



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103608345 A

(43) 申请公布日 2014. 02. 26

(21) 申请号 201280031592. 2

地址 日本大阪府大阪市

(22) 申请日 2012. 04. 25

(72) 发明人 榊井盛泰 三冈恭典 吉田周平

(30) 优先权数据

2011-098121 2011. 04. 26 JP

2011-127185 2011. 06. 07 JP

2011-274039 2011. 12. 15 JP

日下部兼一 小野寺君裕

黑濑规之

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 12. 26

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 孔青 庞立志

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2012/061031 2012. 04. 25

(51) Int. Cl.

C07D 413/12(2006. 01)

A61K 31/5355(2006. 01)

A61P 25/00(2006. 01)

A61P 25/28(2006. 01)

A61P 43/00(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/147763 JA 2012. 11. 01

(71) 申请人 盐野义制药株式会社

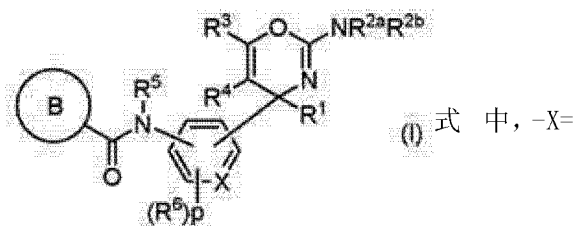
权利要求书3页 说明书99页

(54) 发明名称

噁嗪衍生物和含有该噁嗪衍生物的 BACE1 抑制剂

(57) 摘要

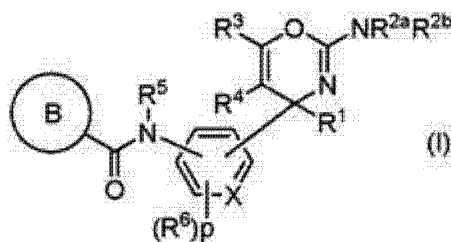
本发明提供具有淀粉样蛋白 β 产生抑制作用、特别是 BACE1 抑制作用, 作为因淀粉样蛋白 β 的产生、分泌和 / 或沉着而诱发的疾病的治疗或预防药有用的化合物, 例如以式 (I) 所表示的化合物或其制药上容许的盐:



为 $-CR^7=$ 或 $-N=$, 环 B 为取代或非取代的碳环或取代或非取代的杂环, R^1 为取代或非取代的烷基等, R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为氢、取代或非取代的烷基等, R^3 和 R^4 各自独立为氢、卤素、取代或非取代的烷基等, R^5 为氢、取代或非取代的烷基等, R^6 各自独立为卤素、羟基、取代或非取代的烷基等, R^7 为氢、卤素、羟基、取代或非取代的烷基等, p 为 0~3 的整数。

1. 以式 (I) 所表示的化合物或其制药上容许的盐：

[化 1]



式中，

-X= 为 $-CR^7=$ 或 $-N=$ ，

环 B 为取代或非取代的碳环或取代或非取代的杂环，

R^1 为取代或非取代的烷基、取代或非取代的烯基、取代或非取代的炔基、取代或非取代的酰基、氰基、羧基、取代或非取代的烷氧基羰基、取代或非取代的烯氧基羰基、取代或非取代的炔氧基羰基、取代或非取代的氨基甲酰基、取代或非取代的氨基硫羰基、取代或非取代的碳环式基团或取代或非取代的杂环式基团，

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为氢、取代或非取代的烷基、取代或非取代的酰基、取代或非取代的烷氧基羰基或取代或非取代的氨基甲酰基，

R^3 和 R^4 各自独立为

氢、卤素、羟基、取代或非取代的烷基、取代或非取代的烯基、取代或非取代的炔基、取代或非取代的烷氧基、取代或非取代的烯氧基、取代或非取代的炔氧基、取代或非取代的烷硫基、取代或非取代的烯硫基、取代或非取代的炔硫基、取代或非取代的酰基、取代或非取代的酰氧基、氰基、硝基、羧基、取代或非取代的烷氧基羰基、取代或非取代的烯氧基羰基、取代或非取代的炔氧基羰基、取代或非取代的氨基、取代或非取代的氨基甲酰基、取代或非取代的氨基硫羰基、取代或非取代的氨基磺酰基、取代或非取代的烷基亚磺酰基、取代或非取代的烯基亚磺酰基、取代或非取代的炔基亚磺酰基、取代或非取代的烷基磺酰基、取代或非取代的烯基磺酰基、取代或非取代的炔基磺酰基、取代或非取代的碳环式基团、取代或非取代的碳环氧基、取代或非取代的碳环硫基、取代或非取代的碳环烷基、取代或非取代的碳环烷氧基、取代或非取代的碳环氧基羰基、取代或非取代的碳环亚磺酰基、取代或非取代的碳环磺酰基、取代或非取代的杂环式基团、取代或非取代的杂环氧基、取代或非取代的杂环硫基、取代或非取代的杂环烷基、取代或非取代的杂环烷氧基、取代或非取代的杂环氧基羰基、取代或非取代的杂环亚磺酰基或取代或非取代的杂环磺酰基，

R^5 为氢、取代或非取代的烷基、取代或非取代的烯基、取代或非取代的炔基或取代或非取代的酰基，

R^6 各自独立为卤素、羟基、取代或非取代的烷基、取代或非取代的烯基、取代或非取代的炔基、取代或非取代的烷氧基、取代或非取代的烯氧基、取代或非取代的炔氧基、取代或非取代的烷硫基、取代或非取代的烯硫基、取代或非取代的炔硫基、取代或非取代的酰基、取代或非取代的酰氧基、氰基、硝基、羧基、取代或非取代的烷氧基羰基、取代或非取代的烯氧基羰基、取代或非取代的炔氧基羰基、取代或非取代的氨基、取代或非取代的氨基甲酰基、取代或非取代的氨基硫羰基、取代或非取代的氨基磺酰基、取代或非取代的烷基亚磺酰基

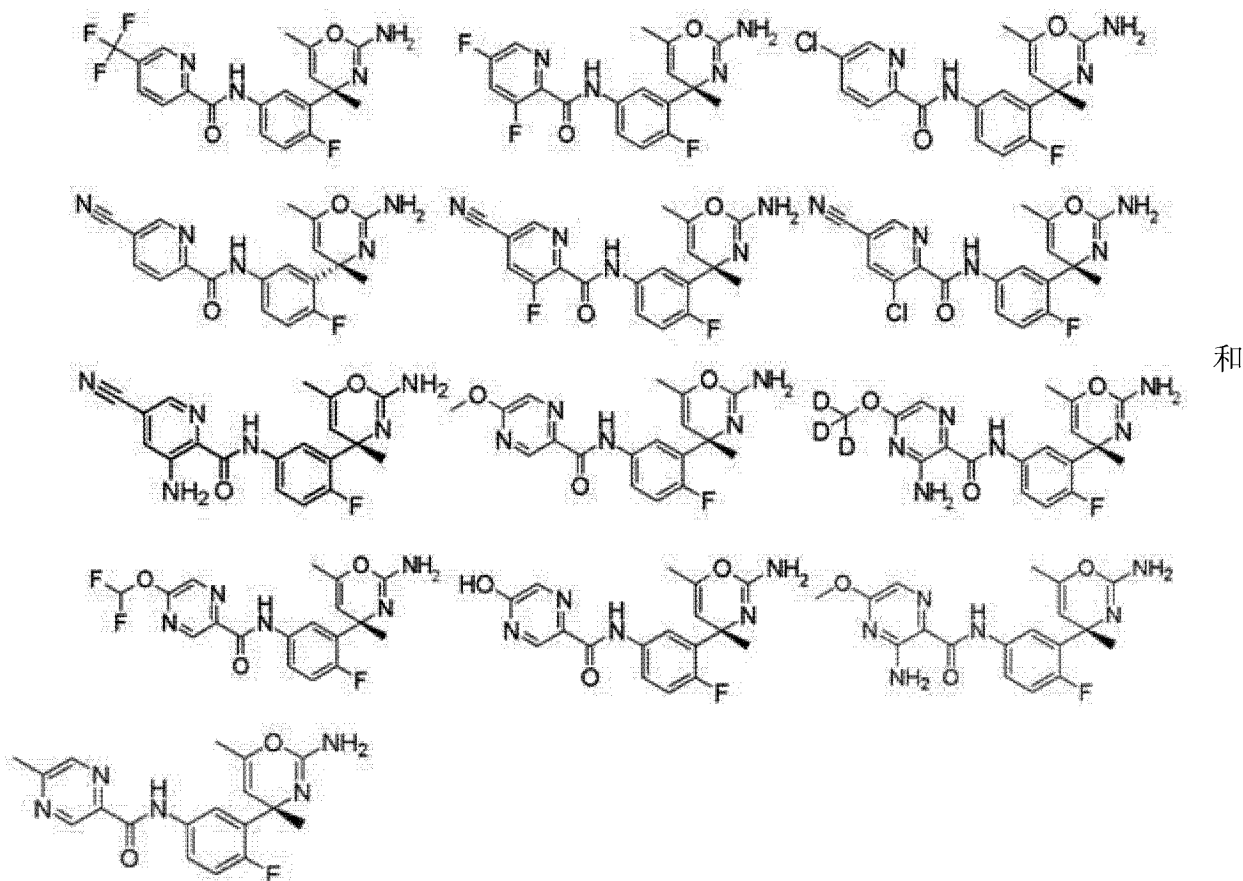
基、取代或非取代的烯基亚磺酰基、取代或非取代的炔基亚磺酰基、取代或非取代的烷基磺酰基、取代或非取代的烯基磺酰基或取代或非取代的炔基磺酰基，

R^7 为氢、卤素、羟基、取代或非取代的烷基、取代或非取代的烯基、取代或非取代的炔基、取代或非取代的烷氧基、取代或非取代的烯氧基、取代或非取代的炔氧基、取代或非取代的烷硫基、取代或非取代的烯硫基、取代或非取代的炔硫基、取代或非取代的酰基、取代或非取代的酰氧基、氰基、硝基、羧基、取代或非取代的烷氧基羰基、取代或非取代的烯氧基羰基、取代或非取代的炔氧基羰基、取代或非取代的氨基、取代或非取代的氨基甲酰基、取代或非取代的氨基硫羰基、取代或非取代的氨基磺酰基、取代或非取代的烷基亚磺酰基、取代或非取代的烯基亚磺酰基、取代或非取代的炔基亚磺酰基、取代或非取代的烷基磺酰基、取代或非取代的烯基磺酰基或取代或非取代的炔基磺酰基，

p 为 0~3 的整数；

其中，以下化合物除外：

[化 2]



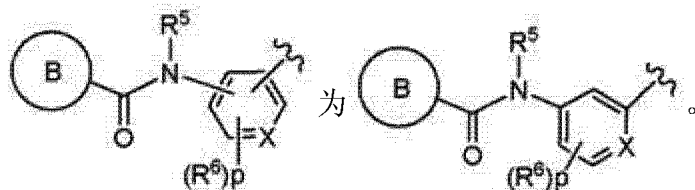
式中，D 为氘。

2. 权利要求 1 的化合物或其制药上容许的盐，其中， R^3 为氢、卤素或取代的烷基。
3. 权利要求 1 的化合物或其制药上容许的盐，其中， R^3 为用卤素取代的烷基。
4. 权利要求 1 的化合物或其制药上容许的盐，其中， R^3 为甲基， $-X=$ 为 $-CR^7=$ ，p 为 0，并且满足以下任一条件：

- 1) R^7 为氯，
- 2) R^7 为氟，环 B 为取代或非取代的碳环，或

3) R^7 为氟, 环B为取代杂环, 作为环B的取代基, 至少具有1个二卤代烷基、烯基、炔基、卤代乙氧基或单卤代甲氧基。

5. 权利要求1~4中任一项的化合物或其制药上容许的盐, 其中,
[化3]



6. 权利要求1~5中任一项的化合物或其制药上容许的盐, 其中, R^1 为用卤素取代的碳原子数1~3的烷基。

7. 权利要求1~5中任一项的化合物或其制药上容许的盐, 其中, R^1 为碳原子数1~3的非取代烷基。

8. 权利要求1~7中任一项的化合物或其制药上容许的盐, 其中, 环B为取代或非取代的吡啶、取代或非取代的嘧啶、取代或非取代的吡嗪、取代或非取代的噁唑、取代或非取代的噻唑、取代或非取代的吡唑、取代或非取代的苯、取代或非取代的苯并噁唑或取代或非取代的苯并噻唑。

9. 权利要求1~8中任一项的化合物或其制药上容许的盐, 其中, 环B可用选自卤素、氰基、羟基、硝基、取代或非取代的烷基、取代或非取代的烯基、取代或非取代的炔基、取代或非取代的烷氧基、取代或非取代的烯氧基、取代或非取代的炔氧基、取代或非取代的烷硫基、取代或非取代的烯硫基、取代或非取代的炔硫基、取代或非取代的氨基和取代或非取代的环烷基的1个以上的基团取代。

10. 权利要求1~9中任一项的化合物或其制药上容许的盐, 其中, R^4 为氢。

11. 权利要求1~10中任一项的化合物或其制药上容许的盐, 其中, R^{2a} 和 R^{2b} 均为氢。

12. 药品组合物, 所述药品组合物含有权利要求1~11中任一项的化合物或其制药上容许的盐。

13. 具有BACE1抑制活性的药品组合物, 所述药品组合物含有权利要求1~11中任一项的化合物或其制药上容许的盐。

14. 抑制BACE1活性的方法, 其特征在于, 给予权利要求1~11中任一项的化合物或其制药上容许的盐。

15. 用于抑制BACE1活性的权利要求1~11中任一项的化合物或其制药上容许的盐。

噁嗪衍生物和含有该噁嗪衍生物的 BACE1 抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及具有淀粉样蛋白 β 产生抑制作用,作为因淀粉样蛋白 β 的产生、分泌和 / 或沉着而诱发的疾病的治疗或预防药有用的化合物。

背景技术

[0002] 在阿尔茨海默病患者的脑内,广泛发现称为淀粉样蛋白 β 的由约 40 个氨基酸构成的肽蓄积于神经细胞外而成的不溶性斑点(老年斑)。认为阿尔茨海默病因该老年斑杀灭神经细胞而发病,作为阿尔茨海默病治疗药研究淀粉样蛋白 β 的分解促进剂、淀粉样蛋白 β 疫苗等。

[0003] 分泌酶为在细胞内切断称为淀粉样蛋白前体蛋白(APP)的蛋白质生成淀粉样蛋白 β 的酶。掌管淀粉样蛋白 β 的 N 末端的生成的酶称为 β 分泌酶(β -位点 APP-切割酶 1, BACE1),通过抑制此酶可抑制淀粉样蛋白 β 生成,认为可作为阿尔茨海默病治疗或预防药。

[0004] 专利文献 1~19 中记载结构与本发明类似的化合物,记载可成为阿尔茨海默病、阿尔茨海默相关症状或糖尿病的治疗药的主旨,但实质上公开的化合物均具有不同于本发明化合物的结构。

[0005] 先前技术文献

专利文献

专利文献 1:国际公开第 2007/049532 号

专利文献 2:国际公开第 2008/133273 号

专利文献 3:国际公开第 2008/133274 号

专利文献 4:国际公开第 2009/151098 号

专利文献 5:国际公开第 2010/047372 号

专利文献 6:国际公开第 2011/058763 号

专利文献 7:国际公开第 2010/128058 号

专利文献 8:国际公开第 2009/134617 号

专利文献 9:国际公开第 2011/009898 号

专利文献 10:国际公开第 2011/009943 号

专利文献 11:国际公开第 2011/020806 号

专利文献 12:国际公开第 2011/070029 号

专利文献 13:国际公开第 2011/069934 号

专利文献 14:国际公开第 2011/138293 号

专利文献 15:国际公开第 2007/58583 号

专利文献 16:国际公开第 2011/154431 号

专利文献 17:国际公开第 2011/071135 号

专利文献 18:国际公开第 2011/071057 号

专利文献 19 : 国际公开第 2011/070781 号。

发明内容

[0006] 发明所要解决的课题

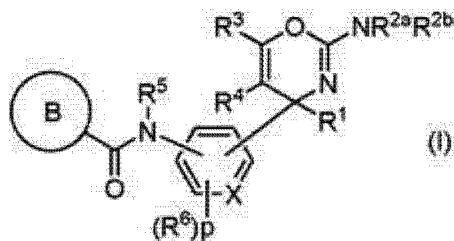
本发明提供具有淀粉样蛋白 β 产生抑制作用、特别是 BACE1 抑制作用, 作为因淀粉样蛋白 β 的产生、分泌或沉着而诱发的疾病的治疗或预防药有用的化合物。

[0007] 解决课题的手段

本发明涉及以下内容。

[0008] (1) 以式 (I) 所表示的化合物或其制药上容许的盐 :

[化 1]



式中,

$-X=$ 为 $-CR^7=$ 或 $-N=$,

环 B 为取代或非取代的碳环或取代或非取代的杂环,

R^1 为取代或非取代的烷基、取代或非取代的烯基、取代或非取代的炔基、取代或非取代的酰基、氰基、羧基、取代或非取代的烷氧基羰基、取代或非取代的烯氧基羰基、取代或非取代的炔氧基羰基、取代或非取代的氨基甲酰基、取代或非取代的氨基硫羰基、取代或非取代的碳环式基团或取代或非取代的杂环式基团,

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为氢、取代或非取代的烷基、取代或非取代的酰基、取代或非取代的烷氧基羰基或取代或非取代的氨基甲酰基,

R^3 和 R^4 各自独立

为氢、卤素、羟基、取代或非取代的烷基、取代或非取代的烯基、取代或非取代的炔基、取代或非取代的烷氧基、取代或非取代的烯氧基、取代或非取代的炔氧基、取代或非取代的烷硫基、取代或非取代的烯硫基、取代或非取代的炔硫基、取代或非取代的酰基、取代或非取代的酰氧基、氰基、硝基、羧基、取代或非取代的烷氧基羰基、取代或非取代的烯氧基羰基、取代或非取代的炔氧基羰基、取代或非取代的氨基、取代或非取代的氨基甲酰基、取代或非取代的氨基硫羰基、取代或非取代的氨基磺酰基、取代或非取代的烷基亚磺酰基、取代或非取代的烯基亚磺酰基、取代或非取代的炔基亚磺酰基、取代或非取代的烷基磺酰基、取代或非取代的烯基磺酰基、取代或非取代的炔基磺酰基、取代或非取代的碳环式基团、取代或非取代的碳环氧基、取代或非取代的碳环硫基、取代或非取代的碳环烷基、取代或非取代的碳环烷氧基、取代或非取代的碳环氧基羰基、取代或非取代的碳环亚磺酰基、取代或非取代的碳环磺酰基、取代或非取代的杂环式基团、取代或非取代的杂环氧基、取代或非取代的杂环硫基、取代或非取代的杂环烷基、取代或非取代的杂环烷氧基、取代或非取代的杂环氧基羰基、取代或非取代的杂环亚磺酰基或取代或非取代的杂环磺酰基,

R^5 为氢、取代或非取代的烷基、取代或非取代的烯基、取代或非取代的炔基或取代或非取代的酰基，

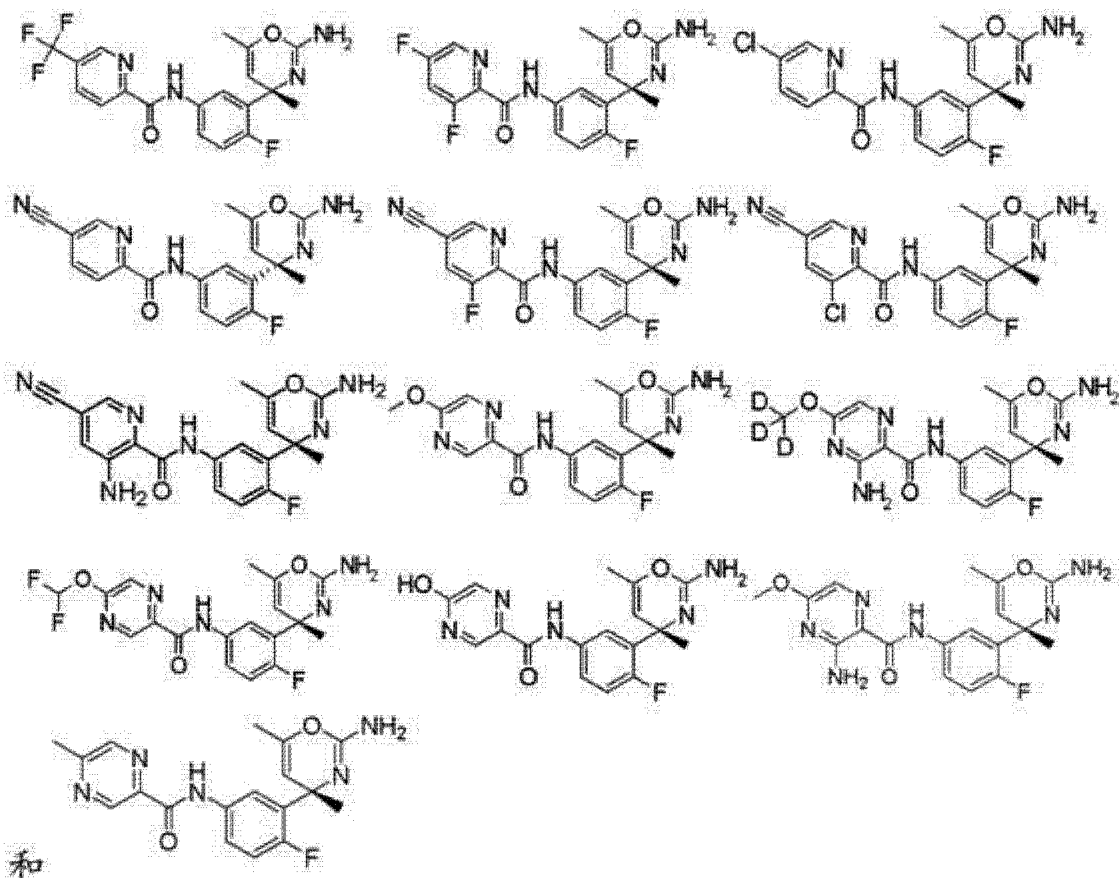
R^6 各自独立为卤素、羟基、取代或非取代的烷基、取代或非取代的烯基、取代或非取代的炔基、取代或非取代的烷氧基、取代或非取代的烯氧基、取代或非取代的炔氧基、取代或非取代的烷硫基、取代或非取代的烯硫基、取代或非取代的炔硫基、取代或非取代的酰基、取代或非取代的酰氧基、氰基、硝基、羧基、取代或非取代的烷氧基羰基、取代或非取代的烯氧基羰基、取代或非取代的炔氧基羰基、取代或非取代的氨基、取代或非取代的氨基甲酰基、取代或非取代的氨基硫羰基、取代或非取代的氨基磺酰基、取代或非取代的烷基亚磺酰基、取代或非取代的烯基亚磺酰基、取代或非取代的炔基亚磺酰基、取代或非取代的烷基磺酰基、取代或非取代的烯基磺酰基或取代或非取代的炔基磺酰基，

R^7 为氢、卤素、羟基、取代或非取代的烷基、取代或非取代的烯基、取代或非取代的炔基、取代或非取代的烷氧基、取代或非取代的烯氧基、取代或非取代的炔氧基、取代或非取代的烷硫基、取代或非取代的烯硫基、取代或非取代的炔硫基、取代或非取代的酰基、取代或非取代的酰氧基、氰基、硝基、羧基、取代或非取代的烷氧基羰基、取代或非取代的烯氧基羰基、取代或非取代的炔氧基羰基、取代或非取代的氨基、取代或非取代的氨基甲酰基、取代或非取代的氨基硫羰基、取代或非取代的氨基磺酰基、取代或非取代的烷基亚磺酰基、取代或非取代的烯基亚磺酰基、取代或非取代的炔基亚磺酰基、取代或非取代的烷基磺酰基、取代或非取代的烯基磺酰基或取代或非取代的炔基磺酰基，

p 为 $0 \sim 3$ 的整数；

其中，以下化合物除外：

[化 2]



