, 1H), 4.31(dd, J = 5.8Hz, J = 14.9Hz, 1H), 4.51(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.75-4.83(m, 2H), 4.93(d, J = 17.4Hz, 1H), 5.05(d, J = 10.3Hz, 1H), 5.27(t, J = 5.8Hz, 1H), 5.42(dd, J = 3.8Hz, J = 10.8Hz, 1H), 5.51-5.59(m, 1H), 6.57(d, J = 8.3Hz, 2H), 6.68(d, J = 7.6Hz, 1H), 6.78(d, J = 8.3Hz, 1H), 6.93-7.00(m, 3H), 7.27-7.34(m, 5H)

[0511] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-[2-(3-氟苯氧基)-3-甲氧基苄基]-6-(4-羟基苄基)-4,

7- 二氧代六氢吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1- 甲酸苯甲酰胺

[0512] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 3.11 (dd, $J = 4\text{Hz}$, $J = 11.7\text{Hz}$, 1H), 3.19-3.25 (m, 3H), 3.27-3.38 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 4.25 (dd, $J = 5.9\text{Hz}$, $J = 14.9\text{Hz}$, 1H), 4.35-4.42 (m, 2H), 4.71 (d, $J = 14.7\text{Hz}$, 1H), 4.96-5.13 (m, 3H), 5.31 (dd, $J = 4\text{Hz}$, $J = 10.7\text{Hz}$, 1H), 5.51-5.60 (m, 1H), 6.38 (dt, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.54-6.66 (m, 5H), 6.84-6.94 (m, 4H), 7.10-7.20 (m, 3H), 7.28-7.35 (m, 3H)

[0513] (6S,9aS) 2- 烯丙基 -6-(4- 羟基苄基) -8-[2-(茚满 -2- 基氧基) -3- 甲氧基苄基] -4,7- 二氧代六氢吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1- 甲酸苯甲酰胺

[0514] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.17 ~ 7.35 (m, 7H), 7.15 ~ 7.05 (m, 2H), 7.0 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 6.90 ~ 6.80 (m, 3H), 6.75 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.65 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, NH), 6.54 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 5.57 (m, 1H), 5.32 ~ 3.25 (m, 2H), 5.16 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 5.12 (d, $J = 10.3\text{Hz}$, 1H), 5.03 (d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H), 4.49 ~ 4.25 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.44 (s, 1H), 3.35 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.30 ~ 3.15 (m, 4H), 3.05 (t, $J = 3.8\text{Hz}$, 4H), 2.94 (dd, $J = 12.0$, 4.0Hz, 1H)

[0515] (6S,9aS) 2- 烯丙基 -8-(3- 环己基氨基甲酰基苄基) -6-(4- 羟基苄基) -4,7- 二氧代六氢吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1- 甲酸苯甲酰胺

[0516] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.741 ~ 7.717 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.444 ~ 7.222 (m, 15H), 6.871 ~ 6.843 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.646 ~ 6.572 (m, 3H), 5.692 ~ 5.602 (m, 2H), 5.234 ~ 4.895 (m, 4H), 3.406 ~ 3.273 (m, 3H), 3.3.571 ~ 3.305 (m, 7H), 2.047 ~ 1.1.251 (m, 11H)

[0517] (6S,9aS) 2- 烯丙基 -6-(4- 羟基苄基) -4,7- 二氧代 8-{3-[(四氢呋喃 -2- 基甲基) - 氨基甲酰基] 苄基} - 六氢吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1- 甲酸苯甲酰胺

[0518] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.966 ~ 7.902 (m, 1H), 7.483 ~ 7.200 (m, 8H), 6.824 ~ 6.796 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.667 ~ 6.611 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.534 ~ 6.508 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 5.763 ~ 5.681 (m, 1H), 5.503 ~ 5.326 (m, 1H), 5.261 ~ 5.167 (m, 3H), 4.963 ~ 4.825 (m, 1H), 4.516 ~ 4.203 (m, 2H), 3.942 ~ 3.465 (m, 8H), 2.187 ~ 1.406 (m, 7H)

[0519] (6S,9aS) 2- 烯丙基 -8-(3- 氨基苯并 [d] 异噻唑 -7- 基甲基) -6-(4- 羟基苄基) -4,7- 二氧代六氢吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1- 甲酸苯甲酰胺

[0520] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 3.23-3.37 (m, 5H), 3.50-3.54 (m, 3H), 3.74 (t, $J = 11.2\text{Hz}$, 1H), 4.29 (s, NH), 4.77 (d, $J = 15.3\text{Hz}$, 2H), 4.93 (d, $J = 15.3\text{Hz}$, 1H), 5.02 (d, $J = 17.3\text{Hz}$, 1H), 5.05 (d, $J = 10.3\text{Hz}$, 1H), 5.21 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.41 (dd, $J = 3.9\text{Hz}$, $J = 10.7\text{Hz}$, 1H), 5.72-5.77 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 6.91 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.20-7.25 (m, 4H), 7.30-7.34 (m, 3H), 7.69 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H)

[0521] (6S,9aS) 2- 烯丙基 -6-(4- 羟基苄基) -8-(2- 硝基苄基) -4,7- 二氧代六氢吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1- 甲酸苯甲酰胺

[0522] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.03 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), δ 7.61 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), δ 7.45 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), δ 7.37 ~ 7.21 (m, 5H), δ 7.01 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), δ 6.99 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), δ 6.78 ~ 6.68 (m, 3H), δ 5.65 ~ 5.50 (m, 2H), δ 5.37 ~ 5.13 (m, 4H), δ 4.74 (d, $J = 17.1\text{Hz}$, 1H), δ 4.44 ~ 4.29 (m, 2H), δ 3.65 ~ 3.23 (m, 8H)

[0523] (6S,9aS) 2- 烯丙基 -8-(3- 氰基 -2- 氟苄基) -6-(4- 羟基苄基) -4,7- 二氧代六氢

吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1- 甲酸苯甲酰胺

[0524] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.59 ~ 7.48(m, 3H), δ 7.32(m, 6H), δ 6.93(d, J = 8.4Hz, 2H), δ 6.75(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 6.63(d, J = 8.4Hz, 2H), δ 5.70 ~ 5.61(m, 1H), δ 5.44(dd, J = 3.9Hz, J = 10.8Hz, 1H), δ 5.29 ~ 5.11(m, 3H), δ 4.73 ~ 4.62(m, 2H), δ 4.45 ~ 4.36(m, 2H), δ 3.69 ~ 3.30(m, 8H)

[0525] (6S,9aS) 2-烯丙基 -8-(2-氨基苄基) -6-(4-羟基苄基) -4,7-二氧代六氢吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1- 甲酸苯甲酰胺

[0526] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.85 ~ 7.59(m, 6H), δ 7.08(t, J = 5.8Hz, 1H), δ 6.93 ~ 6.82(m, 4H), δ 6.67 ~ 6.59(m, 4H), δ 5.63 ~ 5.50(m, 1H), δ 5.36(dd, J = 4.3Hz, J = 10.5Hz, 1H), δ 5.21(t, J = 5.7Hz, 1H), δ 5.08(d, J = 10.3Hz, 1H), δ 4.92 ~ 4.86(m, 2H), δ 4.39 ~ 4.22(m, 2H), δ 4.16 ~ 4.04(m, 1H), δ 3.41 ~ 3.18(m, 8H)

[0527] (6S,9aS) 2-烯丙基 -6-(4-羟基苄基) -4,7-二氧代 8-(4-氧代 -2-苯基 -4H-色烯 -8-基甲基) -六氢吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1- 甲酸苯甲酰胺

[0528] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.14 ~ 8.10(m, 1H), δ 7.87(d, J = 6.2Hz, 2H), δ 7.53 ~ 7.47(m, 3H), δ 7.40 ~ 7.20(m, 8H), δ 6.98(d, J = 8.3Hz, 2H), δ 6.78(s, 1H), δ 6.72 ~ 6.68(m, 3H), δ 5.59 ~ 5.50(m, 1H), δ 5.38(dd, J = 3.8Hz, J = 10.7Hz, 2H), δ 5.13 ~ 4.97(m, 4H), δ 4.41 ~ 4.29(m, 2H), δ 3.60 ~ 3.32(m, 8H)

[0529] (6S,9aS) 2-烯丙基 -6-(4-羟基苄基) -4,7-二氧代 8-(4-氧代 -4H-色烯 -8-基甲基) -六氢吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1- 甲酸苯甲酰胺

[0530] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.16(d, J = 7.3Hz, 1H), δ 8.03(d, J = 6.0Hz, 1H), δ 7.69(d, J = 7.4Hz, 1H), δ 7.43 ~ 7.22(m, 8H), δ 5.70 ~ 5.61(m, 1H), δ 5.20 ~ 5.10(m, 3H), δ 5.03(dd, J = 4.3Hz, J = 10.1Hz, 1H), δ 4.90(d, J = 14.6Hz, 1H), δ 4.75 ~ 4.68(m, 4H), δ 4.37 ~ 4.30(m, 3H), δ 3.68 ~ 3.16(m, 8H)

[0531] (6S,9aS) 2-烯丙基 -6-(4-羟基苄基) -4,7-二氧代 8-(2-苯基吡啶 -3-基甲基) -六氢吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1- 甲酸苯甲酰胺

[0532] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.49(d, J = 3.4Hz, 1H), δ 7.09 ~ 7.35(m, 12H), δ 6.83(d, J = 8.3Hz, 1H), δ 6.54(t, J = 5.9Hz, 1H), δ 6.49(d, J = 8.4Hz, 2H), δ 6.05(s, 1H), δ 5.36 ~ 5.54(m, 1H), δ 5.23(dd, J = 10.6Hz, J = 3.9Hz, 2H), δ 5.08(t, J = 5.3Hz, 1H), δ 5.01(d, J = 10.4Hz, 1H), δ 4.89(d, J = 14.1Hz, 1H), δ 4.70(d, J = 15.5Hz, 1H), δ 4.55(d, J = 15.5Hz, 1H), δ 4.28(dd, J = 14.8Hz, J = 6.4Hz, 1H), δ 4.17(dd, J = 14.8Hz, J = 6.4Hz, 1H), δ 3.05 ~ 3.33(m, 6H), δ 2.77(dd, J = 11.8Hz, J = 3.9Hz, 1H).

[0533] (6S,9aS) 2-烯丙基 -6-(4-羟基苄基) -4,7-二氧代 8-(1-吡啶 -2-基 -1H-吡啶 -7-基甲基) -六氢吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1- 甲酸苯甲酰胺

[0534] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.54(m, 1H), 7.87(td, J = 1.8Hz, 7.8Hz, 1H), 7.64(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.14-7.36(m, 10H), 6.92-6.98(m, 3H), 6.58-6.69(m, 5H), 5.39-5.49(m, 2H), 4.91-5.10(m, 4H), 4.69(d, J = 16.8Hz, 1H), 4.22-4.42(m, 4H), 3.10-3.48(m, 8H), 2.88(dd, J = 4.2Hz, 12.0Hz, 1H)

[0535] (6S,9aS) 2-烯丙基 -8-(1,1-二氧代 1H-116-苯并 [b] 噻吩 -3-基甲基) -6-(4-羟基苄基) -4,7-二氧代六氢吡嗪并 [2,1-c] [1,2,4] 三嗪 -1- 甲酸苯甲酰胺

[0536] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.74(d, J = 9.0Hz, 1H), δ 7.65 ~ 7.52(m, 3H), δ 7.41 ~ 7.26(m, 4H), δ 6.98(d, J = 9.0Hz, 2H), δ 6.78 ~ 6.68(m, 3H), δ 6.41(s, 1H), δ 5.66 ~ 5.60(m, 1H), δ 5.32 ~ 5.11(m, 4H), δ 4.68(d, J = 6.0Hz, 2H), δ 4.48 ~ 4.37(m, 2H), δ 3.59 ~ 3.30(m, 8H)

[0537] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-(6-溴吡啶-2-基甲基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0538] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.52(t, J = 9.0Hz, 1H), δ 7.40 ~ 7.34(m, 4H), δ 7.25(d, J = 6.0Hz, 1H), δ 7.15(d, J = 6.0Hz, 1H), δ 6.99(d, J = 6.0Hz, 2H), δ 6.74(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 6.63(d, J = 9.0Hz, 2H), δ 5.71 ~ 5.55(m, 2H), δ 5.32(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 4.58(d, J = 15.0Hz, 1H), δ 4.45 ~ 4.33(m, 2H), δ 3.88(t, J = 9.0Hz, 1H), δ 3.63 ~ 3.31(m, 7H)

[0539] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代-8-(6-苄基吡啶-2-基甲基)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0540] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.98(d, J = 6.0Hz, 1H), δ 7.78 ~ 7.65(m, 2H), δ 7.47 ~ 7.38(m, 5H), δ 7.33 ~ 7.16(m, 2H), δ 7.17(d, J = 6.0Hz, 1H), δ 7.00(d, J = 9.0Hz, 2H), δ 6.72(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 6.62(d, J = 6.0Hz, 2H), δ 5.64 ~ 5.58(m, 2H), δ 5.39(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 4.45 ~ 4.37(m, 2H), δ 3.91(t, J = 12.0Hz, 1H), δ 3.57 ~ 3.28(m, 7H)

[0541] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-[6-(2-甲氧基苄基)-吡啶-2-基甲基]-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0542] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.80 ~ 7.66(m, 3H), δ 7.39 ~ 7.32(m, 3H), δ 7.30 ~ 7.24(m, 2H), δ 7.13(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 7.06 ~ 6.97(m, 4H), δ 6.72(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 6.62(d, J = 6.0Hz, 2H), δ 5.66 ~ 5.57(m, 2H), δ 5.38(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 5.09 ~ 4.91(m, 3H), δ 4.60(d, J = 15.0Hz, 1H), δ 4.42 ~ 4.38(m, 2H), δ 3.91(t, J = 12.0Hz, 1H), δ 3.85(s, 3H), δ 3.50 ~ 3.26(m, 7H)

[0543] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-[6-(4-甲磺酰基苄基)-吡啶-2-基甲基]-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0544] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.18(d, J = 8.4Hz, 2H), 8.01(d, J = 9.3Hz, 2H), 7.71-7.83(m, 2H), 7.24-7.40(m, 5H), 6.89(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.74(t, J = 6.0Hz, 1H), 6.49(d, J = 8.4Hz, 2H), 5.59-5.68(m, 1H), 5.51(dd, J = 4.2Hz, 10.8Hz, 1H), 5.29-5.36(m, 1H), 5.13(d, J = 10.2Hz, 1H), 5.02(d, J = 17.1Hz, 1H), 4.85(d, J = 15.3Hz, 1H), 4.66(d, J = 13.5Hz, 1H), 4.30-4.49(m, 2H), 3.84(t, J = 11.2Hz, 1H), 3.31-3.68(m, 7H), 3.07(s, 3H)

[0545] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-[6-(4-氟苄基)-吡啶-2-基甲基]-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0546] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.98 ~ 7.94(m, 2H), δ 7.73(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 7.61(d, J = 9.0Hz, 1H), δ 7.24(m, 4H), δ 7.16 ~ 7.09(m, 3H), δ 6.98(d, J = 9.0Hz, 2H), δ 6.72(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 6.60(d, J = 9.0Hz, 2H), δ 6.62(s, 13H), δ 5.65 ~ 5.56(m, 2H), δ 5.37(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 5.09(d, J = 12.0Hz, 1H), δ 4.92(t, J = 15.0Hz, 2H), δ 4.63(d, J = 15.0Hz, 1H), δ 4.49 ~ 4.31(m, 2H), δ 3.86(t, J = 9.0Hz, 1H), δ 3.59 ~ 3.27(m, 7H)

[0547] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-[6-(4-甲氧基苯基)-吡啶-2-基甲基]-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0548] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.93(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), δ 7.71(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 7.60(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), δ 7.40 ~ 7.25(m, 4H), δ 7.10(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 6.99(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 4H), δ 6.72(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 6.62(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), δ 5.64 ~ 5.59(m, 2H), δ 5.40(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 5.10 ~ 4.90(m, 3H), δ 4.57(d, $J = 15.0\text{Hz}$, 1H), δ 4.45 ~ 4.37(m, 2H), δ 3.90(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), δ 3.84(s, 3H), δ 3.57 ~ 3.27(m, 7H)

[0549] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-[6-(4-甲硫基苯基)-吡啶-2-基甲基]-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0550] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.92(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), δ 7.75 ~ 7.61(m, 2H), δ 7.40 ~ 7.25(m, 5H), δ 7.13(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), δ 7.00(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), δ 6.73(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 6.60(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), δ 6.44(s, 1H), δ 5.64 ~ 5.59(m, 2H), δ 5.40(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 5.09(d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), δ 4.99 ~ 4.90(m, 2H), δ 4.59(d, $J = 15.0\text{Hz}$, 1H), δ 4.45 ~ 4.39(m, 2H), δ 3.90(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), δ 3.58 ~ 3.28(m, 7H), δ 2.52(s, 3H)

[0551] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-(1-苯磺酰基-3-苯基-1H-吡啶-7-基甲基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0552] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.67(s, 1H), 7.54(m, 3H), 7.45 ~ 7.35(m, 5H), 7.35 ~ 7.20(m, 7H), 7.13(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 6.96(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 6.63(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 5.57(m, 1H), 5.32 ~ 3.25(m, dd, $J = 10.5, 5.7\text{Hz}$, 1H), 5.50(m, 1H), 5.36(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 5.31(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 5.05(d, $J = 10.3\text{Hz}$, 1H), 4.99(d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 4.94(d, $J = 3.1\text{Hz}$, 1H), 4.26(ddd, $J = 26.5, 15.0, 5.9\text{Hz}$, 2H), 3.50 ~ 3.20(m, 6H), 3.05(dd, $J = 11.7, 4.0\text{Hz}$, 1H)

[0553] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-[6-(3-氰基苯基)吡啶-2-基甲基]-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0554] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.28 ~ 8.22(m, 1H), δ 7.81(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), δ 7.69 ~ 7.66(m, 2H), δ 7.57(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), δ 7.40 ~ 7.31(m, 3H), δ 7.27 ~ 7.25(m, 2H), δ 6.97(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), δ 6.73(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 6.59(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), δ 5.70 ~ 5.53(m, 2H), δ 5.36(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 5.16 ~ 4.99(m, 2H), δ 4.77(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), δ 4.51 ~ 4.32(m, 2H), δ 3.85(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), δ 3.64 ~ 3.31(m, 7H)

[0555] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-(3-溴苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0556] ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.42 ~ 7.32(m, 4H) δ 7.30 ~ 7.14(m, 5H) δ 6.99 ~ 6.63(m, 4H) δ 6.34(s, 1H) δ 5.63 ~ 5.57(m, 1H) δ 5.39 ~ 5.32(m, 2H) δ 5.16(d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H) δ 4.91(dd, $J = 18.3\text{Hz}$, $J = 15.4\text{Hz}$, 2H) δ 4.41 ~ 4.36(m, 4H) δ 3.46(d, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H) δ 3.41(d, $J = 4.5\text{Hz}$, 2H) δ 3.35(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H)

[0557] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代-8-(3-苯基-1H-吡啶-7-基甲基)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0558] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 10.09(s, 1H), 7.87(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.60(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 7.40 ~ 7.20(m, 8H), 7.03(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.94(d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 6.89(d,

$J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 6.53(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 6.43(brs, 0H), 5.51(m, 1H), 5.42 ~ 5.27(m, 2H), 5.21(m, 1H), 5.09(d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 4.90(d, $J = 17.0\text{Hz}$, 1H), 4.42 ~ 4.20(m, 3H), 3.40 ~ 3.30(m, 5H), 3.16(d, $J = 17.0\text{Hz}$, 1H),

[0559] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-(6-环丙基吡啶-2-基甲基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0560] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.49(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), δ 7.39 ~ 7.24(m, 3H), δ 7.03 ~ 6.92(m, 4H), δ 6.85(s, 1H), δ 6.73(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 6.63(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), δ 5.70 ~ 5.53(m, 2H), δ 5.32(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 5.20 ~ 5.10(m, 2H), δ 4.83(d, $J = 15.0\text{Hz}$, 1H), δ 4.48 ~ 4.32(m, 3H), δ 3.77(t, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), δ 3.55 ~ 3.29(m, 1H), δ 2.01 ~ 1.19(m, 1H), δ 0.95 ~ 0.93(m, 4H)

[0561] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-[2,3'-联吡啶-6-基甲基]-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0562] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 9.13(s, 1H), δ 8.56(d, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H), δ 8.27(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 7.76(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 7.64(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), δ 7.39 ~ 7.19(m, 6H), δ 6.92(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), δ 6.66(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 6.58(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), δ 5.60 ~ 5.55(m, 2H), δ 5.44(dd, $J = 3.0\text{Hz}$, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), δ 5.31(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 5.19(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), δ 5.09(d, $J = 15.0\text{Hz}$, 1H), δ 4.99(dd, $J = 15.0\text{Hz}$, $J = 27.0\text{Hz}$, 2H), δ 4.45 ~ 4.25(m, 2H), δ 3.76(t, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), δ 3.58 ~ 3.26(m, 7H)

[0563] CWP232066

[0564] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-[2-(2-甲氧基苄基)-吡啶-3-基甲基]-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0565] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.61(d, $J = 4.7\text{Hz}$, 1H), δ 7.22 ~ 7.58(m, 9H), δ 6.92 ~ 7.07(m, 4H), δ 6.92 ~ 6.95(m, 3H), δ 5.05 ~ 5.65(m, 1H), δ 5.41(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), δ 5.19 ~ 5.29(m, 1H), δ 5.12(t, $J = 11.0\text{Hz}$, 1H), δ 4.81 ~ 5.07(m, 2H), δ 4.62(q, $J = 15.2\text{Hz}$, 1H), δ 4.27 ~ 4.45(m, 2H), δ 3.73(d, $J = 13.7\text{Hz}$, 3H), δ 3.03 ~ 3.48(m, 7H), δ 2.89 ~ 2.93(m, 1H)

[0566] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-(2-环丙基吡啶-3-基甲基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0567] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.41(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), δ 7.25 ~ 7.41(m, 7H), δ 7.00 ~ 7.06(m, 3H), δ 6.65 ~ 6.71(m, 3H), δ 6.29(s, 1H), δ 5.49 ~ 5.64(m, 1H), δ 5.48(dd, $J = 10.5\text{Hz}$, $J = 3.9\text{Hz}$, 1H), δ 5.35(t, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), δ 5.06 ~ 5.20(m, 2H), δ 4.92(d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H), δ 4.45(d, $J = 15.0\text{Hz}$, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), δ 4.35(dd, $J = 15.0\text{Hz}$, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), δ 3.30 ~ 3.51(m, 7H), δ 3.18(dd, $J = 11.7\text{Hz}$, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), δ 2.02 ~ 2.18(m, 1H), δ 1.14 ~ 1.23(m, 1H), δ 0.93 ~ 1.02(m, 3H).

[0568] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-[6-(4-羟基苄基)-吡啶-2-基甲基]-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0569] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.82(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), δ 7.66(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), δ 7.51(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), δ 7.38 ~ 7.22(m, 4H), δ 7.05(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 6.99(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 4H), δ 6.84(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), δ 6.73(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 6.63(d, $J = 9.0\text{Hz}$,

2H), δ 5.67 ~ 5.51 (m, 2H), δ 5.44 (t, J = 6.0Hz, 1H), δ 5.06 (d, J = 9.0Hz, 1H), δ 4.41 ~ 4.36 (m, 2H), δ 3.85 (t, J = 12.0Hz, 1H), δ 3.53 ~ 3.25 (m, 7H)

[0570] (6S,9aS) 2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-[6-(3-甲氧基苯基)-吡啶-2-基甲基]-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0571] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.75 ~ 7.53 (m, 5H), δ 7.37 ~ 7.22 (m, 6H), δ 7.15 (d, J = 9.0Hz, 1H), δ 7.01 (d, J = 6.0Hz, 2H), δ 6.93 (d, J = 9.0Hz, 1H), δ 6.73 (t, J = 6.0Hz, 1H), δ 6.64 (d, J = 9.0Hz, 2H), δ 5.70 ~ 5.56 (m, 2H), δ 5.39 (t, J = 6.0Hz, 1H), δ 5.07 ~ 4.89 (m, 3H), δ 4.57 (d, J = 15.0Hz, 1H), δ 4.41 ~ 4.37 (m, 2H), δ 3.93 ~ 3.84 (m, 4H), δ 3.53 ~ 3.26 (m, 7H)

[0572] (6S,9aS) 2-烯丙基-8-(3-氰基-1H-吡啶-7-基甲基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0573] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 10.75 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.36 ~ 7.04 (m, 6H), 6.83 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.73 (t, J = 6.0Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.4Hz, 2H), 5.59 (m, 1H), 5.42 (t, J = 6.5Hz, 1H), 5.24 (t, J = 5.7Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 5.10 (d, J = 17.1Hz, 1H), 4.50 ~ 4.27 (m, 3H), 3.42 ~ 3.20 (m, 8H)

[0574] (6S,9aS) 2-烯丙基-8-(1-苯磺酰基-3-氰基-1H-吡啶-7-基甲基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0575] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.5Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.35 ~ 7.15 (m, 7H), 6.96 (d, J = 8.3Hz, 2H), 6.92 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.45 (dd, J = 10.39, 3.5Hz, 1H), 5.32 (t, J = 5.4Hz, 1H), 5.21 ~ 5.00 (m, 3H), 4.75 (d, J = 16.2Hz, 1H), 4.30 (ddd, J = 36.6, 15.2, 6.4Hz, 2H), 3.50 ~ 3.25 (m, 7H), 3.0 (dd, J = 12.2, 3.6Hz, 1H)

[0576] (6S,9aS) 2-烯丙基-8-[2,3'-]联吡啶-3-基甲基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0577] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.65 (d, J = 2.0Hz, 1H), δ 8.54 ~ 8.59 (m, 2H), δ 7.75 (d, J = 7.9Hz, 1H), δ 7.12 ~ 7.39 (m, 8H), δ 6.88 (d, J = 8.4Hz, 2H), δ 6.55 ~ 6.60 (m, 3H), δ 5.46 ~ 5.56 (m, 1H), δ 5.31 (dd, J = 10.7Hz, J = 3.9Hz, 1H), δ 5.17 (t, J = 5.2Hz, 1H), δ 5.07 (d, J = 10.3Hz, 1H), δ 4.96 (d, J = 17.2Hz, 1H), δ 4.83 (d, J = 15.8Hz, 1H), δ 4.45 (d, J = 15.7Hz, 1H), δ 4.31 (dd, J = 14.9Hz, J = 6.0Hz, 1H), δ 4.21 (dd, J = 14.9Hz, J = 6.0Hz, 1H), δ 3.17 ~ 3.41 (m, 7H), δ 2.88 (dd, J = 11.5Hz, J = 3.9Hz, 1H). MS ESI 618.2 (M+H)

[0578] (6S,9aS) 2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代 8-(3-吡啶-3-基苄基)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0579] ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.88 (s, 1H) δ 8.63 (d, J = 5.3Hz, 1H) δ 7.93 (d, J = 6.3Hz, 1H) δ 7.48 (d, J = 5.7Hz, 1H) δ 7.46 ~ 7.39 (m, 4H) δ 7.36 ~ 7.26 (m, 5H) δ 7.22 ~ 6.94 (m, 4H) δ 6.65 (s, 1H) δ 6.55 (d, J = 11.2Hz, 1H) δ 5.65 ~ 5.55 (m, 2H) δ 5.26 (s, 1H) δ 4.50 ~ 4.14 (dd, J = 7.1Hz, J = 5.9Hz, 2H) δ 4.82 (d, J = 10.6Hz, 1H) δ 4.01 (d, J = 15.2Hz, 1H) δ 3.58 ~ 3.47 (m, 2H) δ 3.42 ~ 3.35 (m, 2H) δ 3.31 ~ 3.17 (m, 2H)

[0580] (6S,9aS) 2-烯丙基-8-[2-(3-氰基苄基)-吡啶-3-基甲基]-6-(4-羟基苄

基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0581] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.62(d, J = 4.2Hz, 1H), δ 7.79s, 1H), δ 7.70(d, J = 8.0Hz, 3H), δ 7.55(t, J = 7.7Hz, 1H), δ 7.45(d, J = 7.8Hz, 1H), δ 7.21 ~ 7.38(m, 5H), δ 6.95(d, J = 8.3Hz, 1H), δ 6.60 ~ 6.69(m, 3H), δ 6.09(s, 1H), δ 5.56 ~ 5.66(m, 1H), δ 5.33(dd, J = 10.5Hz, J = 3.6Hz, 1H), δ 5.24(t, J = 5.2Hz, 1H), δ 5.16(d, J = 10.3Hz, 1H), δ 5.05(d, J = 17.1Hz, 1H), δ 4.85(d, J = 15.7Hz, 1H), δ 4.50(d, J = 15.7Hz, 1H), δ 4.40(dd, J = 14.9Hz, J = 5.9Hz, 1H), δ 4.29(dd, J = 14.9Hz, J = 5.9Hz, 1H), δ 3.25 ~ 3.49(m, 6H), δ 2.94(dd, J = 11.6Hz, J = 3.9Hz, 1H). MS ESI642.2(M+H)

[0582] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-[2-(3-甲氧基苯基)-吡啶-3-基甲基]-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0583] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.60(d, J = 2.7Hz, 1H), δ 7.46(d, J = 18.9Hz, 1H), δ 7.20 ~ 7.37(m, 7H), δ 6.94 ~ 7.03(m, 5H), δ 6.59 ~ 6.63(m, 2H), δ 6.55 ~ 6.60(m, 3H), δ 6.24(t, J = 6.5Hz, 1H), δ 5.63 ~ 5.77(m, 3H), δ 5.15 ~ 5.23(m, 2H), δ 4.80(dd, J = 15.5Hz, J = 5.5Hz, 1H), δ 4.29 ~ 4.67(m, 4H), δ 3.83(d, J = 4.3Hz, 3H), δ 3.16 ~ 3.42(m, 6H), δ 2.79(dd, J = 11.5Hz, J = 3.9Hz, 1H).