式中, D 为氘。

[0009] (2) 项目 (1) 记载的化合物或其制药上容许的盐, 其中, R^3 为氢、卤素或取代的烷基。

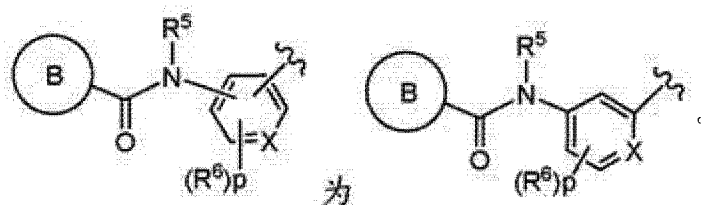
[0010] (3) 项目 (1) 记载的化合物或其制药上容许的盐, 其中, R^3 为用卤素取代的烷基。

[0011] (4) 项目 (1) 记载的化合物或其制药上容许的盐, 其中, R^3 为甲基, $-X=$ 为 $-CR^7=$, p 为 0, 并且满足以下任一条件:

- 1) R^7 为氯,
- 2) R^7 为氟, 环 B 为取代或非取代的碳环, 或
- 3) R^7 为氟, 环 B 为取代杂环, 作为环 B 的取代基, 至少具有 1 个二卤代烷基、烯基、炔基、卤代乙氧基或单卤代甲氧基。

[0012] (4') 项目 (1)~(4) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐, 其中, $-X=$ 为 $-N=$ 。

[0013] (5) 项目 (1)~(4) 和 (4') 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐, 其中,



[0014] (6) 项目 (1)~(4)、(4') 和 (5) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐, 其中, R^1 为用卤素取代的碳原子数 1~3 的烷基。

[0015] (7) 项目 (1)~(4)、(4')、(5) 和 (6) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐,其中, R^1 为碳原子数 1~3 的非取代烷基。

[0016] (8) 项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(7) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐,其中,环 B 为取代或非取代的吡啶、取代或非取代的嘧啶、取代或非取代的吡嗪、取代或非取代的噁唑、取代或非取代的噻唑、取代或非取代的吡唑、取代或非取代的苯、取代或非取代的苯并噁唑或取代或非取代的苯并噻唑。

[0017] (8') 项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(7) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐,其中,环 B 为取代或非取代的吡啶、取代或非取代的嘧啶、取代或非取代的吡嗪或取代或非取代的苯。

[0018] (9) 项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(8) 和 (8') 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐,其中,环 B 可用选自卤素、氰基、羟基、硝基、取代或非取代的烷基、取代或非取代的烯基、取代或非取代的炔基、取代或非取代的烷氧基、取代或非取代的烯氧基、取代或非取代的炔氧基、取代或非取代的烷硫基、取代或非取代的烯硫基、取代或非取代的炔硫基、取代或非取代的氨基和取代或非取代的环烷基的 1 个以上的基团取代。

[0019] (9') 项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(8) 和 (8') 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐,其中,环 B 可用选自卤素、氰基、羟基、硝基、取代或非取代的烷基、取代或非取代的烯基、取代或非取代的炔基、取代或非取代的烷氧基、取代或非取代的烯氧基、取代或非取代的炔氧基、取代或非取代的烷硫基、取代或非取代的烯硫基、取代或非取代的炔硫基和取代或非取代的氨基的 1 个以上的基团取代。

[0020] (10) 项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')、(9) 和 (9') 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐,其中, R^4 为氢。

[0021] (11) 项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')、(9)、(9') 和 (10) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐,其中, R^{2a} 和 R^{2b} 均为氢。

[0022] (12) 药品组合物,所述药品组合物含有项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')、(9)、(9')、(10) 和 (11) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐。

[0023] (13) 具有 BACE1 抑制活性的药品组合物,所述药品组合物含有项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')、(9)、(9')、(10) 和 (11) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐。

[0024] (14) 抑制 BACE1 活性的方法,其特征在于,给予项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')、(9)、(9')、(10) 和 (11) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐。

[0025] (15) 用于抑制 BACE1 活性的项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')、(9)、(9')、(10) 和 (11) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐。

[0026] (16) 项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')、(9)、(9')、(10) 和 (11) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐在制备用于抑制 BACE1 活性的药品中的使用。

[0027] (17) 因淀粉样蛋白 β 的产生、分泌或沉着而诱发的疾病的治疗或预防方法,其特征在于,给予项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')、(9)、(9')、(10) 和 (11) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐。

[0028] (18) 淀粉样蛋白 β 项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')、(9)、(9')、(10) 和 (11) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐在制备用于治疗或预防因淀粉样蛋白 β 的

产生、分泌或沉着而诱发的疾病的药品中的使用。

[0029] (19) 用于治疗或预防因淀粉样蛋白 β 的产生、分泌或沉着而诱发的疾病的项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')、(9)、(9')、(10) 和 (11) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐。

[0030] (20) 阿尔茨海默病的治疗或预防方法,其特征在於,给予项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')、(9)、(9')、(10) 和 (11) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐。

[0031] (21) 项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')、(9)、(9')、(10) 和 (11) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐在制备用于治疗或预防阿尔茨海默病的药品中的使用。

[0032] (22) 用于治疗或预防阿尔茨海默病的项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')、(9)、(9')、(10) 和 (11) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐。

[0033] (23) 制备项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')、(9)、(9')、(10) 和 (11) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐的方法、系统、装置、试剂盒等。

[0034] (24) 制备含有项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')、(9)、(9')、(10) 和 (11) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐的药品组合物的方法、系统、装置、试剂盒等。

[0035] (25) 使用项目 (1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')、(9)、(9')、(10) 和 (11) 的任一项中记载的化合物或其制药上容许的盐的方法、系统、装置、试剂盒等。

[0036] (26) 项目 (12) 或 (13) 记载的药品组合物,其中,所述药品组合物为用于治疗或预防因淀粉样蛋白 β 的产生、分泌或沉着而诱发的疾病的药品。

[0037] (27) 项目 (12) 或 (13) 记载的药品组合物,其中,所述药品组合物为用于治疗或预防阿尔茨海默病的药品。

[0038] 发明的效果

本发明所涉及的化合物具有 BACE1 抑制活性,作为因淀粉样蛋白 β 的产生、分泌或沉着而诱发的疾病(阿尔茨海默病等)等的治疗药和/或预防药有用。

[0039] 实施发明的最佳方式

以下说明在本说明书中使用的各种用语的含义。各种用语只要无特殊说明,在单独使用时或与其它用语组合使用时均以相同含义使用。

[0040] 在本说明书中,“卤素”包含氟、氯、溴和碘。

[0041] “卤代烷基”、“二卤代烷基”、“卤代烷氧基”、“卤代乙氧基”和“单卤代甲氧基”的卤素也同样。

[0042] 在本说明书中,“烷基”包含碳原子数 1~15、例如碳原子数 1~10、例如碳原子数 1~6、例如碳原子数 1~3 的直链或分枝状的烷基,例如可列举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、正庚基、异庚基、正辛基、异辛基、正壬基和正癸基等。

[0043] “烷氧基”、“卤代烷基”、“羟基烷基”、“卤代烷氧基”、“羟基烷氧基”、“烷氧基羰基”、“卤代烷氧基羰基”、“烷基氨基”、“氨基烷基”、“烷氧基烷氧基”、“烷氧基烯氧基”、“烷氧基炔氧基”、“烷基羰基”、“烷基氨基甲酰基”、“羟基烷基氨基甲酰基”、“烷氧基亚胺基”、“烷硫基”、“烷基磺酰基”、“烷基磺酰基氨基”、“烷基磺酰基烷基氨基”、“烷基磺酰基亚胺基”、“烷基亚磺酰基氨基”、“烷基亚磺酰基烷基氨基”、“烷基亚磺酰基亚胺基”、“烷基氨磺酰基”、“烷基亚磺酰基”、“碳环烷基”、“碳环烷氧基”、“碳环烷氧基羰基”、“碳环烷基氨基”、“碳环烷基

氨基甲酰基”、“环烷基烷基”、“环烷基烷氧基”、“环烷基烷基氨基”、“环烷基烷氧基羰基”、“环烷基烷基氨基甲酰基”、“芳基烷基”、“芳基烷氧基”、“芳基烷基氨基”、“芳基烷氧基羰基”、“芳基烷基氨基甲酰基”、“杂环烷基”、“杂环烷氧基”、“杂环烷基氨基”、“杂环烷氧基羰基”和“杂环烷基氨基甲酰基”的烷基部分也与上述“烷基”相同。

[0044] “取代或非取代的烷基”、“取代的烷基”可用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代。

[0045] 在这里取代基集 α 为由以下基团构成的集合：卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烷氧基烷氧基、酰基、酰氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基、酰基氨基、烷基氨基、亚胺基、羟基亚胺基、烷氧基亚胺基、烷硫基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、羟基烷基氨基甲酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基磺酰基氨基、烷基磺酰基烷基氨基、烷基磺酰基亚胺基、烷基亚磺酰基氨基、烷基亚磺酰基烷基氨基、烷基亚磺酰基亚胺基、氰基、硝基、碳环式基团和杂环式基团（各自的碳环和杂环可用选自卤素、烷基、羟基和烷氧基的 1 个以上的基团取代）。

[0046] 作为“取代或非取代的烷氧基”、“取代或非取代的烷氧基羰基”、“取代或非取代的烷硫基”、“取代或非取代的烷基磺酰基”和“取代或非取代的烷基亚磺酰基”的取代基，可列举出选自上述取代基集 α 的 1 个以上的基团。

[0047] 作为“卤代烷基”的实例，可列举出单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、单氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、单氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、单氯乙基、二氯乙基和三氯乙基等。

[0048] 作为“二卤代烷基”的实例，可列举出二氟甲基、二氟乙基、二氯甲基、二氯乙基等。

[0049] 作为“卤代烷氧基”的实例，可列举出单氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、单氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、单氟乙氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基、单氯乙氧基、二氯乙氧基和三氯乙氧基等。

[0050] 作为“卤代乙氧基”的实例，可列举出单氟乙氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基、单氯乙氧基、二氯乙氧基和三氯乙氧基等。

[0051] 作为“单卤代甲氧基”的实例，可列举出单氟甲氧基、单氯甲氧基等。

[0052] “亚烷基”包含上述“烷基”的 2 价基团，例如为亚甲基、亚乙基、亚丙基、异亚丙基、亚丁基、亚戊基和亚己基等。

[0053] “烯基”包含在任意位置具有 1 个以上的双键的碳原子数 2~15、例如碳原子数 2~10、例如碳原子数 2~6、例如碳原子数 2~4 的直链或分枝状的烯基。具体而言包含乙烯基、烯丙基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、异戊二烯基、丁二烯基、戊烯基、异戊烯基、戊二烯基、己烯基、异己烯基、己二烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一碳烯基、十二碳烯基、十三碳烯基、十四碳烯基和十五碳烯基等。

[0054] “烯氧基”、“烯氧基羰基”、“烯基羰基”、“烷氧基烯氧基”、“烯硫基”、“烯基氨基”、“烯基磺酰基”和“烯基亚磺酰基”的烯基部分与上述“烯基”相同。

[0055] “炔基”包含在任意位置具有 1 个以上的三键的碳原子数 2~10、例如碳原子数 2~8、例如碳原子数 3~6 的直链或分枝状的炔基。具体而言，包含乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基和癸炔基等。它们可进一步在任意位置具有双键。

[0056] “炔氧基”、“炔氧基羰基”、“炔基羰基”、“烷氧基炔氧基”、“炔硫基”、“炔基亚磺酰基”、“炔基磺酰基”和“炔基氨基”的炔基部分与上述“炔基”相同。

[0057] 作为“取代或非取代的烯基”、“取代或非取代的烯氧基”、“取代或非取代的烯氧基羰基”、“取代或非取代的烯硫基”、“取代或非取代的烯基亚磺酰基”、“取代或非取代的烯基磺酰基”、“取代或非取代的炔基”、“取代或非取代的炔氧基”、“取代或非取代的炔硫基”、“取代或非取代的炔氧基羰基”、“取代或非取代的炔基亚磺酰基”和“取代或非取代的炔基磺酰基”的取代基,可列举出选自上述取代基集 α 的 1 个以上的基团。

[0058] 作为“取代或非取代的氨基”、“取代或非取代的氨基甲酰基”、“取代或非取代的氨基硫羰基”和“取代或非取代的氨基磺酰基”的取代基,可列举出选自烷基、酰基、羟基、烷氧基、烷氧基羰基、碳环式基团和杂环式基团等的 1~2 个基团。

[0059] “酰基”包含甲酰基、烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、碳环羰基和杂环羰基。具体而言,可示例出甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、特戊酰基、己酰基、丙烯酰基、丙炔酰基、甲基丙烯酰基、丁烯酰基、苯甲酰基、环己烷羰基、吡啶羰基、呋喃羰基、噻吩羰基、苯并噻唑羰基、吡嗪羰基、哌啶羰基和硫代吗啉代等。

[0060] “酰氧基”、“酰基氨基”的酰基部分也与上述“酰基”相同。

[0061] 作为“取代或非取代的酰基”和“取代或非取代的酰氧基”的取代基,可列举出选自取代基集 α 的 1 个以上的基团。另外,碳环羰基和杂环羰基的环部分可通过选自烷基、取代基集 α 和通过选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷基的 1 个以上的基团取代。

[0062] 作为“碳环式基团”,包含环烷基、环烯基、芳基和非芳族稠合碳环式基团等。

[0063] “环烷基”为碳原子数 3~10、例如碳原子数 3~8、例如碳原子数 4~8 的碳环式基团,例如包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基和环癸基等。

[0064] “环烷烃”为碳原子数 3~10、例如碳原子数 3~8、例如碳原子数 4~8 的碳环,例如包含环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷、环壬烷和环癸烷等。

[0065] “环烷基烷基”、“环烷基氧基”、“环烷基烷氧基”、“环烷基硫基”、“环烷基氨基”、“环烷基烷基氨基”、“环烷基氨基磺酰基”、“环烷基磺酰基”、“环烷基氨基甲酰基”、“环烷基烷基氨基甲酰基”、“环烷基烷氧基羰基”和“环烷基氧基羰基”的环烷基部分也与上述“环烷烃”相同。

[0066] “环烯基”包含在上述环烷基的环中任意位置具有 1 个以上的双键的基团,具体而言可列举出环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基和环己二烯基等。

[0067] “环烯烃”包含在上述环烷烃的环中任意位置具有 1 个以上的双键的碳环,具体而言可列举出环丙烯、环丁烯、环戊烯、环己烯、环庚烯、环辛烯和环己二烯等。

[0068] “芳基”包含苯基、萘基、蒽基和菲基等,特别可列举出苯基。

[0069] “芳族碳环”包含苯、萘、蒽和菲。

[0070] “非芳族稠合碳环式基团”为选自上述“环烷烃”、“环烯烃”和“芳族碳环”的 2 个以上的环稠合而成的非芳族基团,至少 1 个环为“环烷烃”或“环烯烃”。具体而言可列举出茚满基、茚基、四氢萘基和芴基等。

[0071] “非芳族碳环”的碳环部分与上述“环烷烃”、“环烯烃”或“非芳族稠合碳环式基团”的环部分相同,更具体而言包含环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷、环壬烷、环癸烷、环丙烯、环丁烯、环戊烯、环己烯、环庚烯、环辛烯、茚满、茚、四氢萘、芴等。

[0072] “碳环”、“碳环氧基”、“碳环烷基”、“碳环烷氧基”、“碳环烷氧基羰基”、“碳环硫基”、“碳环氨基”、“碳环烷基氨基”、“碳环羰基”、“碳环氨基磺酰基”、“碳环磺酰基”、“碳环氨基甲酰

基”、“碳环烷基氨基甲酰基”、“碳环氧基羰基”和“碳环亚磺酰基”的碳环部分也与“碳环式基团”相同。

[0073] “芳基烷基”、“芳氧基”、“芳氧基羰基”、“芳基烷氧基羰基”、“芳硫基”、“芳基氨基”、“芳基烷氧基”、“芳基烷基氨基”、“芳基磺酰基”、“芳基氨基磺酰基”、“芳基氨基甲酰基”和“芳基烷基氨基甲酰基”的芳基部分也与上述“芳基”相同。

[0074] 作为“杂环式基团”，包含环内具有 1 个以上的任意选自 O、S 和 N 的相同或不同的杂原子的、单环或 2 环以上的杂环式基团，具体而言包含吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基、三嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噻唑基、噻唑基和噻二唑基等 5~6 元杂芳基，

二噁烷基、硫杂丙环基、环氧乙烷基、环氧丙烷基、氧硫杂戊环基、氮杂环丁烷基、噻烷基、噻唑烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吗啉代、硫代吗啉基、硫代吗啉代、二氢吡啶基、四氢吡啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氢噻唑基、四氢噻唑基、四氢异噻唑基、二氢噁嗪基、六氢嘧啶基、六氢氮杂^葎基、四氢二氮杂^葎基、四氢哒嗪基、二氧戊环基、二噁嗪基、氮丙啶基、二氧杂环戊烯基、氧杂环戊烷基、硫杂环戊烷基、硫杂环己二烯基和噻嗪基等非芳族杂环式基团，

吡啶基、异吡啶基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、蔡啶基、喹噁唑啉基、嘌呤基、蝶啶基、苯并吡喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并吡咯基、噻吩并吡唑基、噻吩并吡嗪基、呋喃并吡咯基、呋喃并吡啶基、噻吩并噻吩基、咪唑并吡啶基、咪唑并吡唑基、吡唑并吡啶基、吡唑并吡嗪基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡唑并三嗪基、哒唑并吡啶基 (pyridazolopyridyl)、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡嗪并哒嗪基、二氢噻唑并嘧啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噁嗪基、二氢苯并咪唑基、四氢苯并噻吩基、四氢苯并呋喃基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基 (benzodioxonyl)、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、八氢苯并吡喃基、二氢苯并二噁英基、dihydrobenzoxezinyl (ジヒドロベンゾオキシセジニル)、二氢苯并二噁庚英基和二氢噻吩并二噁英基等 2 环稠合杂环式基团；

呋唑基、吡啶基、^咕吨基、吩噻嗪基、吩噻噻基、吩噻嗪基、二苯并呋喃基、咪唑并喹啉基、四氢呋唑基等 3 环稠合杂环式基团等。例如为 5~6 元的杂芳基或非芳族杂环式基团。

[0075] “杂环”、“杂环烷基”、“杂环氧基”、“杂环硫基”、“杂环羰基”、“杂环烷氧基”、“杂环氨基”、“杂环氨基磺酰基”、“杂环磺酰基”、“杂环氨基甲酰基”、“杂环氧基羰基”、“杂环烷基氨基”、“杂环烷氧基羰基”、“杂环烷基氨基甲酰基”和“杂环亚磺酰基”的杂环部分也与上述“杂环式基团”相同。

[0076] “非芳族杂环”的杂环部分与上述“非芳族杂环式基团”的杂环部分相同，更具体而言包含二噁烷、硫杂丙环、环氧乙烷、环氧丙烷、氧硫杂环戊烷、氮杂环丁烷、硫杂环戊烷、噻唑烷、吡咯烷、吡咯啉、咪唑烷、咪唑啉、吡唑烷、吡唑啉、哌啶、哌嗪、吗啉、硫吗啉、二氢吡啶、四氢吡啶、四氢呋喃、四氢吡喃、二氢噻唑、四氢噻唑、四氢异噻唑、二氢噁嗪、六氢氮杂^葎、四氢二氮杂^葎和四氢哒嗪等。

[0077] 上述“杂环式基团”的化学键可位于任意的环。

[0078] “杂芳基”包含在上述“杂环式基团”中为芳族环式基团的基团。

[0079] 作为环 B 中的“取代或非取代的碳环”、“取代或非取代的杂环”、“取代或非取代的苯”、“取代或非取代的吡啶”、“取代或非取代的嘧啶”、“取代或非取代的吡嗪”、“取代或非取代的噁唑”、“取代或非取代的噻唑”、“取代或非取代的吡唑”、“取代或非取代的苯并噁唑”或“取代或非取代的苯并噻唑”的取代基,可列举出

选自取代基集 α 的基团(例如卤素、羟基、烷氧基、酰基、酰氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、氨基、氰基、烷基氨基和 / 或烷硫基等),

用选自取代基集 α 、羟基亚胺基和烷氧基亚胺基的 1 个以上的基团取代的烷基(在这里,作为取代基,例如卤素、羟基、烷氧基和 / 或烷氧基羰基等)或非取代烷基;

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的氨基烷基(在这里,作为取代基,例如酰基、烷基和 / 或烷氧基等),

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烯基(在这里,作为取代基,例如烷氧基羰基、卤素和 / 或卤代烷氧基羰基等)或非取代烯基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的炔基(在这里,作为取代基,例如烷氧基羰基等)或非取代炔基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷氧基(在这里,作为取代基,例如卤素、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基和 / 或羟基烷基氨基甲酰基等),

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷氧基烷氧基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烯氧基(在这里,作为取代基,例如卤素、羟基、氨基和 / 或烷基氨基等)或非取代烯氧基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷氧基烯氧基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的炔氧基(在这里,作为取代基,例如卤素和 / 或羟基等)或非取代炔氧基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷氧基炔氧基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷硫基或非取代烷硫基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烯硫基或非取代烯硫基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的炔硫基或非取代炔硫基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷基氨基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烯基氨基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的炔基氨基,

用选自取代基集 α 和亚烷基的 1 个以上的基团取代的氨基氧基或非取代氨基氧基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的酰基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷基氨基甲酰基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷氧基羰基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷基磺酰基或非取代烷基磺酰基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷基亚磺酰基或非取代烷基亚磺酰基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷基氨磺酰基,

用选自取代基集 α 、叠氨基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的碳环式基团(例如环烷基、芳基等),

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的杂环式基团，

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的碳环烷基（例如环烷基烷基、芳基烷基等）或非取代碳环烷基，

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的杂环烷基或非取代杂环烷基，

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的碳环氧基（例如环烷氧基、芳氧基等）或非取代碳环氧基（例如环烷氧基、芳氧基等），

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的杂环氧基或非取代杂环氧基，

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的碳环烷氧基（例如环烷基烷氧基、芳基烷氧基等）或非取代碳环烷氧基（例如环烷基烷氧基、芳基烷氧基等），

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的杂环烷氧基或非取代杂环烷氧基，

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的碳环烷氧基羰基（例如环烷基烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基等）或非取代碳环烷氧基羰基（例如环烷基烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基等），

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的杂环烷氧基羰基或非取代杂环烷氧基羰基，

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的碳环硫基（例如环烷硫基、芳硫基等）或非取代碳环硫基（例如环烷硫基、芳硫基等），

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的杂环硫基或非取代杂环硫基，

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的碳环氨基（例如环烷基氨基、芳基氨基等）或非取代碳环氨基（例如环烷基氨基、芳基氨基等），

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的杂环氨基或非取代杂环氨基，

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的碳环烷基氨基（例如环烷基烷基氨基、芳基烷基氨基等）或非取代碳环烷基氨基（例如环烷基烷基氨基、芳基烷基氨基等），

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的杂环烷基氨基或非取代杂环烷基氨基，

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的碳环氨磺酰基（例如环烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基等）或非取代碳环氨磺酰基，

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的杂环氨磺酰基或非取代杂环氨磺酰基，

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的碳环磺酰基（例如环烷基磺酰基、芳基磺酰基等）或非取代碳环磺酰基（例如环烷基磺酰基、芳基磺酰基等），

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的杂环磺酰基或非取代杂环磺酰基，

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的碳环氨基甲酰基（例如环烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基等）或非取代碳环氨基甲酰基（例如环烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基等），

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的杂环氨基甲酰基或非取代杂环氨基甲酰基，

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的碳环烷基氨基甲酰基（例如环烷基烷基氨基甲酰基、芳基烷基氨基甲酰基）或非取代碳环烷基氨基甲酰基（例如环烷基烷基氨基甲酰基、芳基烷基氨基甲酰基），

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的杂环烷基氨基甲酰基或非取代杂环烷基氨基甲酰基，

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的碳环氧基羰基（例如环烷氧基羰基、芳氧基羰基等）或非取代碳环氧基羰基（例如环烷氧基羰基、芳氧基羰基等），

用选自取代基集 α 、叠氮基、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的杂环氧基羰基或非取代杂环氧基羰基，

用卤素取代的烷撑二氧基或非取代烷撑二氧基，

氧代，和

叠氮基等。环 B 中的上述环式基团可用选自它们的 1 个以上的基团取代。

[0080] 作为环 B 中的“取代或非取代的碳环”、“取代或非取代的苯”、“取代或非取代的杂环”、“取代或非取代的吡啶”、“取代或非取代的嘧啶”、“取代或非取代的吡嗪”、“取代或非取代的噁唑”、“取代或非取代的噻唑”、“取代或非取代的吡唑”、“取代或非取代的苯并噁唑”或“取代或非取代的苯并噻唑”的取代基，例如可列举出选自

卤素，

氰基，

羟基，

硝基，

羧基，

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷基，

非取代烷基，

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烯基，

非取代烯基，

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的炔基，

非取代炔基，

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷氧基，

非取代烷氧基，

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烯氧基，

非取代烯氧基，

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的炔氧基，
非取代炔氧基，
用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷硫基，
非取代烷硫基，
用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烯硫基，
非取代烯硫基，
用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的炔硫基，
非取代炔硫基，
用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的氨基，
非取代氨基，
用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷基氨基，
非取代烷基氨基，
用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的环烷基氨基，
非取代环烷基氨基，
用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的氨基甲酰基，
非取代氨基甲酰基，
用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷基氨基甲酰基，
非取代烷基氨基甲酰基，
用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷氧基羰基，
非取代烷氧基羰基，
用选自用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷基、非取代烷基和取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的碳环式基团，
非取代碳环式基团，
用选自用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷基、非取代烷基和取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的杂环式基团，和
非取代杂环式基团
的 1 个以上的基团。

[0081] 更具体而言，例如可列举出

选自卤素、氰基、羟基、烷基、卤代烷基、环烷基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、氰基烷氧基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、烯氧基、炔氧基、烷硫基、氰基烷硫基、氨基、烷基氨基、环烷基氨基和环烷基的 1 个以上的基团。

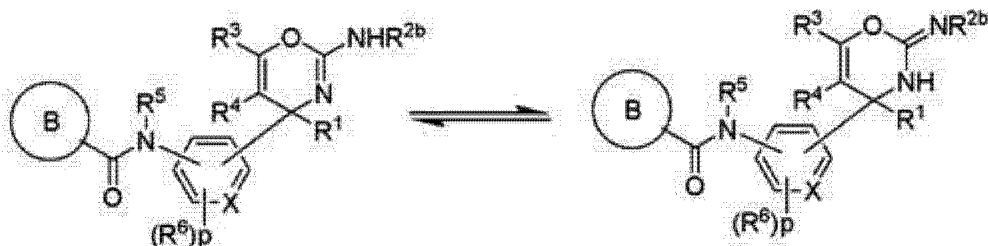
[0082] 除上述环 B 以外，作为“取代或非取代的碳环式基团”、“取代或非取代的碳环硫基”、“取代或非取代的碳环氧基羰基”、“取代或非取代的杂环式基团”、“取代或非取代的碳环氧基”、“取代或非取代的碳环亚磺酰基”、“取代或非取代的碳环磺酰基”、“取代或非取代的碳环”、“取代或非取代的碳环烷基”、“取代或非取代的碳环烷氧基”、“取代或非取代的杂环式基团”、“取代或非取代的杂环氧基”、“取代或非取代的杂环硫基”、“取代或非取代的杂环氧基羰基”、“取代或非取代的杂环亚磺酰基”、“取代或非取代的杂环磺酰基”、“取代或非取代的杂环”、“取代或非取代的杂环烷基”和“取代或非取代的杂环烷氧基”的取代基，可列举出选自用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷基、非取代烷基和取代基集 α 的

1 个以上的基团。

[0083] “烷撑二氧基”的烷撑部分包含碳原子数 1~10、例如碳原子数 1~6、例如碳原子数 1~3 的直链状或分枝状的 2 价碳链。具体而言为甲撑二氧基和二甲撑二氧基等。

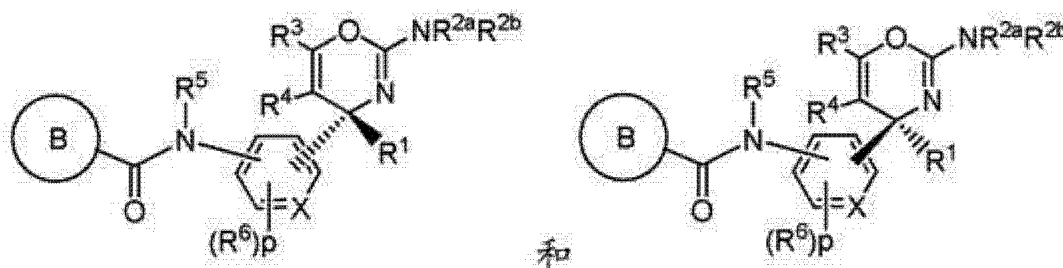
[0084] 以式 (I) 所表示的化合物并不限于特定的异构体, 包含所有可能的异构体 (例如酮-烯醇异构体、亚胺-烯胺异构体、非对映异构体、旋光异构体、旋转异构体等)、外消旋体或它们的混合物。例如以 R^{2a} 为氢的式 (I) 所表示的化合物包含如下互变异构体。

[0085] [化 4]



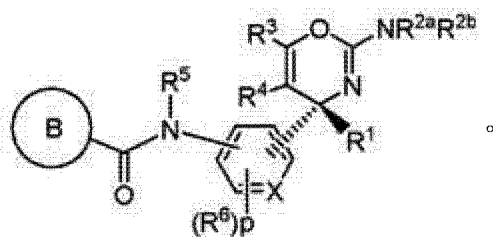
另外, 以式 (I) 所表示的化合物具有手性碳原子, 亦包含如下旋光异构体的任一种。

[0086] [化 5]



优选为

[化 6]



[0087] 式 (I) 化合物的旋光异构体可通过如手性色谱法或由具有光学活性的酸或碱形成非对映体盐之类的已知技术得到。

[0088] 以式 (I) 所表示的化合物的一个以上的氢、碳和 / 或其它原子可分别用氢、碳和 / 或其它原子的同位素取代得到。作为这样的同位素的实例, 分别如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 和 ^{36}Cl , 包含氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯。以式 (I) 所表示的化合物亦包含用这样的同位素取代的化合物。用该同位素取代的化合物作为药品亦有用, 包含以式 (I) 所表示的化合物的所有放射性标记物。另外, 用以制备该“放射性标记物”的“放射性标记方法”亦包含于本发明中, 作为药代动力学研究、结合测定的研究和 / 或诊断的工具用。

[0089] 以式 (I) 所表示的化合物的放射性标记物可通过该技术领域众所周知的方法制

备。例如,以式(I)所表示的氚标记化合物例如可通过依靠使用氚的催化脱卤素化反应将氚导入以式(I)所表示的特定化合物来制备。该方法包含在合适的催化剂(例如Pd/C)存在下在碱的存在下或非存在下使以式(I)所表示的化合物用合适的卤素取代而成的前体与氚气反应。作为用以制备其它的氚标记化合物的适宜方法,可参照文献 *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol.1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6* (1987年)。¹⁴C-标记化合物可通过使用具有¹⁴C碳的原料制备。

[0090] 作为以式(I)所表示的化合物的制药上容许的盐,例如可列举出以式(I)所表示的化合物与碱金属(例如锂、钠、钾等)、碱土金属(例如钙、钡等)、镁、过渡金属(例如锌、铁等)、氨、有机碱(例如三甲胺、三乙胺、二环己胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、葡甲胺、二乙醇胺、乙二胺、吡啶、甲基吡啶、喹啉等)和氨基酸的盐,或与无机酸(例如盐酸、硫酸、硝酸、碳酸、氢溴酸、磷酸、氢碘酸等)和有机酸(例如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、枸橼酸、乳酸、酒石酸、草酸、马来酸、富马酸、扁桃酸、戊二酸、苹果酸、苯甲酸、邻苯二甲酸、抗坏血酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸等)的盐。特别是可列举出与盐酸、硫酸、磷酸、酒石酸、甲磺酸的盐等。这些盐可通过通常施行的方法形成。

[0091] 本发明的以式(I)所表示的化合物或其制药上容许的盐存在形成溶剂化物(例如水合物等)和/或多晶型的情况,本发明亦包含这样的各种溶剂化物和多晶型。“溶剂化物”相对于以式(I)所表示的化合物可与任意数量的溶剂分子(例如水分子等)配位。存在通过将以式(I)所表示的化合物或其制药上容许的盐放置于大气中,吸收水分,附着吸附水的情况,或形成水合物的情况。另外,存在通过将以式(I)所表示的化合物或其制药上容许的盐重结晶,形成它们的多晶型的情况。

[0092] 本发明的以式(I)所表示的化合物或其制药上容许的盐存在形成前药的情况,本发明亦包含这样的各种前药。前药为具有可化学或代谢分解的基团的本发明化合物的衍生物,为通过加溶剂分解或在生理学条件下在体内形成药学活性的本发明化合物的化合物。前药包含在生物体内的生理条件下受到酶氧化、还原、水解等转化为以式(I)所表示的化合物的化合物,通过胃酸等水解转化为以式(I)所表示的化合物的化合物等。选择适当的前药衍生物的方法和制备的方法例如记载于 *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam 1985。前药存在本身具有活性的情况。

[0093] 当以式(I)所表示的化合物或其制药上容许的盐具有羟基时,例如可示例出如通过使具有羟基的化合物与适当的酰卤、适当的酸酐、适当的磺酰氯、适当的磺酰酐和混合酸酐反应或通过使用缩合剂反应制备的酰氧基衍生物或磺酰氧基衍生物的前药。例如可列举出 $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $\text{t-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 $\text{PhCOO}-$ 、 $(\text{m-NaOOCPh})\text{COO}-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ 、 CH_3SO_3- 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 CF_3SO_3- 、 CH_2FSO_3- 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $\text{p-CH}_3\text{-O-PhSO}_3-$ 、 PhSO_3- 、 $\text{p-CH}_3\text{PhSO}_3-$ 。

[0094] 本发明所涉及的以式(I)所表示的化合物例如可通过如下所示的一般的合成法制备。另外,萃取、纯化等只要施行在有机化学实验中施行的通常处理即可。

[0095] 本发明的化合物的合成可在参考该领域公知的方法的同时实施。

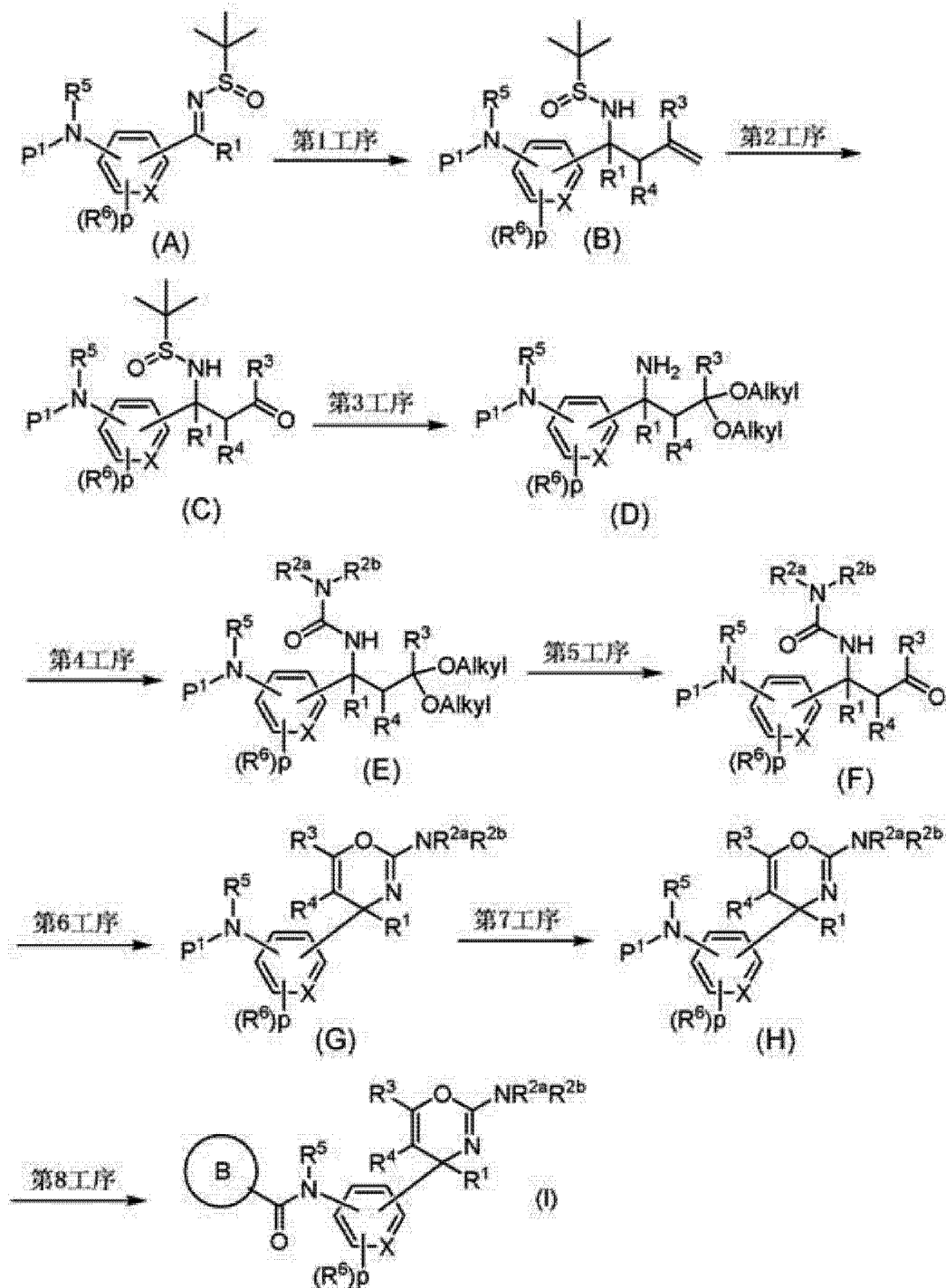
[0096] 在下列工序中,当具有阻碍反应的取代基(例如羟基、巯基、氨基、甲酰基、羰基、羧基等)时,可预先通过 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Greene (John Wiley & Sons) (以下记为文献A) 等中记载的方法保护,在合适的阶段除去

该保护基。

[0097] 另外,对于下列所有工序,可适宜变更实施的工序的顺序,亦可分离各中间体用于下一工序。反应时间、反应温度、溶剂、试剂、保护基等均不过是示例,只要对反应无妨碍,无特殊限定。

[0098] (一般合成法 1)

[化 7]



式中, P^1 为氨基保护基, Alkyl 为烷基, 其它的各符号与上述同义。

[0099] 一般合成法 1 为由可通过公知化合物或通过公知的方法合成的原料 (A) 合成以式 (I) 所表示的化合物的方法。

[0100] 第 1 工序：

本工序为通过使原料 (A) 与烯丙基格氏试剂 (Grinard reagent) 衍生物反应得到以式 (B) 所表示的化合物的工序。氨基保护基可适宜使用叔丁氧基羰基、烯丙氧基羰基、2-碘化乙氧基羰基、2, 2, 2-三氯乙氧基羰基、苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基等、乙酰基、苯甲酰基、甲磺酰基、甲基苯磺酰基、4-叔丁基苯磺酰基等文献 A 等中记载的公知的保护基。

[0101] 反应溶剂优选四氢呋喃 (THF)、二噁烷等醚类溶剂。反应通常于约 -80°C ~ 约 0°C 、优选约 -80°C ~ 约 -45°C ，在约 0.1 小时 ~ 约 24 小时、优选约 30 分钟 ~ 约 3 小时进行。本反应即使采用使格氏试剂与亚磺酰基亚胺加成的通常条件 (例如 Chem. Rev. 2010, 110, 3600-3740. 中记载的方法) 亦可同样进行。

[0102] 第 2 工序：

本工序为由以式 (B) 所表示的化合物通过臭氧分解反应得到以式 (C) 所表示的化合物的工序。作为反应溶剂，通常使用甲醇等醇类溶剂或二氯甲烷等卤素类溶剂即可，反应温度为约 -80°C ~ 0°C ，优选为约 -80°C ~ 约 -45°C 。反应时间亦依赖于臭氧的吹入量或所使用的式 (B) 化合物的量，但通常为约 0.1 小时 ~ 约 24 小时，优选为约 30 分钟 ~ 约 2 小时左右。

[0103] 第 3 工序：

本工序为除去以式 (C) 所表示的化合物的亚磺酰基，同时通过保护羰基得到以式 (D) 所表示的化合物的工序。本反应可通过向化合物 (C) 中加入市售的盐酸 / 醇 (甲醇等) 溶液实施。反应温度为约 -30°C ~ 室温附近，优选为约 0°C ~ 室温附近，反应时间通常为约 0.1 小时 ~ 约 24 小时，优选为约 10 分钟 ~ 约 2 小时。

[0104] 第 4 工序：

本工序为在将式 (D) 所表示的化合物转化为异氰酸酯后，通过与以式 $\text{NHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 所表示的胺反应，得到以式 (E) 所表示的化合物的工序。可通过在碳酸钾等无机碱或三乙胺等有机碱存在下，在 THF、乙酸乙酯、乙腈或它们与水的混合溶剂中，向以式 (D) 所表示的化合物中加入三光气反应得到异氰酸酯。通过以式 $\text{NHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 所表示的胺与得到的异氰酸酯反应得到以式 (E) 所表示的化合物。反应温度为约 -30°C ~ 室温附近，优选为约 0°C ~ 室温附近，反应时间通常为约 0.1 小时 ~ 约 24 小时，优选为约 30 分钟 ~ 约 1 小时。

[0105] 第 5 工序：

本工序为通过将式 (E) 所表示的缩醛或缩酮脱保护得到以式 (F) 所表示的化合物的工序。本反应为公知的方法，例如可通过采用文献 A 中记载的方法等实施。

[0106] 第 6 工序：

本工序为通过以式 (F) 所表示的化合物的分子内环化反应得到以式 (G) 所表示的化合物的工序。本反应可使用公知的脱水剂，但优选可列举出伯吉斯试剂 (Burgess reagent) 或五氧化二磷。若所使用的脱水剂不失活，则反应溶剂无特殊限定，但优选 THF 等醚类溶剂、乙酸乙酯或乙腈等。当使用伯吉斯试剂时，为促进反应可添加对甲基苯磺酸吡啶鎓等酸。反应温度可通过反应的进行适宜调节，但通常为约 0°C ~ 约 150°C ，优选为室温附近 ~ 约 120°C 。反应时间通常为约 0.1 小时 ~ 约 24 小时，优选为约 4 小时 ~ 约 12 小时。

[0107] 第 7 工序：

本工序为将以式 (G) 所表示的化合物的保护基 P^1 脱保护，得到以式 (H) 所表示的化合

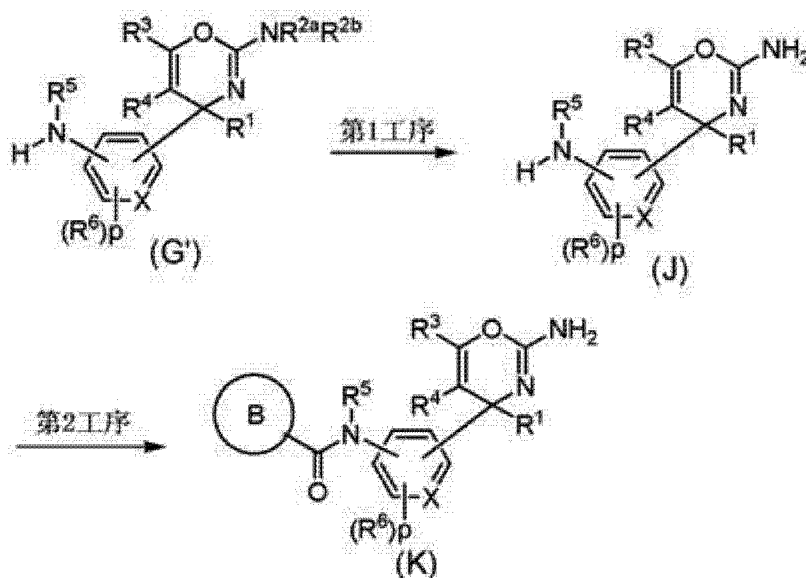
物的工序。氨基的保护基的脱保护可通过采用公知的方法（例如文献 A 中记载的方法等）实施。

[0108] 第 8 工序：

本工序为使以式 (H) 所表示的化合物与以环 B-CO₂H 或环 B-COCl 所表示的化合物反应得到以式 (I) 所表示的化合物的工序。以式 (H) 所表示的胺与以环 B-CO₂H 或环 B-COCl 所表示的羧酸或酰氯的反应只要在公知的条件下实施即可。在与以环 B-CO₂H 所表示的羧酸的缩合反应的情况下，作为缩合剂，优选可列举出 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺 (WSCD)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐 (HATU) 和二苯基磷酰氯等。另外，为促进反应可添加 N,N-二甲基-4-氨基吡啶 (DMAP) 等添加剂。反应于通常约 -30℃ ~ 室温附近、优选约 0℃ ~ 室温附近进行约 0.1 小时 ~ 约 24 小时、优选约 30 分钟 ~ 约 3 小时。当得到的式 (I) 的 R^{2a} 和 / 或 R^{2b} 为氨基的保护基时，例如亦可采用文献 A 中记载的方法等适宜除去。

[0109] （一般合成法 2）

[化 8]



式中，各符号与上述同义。

[0110] 一般合成法 2 为特别是当 R^{2a} 和 R^{2b} 为氢时以上述记载的以式 (G') 所表示的化合物为原料，合成以式 (K) 所表示的化合物的方法。