[0584] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代-8-(3-吡啶-4-基苄基)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0585] ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.69(d, J = 6Hz, 2H) δ 7.57(d, J = 6Hz, 2H) δ 7.52 ~ 7.33(m, 4H) δ 7.31 ~ 7.29(m, 5H) δ 7.26 ~ 6.96(m, 4H) δ 6.72(s, 1H) δ 6.57(d, J = 8.2Hz, 1H) δ 5.58 ~ 5.56(m, 2H) δ 5.38(d, J = 7.1Hz, 1H) δ 5.17 ~ 5.01(dd, J = 11.8Hz, J = 17.1Hz, 2H) δ 4.75 ~ 4.31(m, 4H) δ 3.50(d, J = 5.3Hz, 2H) δ 3.46 ~ 3.41(m, 2H) δ 3.35(d, J = 9.2Hz, 2H)

[0586] (6S,9aS)-2-烯丙基-8-[6-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-吡啶-2-基甲基]-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0587] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.60(t, J = 9.0Hz, 1H), δ 7.41 ~ 7.25(m, 5H), δ 7.08(d, J = 9.0Hz, 1H), δ 7.02(d, J = 9.0Hz, 2H), δ 6.73(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 6.66(d, J = 9.0Hz, 2H), δ 5.65 ~ 5.53(m, 2H), δ 5.32(t, J = 6.0Hz, 1H), δ 5.25 ~ 5.20(m, 2H), δ 4.42 ~ 4.37(m, 2H), δ 3.80(t, J = 12.0Hz, 1H), δ δ 3.60 ~ 3.29(m, 7H), δ 1.33(s, 9H)

[0588] (6S,9aS)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代-8-(1-丙基-1H-吡啶-3-基甲基)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0589] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.66(d, J = 7.5Hz, 1H), 6.97-7.39(m, 9H), 6.59-6.69(m, 3H), 5.79(s, 1H), 5.52(m, 1H), 5.18-5.30(m, 3H), 5.01(d, J = 10.8Hz, 1H), 4.75(d, J = 17.4Hz, 1H), 4.31-4.43(m, 3H), 4.04(t, J = 6.3Hz, 2H), 3.20-3.41(m, 8H), 1.85(q, J = 7.5Hz, 2H), 0.93(t, J = 7.2Hz, 3H)

[0590] 乙酸-2-{3-[(6S,9aS)-2-烯丙基-1-苄基氨基甲酰基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代八氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-8-基甲基]-吡啶-1-基}乙酯

[0591] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.66(d, J = 7.8Hz, 1H) 6.96-7.36(m, 9H), 6.58-6.68(m, 3H), 6.73(s, 1H), 5.50-5.56(m, 1H), 5.24-5.34(m, 2H), 5.06(m, 2H), 4.81(d, J = 17.1Hz, 1H), 4.56(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.28-4.45(m, 6H), 3.22-3.44(m, 8H), 2.00(s, 3H)

[0592] (6S,9aS)2-烯丙基-5-(4-羟基苄基)-4,6-二氧化-7-(2-苯基嘧啶-4-基甲基)-八氢吡啶并[3,4-c]哒嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0593] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 8.75(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 8.42 ~ 8.39(m, 2H), 7.47 ~ 7.45(m, 3H), 7.39 ~ 7.25(m, 5H), 7.04(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 6.98(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.73(t, $J = 4.0\text{Hz}$, NH), 6.62(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.52 ~ 6.46(brs, 0H), 5.69 ~ 5.56(m, 2H), 5.40(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 5.12(d, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H), 5.00(d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H), 4.88(d, $J = 16.1\text{Hz}$, 1H), 4.58(d, $J = 16.1\text{Hz}$, 1H), 4.60 ~ 4.33(m, 2H), 3.92(t, $J = 11.3\text{Hz}$, 1H), 3.60 ~ 3.33(m, 7H)

[0594] (6S,9aS)2-烯丙基-7-(2-氨基嘧啶-4-基甲基)-5-(4-羟基苄基)-4,6-二氧化-八氢吡啶并[3,4-c]哒嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0595] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 8.18(d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.40 ~ 7.23(m, 5H), 6.83(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 6.73(t, $J = 6.0\text{Hz}$, NH), 6.59(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.46(d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 5.75 ~ 5.62(m, 1H), 5.56 ~ 5.46(brs, NH2), 5.36(dd, $J = 8.1\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 5.23 ~ 5.17(m, 3H), 5.01(d, $J = 16.3\text{Hz}$, 1H), 4.49 ~ 4.25(m, 2H), 3.91(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 3.70 ~ 3.37(m, 7H), 3.29(dd, $J = 13.8\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H)

[0596] (6S,9aS)2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧化-8-(3-噻吩-3-基苄基)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0597] ^1H -NMR(300MHz, TFA-d) δ 7.53 ~ 7.47(m, 3H) δ 7.32 ~ 7.27(m, 4H) δ 7.10 ~ 7.02(m, 5H) δ 6.97 ~ 6.94(m, 4H) δ 6.65 ~ 6.62(m, 3H) δ 5.52 ~ 5.51(m, 2H) δ 5.24 ~ 5.21(m, 1H) δ 5.07(d, $J = 10.3\text{Hz}$, 2H) δ 4.60(d, $J = 15.1\text{Hz}$, 2H) δ 3.72(d, $J = 18.2\text{Hz}$, 2H) δ 3.58 ~ 3.54(m, 2H) δ 3.49(s, 2H)

[0598] (6S,9aS)2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧化-8-(3-吡啶-2-基苄基)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0599] ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.68(d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H) δ 7.91(d, $J = 11.2\text{Hz}$, 2H) δ 7.75(d, $J = 11.2\text{Hz}$, 2H) δ 7.46(t, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H) δ 7.29 ~ 7.22(m, 5H) δ 7.38 ~ 7.33(m, 2H) δ 7.00 ~ 6.97(m, 2H) δ 6.68(t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H) δ 6.62 ~ 6.59(m, 3H) δ 5.57 ~ 5.53(m, 1H) δ 5.00 ~ 4.96(dd, $J = 4.3\text{Hz}$, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H) δ 4.41 ~ 4.33(dd, $J = 6.2\text{Hz}$, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H) δ 3.45 ~ 3.37(m, 6H)

[0600] (6S,9aS)2-烯丙基-8-(3'-氰基-联苯-3-基甲基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧化-六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0601] ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3): δ 3.23-3.29(m, 4H), 3.31-3.44(m, 4H), 4.24(dd, $J = 5.9\text{Hz}$, $J = 14.9\text{Hz}$, 1H), 4.35(dd, $J = 5.9\text{Hz}$, $J = 14.9\text{Hz}$, 1H), 4.49(d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.77(d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.91(d, $J = 17\text{Hz}$, 1H), 5.05(d, $J = 10.3\text{Hz}$, 1H), 5.28(t, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 5.38-5.41(m, 1H), 5.52-5.58(m, 1H), 6.53(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 6.66(t, $J = 6\text{Hz}$, NH), 6.90(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.18-7.24(m, 4H), 7.29(dd, $J = 7.9\text{Hz}$, $J = 15.4\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.43(m, 3H), 7.47-7.52(m, 1H), 7.57(d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.74(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.80(s, 1H)

[0602] (6S,9aS)2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-(3'-甲氧基联苯基-3-基甲基)-4,7-二氧化-六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0603] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.51 ~ 7.40 (m, 4H) δ 7.37 ~ 7.30 (m, 5H) δ 7.24 ~ 7.22 (m, 4H) δ 7.19 ~ 6.88 (m, 4H) δ 6.65 (s, 1H) δ 6.56 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H) δ 5.658 ~ 5.556 (m, 2H) δ 5.63 ~ 5.54 (m, 1H) δ 5.323 ~ 5.306 (m, 2H) δ 4.97 ~ 4.81 (dd, $J = 17.1\text{Hz}$, $J = 15.7\text{Hz}$, 2H) δ 4.40 ~ 4.30 (m, 2H) δ 3.85 (s, 3H) δ 3.43 (d, $J = 10.3\text{Hz}$, 2H) δ 3.39 ~ 3.35 (m, 2H) δ 3.31 ~ 3.25 (m, 2H)

[0604] (6S, 9aS) 2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-(2'-甲氧基联苯基-3-基甲基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0605] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.47 ~ 7.37 (m, 4H) δ 7.35 ~ 7.29 (m, 5H) δ 7.28 ~ 7.15 (m, 4H) δ 7.05 ~ 6.96 (m, 4H) δ 6.69 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H) δ 6.59 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H) δ 5.55 ~ 5.46 (m, 2H) δ 5.10 ~ 5.04 (m, 2H) δ 4.40 ~ 4.34 (m, 2H) δ 4.31 ~ 4.27 (m, 2H) δ 3.77 (s, 3H) δ 3.41 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H) δ 3.35 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H) δ 3.30 ~ 3.24 (dd, $J = 5.4\text{Hz}$, $J = 4.7\text{Hz}$, 2H)

[0606] (6S, 9aS) 8-(3-乙酰基苄基)-2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0607] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.60 (s, 3H), 3.24-3.52 (m, 9H), 4.31 (dd, $J = 6.0$, 14.7Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 6.0$, 14.7Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 14.7\text{Hz}$, 1H), 4.80 (d, $J = 14.7\text{Hz}$, 1H), 5.03 (d, $J = 17.4\text{Hz}$, 1H), 5.14 (d, $J = 10.8\text{Hz}$, 1H), 5.33 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.43 (dd, $J = 4.2$, 10.8Hz, 1H), 5.55-5.66 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.70 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.22-7.32 (m, 5H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88 (ddd, $J = 1.5$, 11.5Hz, 1H)

[0608] (6S, 9aS) 2-烯丙基-8-[3-(6-氟吡啶-3-基)苄基]-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

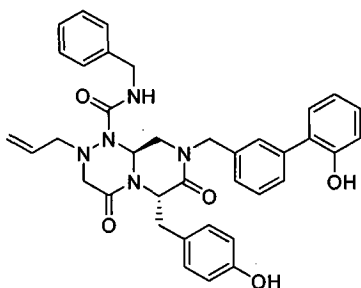
[0609] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H) δ 8.02 ~ 7.96 (m, 1H) δ 7.44 ~ 7.35 (m, 4H) δ 7.31 ~ 7.16 (m, 9H) δ 7.04 ~ 7.01 (m, 1H) δ 6.60 (s, 1H) δ 6.55 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H) δ 5.29 ~ 5.25 (m, 2H) δ 5.67 ~ 5.58 (m, 1H) δ 5.15 ~ 5.03 (m, 4H) δ 4.42 ~ 4.25 (m, 2H) δ 3.45 (s, 2H) δ 3.37 ~ 3.31 (dd, $J = 6.1\text{Hz}$, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H) δ 3.26 ~ 3.21 (dd, $J = 4.2\text{Hz}$, $J = 3.8\text{Hz}$, 2H)

[0610] (6S, 9aS) 2-烯丙基-8-[1-苯磺酰基-2-(2-氟苄基)-3-甲基-1H-吡啶-7-基甲基]-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0611] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.42-7.47 (m, 1H), 6.97-7.36 (m, 17H), 6.66-6.71 (m, 4H), 4.94-5.63 (m, 7H), 4.25-4.43 (m, 2H), 3.28-3.48 (m, 7H), 2.38 (s, 1H)

[0612] 2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-(2'-羟基联苯-3-基甲基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0613]



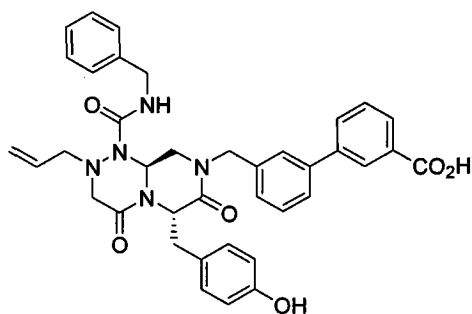
[0614] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.849 ~ 7.819(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.629(s, 1H), 7.376 ~ 7.209(m, 5H), 7.003 ~ 6.975(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.712 ~ 6.670(t, J = 6.0Hz, 1H), 6.682 ~ 6.654(d, J = 8.4Hz, 2H), 5.698 ~ 5.589(td, J = 17.0Hz, J = 10.3Hz, 1H), 5.438 ~ 5.389(dd, J = 10.6Hz, J = 4.0Hz, 1H), 5.364 ~ 5.078(t, J = 5.5Hz, 1H), 5.112 ~ 5.078(d, J = 10.4Hz, 1H), 4.987 ~ 4.927(d, J = 18.0Hz, 1H), 4.919 ~ 4.869(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.682 ~ 4.633(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.497(s, 3H), 4.438 ~ 4.270(qd, J = 15.0Hz, J = 6.1Hz, 2H), 3.479 ~ 3.261(m, 7H)

[0615] 2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-(3-甲基-3H-苯并三唑-5-基甲基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0616] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.806 ~ 7.765(t, J = 6.2Hz, 1H), δ 7.462 ~ 7.433(d, J = 8.5Hz, 2H), δ 7.351 ~ 7.289(m, 3H), δ 7.234 ~ 7.165(t, J = 6.4Hz, 3H), δ 7.144 ~ 7.119(d, J = 7.5Hz, 1H), δ 7.045 ~ 7.020(d, J = 7.6Hz, 1H), δ 6.941 ~ 6.915(d, J = 7.9Hz, 1H), δ 6.873 ~ 6.830(t, J = 6.6Hz, 2H), δ 6.558 ~ 6.531(d, J = 8.3Hz, 2H), δ 5.848 ~ 5.747(m, 1H), δ 5.419 ~ 5.271(dd, J = 3.9Hz, J = 3.8Hz, 1H), δ 5.064 ~ 5.014(d, J = 9.2Hz, 2H), δ 4.795 ~ 4.746(d, J = 14.8Hz, 1H), δ 4.381 ~ 4.331(d, J = 14.9Hz, 1H), δ 4.290 ~ 4.127(dd, J = 6.6Hz, J = 6.6Hz, 2H), δ 3.651 ~ 3.438(m, 4H), δ 3.292(s, 8H), δ 3.126 ~ 3.108(d, J = 5.4Hz, 2H)

[0617] 3'-[2-烯丙基-1-苄基氨基甲酰基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代八氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-8-基甲基]联苯-3-甲酸

[0618]

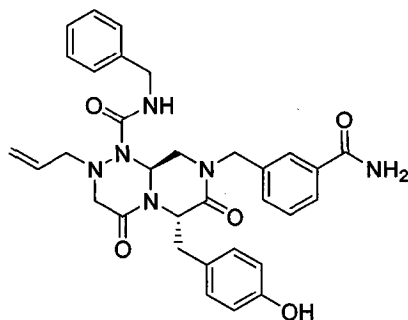


[0619] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 8.006 ~ 7.978237(s, 1H), δ 8.076 ~ 8.055(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.394 ~ 7.221(m, 7H), 3.6951 ~ 6.923Hz, 1H), δ 7.788 ~ 7.644(d, J = 8.5Hz, 2H), 6.758 ~ 6.718z, 1H), δ 7.750(s, 2H), δ 7.431 ~ 7.383(t, J = 6.7.2Hz, 12H), δ 7.311 ~ 7.232(m, 6.609H), δ 7.201 ~ 6.581161(t, J = 6.1Hz, 3H), δ 6.946 ~ 6.919(d, J = 8.5Hz, 2H), 5.689 ~ 5.555(td, J = 16.70Hz, J = 6.4Hz, 1H), 5.386 ~ 5.294(m, 2H), 5.152 ~ 5.118(d, J = 10.2Hz, 1H), 5.042 ~ 4.988(d, J = 16.2H δ 6.690 ~ 6.656(t, J

= 5.1Hz, 1H), 4.802 (s, 3H δ 5.594 ~ 5.569 (d, J = 7.8Hz, 2H), 4.445 ~ 4.266, 5.564 (m, 1H), δ 5.325 ~ 5.232 (m, 62H), 3.531 ~ δ 5.118 ~ 5.083 (d, J = 10.4Hz, 1H), δ 5.021 ~ 4.964 (d, J = 17.1Hz, 1H), δ 4.815 ~ 4.520 (dd, J = 15.5Hz, J = 15.5Hz, 2H), δ 4.356 ~ 4.341 (d, J = 4.7Hz, 2H), δ 3.315500 ~ 3.243 (m, 8H)

[0620] 2-烯丙基-8-(3-氨基甲酰基苄基)-6-(4-羟基苄基)-8-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基甲基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0621]

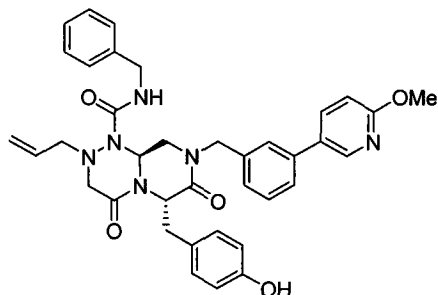


[0622] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.736 (s, 1H), 7.529 ~ 7.500 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.404 ~ 7.211 (m, 6H), 7.011 ~ 6.983 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.748 ~ 6.720 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.675 ~ 6.635 (t, J = 6.0Hz, 1H), 5.680 ~ 5.547 (td, J = 16.6Hz, J = 6.2Hz, 1H), 5.680 ~ 5.547 (m, 2H), 5.337 ~ 4.961 (m, 5H), 4.607 ~ 4.558 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.428 ~ 4.245 (m, 2H), 4.295 (s, 3H), 3.514 ~ 3.223 (m, 9H)

[0623] ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.506 (s, 1H), δ 7.821 ~ 7.796 (d, J = 7.6Hz, 1H), δ 7.604 (s, 1H), δ 7.469 ~ 7.379 (m, 3H), δ 7.346 ~ 7.320 (m, 2H), δ 7.234 ~ 7.210 (d, J = 6.9Hz, 2H), δ 7.010 (s, 1H), δ 6.916 ~ 6.888 (d, J = 8.5Hz, 3H), δ 6.766 ~ 6.737 (d, J = 8.5Hz, 2H), δ 6.570 ~ 6.530 (t, J = 6.0Hz, 1H), 5.810 ~ 5.755 (d, J = 16.6Hz, 1H), δ 5.715 ~ 5.581 (m, 1H), δ 5.213 ~ 5.163 (m, 3H), δ 4.873 ~ 4.832 (dd, J = 6.5Hz, J = 6.5Hz, 1H), δ 3.892 ~ 3.837 (d, J = 16.6Hz, 1H), δ 3.633 ~ 3.576 (d, J = 17.2Hz, 2H), δ 3.504 ~ 3.283 (m, 6H)

[0624] 2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)苄基]-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0625]

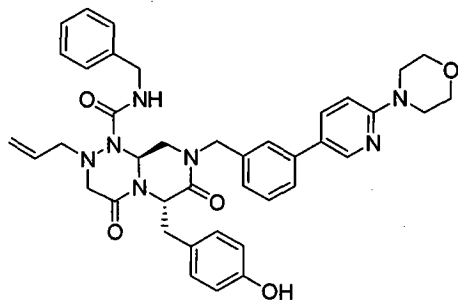


[0626] ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.427 ~ 8.419 (d, J = 2.2Hz, 1H), δ 8.846 ~ 8.809 (dd, J = 2.5Hz, J = 2.5Hz, 2H), δ 7.438 ~ 7.368 (m, 4H), δ 7.321 ~ 7.218 (m, 7H), δ 7.166 ~ 7.145 (d, J = 6.4Hz, 1H), δ 6.989 ~ 6.961 (d, J = 8.4Hz, 2H), δ 6.891 ~ 6.862 (d, J = 8.6Hz, 1H), δ 6.682 ~ 6.654 (d, J = 8.4Hz, 2H), δ 6.585 ~ 6.546 (t, J = 5.7Hz, 1H),

δ 5.682 ~ 5.591 (dd, $J = 10.3\text{Hz}$, $J = 10.3\text{Hz}$, 1H), δ 5.423 ~ 5.371 (d, $J = 15.4\text{Hz}$, 1H), δ 5.277 ~ 5.247 (t, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), δ 5.171 ~ 5.133 (d, $J = 11.4\text{Hz}$, 2H), δ 4.883 ~ 4.835 (dd, $J = 3.9\text{Hz}$, $J = 3.9\text{Hz}$, 1H), δ 4.504 ~ 4.432 (dd, $J = 6.8\text{Hz}$, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), δ 4.218 ~ 4.105 (m, 2H), δ 4.045 (s, 3H) δ 3.573 ~ 3.516 (dd, $J = 3.1\text{Hz}$, $J = 3.1\text{Hz}$, 1H), δ 3.492 ~ 3.464 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H) δ 3.420 ~ 3.309 (m, 3H) δ 3.223 ~ 3.172 (dd, $J = 3.8\text{Hz}$, $J = 3.8\text{Hz}$, 1H)

[0627] 2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-[3-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)苄基]-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

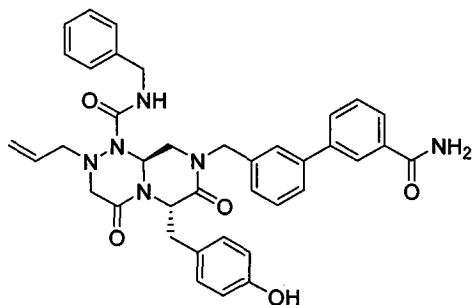
[0628]



[0629] ^1H NMR(CDCl_3): δ 8.30 (s, 1H), δ 7.390 ~ 7.314 (m, 3H), δ 7.250 ~ 7.213 (m, 11H), δ 7.129 (s, 2H), δ 7.078 ~ 7.059 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 3H), δ 6.933 ~ 6.905 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 3H), δ 6.741 ~ 6.711 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), δ 6.620 ~ 6.592 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 3H), δ 6.516 ~ 6.476 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 5.581 (m, 1H), δ 5.492 ~ 5.442 (d, $J = 15.5\text{Hz}$, 2H), δ 5.520 ~ 5.186 (m, 1H), δ 5.126 ~ 5.039 (t, $J = 16.9\text{Hz}$, 3H), δ 4.745 ~ 4.698 (dd, $J = 3.5\text{Hz}$, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), δ 4.461 ~ 4.390 (dd, $J = 6.6\text{Hz}$, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), δ 4.159 ~ 4.092 (dd, $J = 5.4\text{Hz}$, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), δ 4.002 ~ 3.950 (d, $J = 15.5\text{Hz}$, 1H) δ 3.840 ~ 3.808 (m, 3H), δ 3.546 ~ 3.489 (m, 7H) δ 3.460 ~ 3.418 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 6H) δ 3.365 ~ 3.134 (m, 10H)

[0630] 2-烯丙基-8-(3'-氨基甲酰基联苯-3-基甲基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0631]

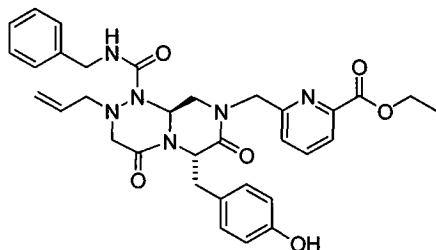


[0632] ^1H NMR(CDCl_3): δ 8.043 ~ 8.018 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), δ 7.802 (s, 1H), δ 7.737 ~ 7.711 (d, $J = 78\text{Hz}$, 1H), δ 7.621 ~ 7.536 (m, 2H), δ 7.492 ~ 7.345 (m, 4H), δ 7.260 (s, 7H), δ 7.142 ~ 7.118 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), δ 7.075 (s, 1H), δ 6.921 ~ 6.893 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), δ 6.651 ~ 6.611 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 6.450 ~ 6.422 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), δ 6.257 (s, 1H), δ 5.819 ~ 5.765 (d, $J = 16.1\text{Hz}$, 2H), δ 5.697 ~ 5.638 (m, 1H), δ 5.251 ~ 5.201 (m, 3H), δ 5.050 (s, 1H), δ 4.398 ~ 4.170 (dd' dd, $J = 6.6\text{Hz}$, $J = 6.6\text{Hz}$, $J = 5.9\text{Hz}$, $J =$

5.9Hz, 2H), δ 3.929 ~ 3.875 (d, J = 16.1Hz, 1H), δ 3.647 ~ 3.381 (m, 8H)

[0633] 6-[2-烯丙基-1-苄基氨基甲酰基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代八氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-8-基甲基]吡啶-2-甲酸乙酯

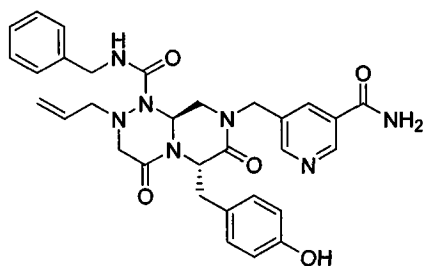
[0634]



[0635] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 8.030 ~ 8.005 (d, J = 7.1Hz, 1H), δ 7.842 ~ 7.791 (t, J = 7.7Hz, 1H), δ 7.393 ~ 7.237 (m, 8H), δ 7.013 ~ 6.986 (d, J = 8.4Hz, 2H), δ 6.744 ~ 6.705 (t, J = 5.9Hz, 1H), δ 6.652 ~ 6.624 (d, J = 8.4Hz, 2H), δ 6.096 (s, 1H), δ 5.705 ~ 5.539 (m, 2H), δ 5.350 ~ 5.312 (t, J = 5.6Hz, 1H), δ 5.209 ~ 5.152 (m, 2H), δ 4.890 ~ 4.720 (dd, J = 15.4Hz, J = 15.4Hz, 2H), δ 4.472 ~ 4.307 (m, 4H), δ 3.900 ~ 3.825 (t, J = 11.4Hz, 1H), δ 3.617 ~ 3.300 (m, 7H), δ 2.171 (s, 2H), δ 1.424 ~ 1.377 (t, J = 3.3Hz, 3H)

[0636] 2-烯丙基-8-(5-氨基甲酰基吡啶-3-基甲基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

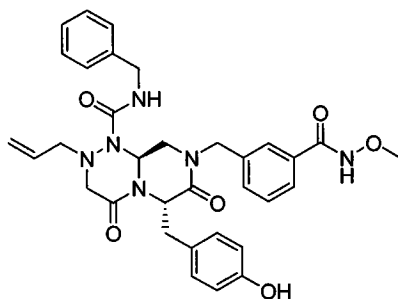
[0637]



[0638] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 8.977 (s, 1H), δ 8.634 (s, 1H), δ 7.623 (s, 1H), δ 7.419 ~ 7.304 (m, 4H), δ 7.262 (s, 2H), δ 7.216 ~ 7.193 (d, J = 7.0Hz, 2H), δ 6.884 ~ 6.856 (d, J = 8.4Hz, 2H), δ 6.695 ~ 6.667 (d, J = 8.4Hz, 2H), δ 6.619 ~ 6.578 (t, J = 6.0Hz, 1H), δ 6.406 (s, 1H), δ 5.775 ~ 5.720 (d, J = 16.4Hz, 1H), δ 5.709 ~ 5.596 (m, 1H), δ 5.240 ~ 5.185 (m, 3H), δ 4.808 ~ 4.764 (dd, J = 6.8Hz, J = 6.8Hz, 1H), δ 4.421 ~ 4.155 (dd' dd, J = 5.8Hz, J = 5.8Hz, J = 5.8Hz, J = 5.8Hz, 2H), δ 3.899 ~ 3.845 (d, J = 16.3Hz, 1H), δ 3.504 ~ 3.283 (m, 7H), δ 3.232 ~ 3.183 (dd, J = 3.0Hz, J = 3.0Hz, 1H),

[0639] 2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-(3-甲氧基氨基甲酰基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

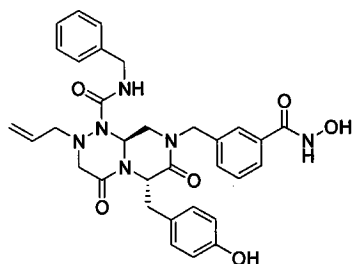
[0640]



[0641] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 8.845 ~ 8.819(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), δ 7.504 ~ 7.208(m, 5H), δ 7.261 ~ 7.233(m, 4H), δ 6.925 ~ 6.897(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 3H), δ 6.777 ~ 6.749(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), δ 6.636 ~ 6.595(t, $J = 6.1\text{Hz}$, 1H), δ 5.849 ~ 5.794(d, $J = 16.6\text{Hz}$, 1H), δ 5.697 ~ 5.584(m, 1H), δ 5.226(s, 1H), δ 5.190 ~ 5.172(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), δ 4.647 ~ 4.603(dd, $J = 2.7\text{Hz}$, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), δ 4.507 ~ 4.124(dd' dd, $J = 6.9\text{Hz}$, $J = 6.9\text{Hz}$, $J = 6.9\text{Hz}$, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), δ 3.789(s, 3H), δ 3.680 ~ 3.243(dd' dd, $J = 2.9\text{Hz}$, $J = 2.9\text{Hz}$, $J = 2.9\text{Hz}$, $J = 2.9\text{Hz}$, 2H), δ 3.547(s, 1H), δ 3.503 ~ 3.404(m, 5H)

[0642] 2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-(3-羟基氨基甲酰基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

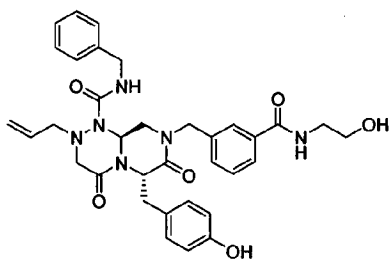
[0643]



[0644] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.714(s, 1H), δ 7.365 ~ 7.318(t, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H), δ 7.260(m, 10H), δ 6.910 ~ 6.778(m, 4H), δ 6.708(s, 1H), δ 6.543(s, 1H), δ 5.847 ~ 5.792(d, $J = 16.6\text{Hz}$, 1H), δ 5.701 ~ 5.579(m, 1H), δ 5.213 ~ 5.174(d, $J = 11.7\text{Hz}$, 4H), δ 4.846 ~ 4.814(d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), δ 4.436 ~ 4.147(dd, $J = 12.5\text{Hz}$, $J = 12.5\text{Hz}$, 2H), δ 3.771 ~ 3.713(d, $J = 17.5\text{Hz}$, 2H), δ 3.645 ~ 3.210(dd, $J = 16.5\text{Hz}$, $J = 16.5\text{Hz}$, 4H), δ 3.484 ~ 3.216(m, 7H)

[0645] 2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-[3-(2-羟基乙基氨基甲酰基)苄基]-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0646]

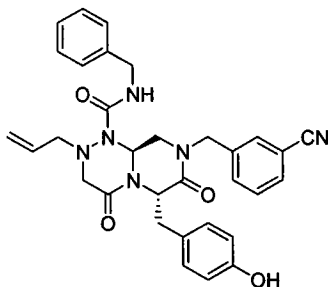


[0647] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.883 ~ 7.868(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), δ 7.465 ~ 7.269(m, 6H), δ 7.225(s, 4H), δ 7.176 ~ 7.152(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), δ 7.049(s, 1H), δ 6.660 ~

6.502 (dd, $J = 2.7\text{Hz}$, $J = 2.7\text{Hz}$, 4H), δ 5.704 ~ 5.570 (m, 1H), δ 5.503 ~ 5.451 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 1H), δ 5.262 (s, 1H), δ 5.221 ~ 5.089 (dd, $J = 2.7\text{Hz}$, $J = 2.7\text{Hz}$, 2H), δ 4.817 ~ 4.772 (dd, $J = 2.7\text{Hz}$, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), δ 4.376 ~ 4.199 (dd' dd, $J = 6.9\text{Hz}$, $J = 6.9\text{Hz}$, $J = 6.9\text{Hz}$, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), δ 4.159 (s, 1H), δ 3.816 ~ 3.178 (m, 13H)

[0648] 2-烯丙基-8-(3-氰基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

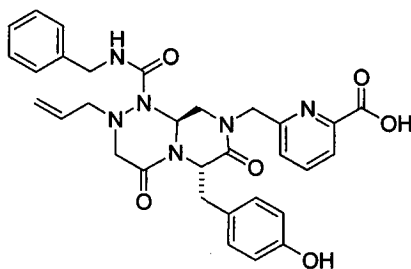
[0649]



[0650] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.603 ~ 7.568 (m, 1H), δ 7.436 (s, 1H), δ 7.376 ~ 7.352 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), δ 7.326 ~ 7.303 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), δ 7.260 (s, 3H), δ 7.237 (s, 1H), δ 6.991 ~ 6.963 (d, $J = 10.3\text{Hz}$, 2H), δ 6.712 ~ 6.684 (d, $J = 17.1\text{Hz}$, 2H), δ 5.659 ~ 5.637 (m, 1H), δ 5.332 ~ 5.280 (m, 2H), δ 5.211 ~ 5.177 (d, $J = 15.1\text{Hz}$, 1H), δ 5.116 ~ 5.059 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), δ 4.784 ~ 4.734 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), δ 4.486 ~ 4.382 (dd, $J = 7.1\text{Hz}$, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), δ 4.158 ~ 4.086 (dd, $J = 6.6\text{Hz}$, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), δ 3.534 ~ 3.334 (m, 7H), δ 3.226 ~ 3.174 (dd, $J = 3.9\text{Hz}$, $J = 3.9\text{Hz}$, 1H)

[0651] 6-[2-烯丙基-1-苄基氨基甲酰基]-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代八氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-8-基甲基]吡啶-2-甲酸

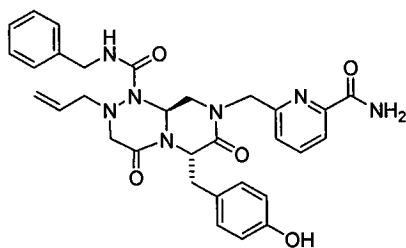
[0652]



[0653] ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.065 ~ 8.041 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), δ 7.973 ~ 7.922 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), δ 7.415 ~ 7.389 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), δ 7.344 ~ 7.201 (m, 5H), δ 6.940 ~ 6.912 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), δ 6.657 ~ 6.629 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), δ 5.853 ~ 5.762 (m, 1H), δ 5.466 ~ 5.418 (dd, $J = 3.8\text{Hz}$, $J = 3.8\text{Hz}$, 1H), δ 5.253 ~ 5.102 (m, 3H), δ 4.921 ~ 4.619 (dd, $J = 15.8\text{Hz}$, $J = 15.8\text{Hz}$, 2H), δ 4.317 (s, 2H), δ 4.129 ~ 4.057 (dd, $J = 7.2\text{Hz}$, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), δ 3.995 ~ 3.919 (t, $J = 11.5\text{Hz}$, 1H), δ 3.679 ~ 3.552 (m, 3H), δ 3.391 ~ 3.223 (m, 7H)

[0654] (6S,9aS)-6-(4-羟基苄基)-2-烯丙基-N-苄基-8-((6-氨基甲酰基吡啶-2-基)甲基)-4,7-二氧代六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

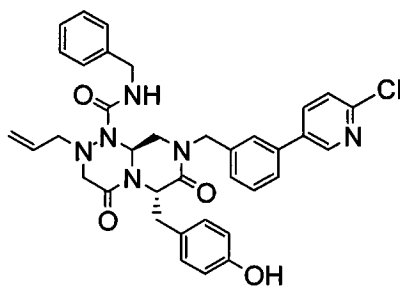
[0655]



[0656] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 8.190 ~ 8.165(d, J = 7.5Hz, 1H), 8.055(m, 1H), 7.900 ~ 7.849(t, J = 7.5Hz, 1H), 7.472 ~ 7.447(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.397 ~ 7.372(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.335 ~ 7.311(d, 7.5Hz, 1H), 7.271 ~ 7.247(m, 4H), 6.636 ~ 6.596(t, J = 6.0Hz, 1H), 6.575 ~ 6.547(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.477 ~ 6.449(d, J = 8.4Hz, 2H), 5.897(m, 1H), 5.724 ~ 5.666(m, 1H), 5.264 ~ 5.145(m, 4H), 4.973 ~ 4.926(dd, J = 3.6, 10.5Hz, 1H), 4.46 ~ 4.39(dd, J = 6.0Hz, 1H), 4.34 ~ 4.27(dd, J = 6.0Hz, 1H), 4.030 ~ 4.021(d, J = 3.6Hz, 1H), 3.996 ~ 3.928(m, 1H), 3.778 ~ 3.705(t, J = 11.1Hz, 1H), 3.705 ~ 3.383(m, 5H), 3.302 ~ 3.238(dd, J = 5.4, 13.5Hz, 1H)

[0657] (6S,9aS)-8-(3-(6-氯吡啶-3-基)苄基)-6-(4-羟基苄基)-2-烯丙基-N-苄基-4,7-二氧化六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

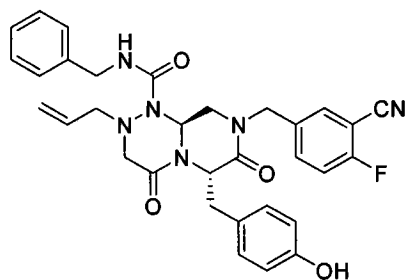
[0658]



[0659] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 8.632 ~ 8.624(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.888 ~ 7.852(dd, J = 2.4, 8.1Hz, 1H), 7.461 ~ 7.252(m, 12H), 7.10(s, 1H), 6.956 ~ 6.928(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.607 ~ 6.579(m, 3H), 5.671 ~ 5.580(m, 1H), 5.288 ~ 5.256(t, J = 5.4Hz, 1H), 5.188 ~ 5.024(m, 4H), 4.474 ~ 4.403(dd, J = 6.3, 14.7Hz, 1H), 4.353 ~ 4.302(d, J = 15.3Hz, 1H), 4.251 ~ 4.202(dd, J = 6.3, 14.7Hz, 1H), 3.530 ~ 3.217(m, 8H)

[0660] (6S,9aS)-8-(3-氰基-4-氟苄基)-6-(4-羟基苄基)-2-烯丙基-N-苄基-4,7-二氧化六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

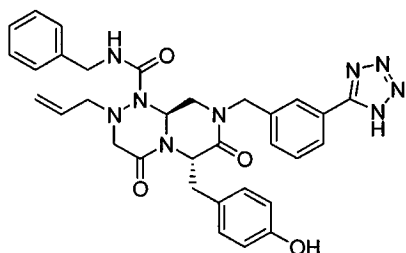
[0661]



[0662] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.465 ~ 7.146(m, 13H), 6.960 ~ 6.938(d, J = 6.6Hz, 2H), 6.725 ~ 6.668(m, 4H), 6.371 ~ 6.338(m, 1H), 4.786 ~ 4.736(d, J = 1.5Hz, 1H), 4.437 ~ 4.341(m, 3H), 3.554 ~ 3.299(m, 8H), 3.232 ~ 3.167(tt, J = 3.9, 8.1Hz, 1H)

[0663] (6S,9aS)-8-(3-(1H-四唑-5-基)苄基)-6-(4-羟基苄基)-2-烯丙基-N-苄基-4,7-二氧化六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

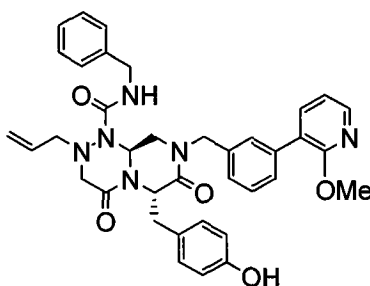
[0664]



[0665] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.953 ~ 7.927(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.890(m, 1H), 7.502 ~ 7.451(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.321 ~ 7.183(m, 6H), 6.890 ~ 6.862(d, J = 7.8Hz, 2H), 6.569 ~ 6.541(d, J = 7.8Hz, 2H), 5.797 ~ 5.663(m, 1H), 5.315 ~ 5.266(dd, J = 3.9, 10.8Hz, 1H), 5.228 ~ 5.194(t, J = 4.8Hz, 1H), 5.035 ~ 4.964(m, 2H), 4.808 ~ 4.759(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.604 ~ 4.554(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.270(m, 2H), 3.720 ~ 3.644(t, J = 11.4Hz, 1H), 3.560 ~ 3.504(m, 3H), 3.344 ~ 3.209(m, 4H)

[0666] (6S,9aS)-8-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)苄基)-6-(4-羟基苄基)-2-烯丙基-N-苄基-4,7-二氧化六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

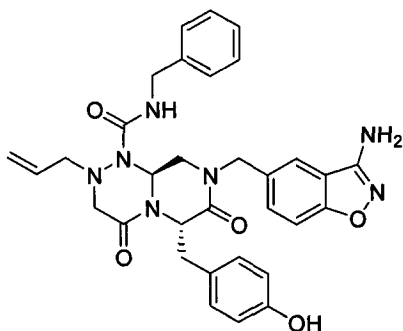
[0667]



[0668] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 8.180 ~ 8.157(dd, J = 1.8, 5.1Hz, 2H), 7.626 ~ 7.595(dd, J = 1.8, 5.1Hz, 2H), 7.514 ~ 7.141(m, 13H), 7.001 ~ 7.960(m, 3H), 6.711 ~ 6.671(t, J = 6.0Hz, 1H), 6.598 ~ 6.570(m, 2H), 6.481(m, 1H), 5.676 ~ 5.519(m, 1H), 5.424 ~ 5.375(dd, J = 4.2, 10.5Hz, 1H), 5.336 ~ 5.299(t, J = 5.7Hz, 1H), 5.110 ~ 5.074(d, J = 10.5Hz, 1H), 4.980 ~ 4.915(m, 2H), 4.469 ~ 4.286(m, 4H), 3.947(s, 3H), 3.470 ~ 3.246(m, 9H)

[0669] (6S,9aS)-6-(4-羟基苄基)-2-烯丙基-8-((3-氨基苯并[d]异噁唑-5-基)甲基)-N-苄基-4,7-二氧化六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

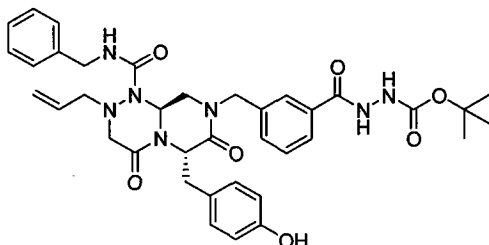
[0670]



[0671] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.442 ~ 7.225(m, 9H), 6.827 ~ 6.800(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 6.777 ~ 6.739(t, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.608 ~ 6.580(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 5.733 ~ 5.568(m, 1H), 5.228 ~ 5.019(m, 5H), 4.432 ~ 4.251(m, 3H), 4.159 ~ 4.088(dd, $J = 7.2, 14.4\text{Hz}$, 1H), 3.582 ~ 3.272(m, 9H)

[0672] (6S, 9aS)-8-(3-(N-Boc-胍基羰基))苄基)-6-(4-羟基苄基)-2-烯丙基-N-苄基-4,7-二氧代六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

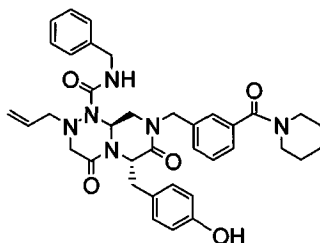
[0673]



[0674] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 9.446(s, 1H), 7.910(m, 1H), 7.492 ~ 7.245(m, 5H), 7.010(s, 1H), 6.708 ~ 6.624(m, 3H), 6.589 ~ 6.528(t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 5.734 ~ 5.578(m, 2H), 5.236 ~ 5.127(m, 3H), 4.830 ~ 4.799(d, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 4.531 ~ 4.457(q, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.143 ~ 4.081(dd, $J = 3.9, 14.4\text{Hz}$, 1H), 3.820 ~ 3.767(d, $J = 15.9\text{Hz}$, 1H), 3.585 ~ 3.299(m, 7H), 1.384(s, 9H)

[0675] (6S, 9aS)-8-(3-(哌啶-1-羰基)苄基)-6-(4-羟基苄基)-2-烯丙基-N-苄基-4,7-二氧代六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

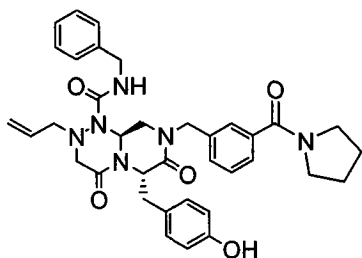
[0676]



[0677] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.407 ~ 7.178(m, 10H), 6.949 ~ 6.921(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.854(m, 1H), 6.680 ~ 6.633(m, 3H), 5.669 ~ 5.578(m, 1H), 5.298 ~ 5.050(m, 4H), 4.705 ~ 4.580(m, 2H), 4.440 ~ 4.369(dd, $J = 6.3, 15.3\text{Hz}$, 1H), 4.350 ~ 4.280(dd, $J = 6.3, 15.3\text{Hz}$, 1H), 3.749 ~ 3.360(m, 2H), 3.500 ~ 3.169(m, 10H), 1.778(m, 3H), 1.669(m, 4H), 1.492(m, 2H)

[0678] (6S, 9aS)-8-(3-(吡咯烷-1-羰基)苄基)-6-(4-羟基苄基)-2-烯丙基-N-苄基-4,7-二氧代六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

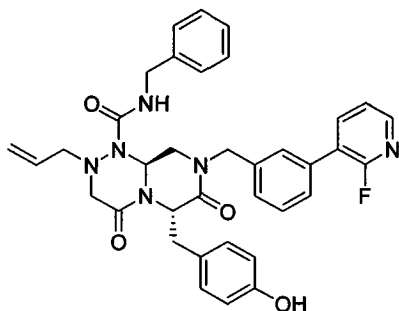
[0679]



[0680] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.389 ~ 7.195(m, 12H), 6.920 ~ 6.892(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.663 ~ 6.635(d, J = 8.4Hz, 2H), 5.635 ~ 5.579(m, 1H), 5.271 ~ 5.240(t, J = 4.8Hz, 1H), 5.175 ~ 5.058(m, 3H), 4.842 ~ 4.792(d, J = 1.5Hz, 1H), 4.466 ~ 4.272(m, 3H), 3.675 ~ 3.632(t, J = 6.3Hz, 2H), 3.506 ~ 3.168(m, 11H), 1.928(m, 2H), 1.846(m, 2H), 1.669(m, 4H)

[0681] (6S, 9aS)-8-(3-(2-氟吡啶-3-基)苄基)-6-(4-羟基苄基)-2-烯丙基-N-苄基-4,7-二氧代六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

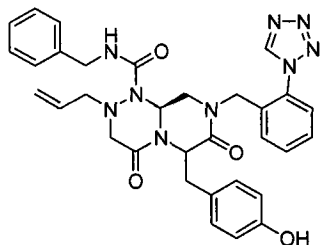
[0682]



[0683] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 8.201 ~ 8.185(d, J = 4.8Hz, 1H), 7.909 ~ 7.845(m, 1H), 7.512 ~ 7.223(m, 10H), 6.983 ~ 6.955(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.742 ~ 6.702(t, J = 6.0Hz, 1H), 6.634 ~ 6.606(d, J = 8.4Hz, 2H), 5.666 ~ 5.419(m, 2H), 5.351 ~ 5.315(t, J = 4.8Hz, 1H), 5.127 ~ 5.092(d, J = 10.5Hz, 1H), 4.999 ~ 4.946(d, J = 10.5Hz, 1H), 4.463 ~ 4.291(m, 3H), 3.490 ~ 3.278(m, 7H)

[0684] (9aS)-8-(2-(1H-四唑-1-基)苄基)-6-(4-羟基苄基)-2-烯丙基-N-苄基-4,7-二氧代六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

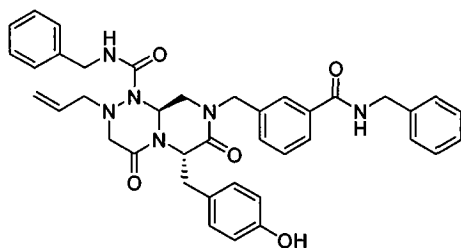
[0685]



[0686] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.623 ~ 7.573(t, J = 7.5Hz, 1H), 7.518 ~ 7.470(t, J = 7.5Hz, 1H), 7.392 ~ 7.230(m, 7H), 6.930 ~ 6.902(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.779 ~ 6.739(t, J = 6.0Hz, 1H), 6.676 ~ 6.658(d, J = 8.4Hz, 2H), 5.659 ~ 5.602(m, 1H), 5.407 ~ 5.359(dd, J = 6.3, 10.5Hz, 1H), 5.237 ~ 5.113(m, 3H), 4.694 ~ 4.641(d, J = 15.9Hz, 1H), 4.397 ~ 4.293(m, 3H), 3.552 ~ 3.155(m, 7H)

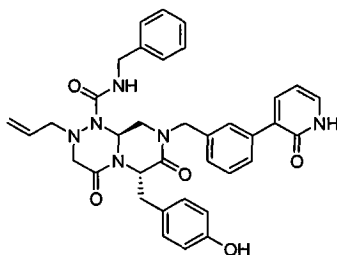
[0687] (6S, 9aS)-8-(3-(苄基氨基甲酰基)苄基)-6-(4-羟基苄基)-2-烯丙基-N-苄基-4,7-二氧代六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺

[0688]



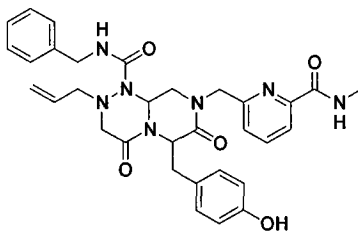
[0689] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.830 ~ 7.805(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.760 ~ 7.714(m, 1H), 7.447 ~ 7.014(m, 12H), 6.847 ~ 6.817(dd, J = 2.7, 6.3Hz, 2H), 6.629 ~ 6.601(m, 2H), 6.553 ~ 6.512(t, J = 6.0Hz, 1H), 5.700 ~ 5.582(m, 1H), 5.534 ~ 5.480(d, J = 16.2Hz, 1H), 5.205 ~ 5.024(m, 4H), 4.279 ~ 4.212(dd, J = 4.5, 16.3Hz, 1H), 4.070 ~ 3.879(m, 3H), 3.636 ~ 3.311(m, 7H)

[0690] (6S,9aS)-8-(3-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)苄基)-6-(4-羟基苄基)-2-烯丙基-N-苄基-4,7-二氧代六氢-2H-吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1(6H)-甲酰胺
[0691]



[0692] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.620 ~ 7.555(m, 2H), 7.504(m, 1H), 7.390 ~ 7.166(m, 6H), 6.905 ~ 6.878(d, J = 8.1Hz, 2H), 6.698 ~ 6.659(t, J = 6.0Hz, 1H), 6.599 ~ 6.571(d, J = 8.1Hz, 2H), 6.334 ~ 6.289(t, J = 6.0Hz, 1H), 5.667 ~ 5.533(m, 1H), 5.295 ~ 5.024(m, 4H), 4.828 ~ 4.779(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.486 ~ 4.437(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.332 ~ 4.290(t, J = 6.3Hz, 2H)

[0693] 2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-(6-甲基氨基甲酰基吡啶-2-基甲基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苄甲酰胺
[0694]