[0111] 第 1 工序：

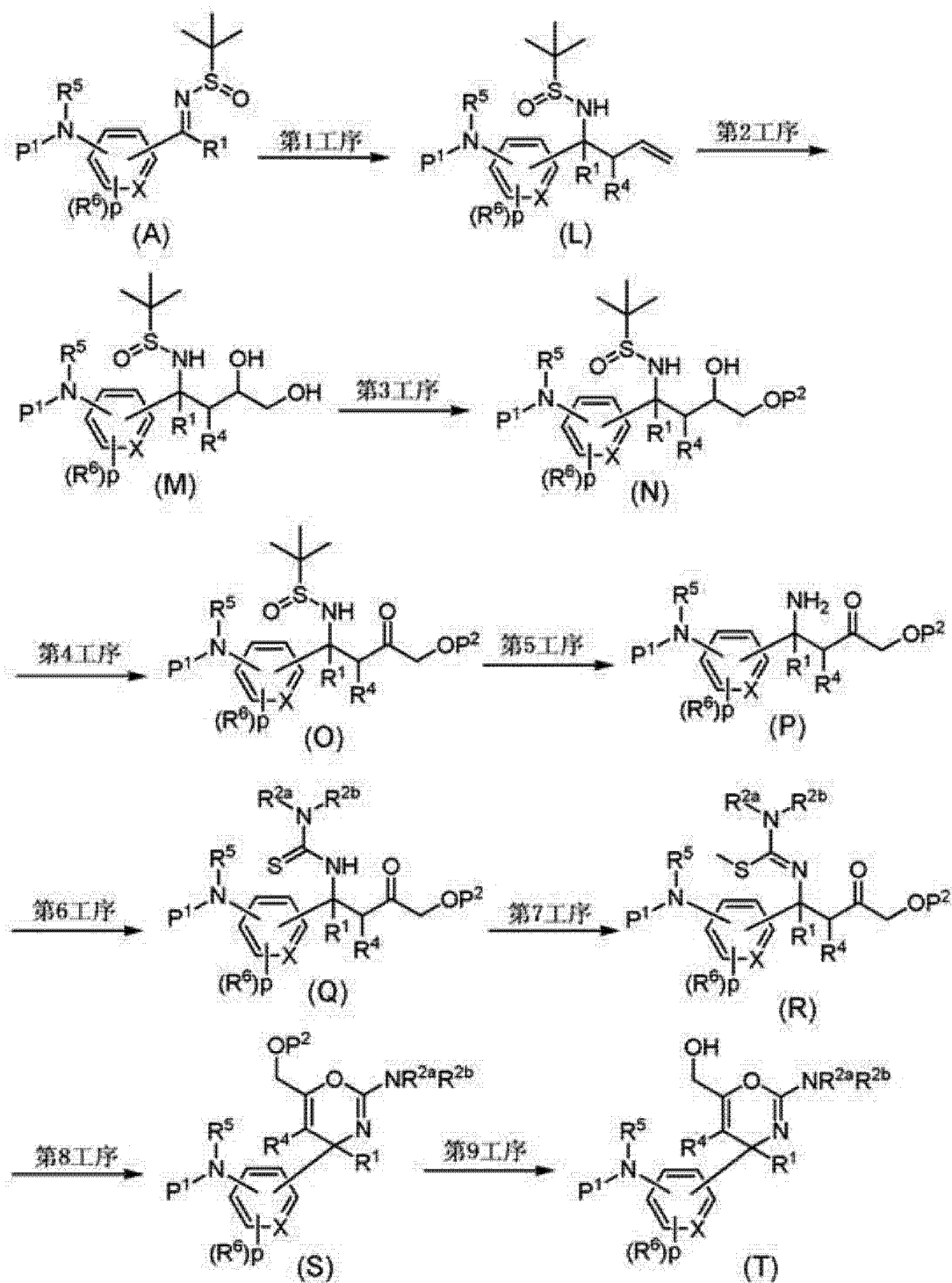
本工序为除去以式 (G') 所表示的化合物的 R^{2a} 和 R^{2b}，合成以式 (J) 所表示的化合物的方法。当 R^{2a} 和 / 或 R^{2b} 为氨基的保护基时，例如亦可采用文献 A 中记载的方法等适宜除去。在进行本反应时，在使用酸的情况下，亦可作为以式 (J) 所表示的化合物对应的盐得到。

[0112] 第 2 工序：

本工序为将以式 (J) 所表示的化合物转化为以式 (K) 所表示的化合物的工序。本工序可与一般合成法 1 的第 8 工序相同实施。

[0113] （一般合成法 3）

[化 9]



式中, P^2 为羟基保护基, 其它的各符号与上述同义。

[0114] 一般合成法 3 为以上述记载的以式 (A) 所表示的化合物为原料, 合成以式 (T) 所表示的中间体的方法。得到的中间体可依据一般合成法 1 中记载的方法转化为以式 (I) 所表示的化合物。

[0115] 第 1 工序:

本工序为将以式 (A) 所表示的化合物转化为以式 (L) 所表示的化合物的工序。本工序可与一般合成法 1 中记载的方法相同实施。

[0116] 第 2 工序:

本工序为通过将以式 (L) 所表示的化合物二羟基化得到以式 (M) 所表示的化合物的工序。链烯烃的二羟基化反应为公知的方法, 只要依据文献 (例如 March's Advanced Organic Chemistry, Jerry March (John Wiley & Sons) (以下记为文献 B 等) 中记载的方法实施即可。亦可使 N- 甲基吗啉 -N- 氧化物等循环氧化剂与催化量的钨酸钾二水合物共存, 使用丙酮 / 水等溶剂作为反应溶剂实施。反应只要于通常约 -30°C ~ 室温附近、优选室温附近进行约 0.1 小时 ~ 约 24 小时、优选约 0.5 小时 ~ 约 2 小时即可。

[0117] 第 3 工序:

本工序为通过用保护基 P^2 保护以式 (M) 所表示的化合物的羟基, 得到以式 (N) 所表示的化合物的工序。本反应为公知的方法, 例如只要依据文献 A 中记载的条件实施即可。作为保护基, 例如只要使用叔丁基、三苯基甲基、苄基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、甲氧基甲基、1- 乙氧基乙基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、苄氧基甲基、甲磺酰基、对甲基苯磺酰基或乙酰基等公知的保护基即可。

[0118] 当 P^2 例如为乙酰基时, 可通过使用吡啶等作为反应溶剂, 根据需要在催化量的 4, 4- 二甲基氨基吡啶存在下, 于约 0°C ~ 室温附近、优选室温附近加入醋酐来保护。反应时间通常为约 0.1 小时 ~ 约 24 小时, 优选为约 10 分钟 ~ 约 2 小时。

[0119] 第 4 工序:

本工序为氧化以式 (N) 所表示的化合物的羟基, 得到以式 (O) 所表示的化合物的工序。本反应为公知的方法, 例如只要依据文献 B 中记载的方法实施即可。本反应例如只要在戴斯 - 马丁试剂 (Dess-Martin reagent) 存在下, 在二氯甲烷等溶剂中, 在约 0.1 小时 ~ 约 24 小时、优选约 0.5 小时 ~ 约 2 小时, 于约 10°C ~ 约 40°C 、优选室温附近进行即可。

[0120] 第 5 工序:

本工序为将以式 (O) 所表示的化合物的叔丁基亚磺酰基脱保护, 得到以式 (P) 所表示的化合物的工序。本反应可与一般合成法 1 的第 3 工序中记载的方法相同实施。

[0121] 第 6 工序:

本工序为在将以式 (P) 所表示的化合物转化为异硫氰酸酯后, 通过与以式 $\text{:NHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 所表示的胺反应, 得到以式 (Q) 所表示的化合物的工序。可通过在碳酸钾等无机碱或三乙胺等有机碱存在下, 通常在 THF、乙酸乙酯、乙腈或它们与水的混合溶剂中, 向以式 (P) 所表示的化合物中加入硫光气反应得到异氰酸酯。通过使以式 $\text{:NHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 所表示的胺与得到的异氰酸酯反应得到以式 (Q) 所表示的化合物。反应温度为约 -30°C ~ 室温附近, 优选为约 0°C ~ 室温附近, 反应时间通常为约 0.1 小时 ~ 约 24 小时, 优选为约 30 分钟 ~ 约 1 小时。反应溶剂若为异硫氰酸酯不反应的溶剂则无特殊限定, 但优选二氯甲烷、乙酸乙酯和乙腈等。

[0122] 第 7 工序:

本工序为通过将以式 (Q) 所表示的化合物的硫羰基甲基化, 得到以式 (R) 所表示的化合物的工序。本反应为公知的方法, 只要通过各种文献记载的方法进行即可。通常可通过在 N, N- 二异丙基乙胺等有机碱或碳酸钾等无机碱存在下, 使以式 (Q) 所表示的化合物与碘甲烷反应来实施。反应溶剂若不与底物反应则无特殊限定, 但优选乙腈、THF 等醚类溶剂或乙酸乙酯等。反应温度通常为约 0°C ~ 100°C , 优选为室温附近 ~ 约 50°C , 反应时间为约 0.1 小时 ~ 约 24 小时, 优选为约 7 小时 ~ 约 24 小时。

[0123] 第 8 工序:

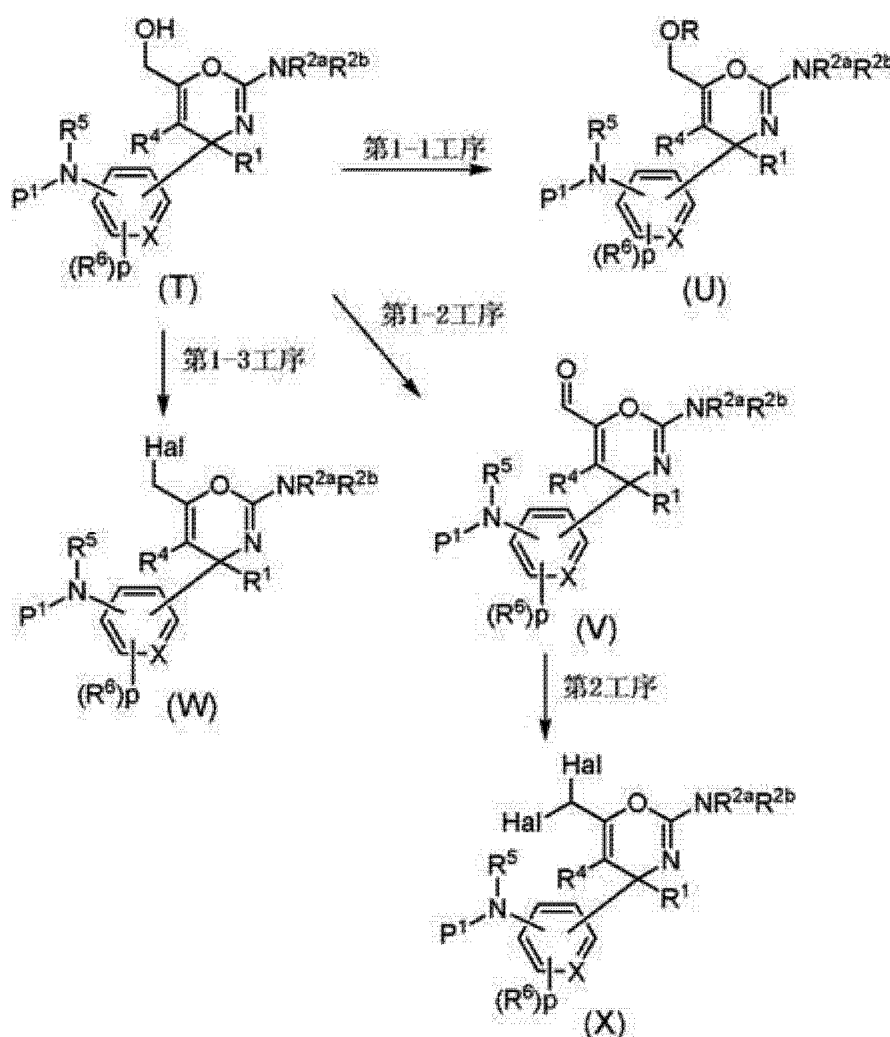
本工序为通过以式 (R) 所表示的化合物的分子内环化反应得到以式 (S) 所表示的化合物的工序。本反应可通过向以式 (R) 所表示的化合物中添加乙酸或对甲苯磺酸等酸,在叔丁醇等溶剂中,于室温附近 $\sim$ 约 100°C 、优选约 100°C 加热来实施。反应时间为约10小时 $\sim$ 50小时,优选为约20小时 $\sim$ 约40小时,但只要通过反应的进行适宜变更即可。

[0124] 第9工序:

本反应为通过将以式 (S) 所表示的化合物的保护基 P^2 脱保护,得到以式 (T) 所表示的化合物的工序。本反应为公知的方法,例如只要依据文献A中记载的条件实施即可。例如,当 P^2 为乙酰基时,通常可通过向以式 (S) 所表示的化合物的水/甲醇的混合溶液中添加碳酸钾来实施。反应时间为约0.1小时 $\sim$ 约24小时,优选为约2小时 $\sim$ 约6小时,反应温度为约 0°C $\sim$ 约 50°C ,优选为室温,但只要通过反应的进行适宜变更即可。

[0125] (一般合成法4)

[化10]



式中, R 为烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、酰氧基等, Hal 为卤素, 其它的各符号与上述同义。

[0126] 一般合成法4为以上述记载的以式 (T) 所表示的化合物为原料, 合成以式 (U)、(V)、(W) 或 (X) 所表示的中间体的方法。这些中间体可依据一般合成法1中记载的方法转化为以式 (I) 所表示的化合物。

[0127] 第 1-1 工序：

本工序为将 R 基导入到以式 (T) 所表示的化合物的羟基，得到以式 (U) 所表示的化合物的工序。羟基与各种亲电子试剂的反应为公知的方法，并不限于特定的亲电子试剂，但例如可列举出烷基卤化物、酰氯和芳基卤化物等。反应条件为，反应时间为约 0.1 小时 ~ 约 24 小时，优选为约 1 小时 ~ 约 5 小时，反应温度为约 0℃ ~ 约 80℃，优选为 0℃ ~ 室温附近，但只要依据各种文献（例如文献 B）中记载的方法适宜实施即可。

[0128] 另外，亦可在将例如甲磺酰基等离去基团导入到化合物 (T) 的羟基后，与各种亲核试剂反应。作为亲核试剂可列举出金属醇盐等，可通过在对应的醇溶剂中于约 0℃ ~ 约 100℃、优选室温附近 ~ 约 50℃ 反应来实施。反应时间为约 0.1 小时 ~ 约 24 小时，优选为约 0.5 小时 ~ 约 2 小时，但反应时间可通过反应的进行适宜选择。

[0129] 第 1-2 工序：

本工序为通过氧化以式 (T) 所表示的化合物的羟基转化为醛，得到以式 (V) 所表示的化合物的工序。本反应为公知的方法，例如只要依据文献 B 中记载的方法实施即可。本反应例如可在戴斯 - 马丁试剂存在下，在二氯甲烷等溶剂中，于约 10℃ ~ 约 40℃、优选室温附近实施。反应时间为约 0.1 小时 ~ 约 24 小时，优选为约 0.5 小时 ~ 约 4 小时。

[0130] 第 1-3 工序：

本工序为通过将以式 (T) 所表示的化合物的羟基卤化，得到以式 (W) 所表示的化合物的工序。当卤素为氟时，例如可使用 N, N- 二乙基氨基三氟化硫 (DAST) 或双 (2- 甲氧基乙基) 氨基三氟化硫等，通过文献（例如 Synthesis 2002, 2561）等中记载的公知的方法实施。

[0131] 第 2 工序：

本工序为通过将以式 (V) 所表示的化合物的甲酰基卤化，得到以式 (X) 所表示的化合物的工序。本反应可通过与上述第 1-3 工序相同的方法实施。

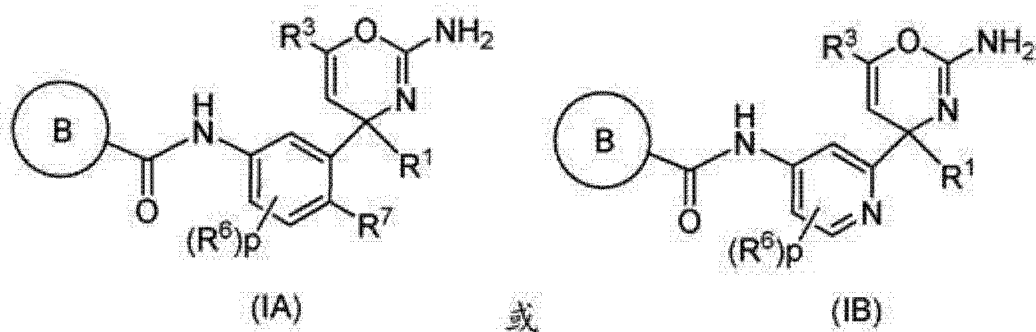
[0132] 对于上述所有工序，可适宜变更所实施的工序的顺序，亦可分离各中间体用于下一工序。

[0133] 以式 (I) 所表示的化合物的光学活性体可通过使用具有光学活性的原料、在适当的阶段进行手性合成得到具有光学活性的中间体或在适当的阶段光学离析作为外消旋体的中间体或最终产物来制备。作为光学离析的方法，包括使用光学活性柱分离旋光异构体的方法，利用酶反应等的动力学光学离析，通过利用手性酸、手性碱的盐形成的非对映体的结晶离析，优先结晶法等。

[0134] 以下示例出本发明的具体实施方案。

[0135] 以式 (IA) 或 (IB) 所表示的化合物或其制药上容许的盐：

[化 11]



式中,各符号与上述同义。

[0136] 以下示出环 B、R¹、R³ 和 R⁷ 的具体实例。作为以式 (IA) 和式 (IB) 所表示的化合物,示例出这些具体实例的所有组合。

[0137] 作为环 B,可列举出取代或非取代的碳环或取代或非取代的杂环。

[0138] 作为环 B,例如为取代或非取代的杂环。

[0139] 作为环 B,例如为取代或非取代的吡啶、取代或非取代的嘧啶、取代或非取代的吡嗪、取代或非取代的噁唑、取代或非取代的噻唑、取代或非取代的吡唑、取代或非取代的苯、取代或非取代的苯并噁唑或取代或非取代的苯并噻唑。

[0140] 作为环 B,例如为可用分别选自以下基团的 1 个以上的基团取代的吡啶、嘧啶、吡嗪、噁唑、噻唑、吡唑、苯、苯并噁唑或苯并噻唑：

卤素,

氰基,

羟基,

硝基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷基,

非取代烷基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烯基,

非取代烯基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的炔基,

非取代炔基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷氧基,

非取代烷氧基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烯氧基,

非取代烯氧基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的炔氧基,

非取代炔氧基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷硫基,

非取代烷硫基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烯硫基,

非取代烯硫基,

用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的炔硫基,

非取代炔硫基,

非取代氨基，
 用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷基氨基，
 非取代烷基氨基，
 用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的环烷基氨基，
 非取代环烷基氨基，
 非取代氨基甲酰基，
 用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷基氨基甲酰基，
 非取代烷基氨基甲酰基，
 用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷氧基羰基，
 非取代烷氧基羰基，
 用选自取代基集 α 、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的碳环式基团，
 非取代碳环式基团，
 用选自取代基集 α 、烷基和卤代烷基的 1 个以上的基团取代的杂环式基团，和
 非取代杂环式基团。

[0141] 作为环 B，例如为可用分别选自以下基团的 1 个以上的基团取代的吡啶、嘧啶、吡嗪、噁唑、噻唑、吡唑、苯、苯并噁唑或苯并噻唑：

卤素、氰基、羟基、烷基、卤代烷基、环烷基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、氰基烷氧基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、烯氧基、炔氧基、烷硫基、氰基烷硫基、氨基、烷基氨基、环烷基氨基和环烷基。

[0142] 作为环 B，例如为可分别用选自以下基团的 1 个以上的基团取代的吡啶、吡嗪、噁唑、噻唑、吡唑、苯并噁唑或苯并噻唑：

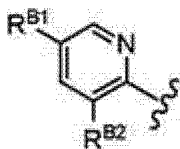
卤素、氰基、羟基、烷基、卤代烷基、环烷基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、氨基、烷基氨基、环烷基氨基和环烷基。

[0143] 作为环 B，例如为可分别用选自以下基团的 1 个以上的基团取代的吡啶或吡嗪：

卤素、氰基、羟基、烷基、卤代烷基、环烷基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、氨基、烷基氨基、环烷基氨基和环烷基。

[0144] 作为环 B，例如为以下式所表示的基团：

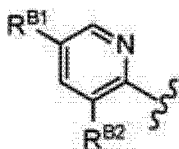
[化 12]



式中， R^{B1} 为氰基， R^{B2} 为 (i) 羟基、(ii) 可用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷基、(iii) 烷氧基、(iv) 炔基、(v) 烷基氨基、(vi) 环烷基氨基或 (vii) 环烷基。

[0145] 作为环 B，例如为以下式所表示的基团：

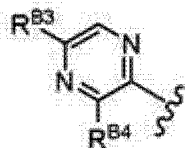
[化 13]



式中, R^{B1} 为氰基, R^{B2} 为羟基、烷基、卤代烷基、环烷基烷基、烷氧基、炔基、烷基氨基或环烷基。

[0146] 作为环 B, 例如为以下式所表示的基团:

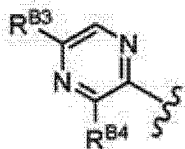
[化 14]



式中, R^{B3} 为烷基、卤代烷基或卤代烷氧基, R^{B4} 为氢、羟基、氨基、烷基氨基或环烷基氨基。

[0147] 作为环 B, 例如为以下式所表示的基团:

[化 15]



式中, R^{B3} 为烷基、卤代烷基或卤代烷氧基, R^{B4} 为羟基、氨基、烷基氨基、环烷基氨基。

[0148] 作为 R^3 , 例如为氢、卤素或取代或非取代的烷基。

[0149] 作为 R^3 , 例如为氢、卤素或取代的烷基。

[0150] 作为 R^3 , 例如为氢、卤素、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或卤代烷氧基烷基。

[0151] 作为 R^3 , 例如为氢、卤素、卤代烷基或卤代烷氧基烷基。

[0152] 作为 R^3 , 例如为卤素、卤代烷基或卤代烷氧基烷基。

[0153] 作为 R^3 , 例如为卤代烷基。

[0154] 作为 R^1 , 例如为甲基。

[0155] 作为 R^1 , 例如为乙基。

[0156] 作为 R^1 , 例如为卤代甲基。

[0157] 作为 p, 例如为 0。

[0158] 作为 p, 例如为 1, 作为 R^6 , 例如为卤素、烷基或氰基。

[0159] 作为 R^7 , 例如为氢。

[0160] 作为 R^7 , 例如为卤素。

[0161] 作为 R^7 , 例如为氯。

[0162] 作为 R^7 , 例如为氟。

[0163] 作为 R^7 , 例如为氰基。

[0164] 作为 R^7 , 例如为卤代甲基。

[0165] 作为 R^7 , 例如为甲氧基甲基。

[0166] 作为以式 (IA) 或式 (IB) 所表示的化合物的取代基的优选组合, 可列举出以下化

合物。

[0167] 1) 环 B 为取代或非取代的吡啶、取代或非取代的嘧啶、取代或非取代的吡嗪、取代或非取代的噁唑、取代或非取代的噻唑、取代或非取代的吡唑、取代或非取代的苯、取代或非取代的苯并噁唑或取代或非取代的苯并噻唑，

R^3 为氢、卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或卤代烷氧基烷基，

R^1 为甲基或卤代甲基，

p 为 1, R^6 为卤素、烷基或氰基，并且

当存在时， R^7 为氢或卤素的化合物。

[0168] 2) 环 B 为取代或非取代的吡啶、取代或非取代的嘧啶、取代或非取代的吡嗪、取代或非取代的噁唑、取代或非取代的噻唑、取代或非取代的吡唑、取代或非取代的苯、取代或非取代的苯并噁唑或取代或非取代的苯并噻唑，

R^3 为甲基或卤代甲基，

R^1 为甲基或卤代甲基，

p 为 1, R^6 为卤素、烷基或氰基，并且

当存在时， R^7 为氢或卤素的化合物。

[0169] 3) 环 B 为取代或非取代的吡啶、取代或非取代的嘧啶、取代或非取代的吡嗪、取代或非取代的噁唑、取代或非取代的噻唑、取代或非取代的吡唑、取代或非取代的苯、取代或非取代的苯并噁唑或取代或非取代的苯并噻唑，

R^3 为氢、卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或卤代烷氧基烷基，

R^1 为甲基或卤代甲基，

p 为 0，并且

当存在时， R^7 为氢或卤素的化合物。

[0170] 4) 环 B 为取代或非取代的吡啶、取代或非取代的嘧啶、取代或非取代的吡嗪、取代或非取代的噁唑、取代或非取代的噻唑、取代或非取代的吡唑、取代或非取代的苯、取代或非取代的苯并噁唑或取代或非取代的苯并噻唑，