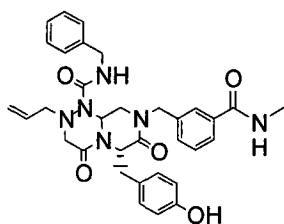


[0695] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 8.205 ~ 8.180(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.892 ~ 7.840(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.469 ~ 7.271(m, 7H), 6.646 ~ 6.604(t, J = 6.1Hz, 1H), 6.481 ~ 6.453(d, J = 8.5Hz, 2H), 6.381 ~ 6.352(d, J = 8.5Hz, 2H), 5.813 ~ 5.701(td, J = 10.2Hz, J = 6.5Hz, 1H), 5.679 ~ 5.119(m, 4H), 4.961 ~ 4.914(dd, J = 3.7Hz, J = 10.6Hz, 1H), 4.498 ~ 4.317(qd, J = 15.0Hz, J = 6.2Hz, 2H), 4.167 ~ 4.117(dd, J = 3.7Hz, J = 11.1Hz, 1H), 3.927 ~ 3.222(m, 9H), 2.983 ~ 2.966(d, J = 4.3Hz, 3H)

[0696] 2-烯丙基-6-(4-羟基苄基)-8-(3-甲基氨基甲酰基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪

并 [2,1-c][1,2,4] 三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

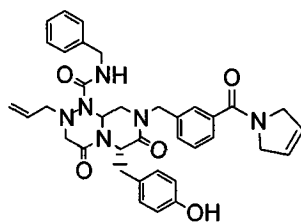
[0697]



[0698] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.796 ~ 7.770(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.444 ~ 7.221(m, 9H), 6.911(s, 1H), 6.827 ~ 6.799(d, J = 8.5Hz, 2H), 6.648 ~ 6.620(d, J = 8.5Hz, 2H), 5.813 ~ 5.701(td, J = 11.0Hz, J = 6.3Hz, 1H), 5.623 ~ 5.569(d, J = 16.1Hz, 1H), 5.246 ~ 5.191(m, 4H), 5.050 ~ 5.006(dd, J = 3.0Hz, J = 10.3Hz, 1H), 4.461 ~ 4.236(qd, J = 15.1Hz, J = 6.5Hz, 2H), 3.938 ~ 3.884(d, J = 16.1Hz, 1H), 3.686 ~ 3.314(m, 8H), 2.949 ~ 2.934(d, J = 4.7Hz, 3H)

[0699] 2-烯丙基-8-[3-(2,5-二氢吡咯-1-羰基)苄基]-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

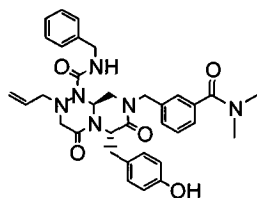
[0700]



[0701] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.421 ~ 7.193(m, 11H), 6.909 ~ 6.881(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.652 ~ 6.624(d, J = 8.5Hz, 2H), 6.624 ~ 6.582(t, J = 6.1Hz, 1H), 5.623 ~ 5.836(dd, J = 2.0Hz, J = 4.4Hz, 1H), 5.673 ~ 5.645(m, 2H), 5.254 ~ 5.222(t, J = 4.8Hz, 1H), 5.168 ~ 5.035(m, 3H), 4.898 ~ 4.848(d, J = 15.1Hz, 1H), 4.455 ~ 4.053(m, 7H), 3.492 ~ 3.150(m, 8H)

[0702] 2-烯丙基-8-(3-二甲基氨基甲酰基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

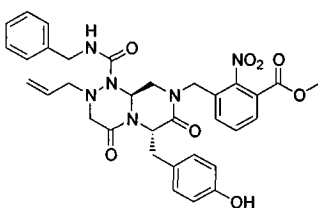
[0703]



[0704] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.402 ~ 7.235(m, 9H), 7.168(s, 1H), 6.931 ~ 6.914(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.658 ~ 6.642(d, J = 8.4Hz, 2H), 5.698 ~ 5.589(td, J = 16.6Hz, J = 6.2Hz, 1H), 5.278 ~ 5.259(t, J = 4.8Hz, 1H), 5.180 ~ 5.078(m, 3H), 4.806 ~ 4.777(d, J = 15.0Hz, 1H), 4.510 ~ 4.480(d, J = 15.0Hz, 1H), 4.418 ~ 4.282(qd, J = 15.0Hz, J = 2.7Hz, 2H), 3.530 ~ 3.300(m, 7H), 3.204 ~ 3.173(dd, J = 3.8Hz, J = 11.7Hz, 1H), 3.123(s, 3H), 2.923(s, 3H)

[0705] 3-[2-烯丙基-1-苄基氨基甲酰基]-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代八氢吡嗪并[2,

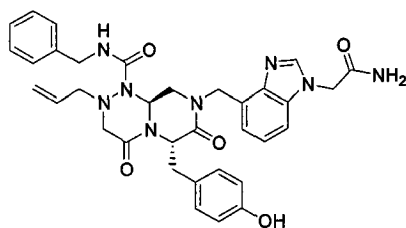
1-c][1,2,4] 三嗪 -8- 基甲基]-2- 硝基苯甲酸甲酯
[0706]



[0707] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.961 ~ 7.945(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.584 ~ 7.552(t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.480 ~ 7.465(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.386 ~ 7.238(m, 6H), 6.986 ~ 6.969(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 6.738 ~ 6.714(t, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 6.665 ~ 6.648(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 5.673 ~ 5.618(td, $J = 10.2\text{Hz}$, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 5.430 ~ 5.401(dd, $J = 3.8\text{Hz}$, $J = 10.8\text{Hz}$, 1H), 5.332 ~ 5.312(t, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 5.223 ~ 5.149(d, $J = 10.3\text{Hz}$, 1H), 5.183 ~ 5.149(d, $J = 17.1\text{Hz}$, 1H), 4.826 ~ 4.795(d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H), 4.442 ~ 4.306(m, 3H), 3.900(s, 3H), 3.583 ~ 3.474(m, 4H), 3.403 ~ 3.314(m, 3H), 3.191 ~ 3.159(dd, $J = 3.9\text{Hz}$, $J = 11.7\text{Hz}$, 1H)

[0708] 2-烯丙基-8-(1-氨基甲酰基甲基-1H-苯并咪唑-4-基甲基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

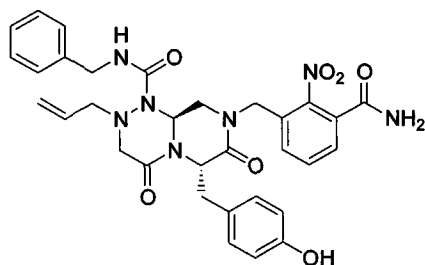
[0709]



[0710] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.610(s, 1H), 7.321 ~ 7.220(m, 5H), 7.132 ~ 7.117(d, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 6.878(s, 1H), 6.685 ~ 6.662(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 6.635 ~ 6.619(d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 6.328 ~ 6.313(d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 6.223(s, 1H), 5.698 ~ 5.619(td, $J = 16.7\text{Hz}$, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 5.391 ~ 5.363(d, $J = 14.2\text{Hz}$, 1H), 5.211 ~ 5.154(m, 3H), 4.543(s, 2H), 4.455 ~ 4.427(d, $J = 14.3\text{Hz}$, 1H), 4.262 ~ 4.153(qd, $J = 15.3\text{Hz}$, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 3.912 ~ 3.894(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.635 ~ 6.619(t, $J = 11.0\text{Hz}$, 1H), 3.486 ~ 3.345(m, 4H), 3.201 ~ 3.345(dd, $J = 5.3\text{Hz}$, $J = 13.3\text{Hz}$, 1H)

[0711] 2-烯丙基-8-(3-氨基甲酰基-2-硝基苄基)-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-甲酸苯甲酰胺

[0712]

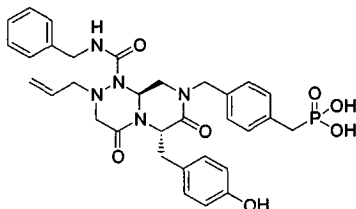


[0713] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.655 ~ 7.565(m, 2H), 7.348 ~ 7.565(m, 6H), 6.939 ~

6.911(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 6.691 ~ 6.663(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 5.861 ~ 5.726(td, $J = 16.8\text{Hz}$, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 5.436 ~ 5.388(dd, $J = 3.7\text{Hz}$, $J = 10.7\text{Hz}$, 1H), 5.225 ~ 4.976(m, 4H), 4.342 ~ 4.289(m, 3H), 3.767 ~ 3.692(t, $J = 11.5\text{Hz}$, 1H)

[0714] {4-[2-烯丙基-1-苄基氨基甲酰基-6-(4-羟基苄基)-4,7-二氧代八氢吡嗪并[2,1-c][1,2,4]三嗪-8-基甲基]苄基}磷酸

[0715]



[0716] ^1H NMR(DMSO- D_6) : δ 8.176(s, 3H), 7.805 ~ 7.769(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.362 ~ 7.189(m, 7H), 7.031 ~ 7.005(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 6.829 ~ 6.801(d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 6.551 ~ 6.525(d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 5.887 ~ 5.751(m, 1H), 5.267 ~ 5.092(m, 3H), 5.024 ~ 4.992(t, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H), 4.910 ~ 4.859(d, $J = 15.4\text{Hz}$, 1H), 4.282 ~ 4.152(m, 2H), 4.038 ~ 3.975(m, 1H), 3.691 ~ 3.487(m, 4H), 3.286 ~ 2.814(m, 6H)

[0717] 通过各种技术和方法对本发明的库进行生物活性筛选。通常,筛选测试可如下进行:(1)使库的模拟物与所关注的生物目标如受体等接触以使得库的模拟物与目标物结合,和(2)通过合适的检验,例如Lam等公开的量热分析检测结合事件(Nature 354:82-84,1991)或Griminski等(Biotechnology 12:1008-1011,1994)(两篇文献均以引用的方式引入本文中)。在优选的实施方式中,库的成员在溶液中,目标物固定于固相中。另外一种方式,库可以固定于固相中,并通过使其与溶液中的目标物接触而探测。

[0718] 通过TopFlash报告子测定针对Wnt信号的抑制活性。较低的 IC_{50} 值表示较高的抑制活性。如果 IC_{50} 为 $10\text{ }\mu\text{M}$ 以下,则该化合物归类为具有活性。 IC_{50} 为 $5\text{ }\mu\text{M} \sim 10\text{ }\mu\text{M}$ 时,化合物可以作为候选药物。如果 IC_{50} 为 $1\text{ }\mu\text{M} \sim 10\text{ }\mu\text{M}$,则认为化合物很强,如果 IC_{50} 为 $1\text{ }\mu\text{M}$ 以下,则化合物被视为极强。

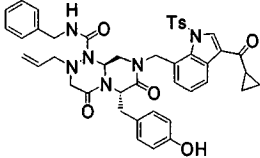
[0719] 本发明的大多数化合物显示的 IC_{50} 为 $5\text{ }\mu\text{M}$ 以下,这表明它们具有很强的针对Wnt信号的抑制活性。

[0720] 下表3显示选自本发明的库的用于生物活性测试的化合物及其 IC_{50} 值,通过实施例2中描述的报告基因检测测定。

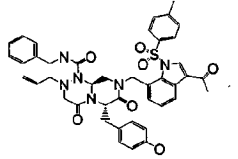
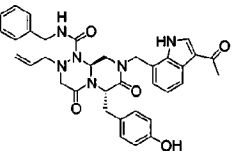
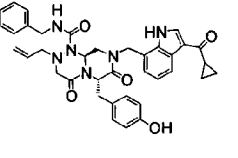
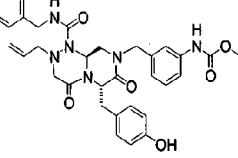
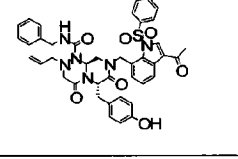
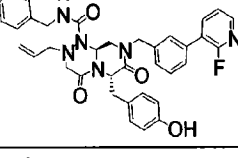
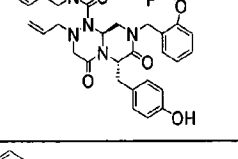
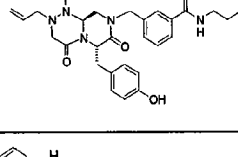
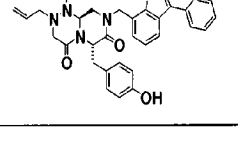
[0721] 表3

[0722] 经选定的库化合物的TopFlash报告子基因检测测定的 $\text{IC}_{50}(\text{ }\mu\text{M})$

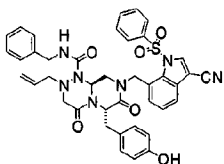
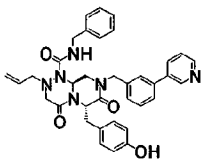
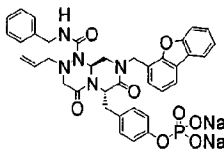
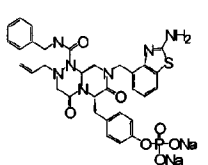
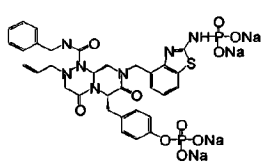
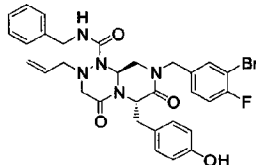
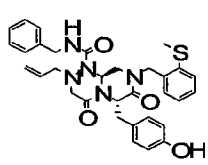
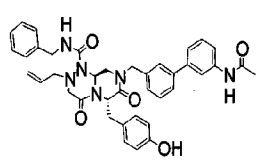
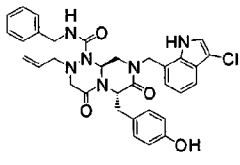
[0723]

编号	结构	M.W. 式	RGA, IC50 (μM)
			TopF
1		800.92 C44H44N6O7S	0.081 ± 0.0086

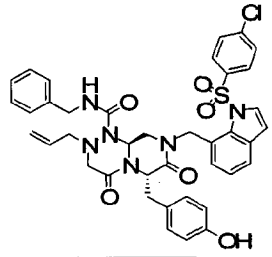
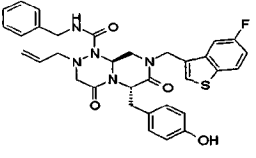
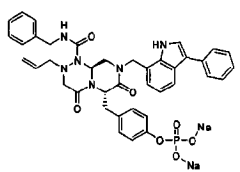
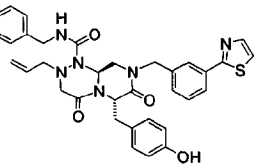
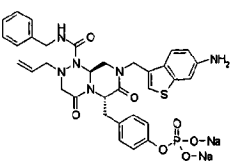
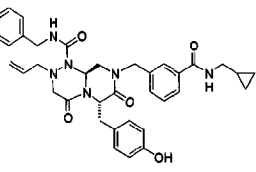
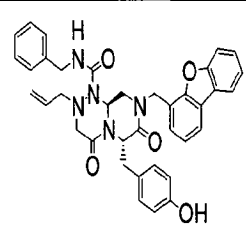
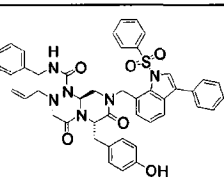
[0724]

2		774.88 C42H42N6O7S	0.084 ± 0.016
3		620.70 C35H36N6O5	0.098 ± 0.014
4		646.73 C37H38N6O5	0.14 ± 0.025
5		612.68 C33H36N6O6	0.16 ± 0.08
6		795.30 C41H39ClN6O7S	0.18 ± 0.076
7		634.70 C36H35FN6O4	0.26 ± 0.08
8		634.70 C36H35FN6O4	0.27 ± 0.03
9		624.73 C35H40N6O5	0.30 ± 0.02
10		654.76 C39H38N6O4	0.30 ± 0.06

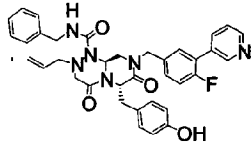
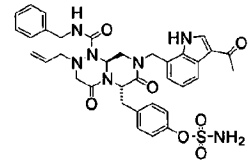
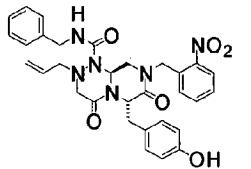
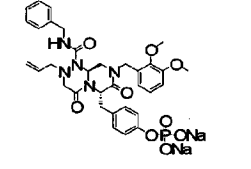
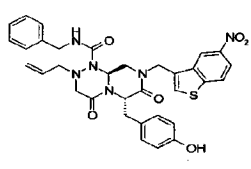
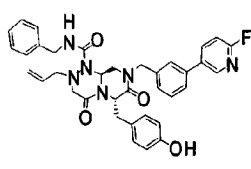
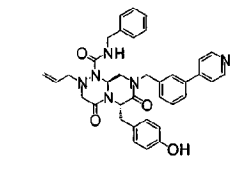
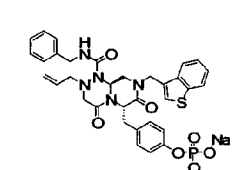
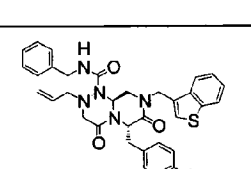
[0725]

11		743.83 C40H37N7O6S	0.31 ± 0.09
12		616.71 C36H36N6O4	0.34 ± 0.12
13		753.65 C37H34N5Na2O8P	0.36 ± 0.13
14		735.66 C32H32N7Na2O7PS	0.37 ± 0.07
15		859.60 C32H31N7Na4O10P2S	0.37 ± 0.07
16		636.51 C31H31BrFN5O4	0.39 ± 0.05
17		585.72 C32H35N5O4S	0.42 ± 0.04
18		672.77 C39H40N6O5	0.42 ± 0.12
19		613.11 C33H33ClN6O4	0.43 ± 0.08

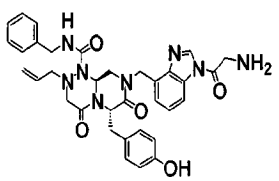
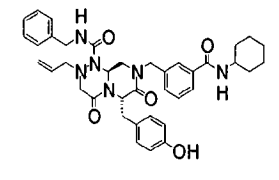
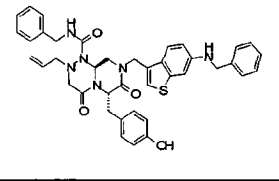
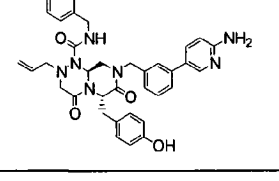
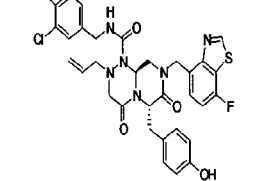
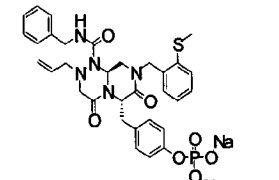
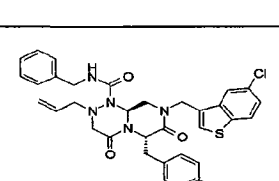
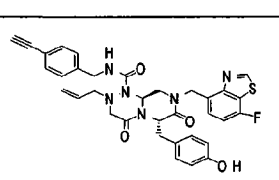
[0726]

20		753.27 C ₃₉ H ₃₇ ClN ₆ O ₆ S	0.43 ± 0.10
21		613.71	0.45 ± 0.05
22		778.70 C ₃₉ H ₃₇ N ₆ Na ₂ O ₇ P	0.45 ± 0.29
23		622.74 C ₃₄ H ₃₄ N ₆ O ₄ S	0.47 ± 0.13
24		734.68	0.48 ± 0.11
25		636.74 C ₃₆ H ₄₀ N ₆ O ₅	0.52 ± 0.04
26		629.70 C ₃₇ H ₃₅ N ₅ O ₅	0.52 ± 0.048
27		794.92 C ₄₅ H ₄₂ N ₆ O ₆ S	0.52 ± 0.09

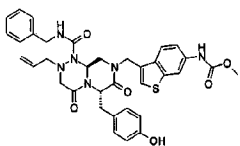
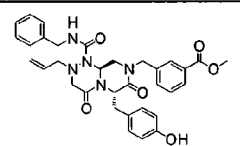
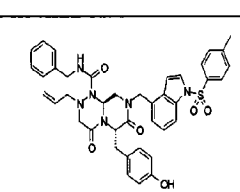
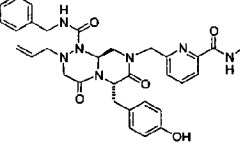
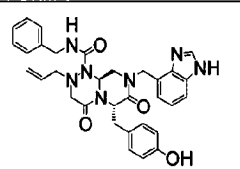
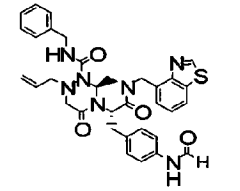
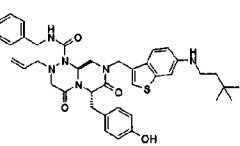
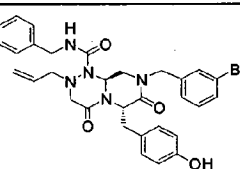
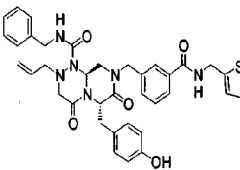
[0727]

28		634.70 C ₃₆ H ₃₅ FN ₆ O ₄	0.52 ± 0.06
29		699.78 C ₃₅ H ₃₇ N ₇ O ₇ S	0.53 ± 0.24
30		584.62 C ₃₁ H ₃₂ N ₆ O ₆	0.54 ± 0.06
31		723.62 C ₃₃ H ₃₆ N ₅ Na ₂ O ₉ P	0.54 ± 0.08
32		640.72	0.56 ± 0.07
33		634.70 C ₃₆ H ₃₅ FN ₆ O ₄	0.56 ± 0.44
34		616.71 C ₃₆ H ₃₆ N ₆ O ₄	0.58 ± 0.132
35		719.65 C ₃₃ H ₃₂ N ₅ Na ₂ O ₇ PS	0.59 ± 0.066
36		595.71 C ₃₃ H ₃₃ N ₅ O ₄ S	0.59 ± 0.10

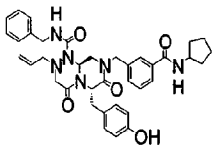
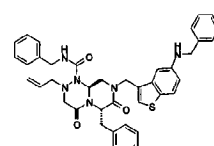
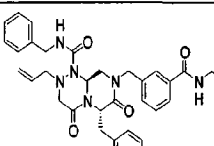
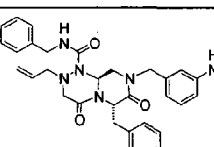
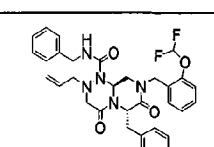
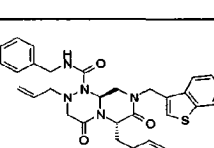
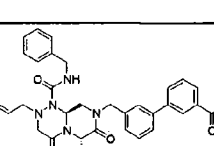
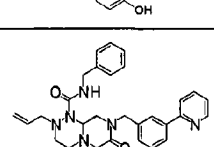
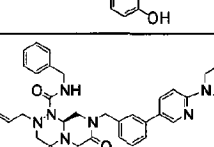
[0728]

37		636.70 C34H36N8O5	0.60 ± 0.13
38		664.79 C38H44N6O5	0.61 ± 0.09
39		700.86	0.61 ± 0.19
40		631.72 C36H37N7O4	0.63 ± 0.06
41		683.58 C32H29Cl2FN6O4S	0.63 ± 0.09
42		709.66 C32H34N5Na2O7PS	0.66 ± 0.0079
43		630.17	0.66 ± 0.06
44		638.71 C34H31FN6O4S	0.67 ± 0.05

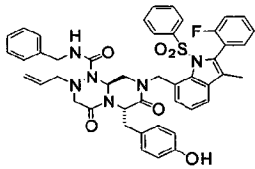
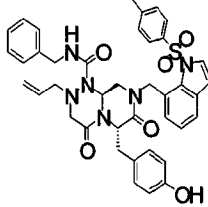
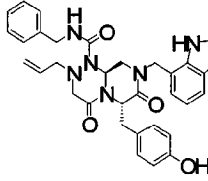
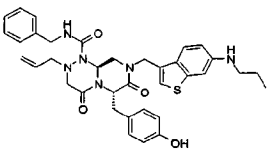
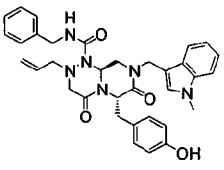
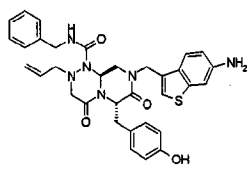
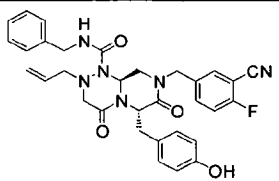
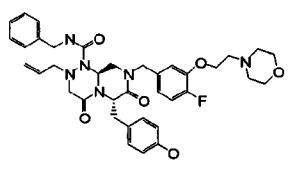
[0729]

45		668.77	0.67 ± 0.09
46		597.66 C33H35N5O6	0.69 ± 0.15
47		732.86	0.69 ± 0.19
48		597.66 C32H35N7O5	0.7 ± 0.26
49		579.65 C32H33N7O4	0.71 ± 0.43
50		623.72 C33H33N7O4S	0.72 ± 0.075
51		694.9	0.72 ± 0.15
52		618.52 C31H32BrN5O4	0.73 ± 0.09
53		678.80 C37H38N6O5S	0.73 ± 0.03

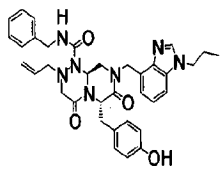
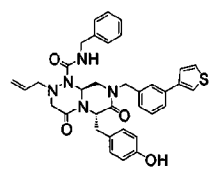
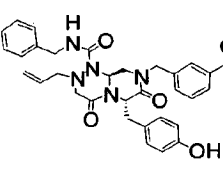
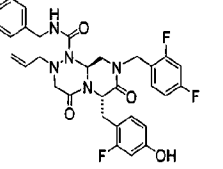
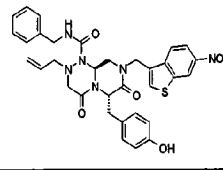
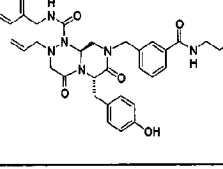
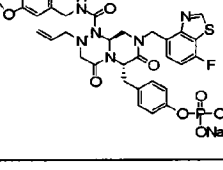
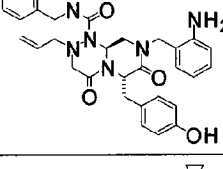
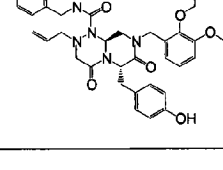
[0730]

54		650.77 C ₃₇ H ₄₂ N ₆ O ₅	0.74 ± 0.05
55		700.86	0.74 ± 0.08
56		672.77 C ₃₉ H ₄₀ N ₆ O ₅	0.74 ± 1.46
57		582.26 C ₃₂ H ₃₄ N ₆ O ₅	0.76 ± 0.12
58		605.63 C ₃₂ H ₃₃ F ₂ N ₅ O ₅	0.78 ± 0.13
59		640.72	0.78 ± 0.15
60		658.75 C ₃₈ H ₃₈ N ₆ O ₅	0.79 ± 0.10
61		616.71 C ₃₆ H ₃₆ N ₆ O ₄	0.80 ± 0.07
62		701.81 C ₄₀ H ₄₃ N ₇ O ₅	0.81 ± 0.15

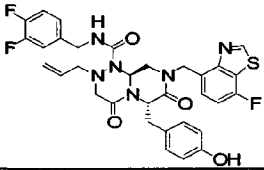
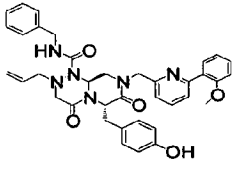
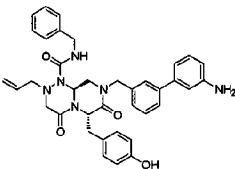
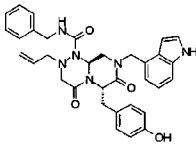
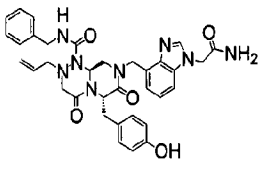
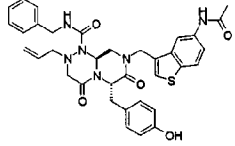
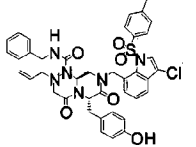
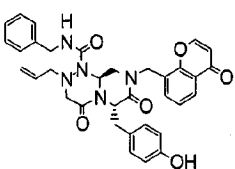
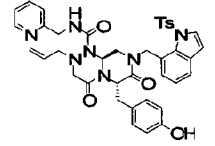
[0731]

63		826.93 C46H43FN6O6S	0.82 ± 0.25
64		732.85 C40H40N6O6S	0.82 ± 0.33
65		578.66 C33H34N6O4	0.83 ± 0.22
66		652.82	0.84 ± 0.09
67		592.69 C34H36N6O4	0.85 ± 0.089
68		610.74	0.86 ± 0.09
69		582.62 C32H31FN6O4	0.87 ± 0.32
70		686.77 C37H43FN6O6	0.9 ± 0.2

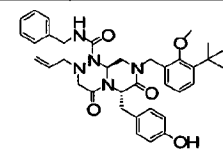
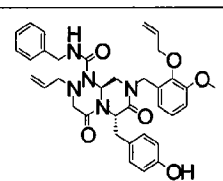
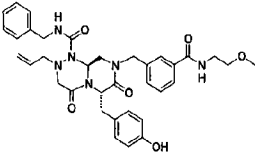
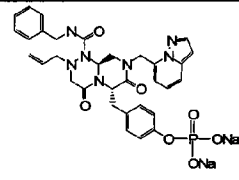
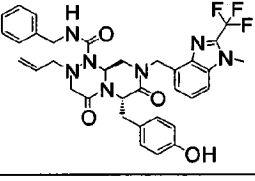
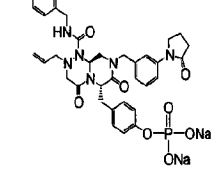
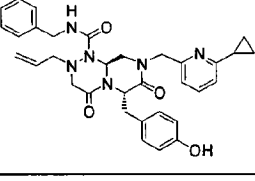
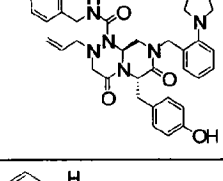
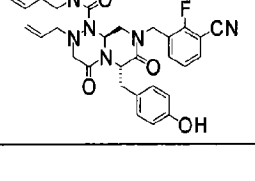
[0732]

71		621.73 C35H39N7O4	0.9± 0.08
72		621.75 C35H35N5O4S	0.90 ± 0.13
73		581.66 C33H35N5O5	0.90 ± 0.27
74		593.6 C31H30F3N5O4	0.91± 0.11
75		640.72	0.92 ± 0.14
76		636.74 C36H40N6O5	0.94 ± 0.04
77		782.64 C33H30FN6Na2O9PS	0.94 ± 0.07
78		554.64 C31H34N6O4	0.95 ± 0.15
79		639.74 C36H41N5O6	0.95 ± 0.21

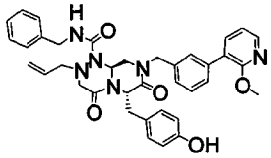
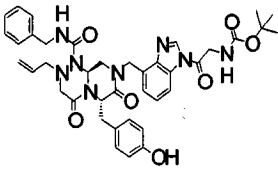
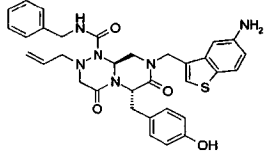
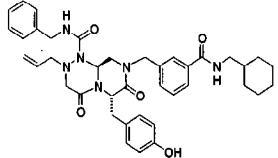
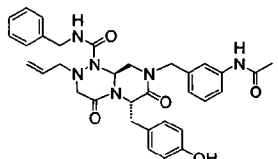
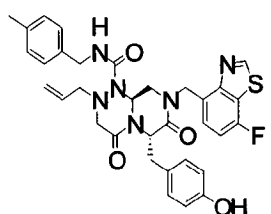
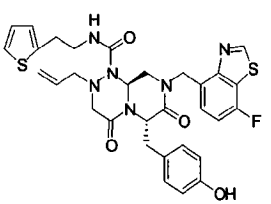
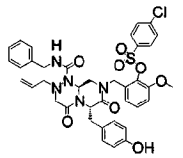
[0733]

80		650.67 C32H29F3N6O4S	0.96 ± 0.13
81		646.74 C37H38N6O5	0.97 ± 0.18
82		630.74 C37H38N6O4	0.99 ± 0.14
83		620.70 C35H36N6O5	0.99 ± 0.24
84		594.66 C32H34N8O4	1 ± 0.25
85		652.77	1.0 ± 0.22
86		767.29 C40H39ClN6O6S	1.0 ± 0.25
87		607.66 C34H33N5O6	1.01 ± 0.24
88		733.84 C39H39N7O6S	1.02 ± 0.11

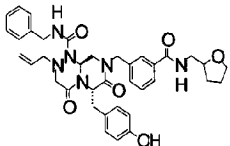
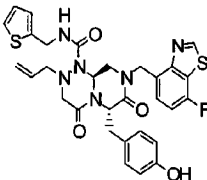
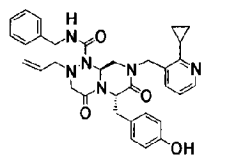
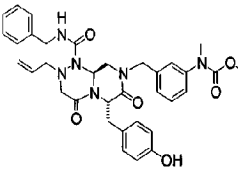
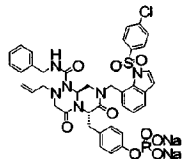
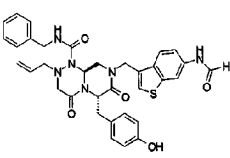
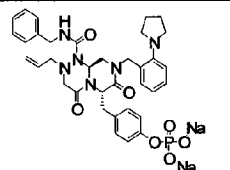
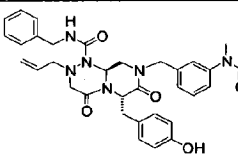
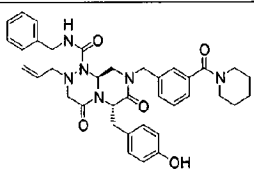
[0734]

89		625.76 C ₃₆ H ₄₃ N ₅ O ₅	1.03 ± 0.11
90		625.71 C ₃₅ H ₃₉ N ₅ O ₆	1.03 ± 0.16
91		640.73 C ₃₅ H ₄₀ N ₆ O ₆	1.04 ± 0.18
92		703.59 C ₃₂ H ₃₂ N ₇ Na ₂ O ₇ P	1.04 ± 0.18
93		661.67 C ₃₄ H ₃₄ F ₃ N ₇ O ₄	1.07 ± 0.2
94		746.66 C ₃₅ H ₃₇ N ₆ Na ₂ O ₈ P	1.09 ± 0.16
95		580.68 C ₃₃ H ₃₆ N ₆ O ₄	1.10 ± 0.12
96		608.73 C ₃₅ H ₄₀ N ₆ O ₄	1.11 ± 0.25
97		582.62 C ₃₂ H ₃₁ FN ₆ O ₄	1.13 ± 0.05

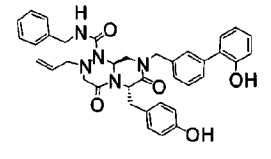
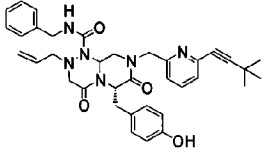
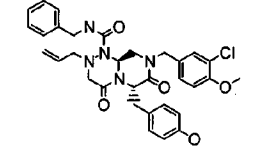
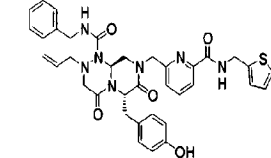
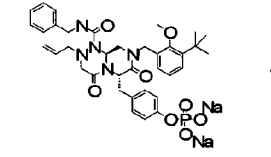
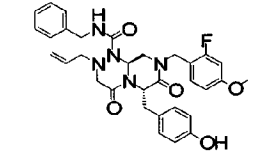
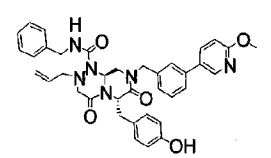
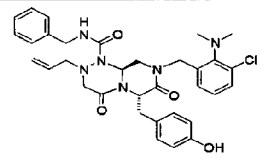
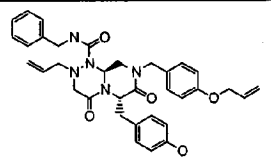
[0735]

98		646.74 C ₃₇ H ₃₈ N ₆ O ₅	1.17 ± 0.15
99		736.82 C ₃₉ H ₄₄ N ₈ O ₇	1.17 ± 0.27
100		610.74	1.21 ± 0.14
101		678.82 C ₃₉ H ₄₆ N ₆ O ₅	1.24 ± 0.07
102		596.68 C ₃₃ H ₃₆ N ₆ O ₅	1.25 ± 0.21
103		628.72 C ₃₃ H ₃₃ FN ₆ O ₄ S	1.26 ± 0.19
104		634.75 C ₃₁ H ₃₁ FN ₆ O ₄ S ₂	1.27 ± 0.10
105		760.26 C ₃₈ H ₃₈ ClN ₅ O ₈ S	1.27 ± 0.24

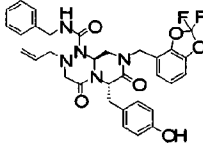
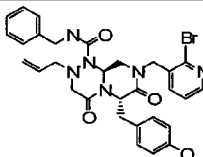
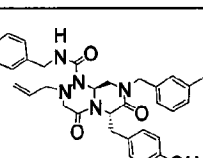
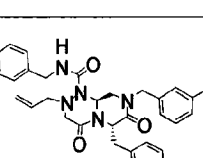
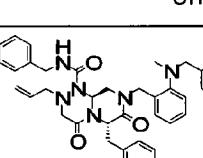
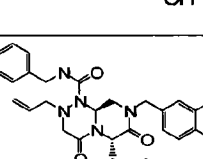
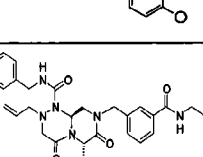
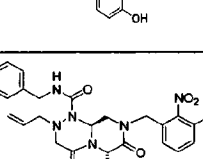
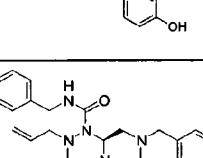
[0736]

106		666.77 C37H42N6O6	1.28 ± 0.10
107		620.72 C30H29FN6O4S2	1.3 ± 0.2
108		580.68 C33H36N6O4	1.31 ± 0.33
109		626.7 C34H38N6O6	1.35 ± 0.15
110		877.21 C39H36ClN6Na2O9PS	1.39 ± 0.36
111		638.75	1.41 ± 0.21
112		732.67 C35H39N6Na2O7P	1.41 ± 0.21
113		596.68 C33H36N6O5	1.41 ± 0.38
114		650.77 C37H42N6O5	1.42 ± 0.51

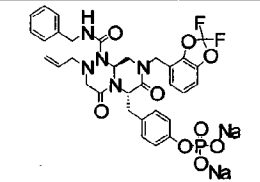
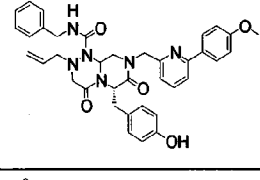
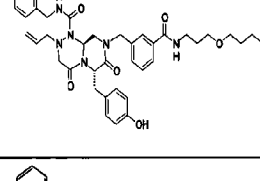
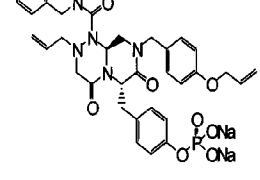
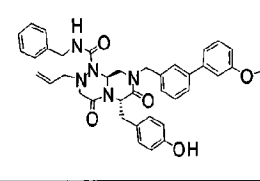
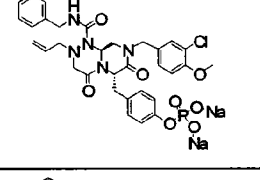
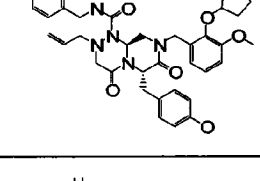
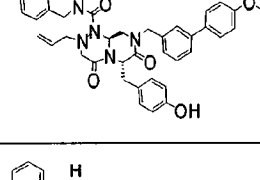
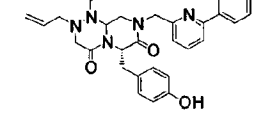
[0737]

115		631.72 C37H37N5O5	1.43 ± 0.27
116		620.74 C36H40N6O4	1.43 ± 0.26
117		604.10 C32H34ClN5O5	1.44 ± 0.22
118		679.79 C36H37N7O5S	1.47 ± 0.19
119		749.70 C36H42N5Na2O8P	1.51 ± 0.16
120		587.64 C32H34FN5O5	1.51 ± 0.34
121		646.74 C37H38N6O5	1.53 ± 0.17
122		617.14 C33H37ClN6O4	1.54 ± 0.07
123		595.69 C34H37N5O5	1.55 ± 0.21

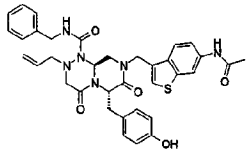
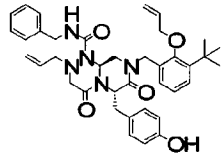
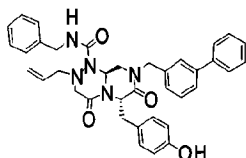
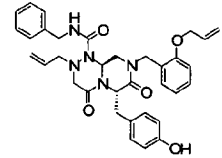
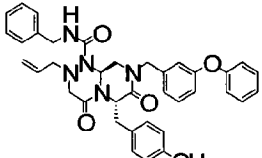
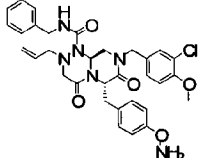
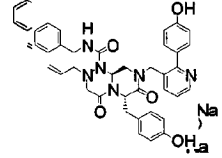
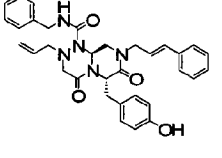
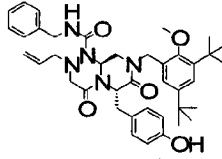
[0738]

124		619.62 C32H31F2N5O6	1.56 ± 0.33
125		619.51 C30H31BrN6O4	1.57 ± 0.29
126		640.73 C38H36N6O4	1.58 ± 0.27
127		645.75 C38H39N5O5	1.61 ± 0.31
128		658.79 C39H42N6O4	1.61 ± 0.59
129		648.55 C32H34BrN5O5	1.64 ± 0.27
130		690.83 C40H46N6O5	1.66 ± 0.18
131		642.66 C33H34N6O8	1.66 ± 0.27
132		564.63 C32H32N6O4	1.71 ± 0.28

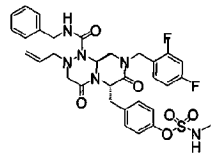
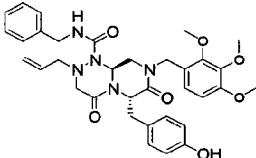
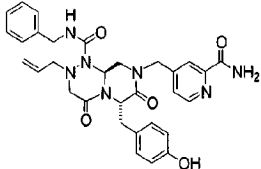
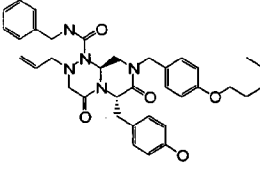
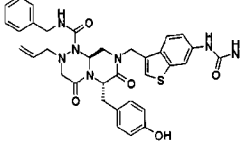
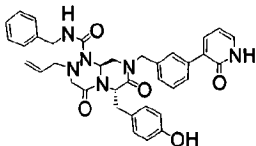
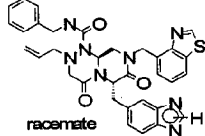
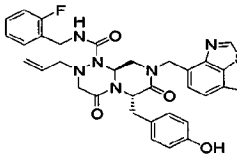
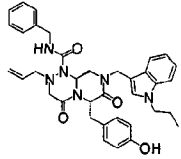
[0739]

133		743.56 C32H30F2N5Na2O9P	1.73 ± 0.22
134		646.74 C37H38N6O5	1.73 ± 0.35
135		696.84 C39H48N6O6	1.77 ± 0.15
136		719.63 C34H36N5Na2O8P	1.83 ± 0.32
137		645.75 C38H39N5O5	1.86 ± 0.30
138		728.04 C32H33ClN5Na2O8P	1.86 ± 0.38
139		653.77 C37H43N5O6	1.89 ± 0.38
140		645.75 C38H39N5O5	1.91 ± 0.24
141		634.70 C36H35FN6O4	1.91 ± 0.28

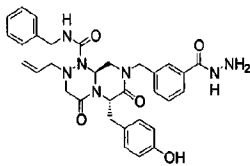
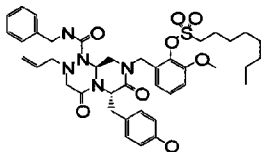
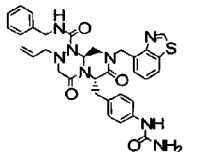
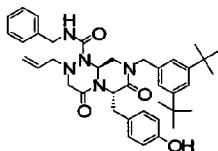
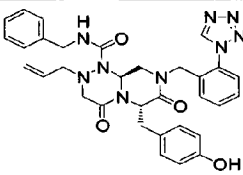
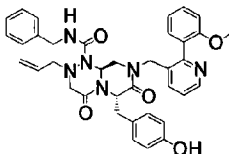
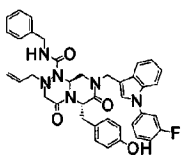
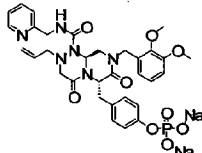
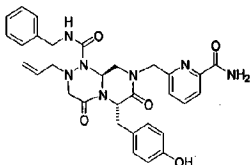
[0740]

142		652.77	1.92 ± 0.28
143		651.79 C ₃₈ H ₄₅ N ₅ O ₅	1.93 ± 0.18
144		615.72 C ₃₇ H ₃₇ N ₅ O ₄	1.94 ± 0.48
145		595.69 C ₃₄ H ₃₇ N ₅ O ₅	1.96 ± 0.27
146		631.72 C ₃₇ H ₃₇ N ₅ O ₅	1.99 ± 0.12
147		619.11 C ₃₂ H ₃₅ ClN ₆ O ₅	1.99 ± 0.32
148		632.71 C ₃₆ H ₃₆ N ₆ O ₅	10.01 ± 1.7
149		565.66 C ₃₃ H ₃₅ N ₅ O ₄	10.13 ± 2.38
150		681.86 C ₄₀ H ₅₁ N ₅ O ₅	10.15 ± 1.55

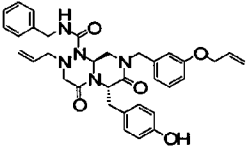
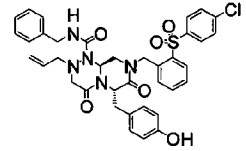
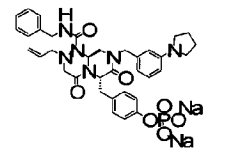
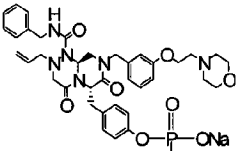
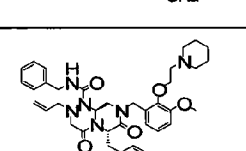
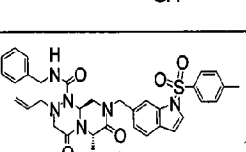
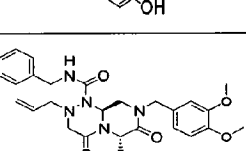
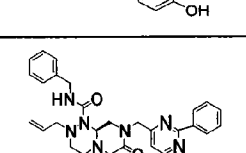
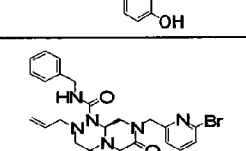
[0741]

151		668.71 C ₃₂ H ₃₄ F ₂ N ₆ O ₆ S	10.19 ± 2.3
152		629.70 C ₃₄ H ₃₉ N ₅ O ₇	10.78 ± 1.9
153		583.64 C ₃₁ H ₃₃ N ₇ O ₅	10.8 ± 1.97
154		625.76 C ₃₆ H ₄₃ N ₅ O ₅	11.8 ± 0.9
155		667.79	11.85 ± 1.61
156		632.71 C ₃₆ H ₃₆ N ₆ O ₅	12.16 ± 2.02
157		620.72 C ₃₃ H ₃₂ N ₈ O ₃ S	12.41 ± 2.36
158		632.68 C ₃₂ H ₃₀ F ₂ N ₆ O ₄ S	12.47 ± 2.66
159		620.74C ₃₆ H ₄₀ N ₆ O ₄	14.05 ± 2.30

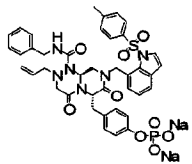
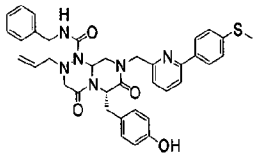
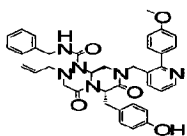
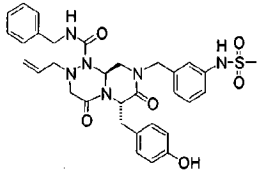
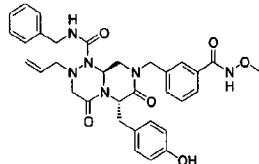
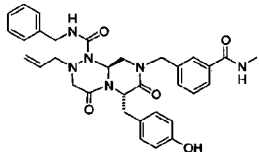
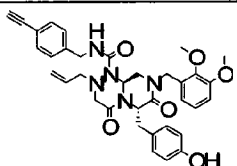
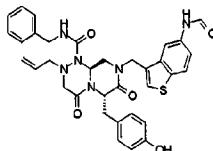
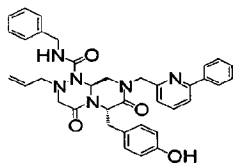
[0742]

160		597.66 C32H35N7O5	14.23 ± 2.05
161		761.93 C40H51N5O8S	14.42 ± 2.77
162		638.74 C33H34N8O4S	15.10 ± 3.34
163		651.84 C39H49N5O4	15.67 ± 1.87
164		607.66 C32H33N9O4	15.69 ± 3.22
165		646.74 C37H38N6O5	17.21 ± 4.11
166		672.75 C39H37FN6O4	17.54 ± 5.57
167		724.61 C32H35N6Na2O9P	19.41 ± 3.40
168		583.64 C31H33N7O5	2.01 ± 0.20

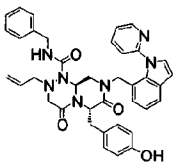
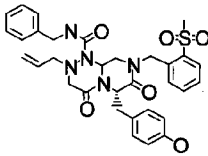
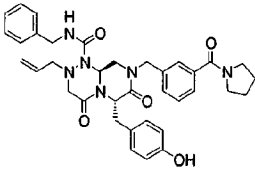
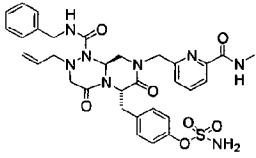
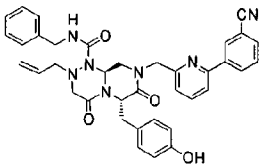
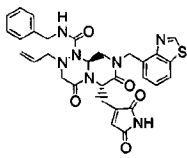
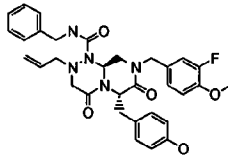
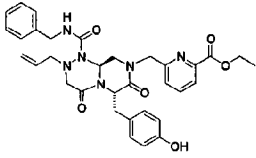
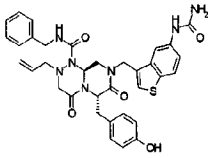
[0743]

169		595.69 C ₃₄ H ₃₇ N ₅ O ₅	2.01 ± 0.34
170		714.23 C ₃₇ H ₃₆ ClN ₅ O ₆ S	2.07 ± 0.43
171		732.67 C ₃₅ H ₃₉ N ₆ Na ₂ O ₇ P	2.10 ± 0.34
172		792.73 C ₃₇ H ₄₃ N ₆ Na ₂ O ₉ P	2.21 ± 0.35
173		696.84 C ₃₉ H ₄₈ N ₆ O ₆	2.26 ± 0.16
174		732.85 C ₄₀ H ₄₀ N ₆ O ₆ S	2.33 ± 0.64
175		599.68 C ₃₃ H ₃₇ N ₅ O ₆	2.36 ± 0.57
176		617.70 C ₃₅ H ₃₅ N ₇ O ₄	2.37 ± 0.22
177		619.51 C ₃₀ H ₃₁ BrN ₆ O ₄	2.37 ± 0.35

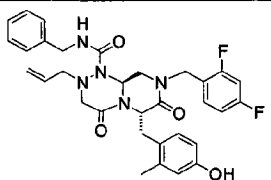
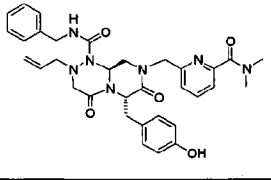
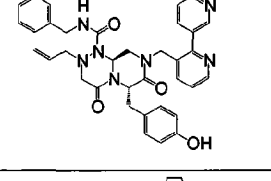
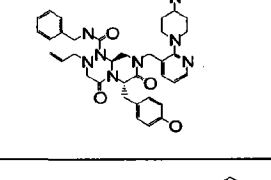
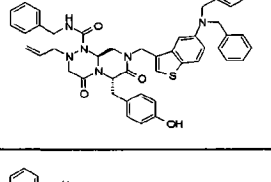
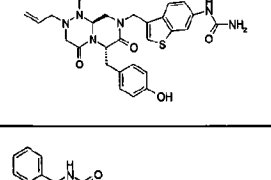
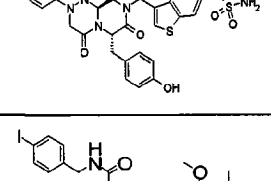
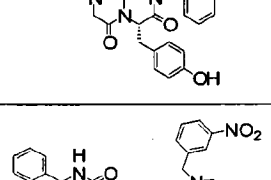
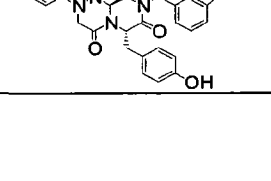
[0744]