R^3 为甲基或卤代甲基，

R^1 为甲基或卤代甲基，

p 为 0，

当存在时， R^7 为氢或卤素的化合物。

[0171] 5) 环 B 为取代或非取代的吡啶、取代或非取代的嘧啶、取代或非取代的吡嗪、取代或非取代的噁唑、取代或非取代的噻唑、取代或非取代的吡唑、取代或非取代的苯、取代或非取代的苯并噁唑或取代或非取代的苯并噻唑，

R^3 为甲基或卤代甲基，

R^1 为甲基或卤代甲基，

但是， R^3 和 R^1 不同时为甲基，

p 为 0，

当存在时， R^7 为氢或卤素的化合物。

[0172] 6) 环 B 为取代或非取代的吡啶或取代或非取代的吡嗪，

R^3 为甲基或卤代甲基，

R^1 为甲基或卤代甲基,

但是, R^3 和 R^1 不同时为甲基,

p 为 0,

当存在时, R^7 为氢或卤素的化合物。

[0173] 7) 环 B 为取代或非取代的吡啶或取代或非取代的吡嗪,

其中取代基为选自卤素、氰基、羟基、烷基、卤代烷基、环烷基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、炔基、氨基、烷基氨基、环烷基氨基和环烷基的 1 个以上的基团,

R^3 为甲基或卤代甲基,

R^1 为甲基或卤代甲基,

但是, R^3 和 R^1 不同时为甲基,

p 为 0,

当存在时, R^7 为氢或卤素的化合物。

[0174] 8) 环 B 为取代或非取代的吡啶、取代或非取代的嘧啶、取代或非取代的吡嗪、取代或非取代的噁唑、取代或非取代的噻唑、取代或非取代的吡唑、取代或非取代的苯、取代或非取代的苯并噁唑或取代或非取代的苯并噻唑,

R^3 为卤代甲基,

R^1 为甲基,

p 为 0,

当存在时, R^7 为氢或卤素的化合物。

[0175] 9) 环 B 为取代或非取代的吡啶或取代或非取代的吡嗪,

R^3 为卤代甲基,

R^1 为甲基,

p 为 0,

当存在时, R^7 为氢或卤素的化合物。

[0176] 10) 环 B 为取代或非取代的吡啶或取代或非取代的吡嗪,

其中取代基为选自卤素、氰基、羟基、烷基、卤代烷基、环烷基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、炔基、氨基、烷基氨基、环烷基氨基和环烷基的 1 个以上的基团,

R^3 为卤代甲基,

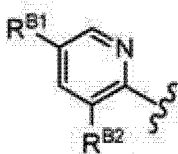
R^1 为甲基,

p 为 0,

当存在时, R^7 为氢或卤素的化合物。

[0177] 11) 环 B 为

[化 16]



(式中, R^{B1} 为氰基, R^{B2} 为 (i) 羟基、(ii) 可用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷基、(iii) 烷氧基、(iv) 炔基、(v) 烷基氨基、(vi) 环烷基氨基或 (vii) 环烷基),

R^3 为氢、卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或卤代烷氧基烷基，

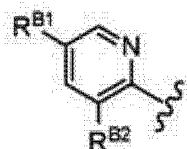
R^1 为甲基或卤代甲基，

p 为 0，

当存在时， R^7 为氢或卤素的化合物。

[0178] 12) 环 B 为

[化 17]



(式中, R^{B1} 为氰基, R^{B2} 为羟基、烷基、卤代烷基、环烷基烷基、烷氧基、炔基、烷基氨基或环烷基),

R^3 为氢、卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或卤代烷氧基烷基，

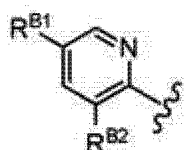
R^1 为甲基或卤代甲基，

p 为 0，

当存在时， R^7 为氢或卤素的化合物。

[0179] 13) 环 B 为

[化 18]



(式中, R^{B1} 为氰基, R^{B2} 为烷基、卤代烷基、环烷基烷基、炔基或环烷基),

R^3 为氢、卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或卤代烷氧基烷基，

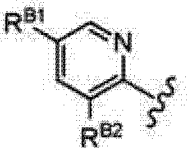
R^1 为甲基或卤代甲基，

p 为 0，

当存在时， R^7 为氢或卤素的化合物。

[0180] 14) 环 B 为

[化 19]



(式中, R^{B1} 为氰基, R^{B2} 为 (i) 羟基、(ii) 可用选自取代基集 α 的 1 个以上的基团取代的烷基、(iii) 烷氧基、(iv) 炔基、(v) 烷基氨基、(vi) 环烷基氨基或 (vii) 环烷基),

R^3 为甲基或卤代甲基，

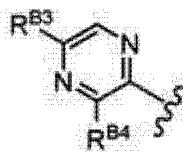
R^1 为甲基或卤代甲基，

但是, R^3 和 R^1 不同时为甲基，

p 为 0，

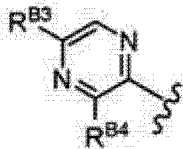
当存在时， R^7 为氢或卤素的化合物。

[0181] 15) 环 B 为
[化 20]



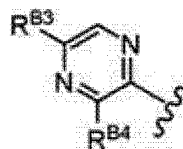
(式中, R^{B3} 为烷基、卤代烷基或卤代烷氧基, R^{B4} 为羟基、氨基、烷基氨基或环烷基氨基),
 R^3 为氢、卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或卤代烷氧基烷基,
 R^1 为甲基或卤代甲基,
 p 为 0,
 当存在时, R^7 为氢或卤素的化合物。

[0182] 16) 环 B 为
[化 21]



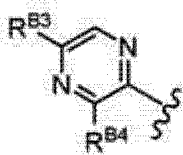
(式中, R^{B3} 为烷基、卤代烷基或卤代烷氧基, R^{B4} 为羟基、氨基、烷基氨基或环烷基氨基),
 R^3 为氢、卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或卤代烷氧基烷基,
 R^1 为甲基或卤代甲基,
 p 为 0,
 当存在时, R^7 为氢或卤素的化合物。

[0183] 17) 环 B 为
[化 22]



(式中, R^{B3} 为烷基、卤代烷基或卤代烷氧基, R^{B4} 为氢、羟基、氨基、烷基氨基或环烷基氨基),
 R^3 为甲基或卤代甲基,
 R^1 为甲基或卤代甲基,
 但是, R^3 和 R^1 不同时为甲基,
 p 为 0,
 当存在时, R^7 为氢或卤素的化合物。

[0184] 18) 环 B 为
[化 23]



(式中, R^{B3} 为烷基、卤代烷基或卤代烷氧基, R^{B4} 为羟基、氨基、烷基氨基或环烷基氨基),
 R^3 为甲基或卤代甲基,
 R^1 为甲基或卤代甲基,
 但是, R^3 和 R^1 不同时为甲基,
 p 为 0,
 当存在时, R^7 为氢或卤素的化合物。

[0185] 本发明化合物由于具有 BACE1 抑制作用, 所以作为因淀粉样蛋白 β 的产生、分泌或沉着而诱发的疾病 (例如阿尔茨海默型痴呆 (阿尔茨海默病、阿尔茨海默型老年痴呆等)、唐氏综合征、记忆障碍、朊病毒病 (克罗伊茨费尔特-雅各布病等)、轻度认知障碍 (MCI)、荷兰型遗传性脑出血伴淀粉样变、大脑淀粉样血管病、其它的退行性痴呆、混合型痴呆 (如阿尔茨海默病与血管性痴呆的并发等)、帕金森氏病所伴有的痴呆、进行性核上麻痹所伴有的痴呆、皮质基底节变性所伴有的痴呆、弥漫性路易体型阿尔茨海默病、老年性黄斑变性、帕金森氏病、淀粉样血管病等) 的治疗药、预防药和 / 或症状改善药有用。

[0186] 当说到“阿尔茨海默病的治疗”时, 包含 MCI 恶化的预防和家族性阿尔茨海默病发病的预防等。当说到“阿尔茨海默病治疗用药品组合物”时, 包含用以预防 MCI 恶化的药品组合物和用以预防家族性阿尔茨海默病发病的药品组合物。

[0187] 本发明化合物不仅具有 BACE1 抑制活性, 而且具备作为药品的有用性, 具有下述任一或全部的优异特征:

- a) 对 CYP 酶 (例如 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 等) 的抑制作用弱;
- b) 示出高的生物利用度、适度的清除率等良好的药物动力学;
- c) 代谢稳定性高;
- d) 对于 CYP 酶 (例如 CYP3A4), 在本说明书中记载的测定条件的浓度范围内未示出不可逆的抑制作用;
- e) 不具有致突变性;
- f) 心血管系统的风险低;
- g) 示出高的溶解性;
- h) 脑转移性高;
- i) 口服吸收性高;
- j) 半寿期长;
- k) 非蛋白结合率高;
- l) 埃姆斯试验 (Ames test) 为阴性。

[0188] 本发明化合物由于对 BACE1 的抑制活性高和 / 或对其它的酶的选择性高, 所以可成为减轻了副作用的药品。此外, 由于在细胞系中的淀粉样蛋白 β 产生抑制效果高, 特别是在脑内的淀粉样蛋白 β 产生抑制效果高, 所以可成为优异的药品。另外, 通过制成具有合适的立体化学的光学活性物, 可成为相对于副作用的安全范围更宽的药品。

[0189] 当给予本发明的药品组合物时,可通过口服、非口服的任一方法给予。口服给药制剂只要依据常规方法制备成片剂、颗粒剂、散剂、胶囊剂等通常使用的剂型给予即可。非口服给药制剂可适合以注射剂等通常使用的任一剂型给予。本发明所涉及的化合物由于口服吸收性高,所以可适合作为口服制剂使用。

[0190] 可根据需要向本发明化合物的有效量中混合适合此剂型的赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等各种药品用添加剂,制成药品组合物。

[0191] 对于本发明的药品组合物的给予量,希望在考虑患者的年龄、体重、疾病的种类或程度、给药途径等后设定,但在口服给予成人时,通常为 0.05~100mg/kg/日,优选为 0.1~10mg/kg/日的范围内。当非口服给予时,虽然因给药途径而大不相同,但通常为 0.005~10mg/kg/日,优选为 0.01~1mg/kg/日的范围内。只要将其分为 1 日 1 次~数次给予即可。

[0192] 对于本发明化合物,以增强该化合物的作用或降低该化合物的给药量等为目的,可与乙酰胆碱酯酶抑制剂等其它的阿尔茨海默病治疗药(以下简记为并用药物)组合使用。此时,本发明化合物与并用药物的给药时期无限定,可将它们对给药对象同时给予或设置时间差给予。此外,本发明化合物与并用药物可作为含有各自活性成分的 2 种制剂给予或作为含有两种活性成分的单一制剂给予。

[0193] 并用药物的给药量可以临床上使用的用量为基准适宜选择。另外,本发明化合物与并用药物的掺混比可根据给药对象、给药途径、适应症、症状、组合等适宜选择。例如,当给药对象为人时,相对于 1 重量份的本发明化合物,使用 0.01~100 重量份的并用药物即可。

[0194] 作为并用药物,例如可列举出盐酸多奈哌齐、他克林、加兰他敏、利凡斯的明、扎那哌齐、美金刚、长春西汀等。

实施例

[0195] 以下列举实施例和试验例更详细地说明本发明,但本发明并不因此而受到限定。

[0196] 另外,本说明书中使用的缩略语表示以下含义:

Me 甲基

Boc 叔丁氧基羰基

Ms 甲磺酰基

Ac 乙酰基

TFA 三氟乙酰基

DMF N,N-二甲基甲酰胺

DMAP 4-二甲基氨基吡啶

DMSO 二甲亚砜

EDC 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺

WSCD·HCl 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐

DAST (二乙基氨基)三氟化硫

HOBT 1-羟基苯并三唑。

[0197] 各实施例中得到的 NMR 分析在 300MHz 下进行,使用 DMSO-d₆/CDCl₃ 测定。

[0198] 另外,¹H-NMR 在氘氯仿(CDCl₃)溶剂中以四甲基甲硅烷为内标测定。或者,在氘代

二甲亚砜 (DMSO- d_6) 中测定。 δ 值用 ppm、耦合常数 (J) 用 Hz 标记。在数据中, s 表示单峰, d 表示双峰, t 表示三重峰, m 表示多重峰, br 表示宽峰, brs 表示宽单峰。

[0199] 表中的 RT 指 LC/MS :液相色谱 / 质谱中的保留时间,在以下条件下测定:

条件 A

柱: XBridge (注册商标) C18 ($5\mu\text{m}$, i. d. $4.6\times 50\text{mm}$) (Waters)

流速: $3\text{mL}/\text{分}$

UV 检测波长: 254nm

流动相: [A] 为含 0.1% 甲酸的水溶液, [B] 为含 0.1% 甲酸的乙腈溶液

梯度: 在 3 分钟内执行 10%-100% 溶剂 [B] 的线性梯度, 将 100% 溶剂 [B] 维持 1 分钟。

[0200] 条件 B

柱: Shim-pack XR-ODS ($2.2\mu\text{m}$, i. d. $50\times 3.0\text{mm}$) (Shimadzu)

流速: $1.6\text{mL}/\text{分}$

柱加热炉: 50°C

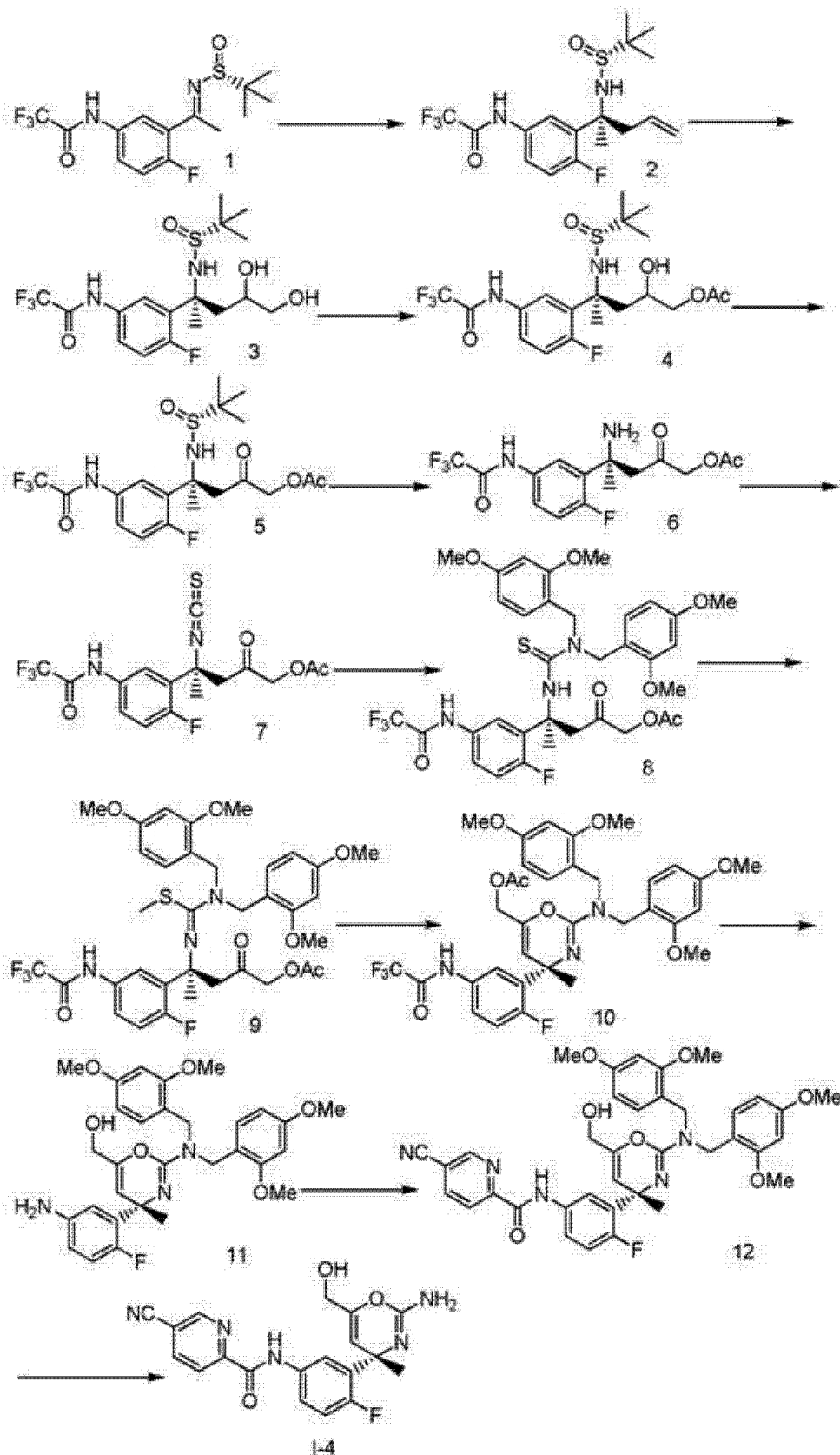
UV 检测波长: 254nm

流动相: [A] 为含 0.1% 甲酸的水溶液, [B] 为含 0.1% 甲酸的乙腈溶液

梯度: 在 3 分钟内执行 10%-100% 溶剂 [B] 的线性梯度, 将 100% 溶剂 [B] 维持 1 分钟。

[0201] 实施例 1 化合物 (I-4) 的合成

[化 24]



第一工序

将烯丙基溴化镁 (100ml, 1.0M 乙醚溶液) 用四氢呋喃 (100ml) 稀释, 于 -78°C 加入化合物 (1) (11.0g) 的四氢呋喃溶液 (50ml), 搅拌 45 分钟。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液、乙酸乙酯, 用水和食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂。将得到的残渣通过色谱

法纯化,得到化合物 (2) (6.1g)。

[0202] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (9H, s), 1.69 (3H, s), 2.82 (1H, dd, $J=13.6$, 7.1Hz), 2.97 (1H, dd, $J=13.6$, 6.6Hz), 4.12 (1H, s), 5.13–5.20 (2H, m), 5.59–5.70 (1H, m), 6.98 (1H, dd, $J=11.6$, 9.1Hz), 7.55–7.63 (2H, m), 9.20 (1H, s)。

[0203] 第二工序

将化合物 (2) (6.52g) 溶于丙酮 (99ml) 和水 (33ml), 于室温加入 N -甲基吗啉- N -氧化物 (4.65g) 和钨酸钾二水合物 (244mg), 搅拌 6.5 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 接着加入醋酸乙酯, 用食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。减压下蒸发溶剂, 得到非对映混合物 (3) (8.30g)。

[0204] 第三工序

将非对映混合物 (3) (8.30g) 溶于二氯甲烷 (105ml), 于室温加入 4-二甲基氨基吡啶 (202mg) 和吡啶 (1.73ml), 搅拌 10 分钟。于室温向反应液中加入醋酐 (1.72ml) 的二氯甲烷 (7.0ml) 溶液, 搅拌 40 分钟。然后, 加入饱和氯化铵水溶液、乙酸乙酯, 用 10% 枸橼酸水溶液、水和食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂。将得到的残渣通过色谱法纯化, 得到非对映混合物 (4) (6.20g)。

[0205] 第四工序

将戴斯-马丁试剂 (5.71g) 混悬于二氯甲烷 (50ml) 中, 在室温下加入非对映混合物 (4) (5.28g) 的二氯甲烷 (25ml) 溶液, 搅拌 40 分钟。然后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液、饱和硫代硫酸钠水溶液、乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠水溶液、水和食盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂, 得到粗生成物 (5) (5.13g)。

[0206] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 1.79 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.35 (1H, d, $J=18.2\text{Hz}$), 3.54 (1H, d, $J=18.2\text{Hz}$), 4.54 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 4.74 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 5.15 (1H, s), 7.01–7.06 (1H, m), 7.54–7.55 (1H, m), 7.63–7.65 (1H, m), 8.49 (1H, s)。

[0207] 第五工序

将粗生成物 (5) (4.98g) 溶于甲醇 (30ml), 于室温加入 4.0M 盐酸水溶液 (3.99ml), 搅拌 1 小时。减压蒸发溶剂, 加入醋酸乙酯, 用水萃取。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用氯仿萃取, 用硫酸钠干燥。减压下蒸发溶剂, 得到粗生成物 (6) (2.62g)。

[0208] 第六工序

将粗生成物 (6) (2.62g) 溶于乙酸乙酯 (40ml), 于 0 度加入碳酸钾 (1.99g) 的水 (7.0ml) 溶液和硫光气 ($827\mu\text{l}$) 的乙酸乙酯 (11ml) 溶液, 搅拌 30 分钟。向反应液中加入水, 接着加入乙酸乙酯, 用食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。减压下蒸发溶剂, 得到粗生成物 (7) (2.96 g)。

[0209] 第七工序

将粗生成物 (7) (2.96g) 溶于二氯甲烷 (40ml), 在室温下加入双 (2,4-二甲氧基苄基) 胺 (2.62g), 搅拌一晚。减压蒸发溶剂, 将得到的残渣通过色谱法纯化, 得到化合物 (8) (2.50g)。

[0210] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.34 (1H, d, $J=16.7\text{Hz}$),

3.79-3.80 (14H, m), 4.50 (1H, d, J=16.7Hz), 4.66-4.78 (4H, m), 6.46-6.50 (4H, m), 6.74 (1H, s), 6.97-7.04 (2H, m), 7.12 (2H, d, J=8.6Hz), 7.61 (1H, d, J=7.6Hz), 8.19 (1H, s)。

[0211] 第八工序

将化合物 (8) (2.39g) 溶于乙腈 (17ml), 于室温加入 N,N-二异丙基乙胺 (1.15ml) 和碘甲烷 (413 μ l), 搅拌 20 分钟。进而加入碘甲烷 (413 μ l), 搅拌 7 小时。向反应液中加入水、乙酸乙酯, 用 1.0M 盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、水和食盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂, 得到粗生成物 (9) (2.43g)。

[0212] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.75-3.81 (14H, m), 4.48-4.59 (5H, m), 4.90 (1H, d, J=17.7Hz), 6.45-6.48 (4H, m), 6.99-7.10 (4H, m), 7.74-7.75 (1H, m), 8.20 (1H, br s)。

[0213] 第九工序

将粗生成物 (9) (4.50g) 溶于叔丁醇 (90ml), 于室温加入乙酸 (6.98ml), 于 90 度搅拌 2.5 小时。然后, 减压蒸发溶剂, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 接着加入乙酸乙酯, 用水和食盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂。将得到的残渣通过色谱法纯化, 得到化合物 (10) (2.34g)。

[0214] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (3H, s), 1.92 (3H, s), 3.76-3.79 (12H, m), 4.31 (2H, d, J=15.2Hz), 4.44 (1H, d, J=13.1Hz), 4.53 (1H, d, J=13.1Hz), 4.77 (2H, d, J=15.2Hz), 5.68 (1H, s), 6.44-6.46 (4H, m), 6.97-7.02 (1H, m), 7.14-7.18 (3H, m), 7.48 (1H, s), 7.82-7.84 (1H, m)。

[0215] 第十工序

将化合物 (10) (60.5mg) 溶于四氢呋喃 (0.6ml)、甲醇 (0.6ml) 和水 (0.6ml), 在室温下加入碳酸钾 (48.5mg), 于 50 度搅拌 3.5 小时。接着, 加入水、乙酸乙酯, 用食盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂。将得到的残渣通过色谱法纯化, 得到化合物 (11) (38.2mg)。

[0216] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (3H, s), 3.22 (2H, br s), 3.77 (6H, s), 3.80 (6H, s), 3.97 (2H, s), 4.32 (2H, d, J=16.2Hz), 4.81 (2H, d, J=16.2Hz), 5.58 (1H, d, J=3.5Hz), 6.37 (1H, dt, J=8.4, 3.5Hz), 6.45-6.49 (4H, m), 6.58 (1H, dd, J=6.8, 3.0Hz), 6.71 (1H, dd, J=11.4, 8.4Hz), 7.19 (2H, d, J=8.4Hz)。