178		856.79 C ₄₀ H ₃₉ N ₆ Na ₂ O ₉ PS	2.38 ± 0.75
179		662.80 C ₃₇ H ₃₈ N ₆ O ₄ S	2.42 ± 0.32
180		646.73 C ₃₇ H ₃₈ N ₆ O ₅	2.42 ± 0.47
181		632.73 C ₃₂ H ₃₆ N ₆ O ₆ S	2.47 ± 0.37
182		612.68 C ₃₃ H ₃₆ N ₆ O ₆	2.48 ± 0.22
183		596.68 C ₃₃ H ₃₆ N ₆ O ₅	2.5 ± 0.32
184		623.70 C ₃₅ H ₃₇ N ₅ O ₆	2.56 ± 0.29
185		638.75	2.61 ± 0.19
186		616.71 C ₃₆ H ₃₆ N ₆ O ₄	2.66 ± 0.74

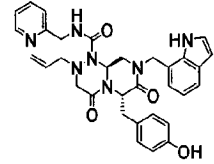
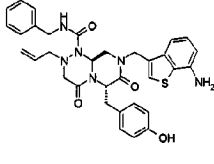
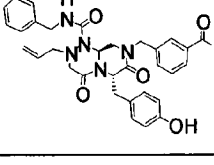
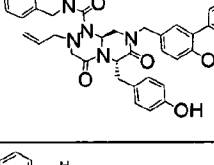
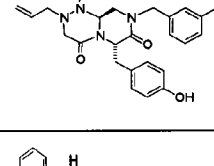
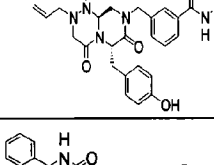
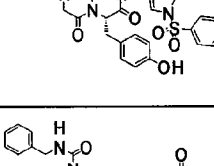
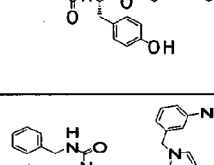
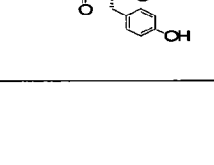
[0745]

187		655.75 C ₃₈ H ₃₇ N ₇ O ₄	2.67 ± 0.28
188		617.72 C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₆ S	2.67 ± 0.59
189		636.74 C ₃₆ H ₄₀ N ₆ O ₅	2.68 ± 0.48
190		676.74 C ₃₂ H ₃₆ N ₈ O ₇ S	2.79 ± 0.24
191		641.72 C ₃₇ H ₃₅ N ₇ O ₄	2.81 ± 0.52
192		599.66 C ₃₀ H ₂₉ N ₇ O ₅ S	2.85 ± 0.79
193		587.64 C ₃₂ H ₃₄ FN ₅ O ₅	2.86 ± 0.49
194		612.68 C ₃₃ H ₃₆ N ₆ O ₆	2.89 ± 0.50
195		653.76	20.91 ± 3.94

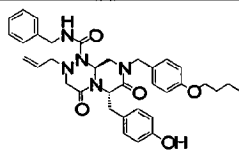
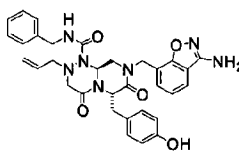
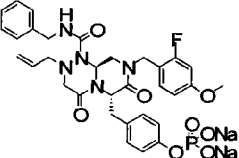
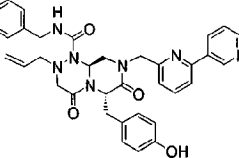
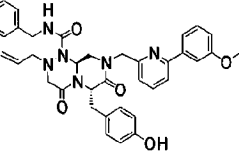
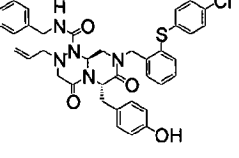
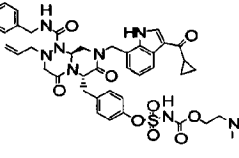
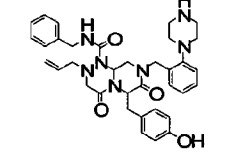
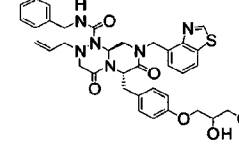
[0746]

196		589.63 C32H33F2N5O4	21.2 ± 2.15
197		611.69 C33H37N7O5	21.77 ± 3.69
198		617.70 C35H35N7O4	22.25 ± 5.69
199		692.85 C39H48N8O4	25.9 ± 3.38
200		790.99	25.92 ± 4.72
201		653.76	26.10 ± 7.10
202		689.21	28.76 ± 5.69
203		725.57 C33H36IN5O6	3.03 ± 0.36
204		713.78 C40H39N7O6	3.13 ± 0.44

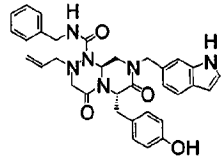
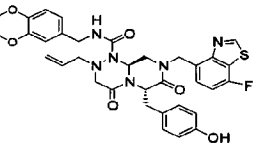
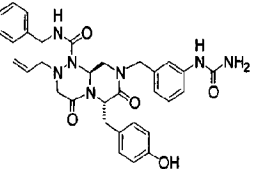
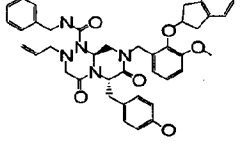
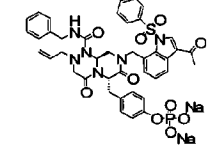
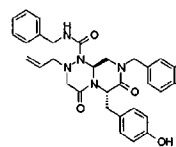
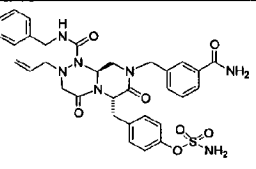
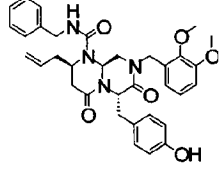
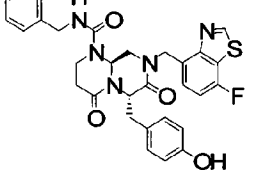
[0747]

205		579.65 C32H33N7O4	3.14 ± 0.68
206		610.74	3.18 ± 0.75
207		582.65 C32H34N6O5	3.25 ± 0.41
208		646.74 C37H38N6O5	3.27 ± 0.80
209		605.69 C34H35N7O4	3.3 ± 0.58
210		697.78 C37H43N7O7	3.57 ± 0.89
211		732.85 C40H40N6O6S	3.61 ± 0.47
212		652.74 C36H40N6O6	3.62 ± 0.63
213		683.80 C40H41N7O4	3.62 ± 0.65

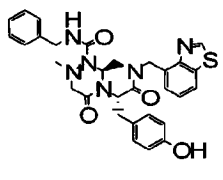
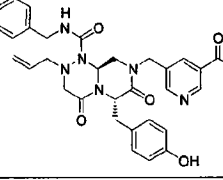
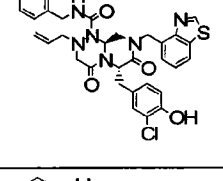
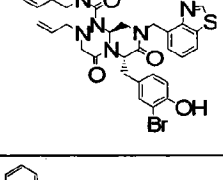
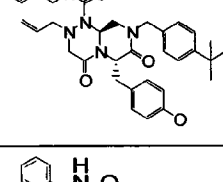
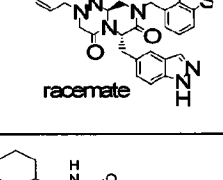
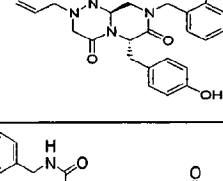
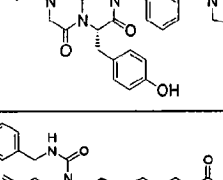
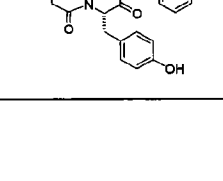
[0748]

214		611.73 C ₃₅ H ₄₁ N ₅ O ₅	3.72 ± 0.47
215		595.65 C ₃₂ H ₃₃ N ₇ O ₅	3.75 ± 0.32
216		711.58 C ₃₂ H ₃₃ FN ₅ Na ₂ O ₈ P	3.8 ± 1.1
217		617.70 C ₃₅ H ₃₅ N ₇ O ₄	3.87 ± 0.45
218		646.74 C ₃₇ H ₃₈ N ₆ O ₅	3.96 ± 0.93
219		682.23 C ₃₇ H ₃₆ ClN ₅ O ₄ S	3.97 ± 0.57
220		840.95 C ₄₂ H ₄₈ N ₈ O ₉ S	33.10 ± 4.07
221		623.74 C ₃₅ H ₄₁ N ₇ O ₄	36.10 ± 2.69
222		670.78 C ₃₅ H ₃₈ N ₆ O ₆ S	36.4 ± 2.0

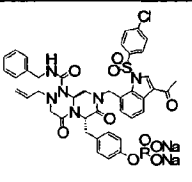
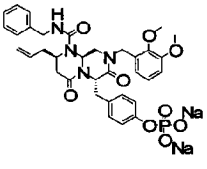
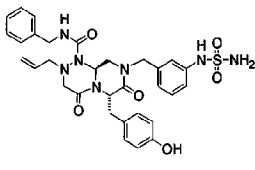
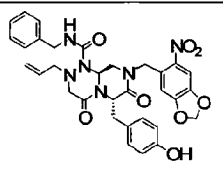
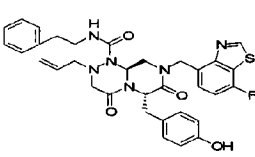
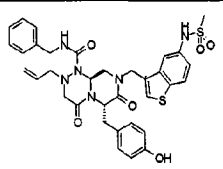
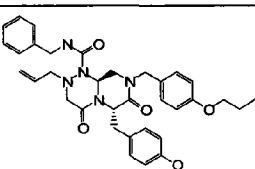
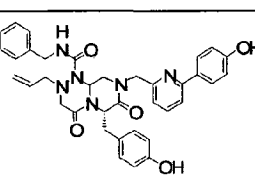
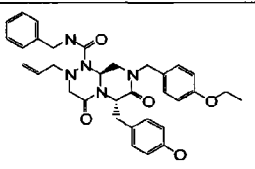
[0749]

223		578.66 C33H34N6O4	4.01 ± 0.96
224		674.74 C34H35FN6O6S	4.3 ± 0.7
225		597.66 C32H35N7O5	4.3 ± 0.67
226		701.81 C41H43N5O6	4.33 ± 0.50
227		898.83 C42H41N6Na2O10PS	4.33 ± 1.59
228		580.64	4.51 ± 0.72
229		661.73 C32H35N7O7S	4.78 ± 0.69
230		598.69 C34H38N4O6	4.83 ± 0.71
231		573.64 C30H28FN5O4S	4.85 ± 0.57

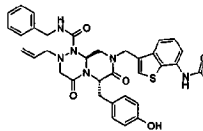
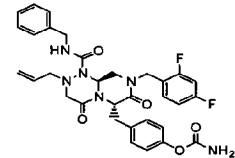
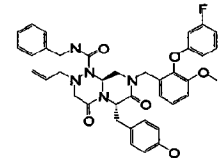
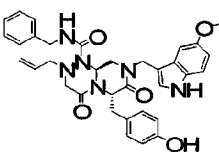
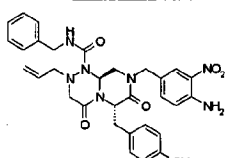
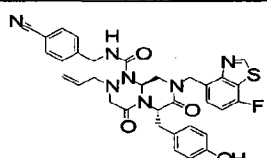
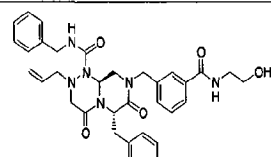
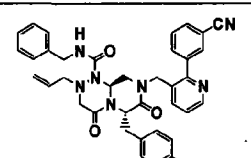
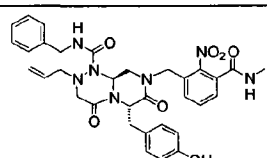
[0750]

232		570.66 C ₃₀ H ₃₀ N ₆ O ₄ S	4.97 ± 0.73
233		598.65 C ₃₂ H ₃₄ N ₆ O ₆	4.98 ± 0.69
234		631.14 C ₃₂ H ₃₁ ClN ₆ O ₄ S	40.2 ± 5.7
235		675.60 C ₃₂ H ₃₁ BrN ₆ O ₄ S	40.7 ± 6.4
236		595.73 C ₃₅ H ₄₁ N ₅ O ₄	41.7 ± 4.2
237	 racemate	620.72 C ₃₃ H ₃₂ N ₈ O ₃ S	46.7 ± 6.13
238		620.74 C ₃₂ H ₃₇ FN ₆ O ₄ S	49.8 ± 4.8
239		634.72 C ₃₆ H ₃₈ N ₆ O ₅	5.09 ± 1.32
240		610.70 C ₃₄ H ₃₈ N ₆ O ₅	5.41 ± 0.89

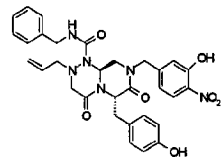
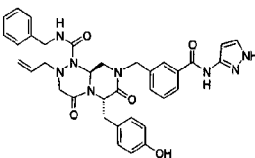
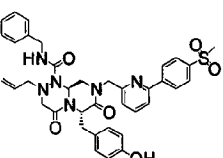
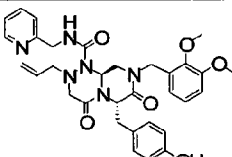
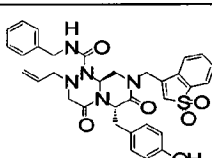
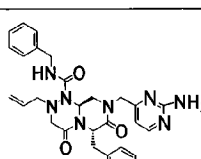
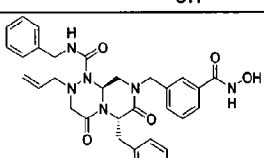
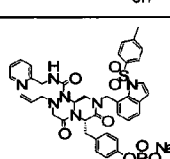
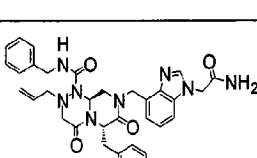
[0751]

241		919.25 C41H38ClN6Na2O10PS	5.50 ± 2.4
242		722.63 C34H37N4Na2O9P	5.80 ± 0.99
243		633.72 C31H35N7O6S	5.81 ± 0.58
244		628.63 C32H32N6O8	5.98 ± 1.03
245		628.72 C33H33FN6O4S	6.19 ± 0.73
246		688.83	6.59 ± 0.86
247		597.70 C34H39N5O5	6.66 ± 0.88
248		632.71 C36H36N6O5	6.71 ± 1.57
249		583.68 C33H37N5O5	6.8 ± 1.5

[0752]

250		652.77	6.98 ± 1.45
251		618.63 C32H32F2N6O5	1.14 ± 0.07
252		679.74 C38H38FN5O6	7.05 ± 0.87
253		608.69 C34H36N6O5	7.10 ± 0.99
254		599.64	7.13 ± 1.35
255		639.70 C33H30FN7O4S	7.17 ± 1.33
256		626.70 C34H38N6O6	7.20 ± 1.06
257		641.72 C37H35N7O4	7.26 ± 1.30
258		641.67 C33H35N7O7	7.51 ± 2.1

[0753]

259		600.63	7.62 ± 1.89
260		648.71 C35H36N8O5	8.43 ± 2.07
261		694.80 C37H38N6O6S	8.48 ± 0.90
262		600.66 C32H36N6O6	8.48 ± 1.37
263		627.71 C33H33N5O6S	9.09 ± 0.67
264		556.62 C29H32N8O4	9.11 ± 1.82
265		598.65 C32H34N6O6	9.3 ± 0.53
266		857.78 C39H38N7Na2O9PS	9.43 ± 1.65
267		636.70 C34H36N8O5	6.63 ± 1.35

[0754] 根据本发明已经发现,通式(I)的化合物具有较低的CYP3A4抑制活性(较高的IC₅₀)。在实施例1中公开了CYP3A4抑制活性的测定结果的细节。较低的CYP3A4抑制活

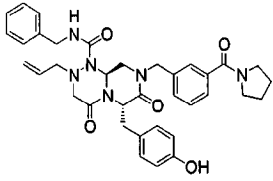
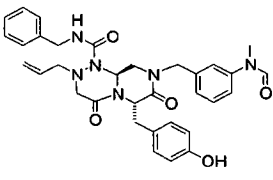
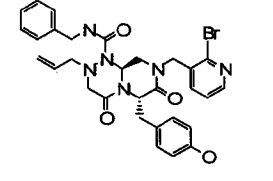
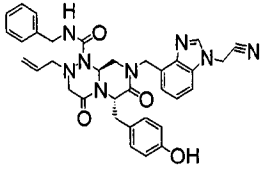
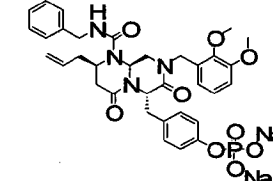
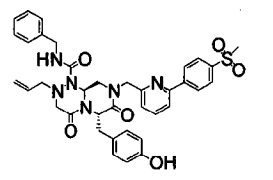
性表示本发明的化合物就有害反应而言在药学上是更有利的。

[0755] 下表 4 显示选自本发明的库的用于生物活性测试的化合物及其 IC₅₀ 值,通过实施例 1 中描述的 P450CYP3A4 抑制活性筛选而测定。

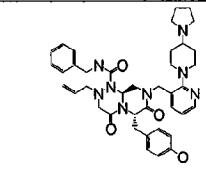
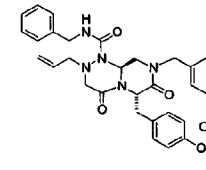
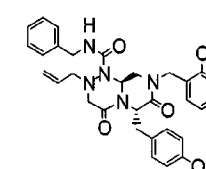
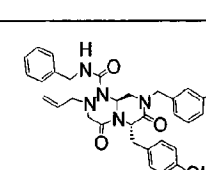
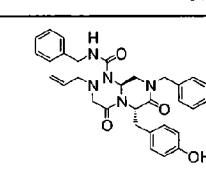
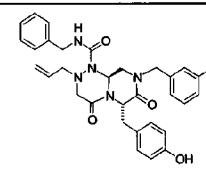
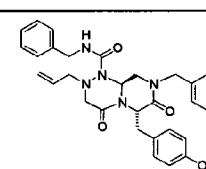
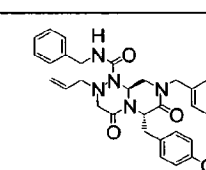
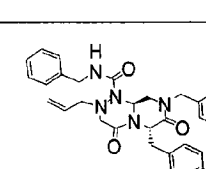
[0756] 表 4

[0757] 经选定的库化合物的 P450CYP3A4 抑制活性筛选测定的 IC₅₀ (μM)

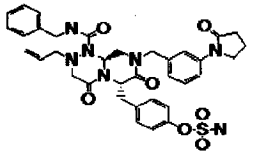
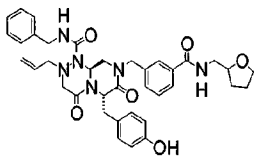
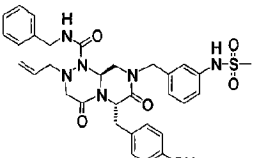
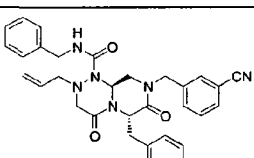
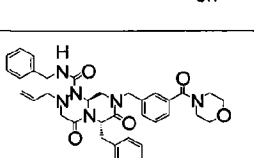
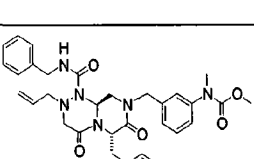
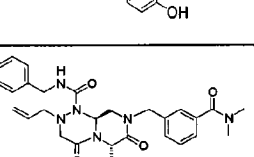
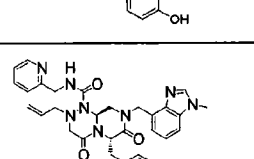
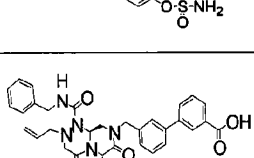
[0758]

编号	结构	M.W. 式	CYP3A4 抑制, IC ₅₀ (μM) 荧光检验
1		636.74 C36H40N6O5	5.00
2		596.68 C33H36N6O5	5.23
3		619.51 C30H31BrN6O4	5.33
4		618.69 C34H34N8O4	5.40
5		632.71 C36H36N6O5	5.84
6		694.80 C37H38N6O6S	6.78

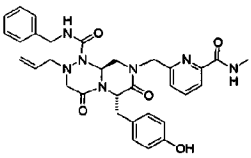
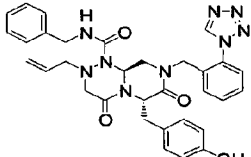
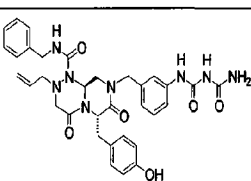
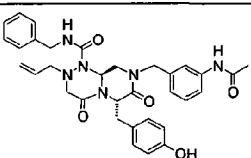
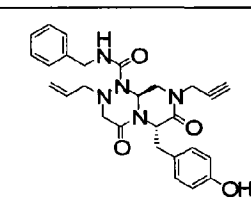
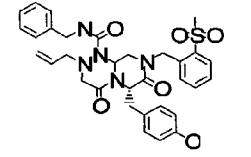
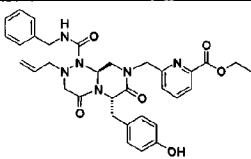
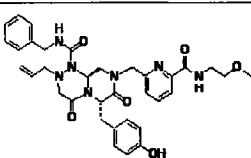
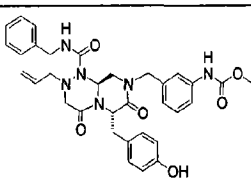
[0759]

7		692.85 C ₃₉ H ₄₈ N ₈ O ₄	6.84
8		661.73 C ₃₂ H ₃₅ N ₇ O ₇ S	6.95
9		607.66 C ₃₄ H ₃₃ N ₅ O ₆	6.95
10		632.71 C ₃₆ H ₃₆ N ₆ O ₅	7.02
11		597.66 C ₃₃ H ₃₅ N ₅ O ₆	7.58
12		636.74 C ₃₆ H ₄₀ N ₆ O ₅	7.65
13		596.68 C ₃₃ H ₃₆ N ₆ O ₅	8.00
14		621.73 C ₃₅ H ₃₉ N ₇ O ₄	8.42
15		581.66 C ₃₃ H ₃₅ N ₅ O ₅	8.79

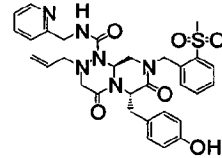
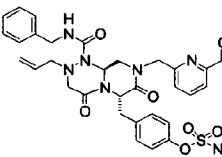
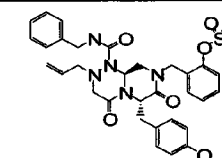
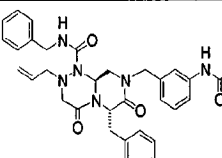
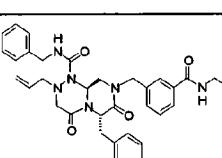
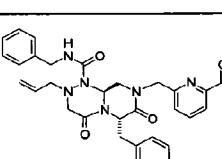
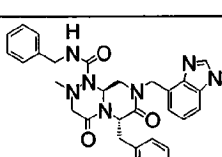
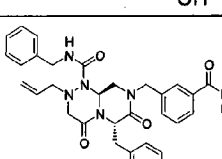
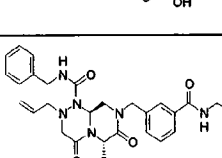
[0760]

16		701.79 C35H39N7O7S	9.00
17		666.77 C37H42N6O6	9.02
18		632.73 C32H36N6O6S	9.16
19		564.63 C32H32N6O4	9.65
20		652.74 C36H40N6O6	10.10
21		626.7 C34H38N6O6	10.20
22		610.70 C34H38N6O5	11.60
23		673.74 C32H35N9O6S	12.00
24		659.73 C38H37N5O6	12.90

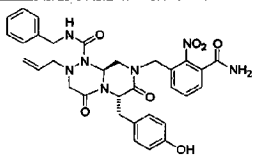
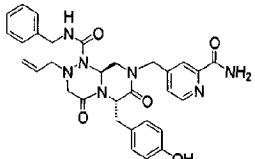
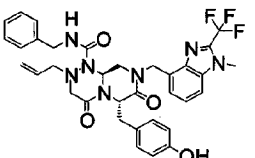
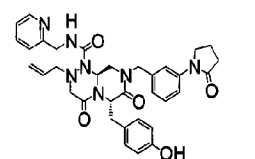
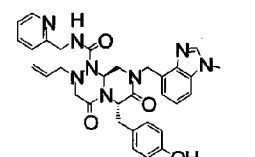
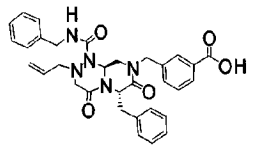
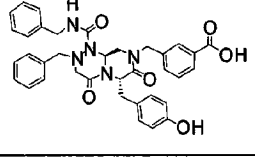
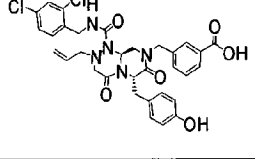
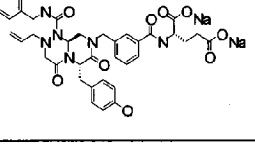
[0761]

25		597.66 C32H35N7O5	13.10
26		607.66 C32H33N9O4	13.50
27		640.69 C33H36N8O6	16.80
28		596.68 C33H36N6O5	17.90
29		487.55 C27H29N5O4	18.10
30		617.72 C32H35N5O6S	18.70
31		612.68 C33H36N6O6	18.90
32		641.72 C34H39N7O6	19.90
33		612.68 C33H36N6O6	24.20

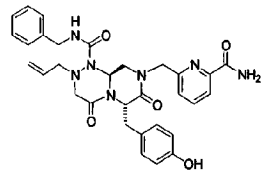
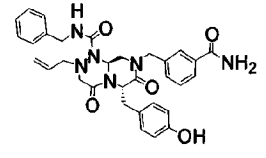
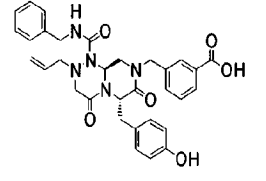
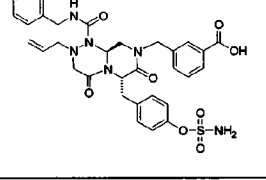
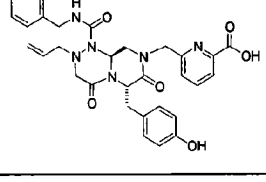
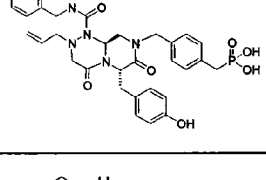
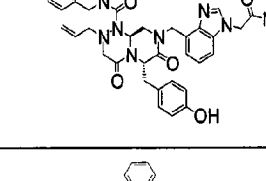
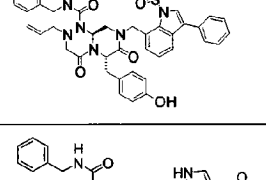
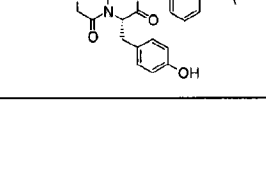
[0762]

34		618.7 C31H34N6O6S	24.50
35		676.74 C32H36N8O7S	26.40
36		595.71 C33H33N5O4S	26.7
37		597.66 C32H35N7O5	34.30
38		640.73 C35H40N6O6	34.60
39		611.69 C33H37N7O5	35.30
40		567.64 C31H33N7O4	39.10
41		612.68 C33H36N6O6	41.40
42		626.70 C34H38N6O6	44.10

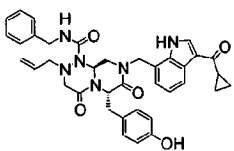
[0763]

43		627.65 C32H33N7O7	44.40
44		583.64 C31H33N7O5	45.10
45		661.67 C34H34F3N7O4	>10
46		623.7 C34H37N7O5	>50
47		594.66 C32H34N8O4	>50
48		567.64 C32H33N5O5	>50
49		633.69 C36H35N5O6	>50
50		652.52 C32H31Cl2N5O6	>50
51		756.71 C37H38N6Na2O9	>50

[0764]

52		583.64 C ₃₁ H ₃₃ N ₇ O ₅	>50
53		582.65 C ₃₂ H ₃₄ N ₆ O ₅	>50
54		583.63 C ₃₂ H ₃₃ N ₅ O ₆	>50
55		662.71 C ₃₂ H ₃₄ N ₆ O ₈ S	>50
56		584.62 C ₃₁ H ₃₂ N ₆ O ₆	>50
57		633.63 C ₃₂ H ₃₆ N ₅ O ₇ P	>50
58		636.70 C ₃₄ H ₃₆ N ₈ O ₅	>50
59		794.92 C ₄₅ H ₄₂ N ₆ O ₆ S	2.63
60		620.70 C ₃₅ H ₃₆ N ₆ O ₅	4.84

[0765]

61		646.73 C ₃₇ H ₃₈ N ₆ O ₅	5.92
----	---	---	------

[0766] 本发明还涉及预防或治疗急性髓系白血病的方法,该方法包括对受试对象施用具有上式(I)的化合物。

[0767] 在一个方案中,本发明提供了化合物,所述化合物抑制 β -连环素、p300和TCF与c-Myc蛋白连接而成的络合物的形成,并抑制 β -连环素、p300和TCF与survivin启动子连接而成的络合物的形成。

[0768] 在另一个方案中,本发明提供化合物,特别是具有式(II)的化合物,其能够控制c-Myc蛋白。

[0769] 根据本发明已经发现,通式(I)的化合物影响细胞增殖并抑制AML癌细胞的生长,如实施例3中所述。

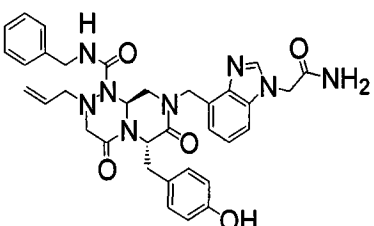
[0770] MV-4-11的GI₅₀显示出针对AML癌细胞的细胞生长抑制活性,较低的GI₅₀值意味着较高的抑制活性。如果GI₅₀为10 μ M以下则化合物归类为活性化合物。GI₅₀为5 μ M~10 μ M时,该化合物为候选药物。如果GI₅₀为1 μ M~5 μ M,则认为化合物很强,如果GI₅₀为1 μ M以下,则化合物被视为极强。

[0771] 本发明的大多数化合物显示的GI₅₀为5 μ M以下,这表明它们具有很强的针对AML癌细胞的抑制活性。

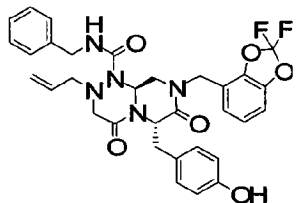
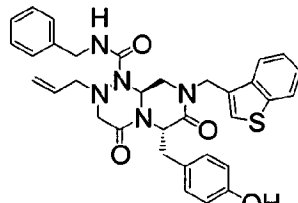
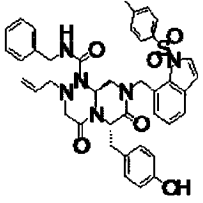
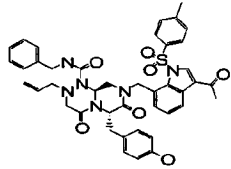
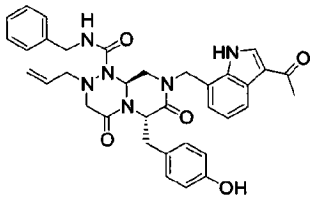
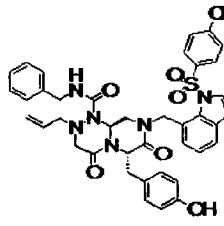
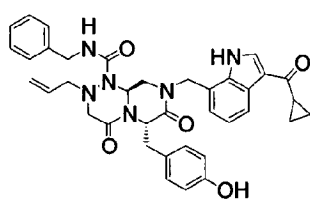
[0772] 下表5显示选自本发明的库的用于生物活性测试的化合物及其GI₅₀值,通过实施例3中描述的细胞生长抑制测试测定。

[0773] 表5

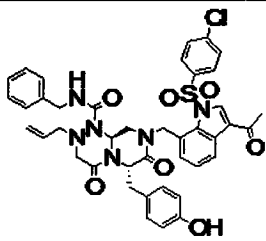
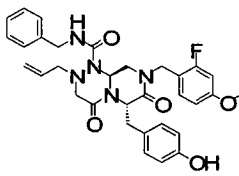
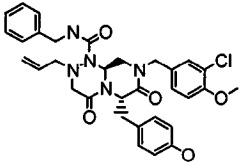
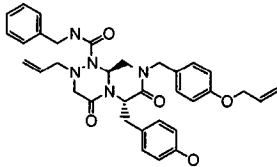
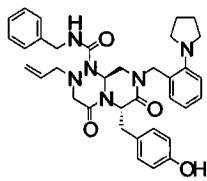
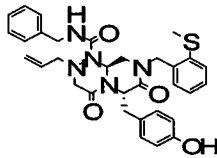
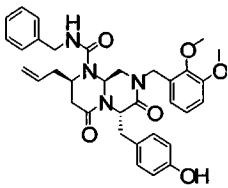
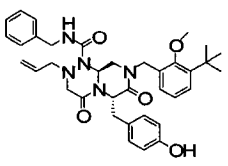
[0774] 选定的库的化合物的关于AML癌细胞的细胞生长抑制活性(GI₅₀)

编号	结构	MV-4-11, GI ₅₀ (μ M)
1		0.19

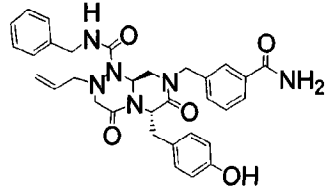
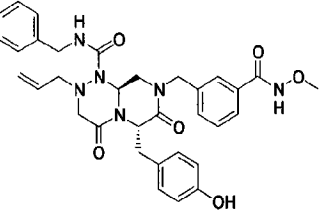
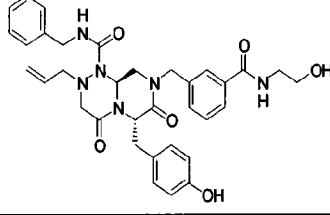
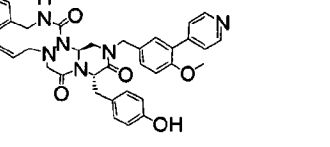
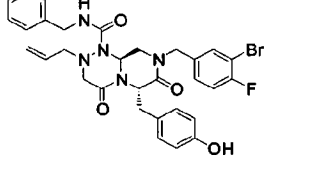
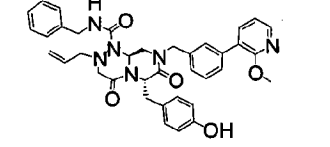
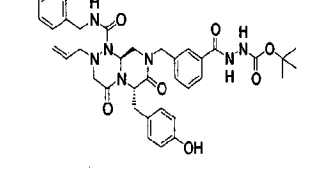
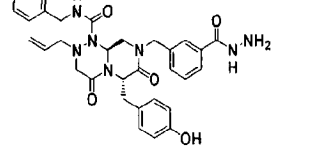
[0776]

2		0.6
3		0.18
4		0.17
5		0.05
6		0.04
7		0.27
8		0.05

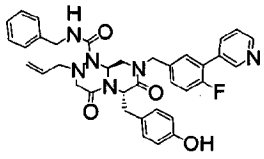
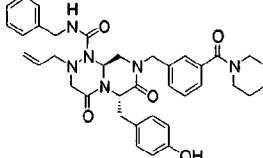
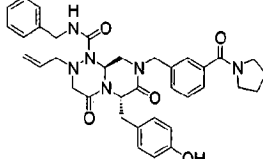
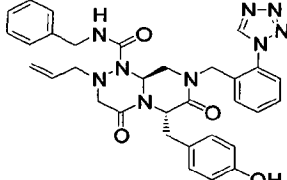
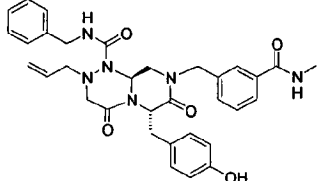
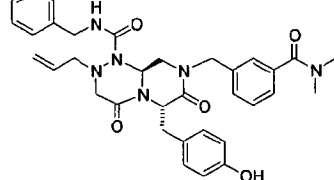
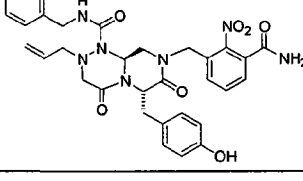
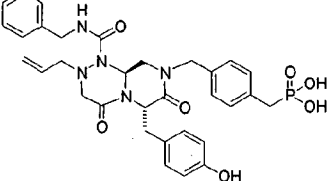
[0777]

9		0.07
10		1.32
11		1.97
12		2.99
13		2.01
14		0.16
15		2.14
16		0.63

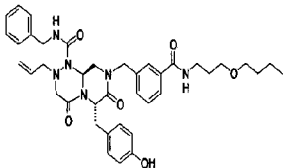
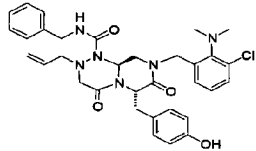
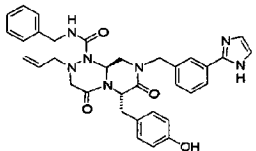
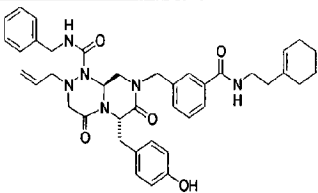
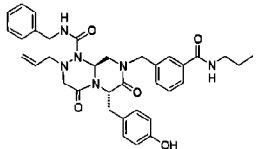
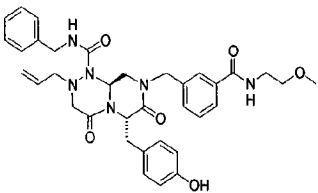
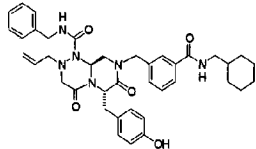
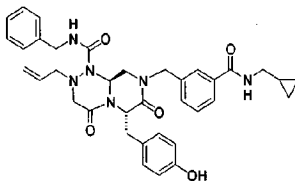
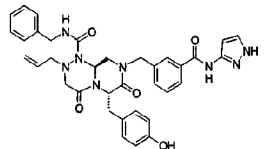
[0778]

17		0.36
18		0.36
19		0.45
20		2.24
21		0.3
22		0.74
23		0.96
24		2.03

[0779]

25		0.24
26		0.78
27		1.11
28		1.35
29		0.39
30		0.82
31		5.75
32		N.D 至 50uM

[0780]

33		0.65
34		1.25
35		1.12
36		0.9
37		0.24
38		0.18
39		0.96
40		0.27
41		1.56

[0781]

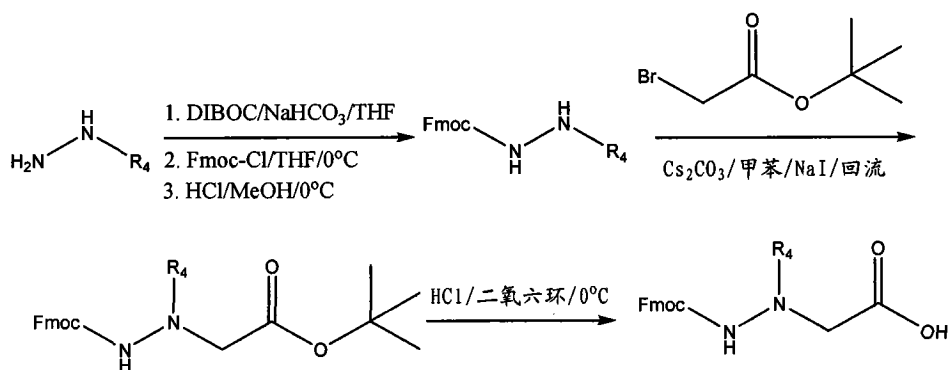
42		0.64
43		0.31
44		0.55
45		2.79

[0782] 下列非限制性实施例描述了本发明的化合物及其用途。

[0783] 制备例 1

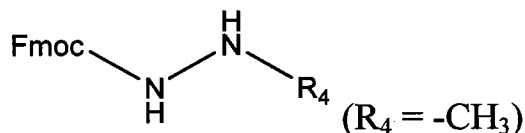
[0784] (N-Fmoc-N' -R₄- 胍基)- 乙酸的制备

[0785]



[0786] (1)N-Fmoc-N' - 甲基胍的制备

[0787]



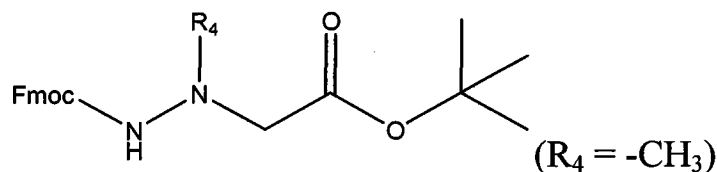
[0788] 2L 两颈圆底烧瓶装配有玻璃塞和钙管。加入 R₄- 胍 (20g, 139mmol, 其中 R₄ 是甲基) 在 THF (300mL) 中的溶液然后加入 DiBoc (33g, 153mmol) 在 THF 中的溶液。饱和的碳酸氢钠水溶液 (500mL) 用滴液漏斗经 2 小时逐滴加入, 同时剧烈搅拌。6 小时后, 缓慢加入 Fmoc-Cl (39g, 153mmol) 在 THF 中的溶液。得到的悬浮液在 0°C 搅拌 6 小时。混合物用乙酸乙酯 (EA, 500mL) 萃取, 然后保留有机层。溶液用硫酸钠干燥, 在真空中蒸发。无需纯化进

行下一步骤。

[0789] 1L 两颈圆底烧瓶装配有玻璃塞和钙管。加入前一步骤的产物在 MeOH(300mL) 中的溶液, 浓盐酸 (30mL, 12N) 经由滴液漏斗缓慢加入, 同时在冰水浴中进行磁力搅拌, 并搅拌一夜。混合物用 EA(1000mL) 萃取, 保留有机相。溶液用硫酸钠干燥, 在真空中蒸发。残留物用正己烷和 EA 进行重结晶纯化, 以得到 N-Fmoc-N' - 甲基胍 (32.2g, 83%)。¹H-NMR(DMSO-D₆) δ 7.90 ~ 7.88(d, J = 6Hz, 2H,), δ 7.73 ~ 7.70(d, J = 9Hz, 2H,), 7.44 ~ 7.31(m, 4H), 4.52 ~ 4.50(d, J = 6Hz, 2H), 4.31 ~ 4.26(t, J = 6Hz, 1H), 2.69(s, 1H)。

[0790] (2) (N-Fmoc-N' -R₄-胍基)-乙酸叔丁基酯的制备

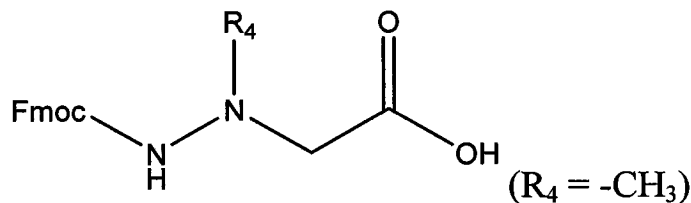
[0791]



[0792] 1L 两颈圆底烧瓶装配有玻璃塞和连接钙管的回流冷凝器。加入 N-Fmoc-N' -R₄胍 (20g, 75mmol) 在甲苯 (300mL) 中的溶液。缓慢加入溴代乙酸叔丁基酯 (22g, 111mmol) 在甲苯 (50mL) 中的溶液。缓慢加入 Cs₂CO₃ (49g, 149mmol)。在剧烈搅拌下缓慢加入 NaI (11g, 74mmol)。反应混合物在回流温度搅拌 1 天。过滤产物混合物并用 EA(500mL) 萃取。溶液用硫酸钠干燥, 在真空中蒸发。产物用己烷: EA = 2 : 1 的溶液进行色谱纯化, 以得到 (N-Fmoc-N' - 甲基 - 胍基)-乙酸叔丁基酯 (19.8g, 70%)。¹H-NMR(CDCl₃-d) δ 7.78 ~ 7.75(d, J = 9Hz, 2H,), δ 7.61 ~ 7.59(d, J = 6Hz, 2H,), 7.43 ~ 7.26(m, 4H), 4.42 ~ 4.40(d, J = 6Hz, 2H), 4.23(b, 1H), 3.57(s, 2H), 2.78(s, 3H), 1.50(s, 9H)。

[0793] (3) (N-Fmoc-N' - 甲基 - 胍基)-乙酸的制备

[0794]

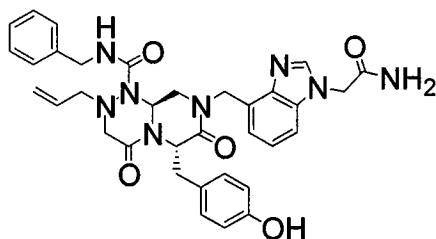


[0795] 1L 两颈圆底烧瓶装配有玻璃塞和连接钙管的回流冷凝器。加入 (N-Fmoc-N' -R₄-胍基)-乙酸叔丁基酯 (20g, 52mmol)。在冰水浴中剧烈搅拌的条件下缓慢加入 HCl(150mL, 4M, 二氧六环中的溶液) 溶液。反应混合物于 RT 搅拌 1 天, 溶液在减压下于 40°C 完全浓缩。加入饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (100mL), 水层用二乙基醚 (100mL) 洗涤。在 0°C (pH2-3) 时缓慢滴加浓 HCl。萃取混合物, 保留有机层 (500mL, MC)。溶液用硫酸钠干燥, 在真空中蒸发。产物用正己烷和乙酸乙酯进行重结晶纯化, 以得到 (N-Fmoc-N' - 甲基胍基) 乙酸 (12g, 72%)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 12.38(s, 1H), 8.56(b, 1H), 7.89 ~ 7.86(d, J = 9Hz, 2H,), 7.70 ~ 7.67(d, J = 9Hz, 2H,), 7.43 ~ 7.29(m, 4H), 4.29 ~ 4.27(d, J = 6Hz, 2H), 4.25 ~ 4.20(t, J = 6Hz, 1H), 3.47(s, 2H), 2.56(s, 3H)。

[0796] 制备例 2

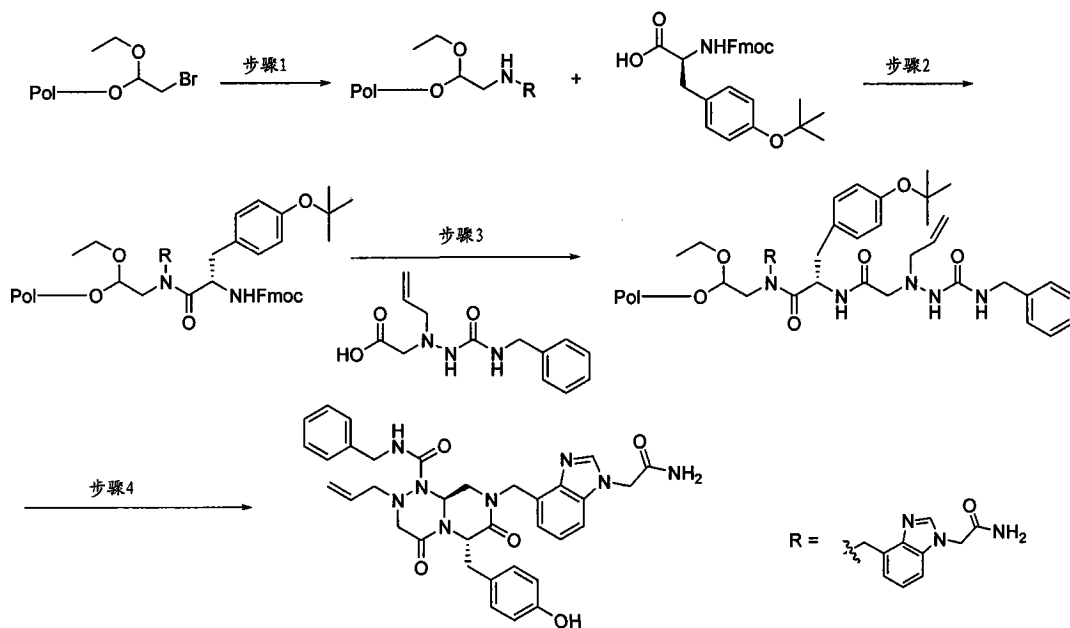
[0797] 标题化合物

[0798]



[0799] 为制备标题化合物,在以上说明书中描述的回折模拟物库的一般路线已经通过下列路线执行:

[0800]



[0801] 在以上方案中,“Pol”表示溴乙缩醛树脂 (Advanced ChemTech),其详细步骤描述如下。

[0802] 步骤 1

[0803] 溴乙缩醛树脂 (37mg, 0.98mmol/g) 和 2-(4-(氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基) 乙酰氨基在 DMSO (1.4mL) 中的溶液放入具有 96 孔板的 Robbins block (FlexChem) 中。反应混合物使用旋转炉 [Robbins Scientific] 于 60°C 摇动 12 小时。树脂用 DMF、MeOH 洗涤,然后用 DCM 洗涤。

[0804] 步骤 2

[0805] 在树脂中加入市售可得的 Fmoc-Tyr(OtBu)-OH (4 当量)、PyBob (4 当量)、HOAt (4 当量) 和 DIEA (12 当量) 在 DMF 中的溶液。反应混合物于室温摇动 12 小时后,树脂用 DMF、MeOH 洗涤,然后用 DCM 洗涤。

[0806] 步骤 3

[0807] 在反应前通过 DMF 而溶胀的树脂中加入 25% 的哌啶在 DMF 中的溶液,反应混合物于室温摇动 30 分钟。该脱保护步骤再次重复,树脂用 DMF、甲醇洗涤,然后用 DCM 洗涤。将肼酸 (4 当量)、HOBT (4 当量) 和 DIC (4 当量) 在 DMF 中的溶液加至树脂中,反应混合物于室温摇动 12 小时。树脂用 DMF、MeOH 洗涤,然后用 DCM 洗涤。

[0808] 步骤 4

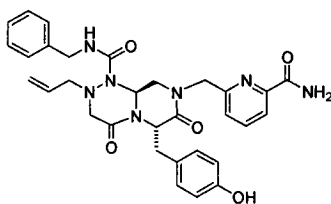
[0809] 步骤 3 中得到的树脂用甲酸 (每孔 1.2mL) 于室温处理 18 小时。过滤移除树脂之

后,滤出液在减压条件下使用 SpeedVac [SAVANT] 进行浓缩以得到为油状物的产物。产物用 50% 水 / 乙腈稀释,然后经冷冻冻干。¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.610 (s, 1H), 7.321 ~ 7.220 (m, 5H), 7.132 ~ 7.117 (d, J = 7.4Hz, 2H), 6.878 (s, 1H), 6.685 ~ 6.662 (t, J = 5.6Hz, 1H), 6.635 ~ 6.619 (d, J = 7.9Hz, 2H), 6.328 ~ 6.313 (d, J = 7.9Hz, 2H), 6.223 (s, 1H), 5.698 ~ 5.619 (td, J = 16.7Hz, J = 6.3Hz, 1H), 5.391 ~ 5.363 (d, J = 14.2Hz, 1H), 5.211 ~ 5.154 (m, 3H), 4.543 (s, 2H), 4.455 ~ 4.427 (d, J = 14.3Hz, 1H), 4.262 ~ 4.153 (qd, J = 15.3Hz, J = 6.1Hz, 2H), 3.912 ~ 3.894 (d, J = 9.0Hz, 1H), 6.635 ~ 6.619 (t, J = 11.0Hz, 1H), 3.486 ~ 3.345 (m, 4H), 3.201 ~ 3.345 (dd, J = 5.3Hz, J = 13.3Hz, 1H).