[0217] 第十一工序

将 5-氰基吡啶甲酸一水合物 (37.0 mg) 溶于甲醇 (0.35ml), 于室温加入 DMT-MM (24.8mg), 搅拌 15 分钟。加热化合物 (11) (35.0mg) 的甲醇 (0.7ml) 溶液, 搅拌 8 小时。然后, 加入水, 接着加入乙酸乙酯, 用食盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂。将得到的残渣通过色谱法纯化, 得到化合物 (12) (20.9mg)。

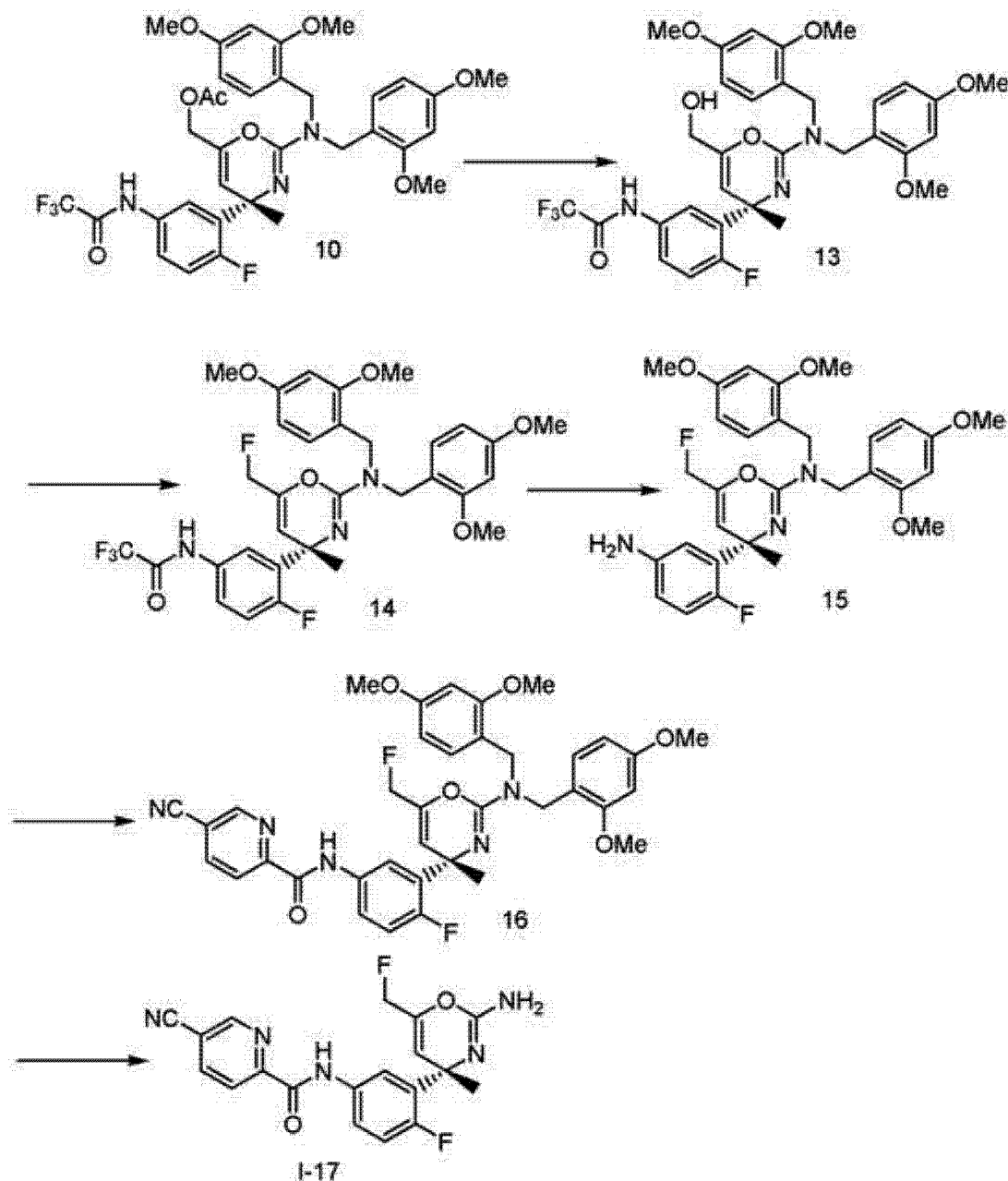
[0218] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 (3H, s), 3.71 (6H, s), 3.78 (6H, s), 3.99 (2H, d, J=5.5Hz), 4.37 (2H, d, J=16.0Hz), 4.78 (2H, d, J=16.0Hz), 5.63 (1H, d, J=3.1Hz), 6.42-6.45 (4H, m), 7.02 (1H, dd, J=11.1, 8.8Hz), 7.20 (2H, d, J=8.8Hz), 7.41 (1H, dd, J=6.7, 2.7Hz), 8.04-8.09 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 8.38 (1H, d, J=8.1Hz), 8.90 (1H, d, J=1.5Hz), 9.51 (1H, s)。

[0219] 第十二工序

将化合物 (12) (37.6mg) 溶于三氟乙酸 (1.1ml), 于室温加入茴香醚 (42 μ l), 于 80 度搅拌 19.5 小时。然后, 加入 2.0M 碳酸钠水溶液 (8.5ml), 接着加入乙酸乙酯, 用食盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂。在将得到的残渣通过色谱法纯化后, 用乙酸乙酯、正己烷使固体析出, 过滤, 得到化合物 (I-4) (13.8mg)。

[0220] 实施例 2 化合物 (I-17) 的合成

[化 25]



第一工序

将化合物 (10) (1.27g) 溶于甲醇 (12.7ml), 在室温下加入甲醇钠 (1.8ml, 1.0M 甲醇溶液), 搅拌 1.5 小时。接着, 加入饱和氯化铵水溶液、乙酸乙酯, 用食盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂。将得到的残渣通过色谱法纯化, 得到化合物 (13) (1.05g)。

[0221] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (3H, s), 3.77–3.79 (13H, m), 3.99 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 4.80 (2H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 5.60 (1H, s), 6.44–6.47 (4H, m),

6.98 (1H, t, J=9.6Hz), 7.16–7.17 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.81–7.82 (1H, m)。

[0222] 第二工序

将化合物 (13) (278mg) 溶于二氯甲烷 (4.2ml), 于 0 度加入 DAST (85 μ l), 搅拌 35 分钟。进而加入 DAST (57 μ l), 于室温搅拌 2 小时。然后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液、乙酸乙酯, 用水和食盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 减压下蒸发溶剂。将得到的残渣通过色谱法纯化, 得到化合物 (14) (113mg)。

[0223] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (3H, s), 3.76 (6H, s), 3.79 (6H, s), 4.34 (2H, d, J=16.2Hz), 4.64–4.81 (4H, m), 5.77 (1H, s), 6.44–6.46 (4H, m), 6.99 (1H, t, J=9.1Hz), 7.14–7.16 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.84 (1H, br s)。

[0224] 第三工序

将化合物 (14) (93.5mg) 溶于四氢呋喃 (0.9ml)、甲醇 (0.9ml) 和水 (0.9ml), 在室温下加入碳酸钾 (39.8mg), 于 50 度搅拌 5 小时。接着, 加入水、乙酸乙酯, 用水和食盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂。将得到的残渣通过色谱法纯化, 得到化合物 (15) (72.2mg)。

[0225] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.76 (6H, s), 3.80 (6H, s), 4.33 (2H, d, J=16.0Hz), 4.67 (2H, d, J=47.9Hz), 4.79 (2H, d, J=16.0Hz), 5.74 (1H, dd, J=4.7, 3.2Hz), 6.37 (1H, dt, J=8.5, 3.2Hz), 6.45–6.48 (4H, m), 6.56 (1H, dd, J=6.9, 2.9Hz), 6.71 (1H, dd, J=11.6, 8.5Hz), 7.17 (1H, s), 7.19 (1H, s)。

[0226] 第四工序

向化合物 (15) (60.5mg) 的二甲基甲酰胺 (1.0ml) 溶液中加入 5-氰基吡啶甲酸一水合物 (21.8mg)、1-羟基苯并三唑一水合物 (20.1mg)、4-二甲基氨基吡啶 (1.3mg) 和 WSCD $\cdot$ HCl (25.1mg), 搅拌 50 分钟。然后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 接着加入乙酸乙酯, 用水和食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂。将得到的残渣通过色谱法纯化, 得到化合物 (16) (72.9mg)。

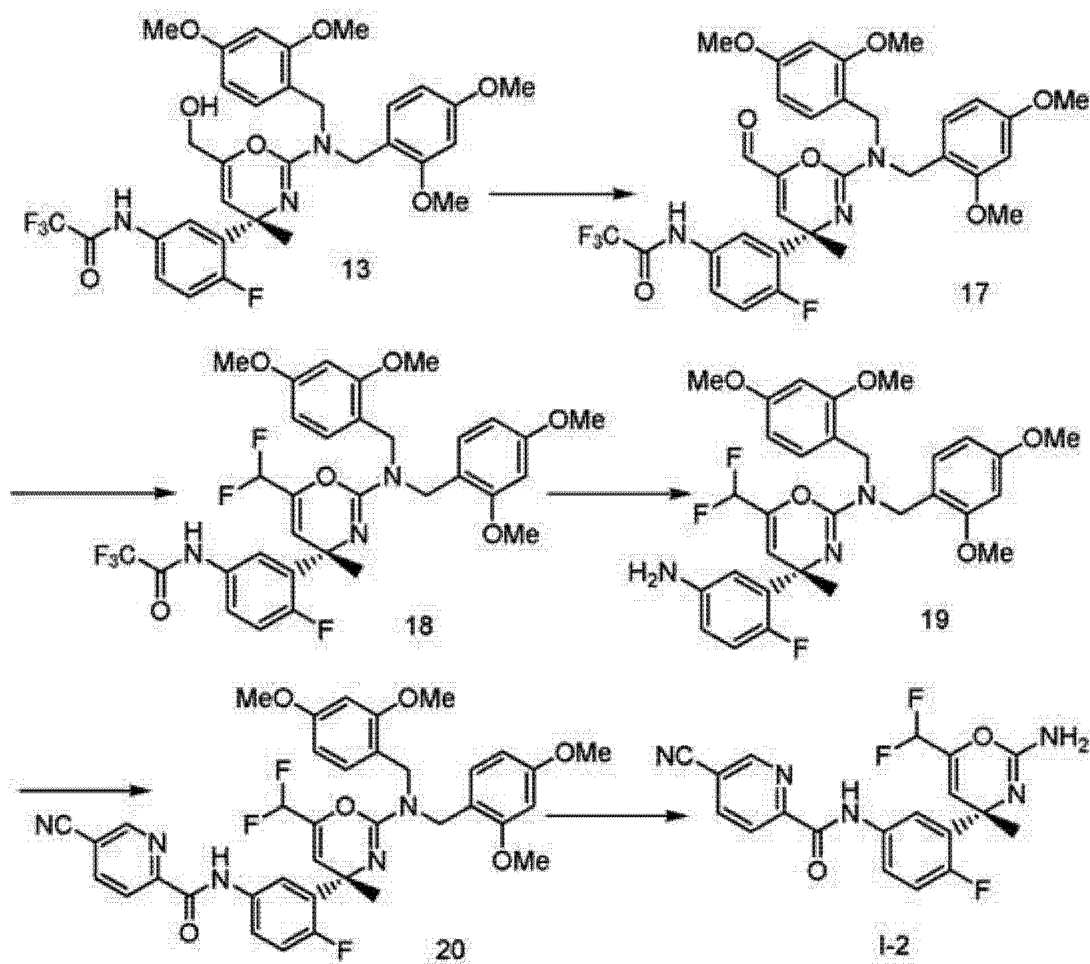
[0227] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (3H, s), 3.71 (6H, s), 3.77 (6H, s), 4.39 (2H, d, J=16.0Hz), 4.70 (4H, d, J=48.1Hz), 4.77 (4H, d, J=16.0Hz), 5.80 (1H, dd, J=4.7, 3.1Hz), 6.41–6.44 (4H, m), 7.02 (1H, dd, J=11.3, 8.8Hz), 7.18 (2H, s), 7.21 (2H, s), 7.41 (1H, dd, J=6.7, 2.9Hz), 8.06–8.11 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 8.38 (1H, d, J=8.0Hz), 8.90 (1H, d, J=2.0Hz), 9.50 (1H, s)。

[0228] 第五工序

将化合物 (16) (60.1mg) 溶于三氟乙酸 (1.8ml), 于室温加入茴香醚 (67 μ l), 于 80 度搅拌 14 小时。然后, 加入 2.0M 碳酸钠水溶液 (13.5ml), 接着加入乙酸乙酯, 用水和食盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂。在将得到的残渣通过色谱法纯化后, 用乙酸乙酯、正己烷使固体析出, 过滤, 得到化合物 (I-17) (21.7mg)。

[0229] 实施例 3 化合物 (I-2) 的合成

[化 26]



第一工序

将化合物 (13) (296mg) 溶于二氯甲烷 (4.5ml), 于室温加入戴斯-马丁试剂 (252mg), 搅拌 1.5 小时。进而加入戴斯-马丁试剂 (97mg), 搅拌 2 小时。再次加入戴斯-马丁试剂 (97mg), 搅拌 30 分钟。然后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液、饱和硫代硫酸钠水溶液、乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠水溶液、水和食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂。将得到的残渣通过色谱法纯化, 得到化合物 (17) (289mg)。

[0230] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (3H, s), 3.76 (6H, s), 3.78 (6H, s), 4.41 (2H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 4.82 (2H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 6.41–6.46 (4H, m), 6.59 (1H, s), 7.03 (1H, t, $J=9.9\text{Hz}$), 7.15–7.20 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 9.20 (1H, s)。

[0231] 第二工序

将化合物 (17) (269mg) 溶于二氯甲烷 (4.0ml), 于 0 度加入 DAST ($137\mu\text{l}$), 在室温下搅拌 2.5 小时。进而加入 DAST ($55\mu\text{l}$), 于室温搅拌 2 小时。然后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液、乙酸乙酯, 用水和食盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 减压下蒸发溶剂。将得到的残渣通过色谱法纯化, 得到化合物 (18) (82mg)。

[0232] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (3H, s), 3.76 (6H, s), 3.79 (6H, s), 4.35 (2H, d, $J=16.7\text{Hz}$), 4.76 (2H, d, $J=16.7\text{Hz}$), 5.79–6.06 (2H, m), 6.43–6.46 (4H, m), 7.01 (1H, t, $J=10.4\text{Hz}$), 7.13 (3H, s), 7.15 (3H, s), 7.45 (1H, s), 7.84 (1H, s)。

[0233] 第三工序

将化合物 (18) (77.7mg) 溶于四氢呋喃 (0.8ml)、甲醇 (0.8ml) 和水 (0.8ml), 在室温下加热碳酸钾 (32.2mg), 于 50 度搅拌 5 小时。接着, 加入水、乙酸乙酯, 用水和食盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂。将得到的残渣通过色谱法纯化, 得到化合物 (19) (63.3mg)。

[0234] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (3H, s), 3.22 (2H, br s), 3.76 (6H, s), 3.80 (6H, s), 4.34 (2H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 4.77 (2H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 5.89 (1H, t, $J=54.0\text{Hz}$), 5.95–5.97 (1H, m), 6.38 (1H, dt, $J=8.4, 3.4\text{Hz}$), 6.44–6.47 (4H, m), 6.52 (1H, dd, $J=6.8, 3.0\text{Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=11.4, 8.5\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.18 (1H, s)。

[0235] 第四工序

向化合物 (19) (54.8mg) 的二甲基甲酰胺 (0.82ml) 溶液中加入 5- 氰基吡啶甲酸一水合物 (19.1mg)、1- 羟基苯并三唑一水合物 (17.6mg)、4- 二甲基氨基吡啶 (1.2mg) 和 WSCD $\cdot$ HCl (22.1mg), 搅拌 40 分钟。然后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 接着加入乙酸乙酯, 用水和食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂。将得到的残渣通过色谱法纯化, 得到化合物 (20) (59.0mg)。

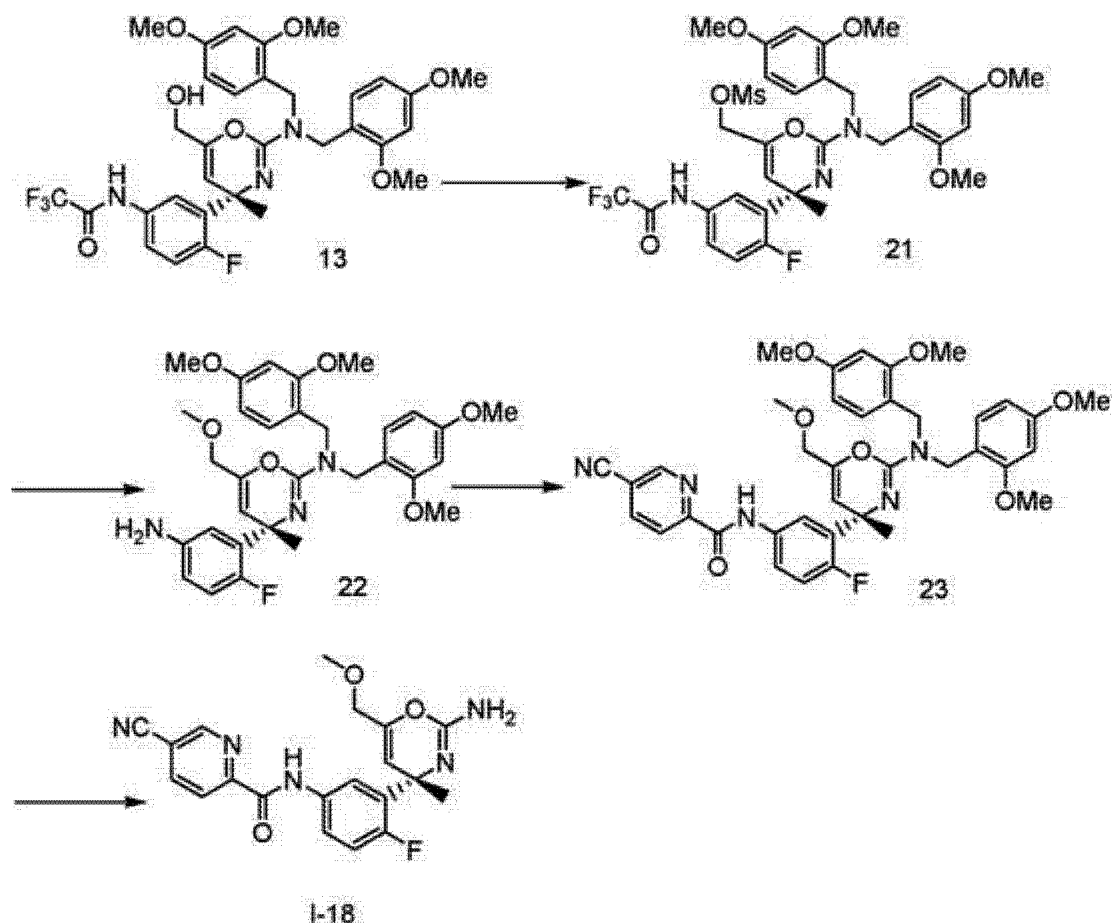
[0236] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63 (3H, s), 3.71 (6H, s), 3.77 (6H, s), 4.40 (2H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 4.74 (2H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 5.92 (1H, t, $J=54.0\text{Hz}$), 6.01–6.02 (1H, m), 6.41–6.44 (4H, m), 7.04 (1H, dd, $J=11.1, 8.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J=6.9, 2.7\text{Hz}$), 8.06–8.12 (1H, m), 8.18 (1H, dd, $J=8.1, 2.0\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.90 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.51 (1H, s)。

[0237] 第五工序

将化合物 (20) (50.8mg) 溶于三氟乙酸 (1.5ml), 于室温加入茴香醚 ($55\mu\text{l}$), 于 80 度搅拌 15 小时。然后, 加入 2.0M 碳酸钠水溶液 (11.3ml), 接着加入乙酸乙酯, 用水和食盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂。在将得到的残渣通过色谱法纯化后, 用乙酸乙酯、正己烷使固体析出, 过滤, 得到化合物 (I-2) (17.6mg)。

[0238] 实施例 4 化合物 (I-18) 的合成

[化 27]



第一工序

将化合物 (13) (246mg) 溶于二氯甲烷 (3.7ml), 于室温加入三乙胺 (79 μ l) 和甲磺酰氯 (44 μ l), 搅拌 30 分钟。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液、乙酸乙酯, 用水和食盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂, 得到粗生成物 (21) (284mg)。

[0239] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.77 (6H, s), 3.79 (6H, s), 4.35 (2H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 4.57 (2H, s), 4.79 (2H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 5.83 (1H, s), 6.44–6.46 (4H, m), 7.01 (1H, t, $J=9.6\text{Hz}$), 7.14–7.19 (3H, m), 7.48 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$)。

[0240] 第二工序

将化合物 (21) (263mg) 溶于甲醇 (2.6ml), 在室温下加入甲醇钠 (710 μ l, 1.0M 甲醇溶液), 于 40 度搅拌 3 小时。进而加入甲醇钠 (1.1ml, 1.0M 甲醇溶液), 于 40 度搅拌 1.5 小时。接着, 加入四氢呋喃 (2.6ml)、水 (2.6ml) 和碳酸钾 (100mg), 于 50 度搅拌 6 小时。向反应液中加入水、乙酸乙酯, 用水和食盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂。将得到的残渣通过色谱法纯化, 得到化合物 (22) (172mg)。

[0241] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (3H, s), 3.21 (2H, br s), 3.26 (3H, s), 3.75–3.81 (14H, m), 4.33 (2H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 4.79 (2H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 5.59 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.36 (1H, dt, $J=8.5, 3.2\text{Hz}$), 6.43–6.47 (4H, m), 6.58 (1H, dd, $J=6.9, 3.1\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=11.4, 8.5\text{Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.21 (1H, s)。

[0242] 第三工序

向化合物 (22) (142mg) 的二甲基甲酰胺 (2.1ml) 溶液中加入 5- 氰基吡啶甲酸一水合物 (50.1mg)、1- 羟基苯并三唑一水合物 (46.2mg)、4- 二甲基氨基吡啶 (3.1mg) 和 WSCD · HCl (57.8mg), 搅拌 1.5 小时。然后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 接着加入乙酸乙酯, 用水和食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂。将得到的残渣通过色谱法纯化, 得到化合物 (23) (162mg)。