[0810] 制备例 3

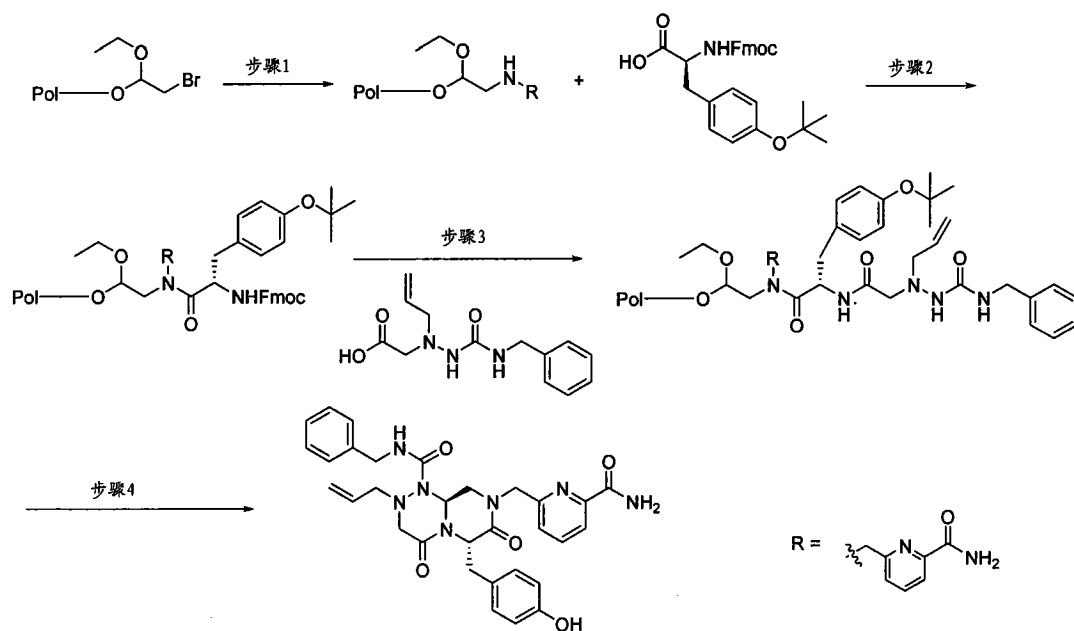
[0811] 标题化合物

[0812]



[0813] 为制备标题化合物,在以上说明书中描述的回折模拟物库的一般路线已经通过下列路线执行:

[0814]



[0815] 在以上方案中,“Pol”表示溴乙缩醛树脂 (Advanced ChemTech),其详细步骤描述如下。

[0816] 步骤 1

[0817] 溴乙缩醛树脂 (37mg, 0.98mmol/g) 和 6-(氨基甲基)吡啶酰胺在 DMSO (1.4mL) 中的溶液放入具有 96 孔板的 Robbins block (FlexChem) 中。反应混合物使用旋转炉 [Robbins Scientific] 于 60°C 摇动 12 小时。树脂用 DMF、MeOH 洗涤,然后用 DCM 洗涤。

[0818] 步骤 2

[0819] 在树脂中加入商购 Fmoc-Tyr(OtBu)-OH(4 当量)、PyBob(4 当量)、HOAt(4 当量)和 DIEA(12 当量)在 DMF 中的溶液。反应混合物于室温摇动 12 小时后,树脂用 DMF、MeOH 洗涤,然后用 DCM 洗涤。

[0820] 步骤 3

[0821] 在反应前通过 DMF 而溶胀的树脂中加入 25% 的哌啶的 DMF 溶液,反应混合物于室温摇动 30 分钟。再次重复该脱保护步骤,树脂用 DMF、甲醇洗涤,然后用 DCM 洗涤。将肼酸(4 当量)、HOBt(4 当量)和 DIC(4 当量)在 DMF 中的溶液加至树脂中,反应混合物于室温摇动 12 小时。树脂用 DMF、MeOH 洗涤,然后用 DCM 洗涤。

[0822] 步骤 4

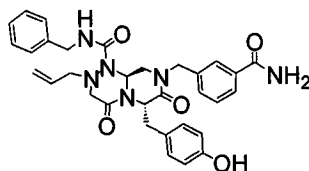
[0823] 步骤 3 中得到的树脂用甲酸(每孔 1.2mL)于室温处理 18 小时。过滤移除树脂之后,滤出液在减压条件下使用 SpeedVac[SAVANT] 进行浓缩以得到为油状物的产物。产物用 50% 水 / 乙腈稀释,然后经冷冻冻干。

[0824] ^1H NMR(CDCl_3): δ 8.190 ~ 8.165(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 8.055(m, 1H), 7.900 ~ 7.849(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.472 ~ 7.447(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.397 ~ 7.372(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.335 ~ 7.311(d, 7.5Hz, 1H), 7.271 ~ 7.247(m, 4H), 6.636 ~ 6.596(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 6.575 ~ 6.547(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.477 ~ 6.449(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 5.897(m, 1H), 5.724 ~ 5.666(m, 1H), 5.264 ~ 5.145(m, 4H), 4.973 ~ 4.926(dd, $J = 3.6, 10.5\text{Hz}$, 1H), 4.46 ~ 4.39(dd, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 4.34 ~ 4.27(dd, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 4.030 ~ 4.021(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.996 ~ 3.928(m, 1H), 3.778 ~ 3.705(t, $J = 11.1\text{Hz}$, 1H), 3.705 ~ 3.383(m, 5H), 3.302 ~ 3.238(dd, $J = 5.4, 13.5\text{Hz}$, 1H)

[0825] 制备例 4

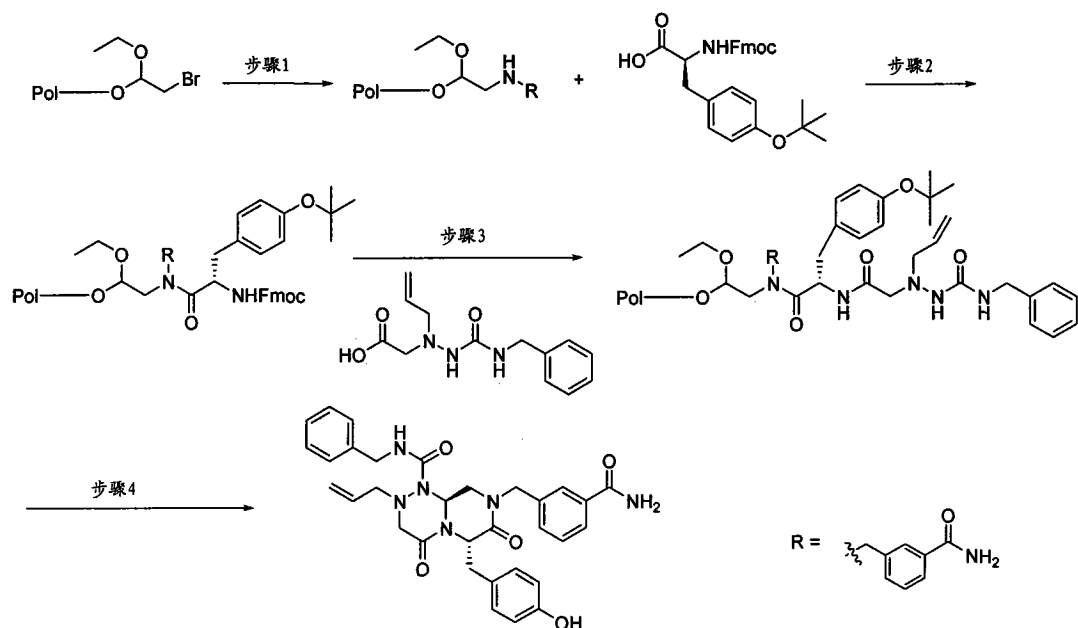
[0826] 标题化合物

[0827]



[0828] 为制备标题化合物,在以上说明书中描述的回折模拟物库的一般路线已经通过下列路线执行:

[0829]



[0830] 在以上方案中，“Pol”表示溴乙缩醛树脂 (Advanced ChemTech), 其详细步骤描述如下。

[0831] 步骤 1

[0832] 溴乙缩醛树脂 (37mg, 0.98mmol/g) 和 3-(氨基甲基) 苯甲酰胺在 DMSO (1.4mL) 中的溶液放入具有 96 孔板的 Robbins block (FlexChem) 中。反应混合物使用旋转炉 [Robbins Scientific] 于 60℃ 摇动 12 小时。树脂用 DMF、MeOH 洗涤, 然后用 DCM 洗涤。

[0833] 步骤 2

[0834] 在树脂中加入商购 Fmoc-Tyr(OtBu)-OH (4 当量)、PyBob (4 当量)、HOAt (4 当量) 和 DIEA (12 当量) 在 DMF 中的溶液。反应混合物于室温摇动 12 小时后, 树脂用 DMF、MeOH 洗涤, 然后用 DCM 洗涤。

[0835] 步骤 3

[0836] 在反应前通过 DMF 而溶胀的树脂中加入 25% 的哌啶的 DMF 溶液, 反应混合物于室温摇动 30 分钟。再次重复该脱保护步骤, 树脂用 DMF、甲醇洗涤, 然后用 DCM 洗涤。将胍酸 (4 当量)、HOBT (4 当量) 和 DIC (4 当量) 在 DMF 中的溶液加至树脂中, 反应混合物于室温摇动 12 小时。树脂用 DMF、MeOH 洗涤, 然后用 DCM 洗涤。

[0837] 步骤 4

[0838] 步骤 3 中得到的树脂用甲酸 (每孔 1.2mL) 于室温处理 18 小时。过滤移除树脂之后, 滤出液在减压条件下使用 SpeedVac [SAVANT] 进行浓缩以得到为油状物的产物。产物用 50% 水 / 乙腈稀释, 然后经冷冻冻干。

[0839] ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.506 (s, 1H), δ 7.821 ~ 7.796 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), δ 7.604 (s, 1H), δ 7.469 ~ 7.379 (m, 3H), δ 7.346 ~ 7.320 (m, 2H), δ 7.234 ~ 7.210 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), δ 7.010 (s, 1H), δ 6.916 ~ 6.888 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 3H), δ 6.766 ~ 6.737 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), δ 6.570 ~ 6.530 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), δ 5.810 ~ 5.755 (d, $J = 16.6\text{Hz}$, 1H), δ 5.715 ~ 5.581 (m, 1H), δ 5.213 ~ 5.163 (m, 3H), δ 4.873 ~ 4.832 (dd, $J = 6.5\text{Hz}$, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H),

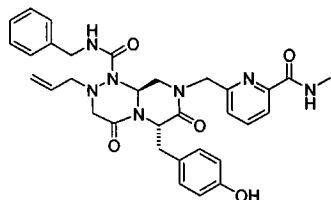
δ 3.892 ~ 3.837 (d, J = 16.6Hz, 1H), δ 3.633 ~ 3.576 (d, J = 17.2Hz, 2H), δ 3.504 ~ 3.283 (m, 6H)

[0840] 实施例 1

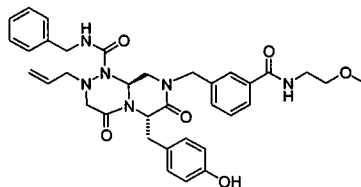
[0841] P450CYP3A4 抑制活性筛选

[0842] 测试用化合物：

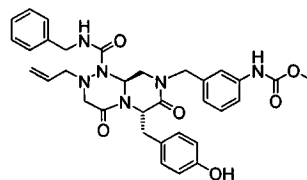
[0843]



[0844] 化合物 A

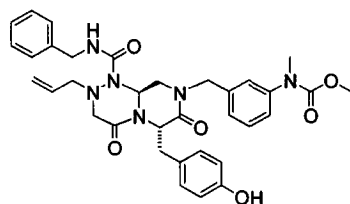


化合物 B

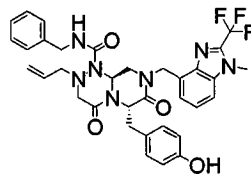


化合物 C

[0845]



[0846] 化合物 D



化合物 E

[0847] 使用 cDNA 表达的人肝脏 CYP3A4 (supersome, BD Gentest™ #456202) 在 96 孔微滴定板中的 200 μ L 的体积中进行测试。7- 苄氧基 -4- 三氟甲基 - 香豆素 (BFC) 用作 CYP3A4 的底物。测试物和底物 BFC 溶解在 100% 的乙腈中。温育混合物中的乙腈的最终体积小于 1% (体积 / 体积)。磷酸钾缓冲液 (pH 7.4, 最终浓度 0.1M)、 $MgCl_2$ (最终浓度 8.3mM)、EDTA (最终浓度 1.67mM)、测试物原液、CYP3A4supersome 和 NADPH (最终浓度 0.25mM) 添加至各孔中。在 37°C 预温育 10 分钟之后加入底物 (BFC, 最终浓度 30M) 引发反应。在 37°C 温育 10 分钟之后, 通过加入 75 μ L 的乙腈 : 0.5M Tris-base = 4 : 1 (体积 / 体积) 终止反应。之后, 使用荧光计测定荧光信号。使用 409nm 的激发波长和 530nm 的发射波长测定 BFC 代谢物, 7- 羟基 -4- 三氟甲基 - 香豆素。图 2A ~ 2E 显示了测试用化合物的 CYP3A4 抑制测试的 IC_{50} 。化合物 A ~ E 显示出较弱的 CYP3A4 酶的抑制作用。

[0848] 表 6

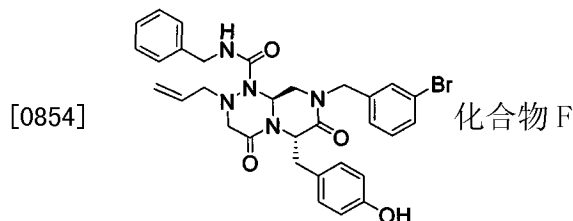
[0849] 化合物针对 CYP3A4 活性的 IC_{50} 值

[0850]	测试用化合物	IC_{50} (μ M)
	A	13.1
	B	34.6
	C	24.2
	D	10.2
	E	>10

[0851] 实施例 2

[0852] 测试关于 SW480 细胞的 IC_{50} 的 TopFlash 报告基因生物检验

[0853] 测试用化合物



[0855] SW480 细胞用 Superfect™ 转染试剂 (Qiagen, 301307) 进行转染。细胞在转染前 1 天进行短暂的胰蛋白酶化, 然后布置在 6 孔板 (5×10^5 细胞 / 孔) 上, 以使细胞的 50%~80% 在转染当天融合。

[0856] 在 150 μ l 的无血清培养基中稀释四微克 (TopFlash) 和一微克 (pRL-null) 的 DNA, 然后加入 30 μ l 的 Superfect™ 转染试剂。DNA-Superfect 混合物于室温温育 15 分钟, 然后, 在该络合物中加入 1ml 的 10% 的 FBS DMEM, 再另外温育 3 小时。络合物形成时, 再没有抗生素的条件下细胞用 PBS 洗涤两次。

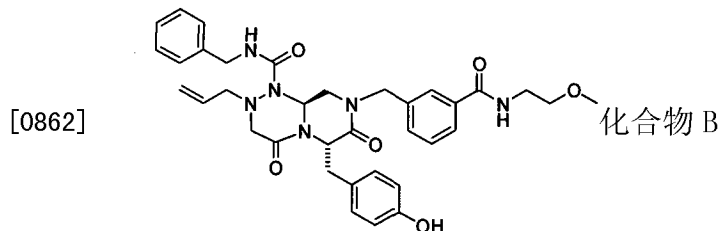
[0857] DNA-Superfect™ 转染试剂络合物施用于细胞后在 37°C、5% 的 CO₂ 下温育 3 小时。温育后, 添加具有 10% FBS 的恢复培养基以使最终体积为 1.18ml。温育 3 小时后, 收获细胞, 并再次种于 96 孔板 (3×10^4 细胞 / 孔) 中。在 37°C、5% 的 CO₂ 下温育整夜后, 细胞用化合物 F 处理 24 小时。最后, 利用荧光素酶检测 (Promega, E1960) 检验活性。

[0858] 图 3 描述了化合物 F 对于 SW480 细胞的 IC₅₀ 的测定结果。IC₅₀ 为 $0.73 \pm 0.08 \mu$ M。

[0859] 实施例 3

[0860] 关于 AML 癌细胞的细胞生长抑制活性 (细胞生长抑制测试)

[0861] 测试用化合物:



[0863] 进行细胞生长抑制测试以研究测试用化合物对细胞增殖的抑制率。MV-4-11 (人, 急性髓系白血病细胞株) 在 Iscove 修饰的 Dulbecco 培养基 (IMDM) 中培育, 所述培养基包含 10% 胎牛血清 (FBS)、1x 青霉素 / 链霉素 (10,000 单位 / ml 青霉素、10,000g/ml 链霉素在 0.85% NaCl 中)。MV-4-11 细胞以 IMDM 培养基收获, 并将 5×10^4 细胞 / 孔转移至 96 孔培养板 (Nunc, #167008) 的各孔中。测试用化合物以系列稀释进行处理, 并在各个浓度重复一次。对于系列稀释, 测试用化合物用相同体积的培养基在 96 孔测试块 (costar, #3956) 上重复稀释。稀释后, 各化合物添加至各孔中。在处理测试用化合物时通过在阴性对照板中加入 IMDM 培养基代替测试用化合物, 也对背景吸收进行测定。在包含 5% 的 CO₂ 的加湿培养箱中各板在 37°C 温育 3 天 (72 小时)。在最后一天, 将 20 μ L 的 CellTiter 96 Aqueous One Solution (Promega #G3581) 加入各板的培养基中, 然后在包含 5% 的 CO₂ 的加湿培养箱中各板在 37°C 温育几个小时。温育后, 使用 EnVision (Perkinelmer, USA) 在 490nm 测定各细胞的吸收率。利用 Prism 3.0 程序计算 GI₅₀ 值。结果表明测试用化合物影响细胞增殖并抑制 AML 癌细胞的生长。图 4 显示了抑制结果。化合物 B 的 GI₅₀ 为 0.188μ M。

[0864] 如上所述,本发明提供了回折模拟物的新型化合物,所述化合物能够用作药物化合物,尤其是针对 AML 癌细胞。已经参考本发明的优选实施方式对本发明进行了描述。不过,本领域的技术人员将认识到,可以对这些实施方式进行变化而不会背离本发明的原理和精神,本发明的范围由所附权利要求及其等同物所限定。

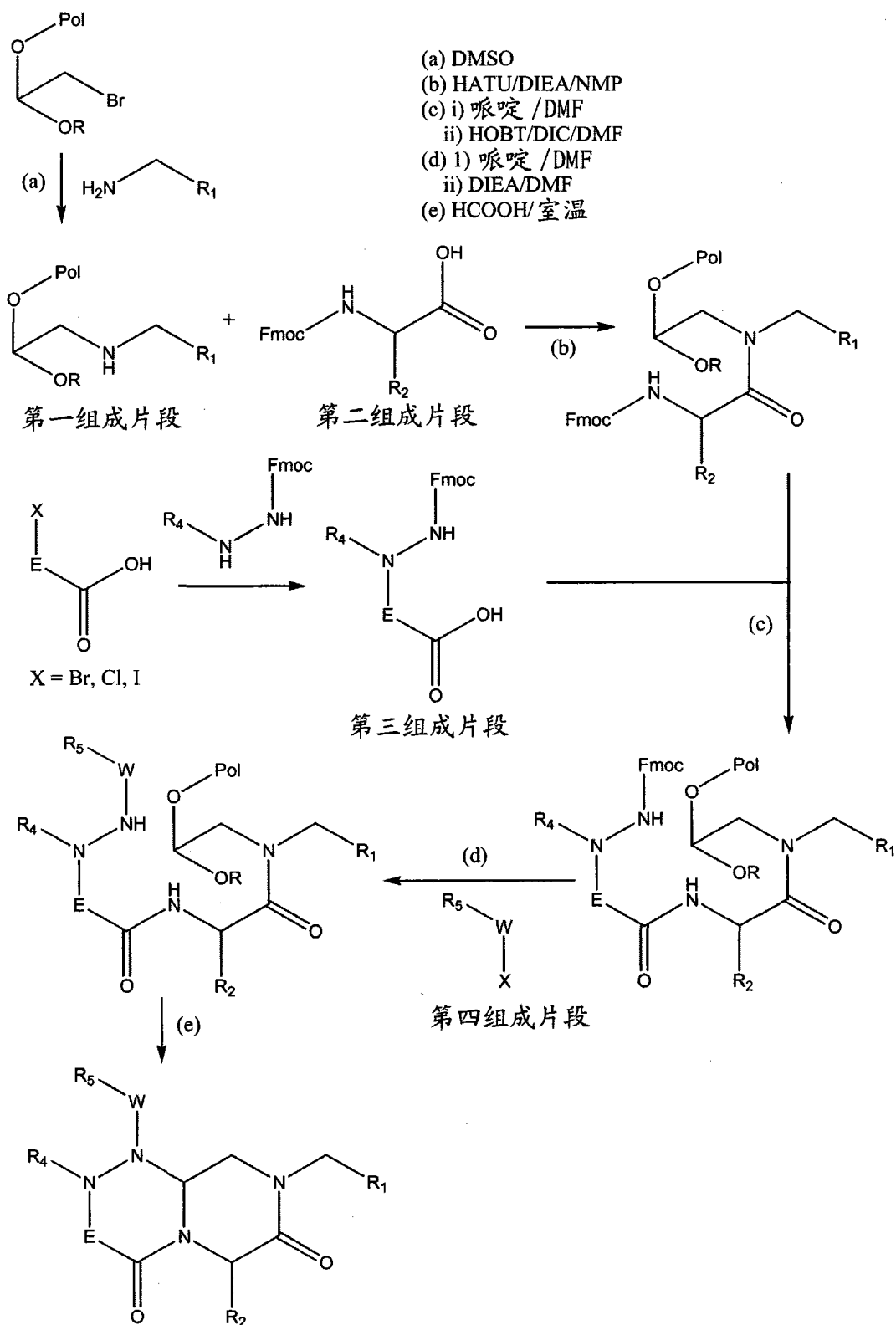
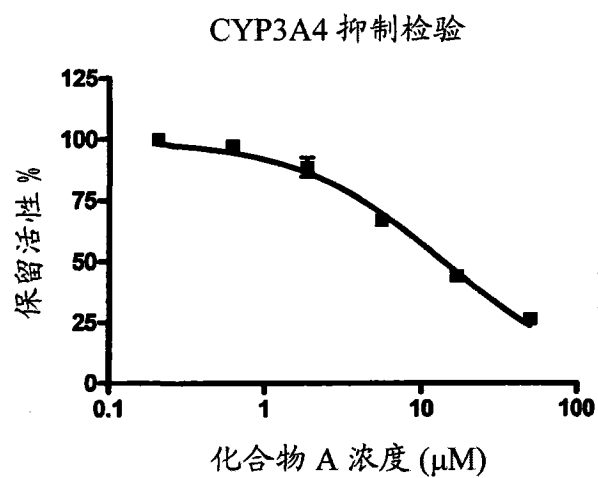
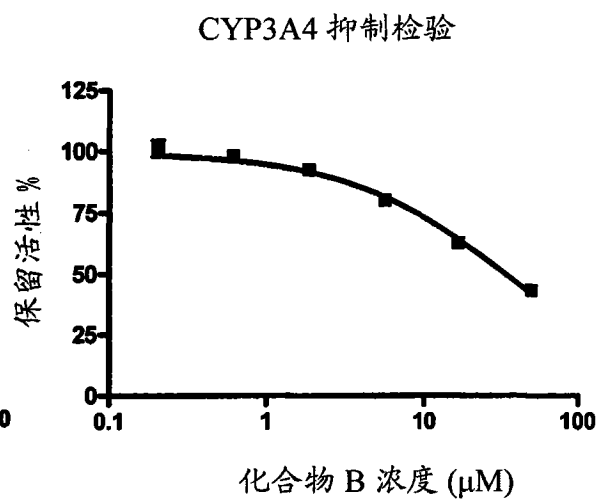


图 1

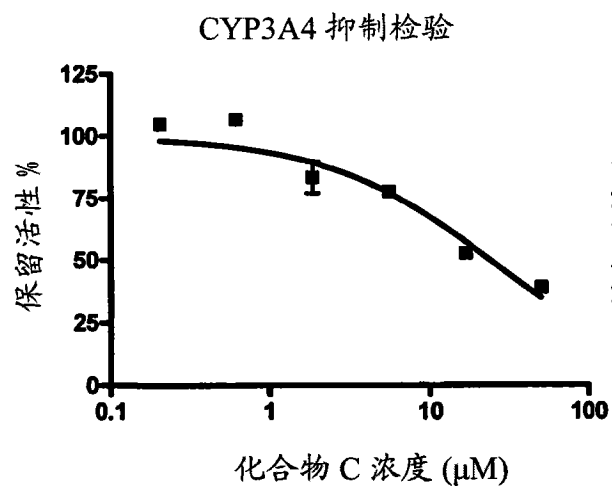
(A) 化合物 A



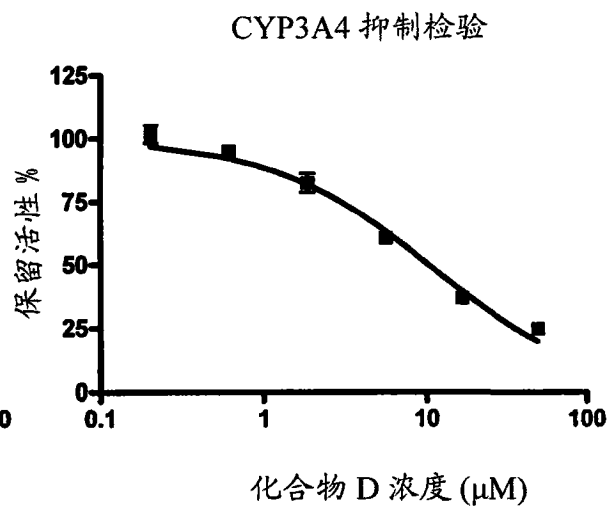
(B) 化合物 B



(C) 化合物 C



(D) 化合物 D



(E) 化合物 E

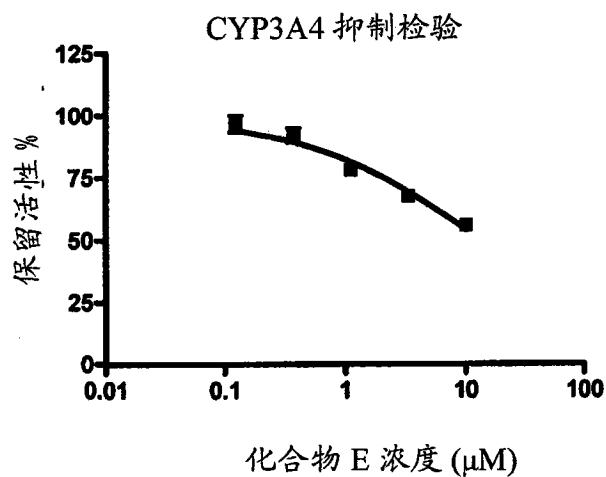


图 2

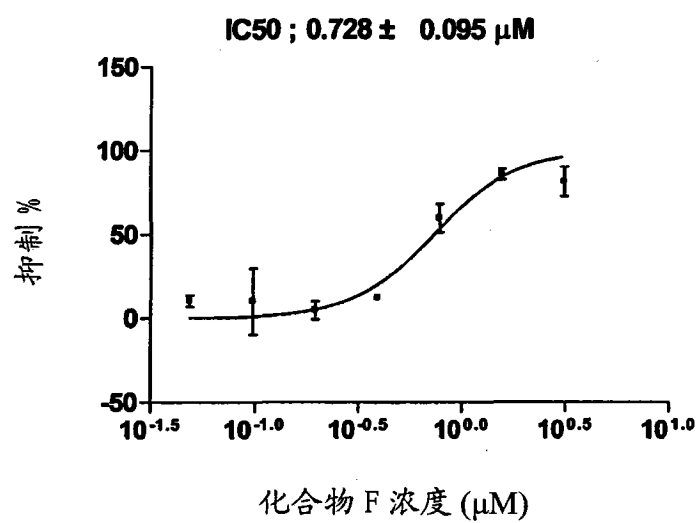


图 3

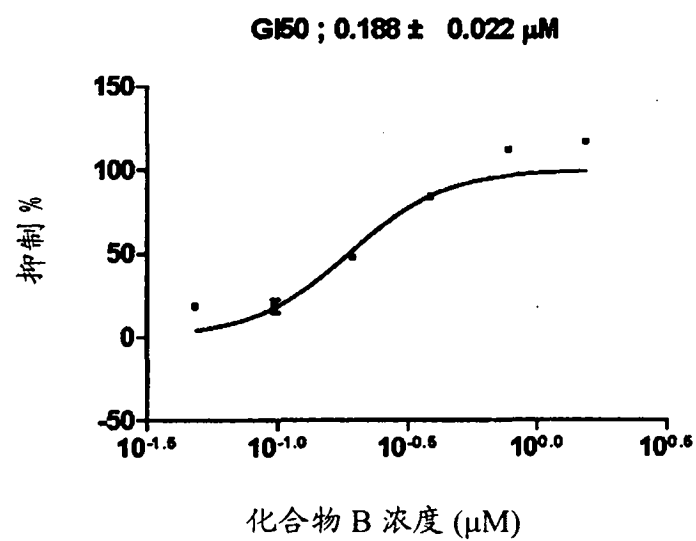


图 4