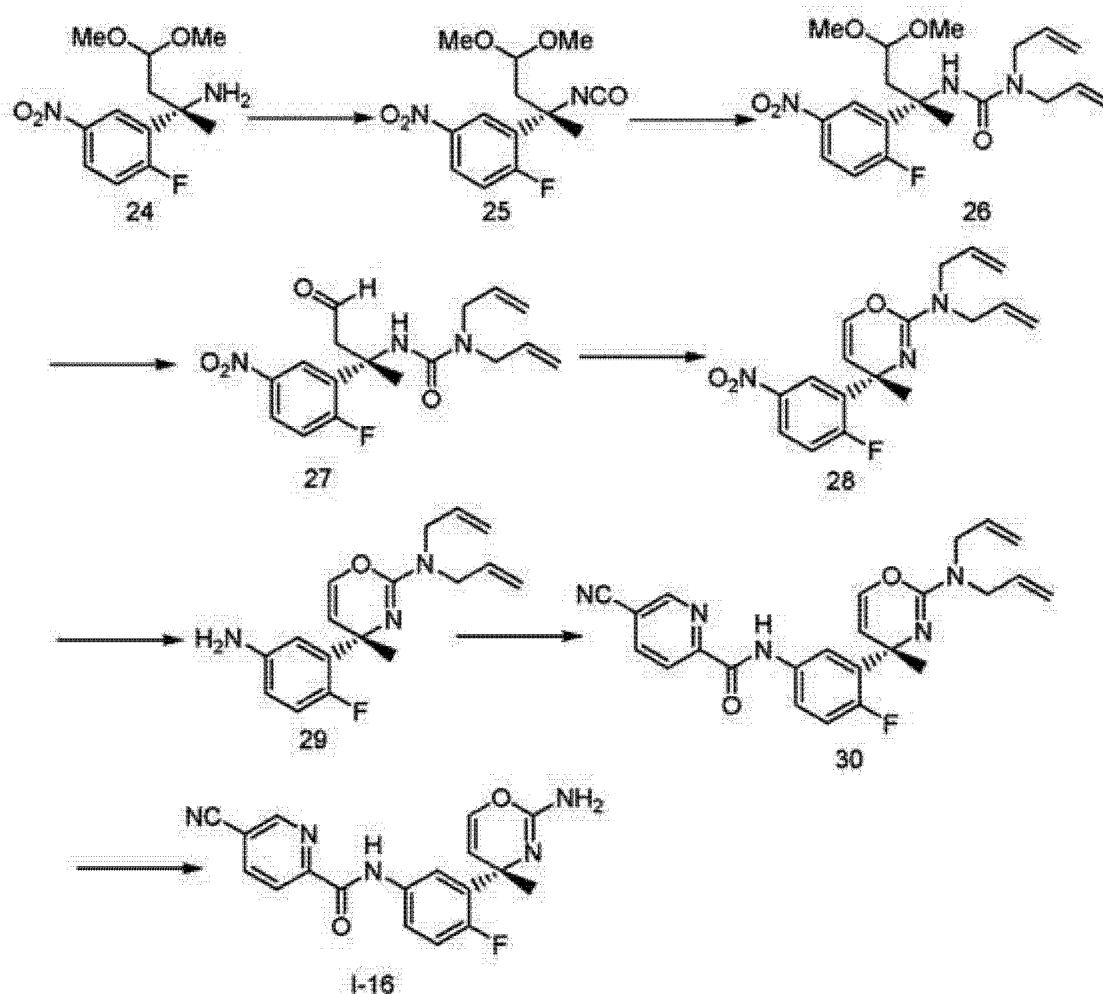
[0243] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.71 (6H, s), 3.76 (6H, s), 3.83 (2H, s), 4.38 (2H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 4.77 (2H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 5.64 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 6.40–6.43 (4H, m), 7.01 (1H, dd, $J=11.2, 8.8\text{Hz}$), 7.19 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.40 (1H, dd, $J=6.7, 2.7\text{Hz}$), 8.05–8.10 (1H, m), 8.17 (1H, dd, $J=8.2, 2.1\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.89–8.90 (1H, m), 9.49 (1H, s)。

[0244] 第四工序

将化合物 (23) (129mg) 溶于三氟乙酸 (3.8ml), 于室温加入茴香醚 (142 μl), 于 80 度搅拌 14 小时。然后, 加入 2.0M 碳酸钠水溶液 (29ml), 接着加入乙酸乙酯, 用水和食盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 减压下蒸发溶剂。在将得到的残渣通过色谱法纯化后, 用乙酸乙酯、正己烷使固体析出, 过滤, 得到化合物 (I-18) (49.9mg)。

[0245] 实施例 5 化合物 (I-16) 的合成

[化 28]



第一工序

将依据专利文献 2 或 4 中记载的方法制备的化合物 (24) (441mg) 溶于乙酸乙酯 (8ml), 加入碳酸钾 (672mg)、水 (4ml), 用冰浴冷却。加入三光气 (481mg) 的乙酸乙酯 (2ml) 溶液, 于 0℃ 搅拌 2 小时。向反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 用水、饱和食盐水洗涤有机层。在用无水硫酸钠干燥后, 减压下蒸发溶剂, 得到化合物 (25) (481mg)。

[0246] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87 (s, 3H), 2.26 (dd, $J=14.2$, 4.5Hz, 1H), 2.53 (dd, $J=14.2$, 6.1Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.38 (dd, $J=6.1$, 4.5Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=11.1$, 9.1Hz, 1H), 8.18–8.23 (m, 1H), 8.52–8.55 (m, 1H)。

[0247] 第二工序

向化合物 (25) (480mg) 的四氢呋喃 (10ml) 溶液中加入二烯丙胺 (188mg), 于室温搅拌 15 小时。向反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。依次用水、饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥。减压下蒸发溶剂, 将得到的残渣通过柱色谱法纯化, 得到化合物 (26) (602mg)。

[0248] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98 (s, 3H), 2.05 (dd, $J=14.7$, 6.1Hz, 1H), 2.25 (dd, $J=14.7$, 4.6Hz, 1H), 3.27 (s, 6H), 3.29 (s, 6H), 3.82–3.94 (m, 4H), 4.19 (dd, $J=6.1$, 4.6Hz, 1H), 5.21–5.28 (m, 4H), 5.78–5.88 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.14 (dd, $J=11.2$, 9.1Hz, 1H), 8.09–8.14 (m, 1H), 8.19–8.23 (m, 1H)。

[0249] 第三工序

向化合物 (26) (400mg) 的丙酮 (8ml) 溶液中加入 1mol/L 硫酸 (3.03ml), 于室温搅拌 5 小时。向反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。依次用饱和碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥。减压下蒸发溶剂, 得到化合物 (27) (351mg)。

[0250] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75 (s, 3H), 3.06 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 3.70 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 3.83–3.94 (m, 4H), 5.22–5.30 (m, 5H), 5.79–5.89 (m, 2H), 7.17 (dd, $J=11.2$, 9.1Hz, 1H), 8.12–8.18 (m, 1H), 8.22–8.28 (m, 1H), 9.74 (s, 1H)。

[0251] 第四工序

向化合物 (27) (263mg) 的乙腈 (5ml) 溶液中加入五氧化二磷 (1.60g), 回流 2 小时。向反应液中加入冰, 用饱和碳酸氢钠水溶液使反应液呈碱性。用乙酸乙酯萃取, 用水、饱和食盐水洗涤有机层。在用无水硫酸镁干燥后, 减压蒸发溶剂, 将得到的残渣通过柱色谱法纯化, 得到化合物 (28) (51.8mg)。

[0252] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (s, 3H), 3.85 (dd, $J=15.7$, 5.6Hz, 2H), 4.10 (dd, $J=15.7$, 5.6Hz, 2H), 5.17–5.22 (m, 4H), 5.54 (dd, $J=6.1$, 3.5Hz, 1H), 5.84–5.95 (m, 2H), 6.40 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=10.6$, 8.6Hz, 1H), 8.06–8.11 (m, 1H), 8.63–8.66 (m, 1H)。

[0253] 第五工序

向化合物 (28) (55mg) 的甲苯 (5ml) 溶液中加入铁粉 (93mg)、氯化铵 (53.3mg)、水 (1ml), 于 100℃ 搅拌 18 小时。在向反应液中加入水、碳酸钾制成碱性后, 硅藻土过滤, 用乙酸乙酯萃取滤液。在水、饱和食盐水洗涤有机层后, 用无水硫酸镁干燥, 得到化合物 (29) (50.9mg)。

[0254] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (s, 3H), 3.49 (br, 2H), 3.86 (dd, $J=15.7$, 5.6Hz, 2H), 4.05 (dd, $J=15.7$, 5.6Hz, 2H), 5.13–5.21 (m, 4H), 5.55 (dd, $J=6.1$, 3.0Hz, 1H), 5.81–5.92 (m, 2H), 6.34 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 6.43–6.48 (m, 1H), 6.77

(dd, $J=11.7, 8.6\text{Hz}$, 1H), 6.98–7.01 (m, 1H)。

[0255] 第六工序

将化合物 (29) (50.9mg)、5- 氰基吡啶甲酸水合物 (33.7mg)、HOBt 水合物 (31.0mg)、DMAP (2.1mg) 溶于 DMF (1ml)。将 EDC 盐酸盐 (38.9mg) 与 DMF (0.5ml) 一同加入, 于室温搅拌 2 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。在依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水洗涤有机层后, 用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 将得到的残渣通过柱色谱法纯化, 得到化合物 (30) (66.9mg)。

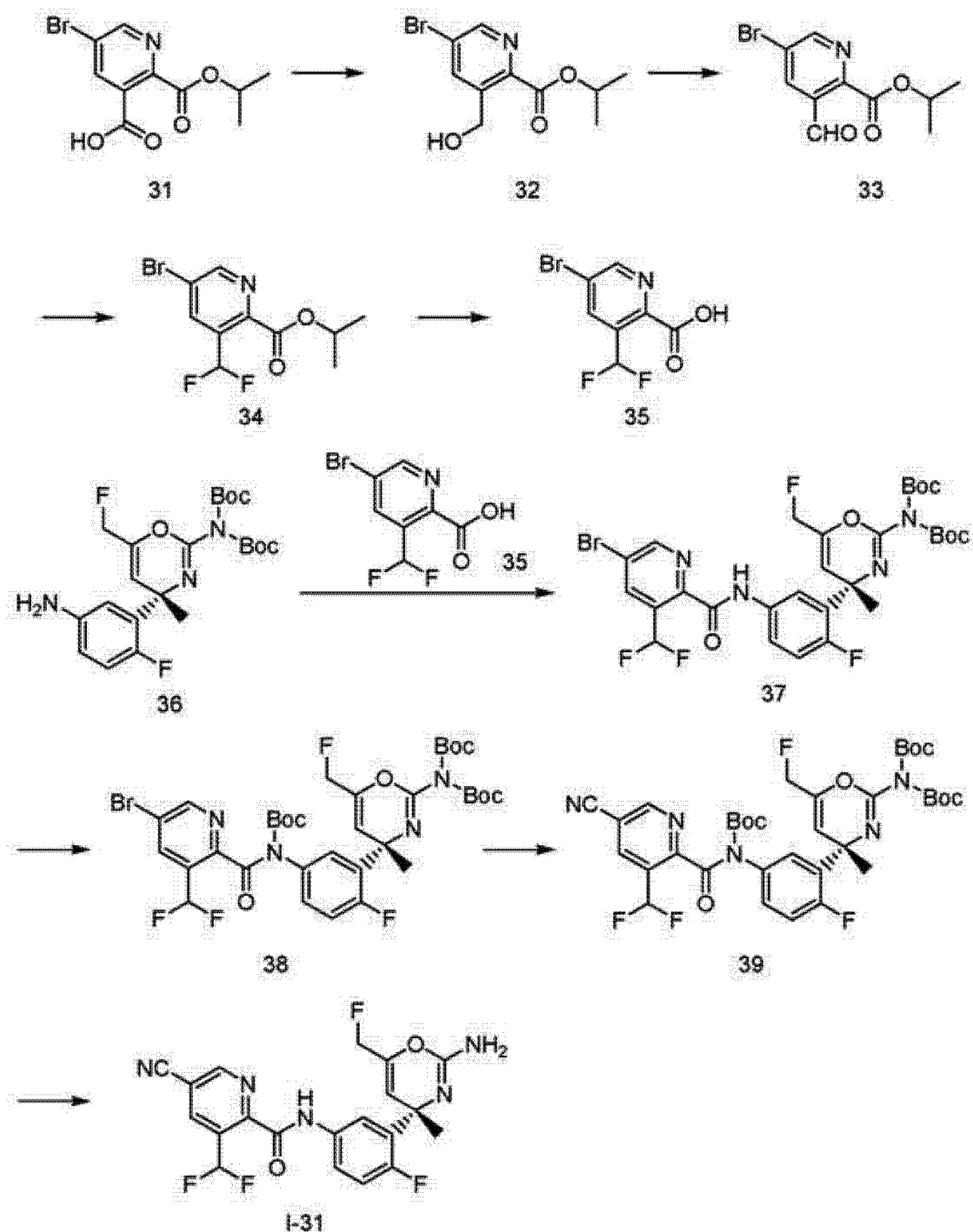
[0256] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (s, 3H), 3.85 (dd, $J=16.2, 5.6\text{Hz}$, 2H), 4.15 (dd, $J=16.2, 5.6\text{Hz}$, 2H), 5.20–5.26 (m, 4H), 5.58 (dd, $J=6.1, 3.0\text{Hz}$, 1H), 5.88–5.99 (m, 2H), 6.38 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=11.2, 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.74–7.77 (m, 1H), 7.92–7.97 (m, 1H), 8.20 (dd, $J=8.1, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.43 (dd, $J=8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 8.90 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 9.79 (brs, 1H)。

[0257] 第七工序

向化合物 (30) (66.9mg)、1,3- 二甲基巴比妥酸 (145mg) 的二氯甲烷 (1ml) 溶液中加入四 (三苯基膦) 钯 (17.9mg), 对体系内进行脱气、氮置换。在氮气氛围下, 回流 4 小时。加入四 (三苯基膦) 钯 (17.9mg), 进一步回流 2 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取, 依次用水、饱和食盐水洗涤有机层。在用无水硫酸镁干燥后, 减压蒸发溶剂, 将得到的残渣通过柱色谱法纯化, 得到化合物 (I-16) (31.8mg)。

[0258] 实施例 6 化合物 (I-31) 的合成

[化 29]



第一工序

在氮气氛围下,将化合物 31 (参照 WO 2005077050) (1.15g, 3.99mmol) 溶于四氢呋喃 (20mL),在冰冷却下加入三乙胺 (0.67mL, 4.79mmol)、氯甲酸异丁酯 (0.63mL, 4.79mmol), 搅拌 30 分钟。过滤析出的盐,减压蒸发滤液。将残渣溶于四氢呋喃 (20mL),于 -10℃ 用 5 分钟滴加硼氢化钠 (317mg, 8.38mmol) 的水溶液 (5mL)。在于相同温度搅拌 1 小时后,将反应液注入冰水中,用乙酸乙酯萃取。依次用水、饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,在用无水硫酸钠干燥后,减压浓缩。将残渣进行硅胶色谱法,收集用己烷 / 乙酸乙酯 = 1:1 洗脱的部分,得到化合物 32 (763mg, 收率为 70%)。

[0259] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.44 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H), 3.37 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.83

(d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 5.33 (q, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.08 (dd, $J=0.3$, 2.4Hz, 1H), 8.71 (dd, $J=0.3$, 2.1Hz, 1H)。

[0260] 第二工序

将化合物 32 (763mg, 2.78mmol) 溶于二氯甲烷 (20mL), 加入二氧化锰 (2.5g, 27.8mmol), 于室温搅拌 20 分钟。硅藻土过滤反应液, 减压蒸发滤液。将残渣进行硅胶色谱法, 收集用己烷 / 乙酸乙酯 = 3:1 洗脱的部分, 得到化合物 33 (638mg, 收率为 84%)。

[0261] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.46 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H), 5.93 (q, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.37 (dd, $J=0.3$, 1.8Hz, 1H), 8.92 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 10.58 (t, $J=0.3\text{Hz}$, 1H)。

[0262] 第三工序

将化合物 33 (638mg, 2.34mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL), 在冰冷却下加入双 (2-甲氧基乙基) 氨基三氟化硫 (1.73mL, 9.37mmol), 于室温搅拌 1 小时。将反应液注入饱和碳酸氢钠水溶液中, 用乙酸乙酯萃取。依次用水、饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 在用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩。将残渣进行硅胶色谱法, 收集用己烷 / 乙酸乙酯 = 5:1 洗脱的部分, 得到化合物 34 (596mg, 收率为 86%)。

[0263] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.43 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H), 5.34 (q, 6.3Hz, 1H), 7.45 (t, $J=54.9\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.87 (t, $J=0.9\text{Hz}$, 1H)。

[0264] 第四工序

将化合物 34 (596mg, 2.02mmol) 溶于四氢呋喃 / 甲醇 (9mL, 10:1), 加入 2mol/L 的氢氧化钠水溶液 (4.05mL, 8.10mmol), 于室温搅拌 4 小时。用 2mol/L 的盐酸使反应液呈酸性, 用氯仿萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 在用无水硫酸镁干燥后减压浓缩, 得到化合物 35 (489mg, 收率为 96%)。

[0265] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.49 (t, $J=54.6\text{Hz}$, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.96 (s, 1H)。

[0266] 第五工序

将化合物 35 (93mg, 0.369mmol) 和化合物 36 (152mg, 0.335mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5mL), 加入 1-羟基苯并三唑 (62mg, 0.402mmol)、4-二甲基氨基吡啶 (4.1mg, 0.034mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺 (77mg, 0.402mmol), 于室温搅拌 4 小时。将反应液注入水中, 用乙酸乙酯萃取。依次用水、饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 在用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩。将残渣进行硅胶色谱法, 收集用己烷 / 乙酸乙酯 = 3:1 洗脱的部分, 得到化合物 37 (236mg, 收率为 99%)。

[0267] MS: m/z = 688.9 $[(M+H)^+]$ 。

[0268] 第六工序

将化合物 37 (236mg, 0.343mmol) 溶于二氯甲烷 (3mL), 加入二碳酸二叔丁酯 (0.1mL, 0.412mmol)、4-二甲基氨基吡啶 (4.1mg, 0.034mmol), 于室温搅拌 30 分钟。减压浓缩反应液, 将残渣进行硅胶色谱法, 收集用己烷 / 乙酸乙酯 = 3:1 洗脱的部分, 得到化合物 38 (259mg, 收率为 96%)。

[0269] MS: m/z = 788.4 $[(M+H)^+]$ 。

[0270] 第七工序

在氮气氛围下, 将化合物 38 (259mg, 0.329mmol) 和氰化锌 (58mg, 0.494mmol) 溶于

N- 甲基吡咯烷酮 (4mL), 加入 锌 (12.9mg, 0.198mmol)、双 (三叔丁基膦) 钯 (50.5mg, 0.099mmol), 于 100℃ 搅拌 1.5 小时。将反应液注入水中, 用乙酸乙酯萃取。依次用水、饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 在用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩。将残渣进行硅胶色谱法, 收集用己烷 / 乙酸乙酯 =3:1 洗脱的部分, 得到化合物 39 (177mg, 收率为 73%)。

[0271] MS: $m/z = 734.1 [(M+H)^+]$ 。

[0272] 第八工序

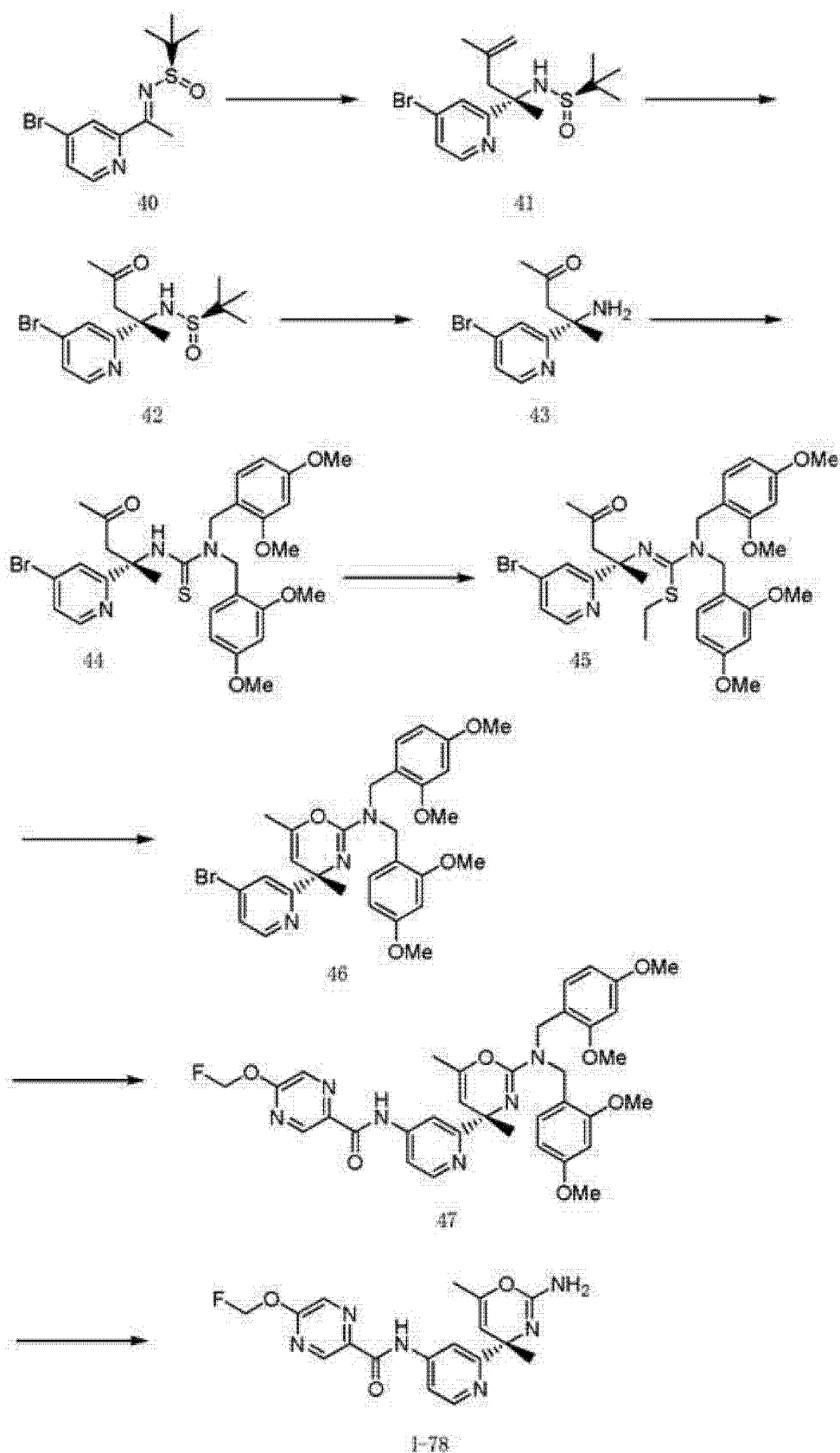
将化合物 39 (177mg, 0.241mmol) 溶于甲酸 (0.92mL), 于室温搅拌 16 小时。在冰冷却下将反应液注入饱和碳酸钠水溶液中, 用乙酸乙酯萃取。依次用水、饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 在用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩。在向得到的残渣中加入己烷 - 乙酸乙酯使固体析出后, 通过过滤得到化合物 I-31 (90.5mg, 收率为 87%)。

[0273] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.52 (3H, s), 4.83 (2H, d, $J=47.7\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=2.1, 5.1\text{Hz}$), 5.94 (2H, s), 7.15 (1H, dd, $J=9.0, 11.7\text{Hz}$), 7.70 (1H, t, $J=54.6\text{Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=3.3, 5.7\text{Hz}$), 7.89 (1H, 2.7, 6.6Hz), 8.85 (1H, s), 9.31 (1H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 10.95 (1H, s)。

MS: $m/z = 434.3 [(M+H)^+]$ 。

[0274] 实施例 7 化合物 (I-78) 的合成

[化 30]



第一工序

在氮气氛围下，用干冰-丙酮将 2-甲基烯丙基氯化镁 (200ml, 100mol) 的四氢呋喃溶液冷却至 -50°C 。将化合物 40 (9.41g, 31.0mmol) 溶于四氢呋喃 (38mL) 后滴加于其中，于 -50°C 搅拌 30 分钟。向饱和氯化铵水溶液中加入反应液，用乙酸乙酯萃取。在用水、饱和

食盐水洗涤有机层后,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,将得到的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)纯化,得到化合物 41 (5.56g,收率为 50%)。

[0275] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (s, 9H), 1.25 (s, 3H) 1.82 (s, 3H), 2.75 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 2.95 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 7.37 (dd, $J=5.2, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.43 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H)。

[0276] 第二工序

将化合物 41 (14.3g, 39.7mmol) 溶于四氢呋喃 (214mL) 和水 (143mL) 的混合溶剂,冷却至 0°C 。向其中依次加入高碘酸钠 (18.7g, 87mmol) 和钼(VI) 酸钾二水合物 (732mg, 1.99mmol), 于 0°C 搅拌 3 小时。追加高碘酸钠 (2.55g, 11.9mmol), 进一步于 0°C 搅拌 30 分钟, 然后过滤除去析出的固体, 用水稀释滤液, 用乙酸乙酯萃取。在用水、饱和食盐水洗涤有机层后, 用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 将得到的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)纯化, 得到化合物 42 (11.7g, 收率为 82%)。

[0277] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (s, 9H), 1.58 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.22 (d, $J=17.8\text{Hz}$, 1H), 3.85 (d, $J=17.8\text{Hz}$, 1H), 5.51 (s, 1H), 7.29 (dd, $J=5.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H)。

[0278] 第三工序

将化合物 42 (11.7g, 32.3mmol) 溶于甲醇 (70mL), 加入 4mol/L 盐酸甲醇溶液 (64.7mL, 129mmol), 于室温搅拌 1 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。在用水洗涤有机层后, 用无水硫酸钠干燥, 通过减压蒸发溶剂得到化合物 43 (8.37g, 收率为 94%)。

[0279] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.82 (d, $J=17.3\text{Hz}$, 1H), 3.53 (d, $J=17.0\text{Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=5.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)。

[0280] 第四工序

将化合物 43 (8.24g, 32.0mmol) 溶于乙酸乙酯 (82mL), 加入碳酸氢钠 (13.5g, 160mmol)、水 (80mL), 于 0°C 剧烈搅拌, 滴加氯硫代甲酸苯酯 (5.19mL, 38.5mmol), 于 0°C 搅拌 1 小时。向其中加入双(2,4-二甲氧基苄基)胺 (12.2g, 38.5mmol), 于 0°C 搅拌 45 分钟, 然后升温至室温, 搅拌 15 分钟。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取, 在用水洗涤有机层后, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 将得到的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)纯化, 得到化合物 44 (14.9g, 收率为 76%)。

[0281] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.81 (s, 6H), 4.02 (s, 2H), 4.91 (s, 4H), 6.44-6.56 (m, 4H), 7.11-7.28 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.15 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H)。

[0282] 第五工序

将化合物 44 (14.9g, 24.1mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (170mL), 加入碳酸钾 (8.34g, 60.3mmol)、碘乙烷 (9.75mL, 121mmol), 于 80°C 搅拌 7 小时。加入水, 用乙酸乙酯萃取, 在用水、饱和食盐水洗涤有机层后, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 将得到的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)纯化, 得到化合物 45 (13.7g, 收率为 88%)。

[0283] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.48-2.69 (m, 1H), 3.05 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 3.17 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.81 (s,

6H), 4.49 (d, J=15.3Hz, 2H), 4.57 (d, J=15.3Hz, 2H), 6.45–6.49 (m, 4H), 7.13 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.18–7.22 (m, 2H), 8.27–8.31 (m, 1H)。

[0284] 第六工序

将化合物 45 (13.7g, 21.3mmol) 溶于叔丁醇 (480mL), 加入乙酸 (24.4mL, 426mmol), 于 100℃ 搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩至 1/2, 在用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤后, 用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 将得到的残渣通过硅胶柱色谱法 (己烷–乙酸乙酯) 纯化, 得到化合物 46 (5.56g, 收率为 45%)。

[0285] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.83 (s, 6H), 4.46 (d, J=16.2Hz, 2H), 4.68 (d, J=16.2Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 6.45–6.53 (m, 4H), 7.17–7.29 (m, 3H), 7.73 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.33 (d, J=5.2Hz, 1H)。

[0286] 第七工序

将 4,5'-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基咕吨 (120mg, 0.208mmol)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0) (63.4mg, 0.069mmol) 溶于二噁烷 (10mL), 在脱气后于室温搅拌 15 分钟, 加入碳酸铯 (271mg, 0.831mmol), 将化合物 46 (429mg, 0.692mmol) 和 5-氟甲氧基吡嗪-2-甲酰胺 (118mg, 0.692mmol) 混悬于二噁烷 (5.0mL) 后加入, 于 80℃ 搅拌 3 小时, 于 90℃ 搅拌 7 小时。通过硅藻土过滤除去不溶的固体, 减压蒸发滤液, 将得到的残渣通过硅胶柱色谱法 (己烷–乙酸乙酯) 纯化, 得到化合物 47 (361g, 收率为 78%)。

[0287] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.80 (s, 6H), 4.44 (d, J=16.1Hz, 2H), 4.76 (d, J=16.1Hz, 2H), 5.35 (s, 1H), 6.08–6.15 (m, 1H), 6.26–6.32 (m, 1H), 6.44–6.52 (m, 4H), 7.20–7.28 (m, 2H), 7.30–7.33 (m, 1H), 8.03–8.09 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.8Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

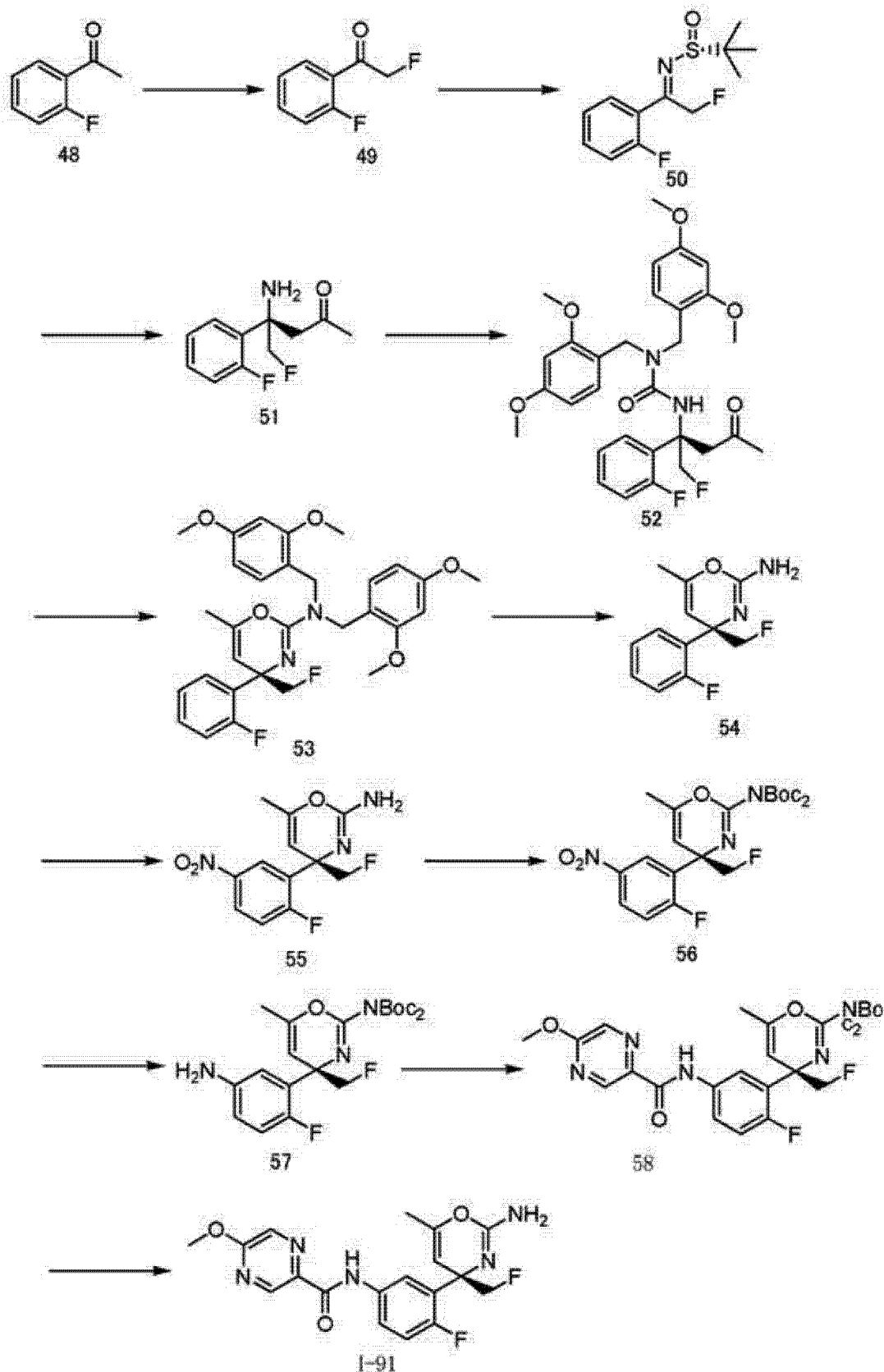
[0288] 第八工序

将化合物 47 (347mg, 0.516mmol) 溶于三氟乙酸 (11.9mL, 154mmol), 加入茴香醚 (0.395mL, 3.61mmol), 于 80℃ 搅拌 7 小时。将反应液加入 1mol/L 氢氧化钠水溶液中, 用氯仿萃取, 用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 将得到的残渣通过氨基硅胶柱色谱法 (己烷–乙酸乙酯) 纯化, 得到化合物 I-78 (132mg, 收率为 61%)。

[0289] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 5.26 (s, 1H), 6.16 (d, J=51.0Hz, 2H), 7.60 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.83 (dd, J=5.4, 2.3Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.7Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.62 (s, 1H)。

[0290] 实施例 8 化合物 (I-91) 的合成

[化 31]



第一工序

在氮气氛下,向过溴溴化吡啶 (25.7g) 中加入甲苯 (60mL), 在于冰温下搅拌 10 分钟后, 加入化合物 48 (10g)。在于室温搅拌 3.5 小时后,使用碳酸钠水溶液猝灭。用水、食盐水洗涤有机相,用硫酸镁干燥。在过滤萃取液后,减压下蒸发溶剂。将得到的残渣溶于乙腈

(100mL),加入氟化钾(16.82g)、18-冠醚(1.91g),于90℃搅拌12小时。进而于100℃搅拌23小时,然后减压下蒸发溶剂。向残渣中加入水,用乙酸乙酯萃取。在用食盐水洗涤有机相后,用硫酸镁干燥。在过滤萃取液后,减压下蒸发溶剂。将残渣通过硅胶色谱法纯化,得到化合物49(3.80g)。

[0291] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.36 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 5.51 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=11.1, 8.3\text{Hz}$), 7.30 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.56–7.63 (1H, m), 8.00–8.06 (1H, m)。

[0292] 第二工序

在氮气氛下,将化合物49(1.52g)溶于甲苯(7.6mL),加入(R)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺(1.30g)、原钛酸四乙酯(13.75mL)。在于80℃搅拌70分钟后,用乙腈稀释。加入水(1.12mL),硅藻土过滤。减压下浓缩滤液,通过硅胶色谱法纯化,得到化合物50(1.59g)。

[0293] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.19 (9H, s), 5.60 (2H, dd, $J=129.8, 46.2\text{Hz}$), 7.27–7.32 (2H, m), 7.48–7.57 (2H, m)。

[0294] 第三工序

在氮气氛下,将二异丙胺(15.02mL)溶于四氢呋喃(80mL),在于-78℃搅拌10分钟后,于相同温度滴加正丁基锂己烷溶液(1.65mol/L,63.9mL)。在于冰温搅拌30分钟后,再次于-78℃搅拌10分钟。于相同温度滴加乙酰乙酸叔丁酯(8.6mL)的四氢呋喃(34mL)溶液,搅拌10分钟。于相同温度滴加三异丙醇氯化钛(34.3g)的四氢呋喃(33mL)溶液,搅拌5分钟。于相同温度滴加化合物50(6.83g)的四氢呋喃(33mL)溶液,搅拌30分钟。在使用氯化铵水溶液猝灭后,用乙酸乙酯萃取。用水、食盐水洗涤有机相,用硫酸镁干燥。在过滤萃取液后,减压下蒸发溶剂,通过硅胶色谱法粗纯化。将得到的粗纯化物(8.75g)溶于盐酸1,4-二噁烷溶液(4mol/L,87mL),于60℃搅拌50分钟。减压下蒸发溶剂,将残渣溶于盐酸水溶液(6mol/L,87mL)。在于85℃搅拌105分钟后,于冰温下使用氢氧化钠水溶液、碳酸钠水溶液中和。用乙酸乙酯萃取,用食盐水洗涤有机相。在用硫酸镁干燥后,过滤萃取液。减压下蒸发溶剂,通过硅胶色谱法纯化,得到化合物51(3.89g)。

[0295] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05 (3H, s), 2.29 (2H, s), 3.17 (2H, dd, $J=136.4, 17.2\text{Hz}$), 4.55 (2H, ddd, $J=47.5, 41.5, 9.0\text{Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=12.8, 8.1\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=7.5, 7.5\text{Hz}$), 7.23–7.31 (1H, m), 7.62–7.68 (1H, m)。

[0296] 第四工序

将化合物51(3.69g)溶于乙酸乙酯(64mL),加入将碳酸氢钠(5.08g)溶于水(31mL)而得的水溶液。于冰温加入氯甲酸4-硝基苯酯(3.83g),于相同温度搅拌20分钟。于相同温度加入双(2,4-二甲基苄基)胺(6.58g),搅拌20分钟。进而于室温搅拌50分钟,然后加入水。用食盐水洗涤分离的有机相,用硫酸镁干燥,过滤萃取液。减压下蒸发滤液,通过硅胶色谱法纯化,得到化合物52(9.75g)。

[0297] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.04 (3H, s), 3.17–3.66 (2H, m), 3.74 (6H, s), 3.80 (6H, s), 4.41 (4H, dd, $J=43.2, 16.2\text{Hz}$), 5.11 (2H, ddd, $J=47.2, 12.8, 9.1\text{Hz}$), 6.31 (1H, s), 6.44–6.47 (4H, m), 6.97–7.15 (4H, m), 7.20–7.33 (2H, m)。

[0298] 第五工序

将化合物52(9.62g)溶于四氢呋喃(192mL),加入伯吉斯试剂(8.24g)。在回流搅拌

25 分钟后,于室温加入冷水。用乙酸乙酯萃取,用食盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机相,过滤萃取液。减压下蒸发滤液,通过硅胶色谱法纯化,得到化合物 53 (6.71g)。

[0299] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (3H, s), 3.74 (6H, d, $J=0.6\text{Hz}$), 3.80 (6H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 4.40 (2H, ddd, $J=122.1, 48.0, 8.1\text{Hz}$), 4.55 (4H, dd, $J=54.9, 15.9\text{Hz}$), 5.26–5.27 (1H, m), 6.42–6.45 (4H, m), 6.92–7.02 (2H, m), 7.17 (3H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$)。

[0300] 第六工序

将化合物 53 (6.71g) 溶于三氟乙酸 (67mL), 加入茴香醚 (9.52mL)。在于 80°C 搅拌 17 小时后, 使用碳酸钠水溶液中和。用乙酸乙酯萃取, 用食盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机相, 过滤萃取液。减压下蒸发滤液, 通过硅胶色谱法纯化, 得到化合物 54 (2.89g)。

[0301] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84 (3H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 4.22–4.72 (4H, m), 5.21–5.22 (1H, m), 7.00 (1H, ddd, $J=12.1, 8.1, 1.3\text{Hz}$), 7.14 (1H, td, $J=7.5, 1.3\text{Hz}$), 7.20–7.27 (1H, m), 7.63 (1H, td, $J=7.8, 1.9\text{Hz}$)。

[0302] 第七工序

在冰温下将化合物 54 (305mg) 溶于三氟乙酸 (1.8mL), 于 -18°C 搅拌 3 分钟。于相同温度分别滴加浓硫酸 (0.45mL)、硝酸 (74 μL)。在于 -13°C 搅拌 20 分钟后, 使用碳酸钠水溶液中和。用乙酸乙酯萃取, 用食盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机相, 过滤萃取液。减压下蒸发滤液, 通过硅胶色谱法纯化, 得到化合物 55 (317mg)。

[0303] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86 (3H, s), 4.27–4.66 (4H, m), 5.17–5.18 (1H, m), 7.16 (1H, dd, $J=10.2, 9.0\text{Hz}$), 8.15 (1H, ddd, $J=9.0, 4.0, 2.8\text{Hz}$), 8.60 (1H, dd, $J=6.5, 2.8\text{Hz}$)。

[0304] 第八工序

将化合物 55 (1.28g) 溶于四氢呋喃 (12mL), 于室温加入 Boc_2O (2.62mL)、DMAP (55mg)。在于相同温度搅拌 20.5 小时后, 减压下蒸发溶剂。将得到的残渣通过硅胶色谱法纯化, 得到化合物 56 (2.15g)。

[0305] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (18H, s), 1.91 (3H, s), 4.35–4.73 (2H, m), 5.13–5.14 (1H, m), 7.20 (1H, dd, $J=9.8, 8.9\text{Hz}$), 8.19 (1H, ddd, $J=8.9, 3.6, 2.9\text{Hz}$), 8.58 (1H, dd, $J=6.6, 2.9\text{Hz}$)。

[0306] 第九工序

将化合物 56 (2.15g) 溶于四氢呋喃 (10.5mL), 加入乙醇 (21mL)、还原铁 (1.99g)。向其中加入将氯化铵 (2.85g) 溶于水 (10.5mL) 而得的水溶液, 于 60°C 搅拌 95 分钟。过滤反应液, 用乙酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用硫酸镁干燥。过滤萃取液, 减压下蒸发滤液。将残渣通过硅胶色谱法纯化, 得到化合物 57 (1.53g)。

[0307] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (18H, s), 1.88 (3H, s), 3.54 (2H, br s), 4.49 (2H, ddd, $J=80.2, 47.7, 8.8\text{Hz}$), 5.16–5.17 (1H, m), 6.52 (1H, dt, $J=8.5, 3.3\text{Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J=11.4, 8.5\text{Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J=6.3, 3.3\text{Hz}$)。

[0308] 第十工序

将化合物 57 (110mg) 溶于二甲基甲酰胺 (1.5mL), 于室温加入 5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺 (44.9mg)、HOBt 一水合物 (44.6mg)、DMAP (2.96mg)、EDC 盐酸盐 (55.8g)。在于相同

温度搅拌 40 分钟后,用饱和碳酸氢钠水猝灭,用乙酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相,用硫酸镁干燥。过滤萃取液,减压下蒸发滤液。将残渣通过硅胶色谱法纯化,得到化合物 58 (132mg)。

[0309] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (18H, s), 1.90 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.55 (2H, ddd, $J=80.7, 47.4, 8.9\text{Hz}$), 5.19–5.21 (1H, m), 7.08 (1H, dd, $J=11.1, 9.0\text{Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=6.5, 2.7\text{Hz}$), 8.08–8.09 (1H, m), 8.23 (1H, ddd, $J=9.0, 4.2, 2.7\text{Hz}$), 8.99 (1H, s), 9.58 (1H, s)。

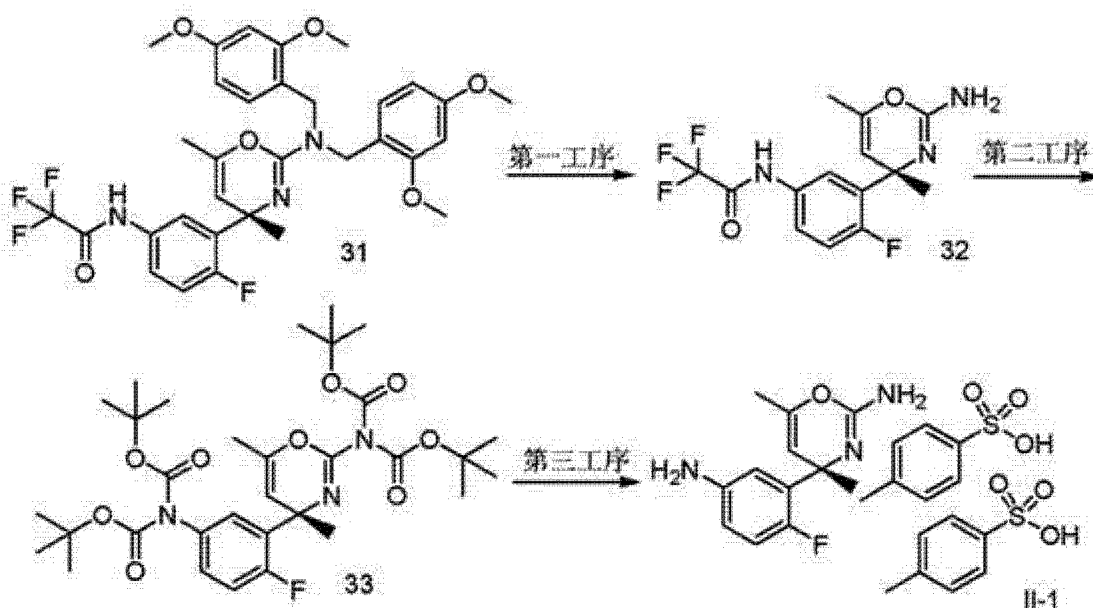
[0310] 第十一工序

将化合物 58 (130mg) 溶于甲酸 (847 μL), 在室温下搅拌 3.5 小时。在使用碳酸钠水溶液中和后,用乙酸乙酯萃取。用水、食盐水洗涤有机相,用硫酸镁干燥。在过滤萃取液后,减压下蒸发溶剂,通过色谱法纯化。将得到的粗纯化物用己烷-乙酸乙酯溶液固化,过滤。用己烷-乙酸乙酯溶液洗涤得到的白色固体,在风干后,通过真空干燥得到化合物 I-91 (65mg)。

[0311] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.32 (2H, br s), 4.47 (2H, ddd, $J=89.7, 47.4, 8.2\text{Hz}$), 5.22–5.23 (1H, m), 7.04 (1H, dd, $J=11.2, 8.8\text{Hz}$), 7.65–7.69 (1H, m), 7.97 (1H, ddd, $J=8.8, 4.2, 3.0\text{Hz}$), 8.12–8.15 (1H, m), 8.99–9.00 (1H, m), 9.50 (1H, s)。

[0312] 参考例 1 化合物 (II-1) 的合成

[化 32]



第一工序

将化合物 (31) (465mg) 溶于三氟乙酸 (10ml), 于室温加入茴香醚 (557mg), 于 80°C 搅拌 14 小时。将反应液恢复至室温,在用碳酸钠水溶液中和后,加入乙酸乙酯,用水、食盐水洗涤,用硫酸镁干燥。在过滤萃取液后,减压下蒸发溶剂,通过硅胶色谱法纯化,得到化合物 (32) (187mg)。

[0313] MS: m/z 332 [M^+H]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.79 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 5.24 (1H,

dd, $J=2.7, 1.2\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=11.1, 8.7\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=6.7, 2.9\text{Hz}$), 7.66 (1H, ddd, $J=8.7, 3.9, 2.9\text{Hz}$)。

[0314] 第二工序

将化合物 (32) (21mg) 溶于四氢呋喃 (0.50ml), 于室温加入二碳酸二叔丁酯 (69mg)、N,N-二甲基-4-氨基吡啶 (4mg)。在于相同温度搅拌 3 小时后, 加入碳酸钾 (26mg)、水 (0.25ml), 进一步搅拌 2 小时, 静置一晚。向反应液中加入乙酸乙酯, 用水、食盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。在过滤萃取液后, 减压下蒸发溶剂, 将得到的残渣溶于四氢呋喃 (0.50ml), 于室温加入二碳酸二叔丁酯 (69mg)、N,N-二甲基-4-氨基吡啶 (4mg)。在于相同温度搅拌 1 小时后, 减压下蒸发溶剂。将得到的残渣通过硅胶色谱法纯化, 得到化合物 (33) (37mg)。

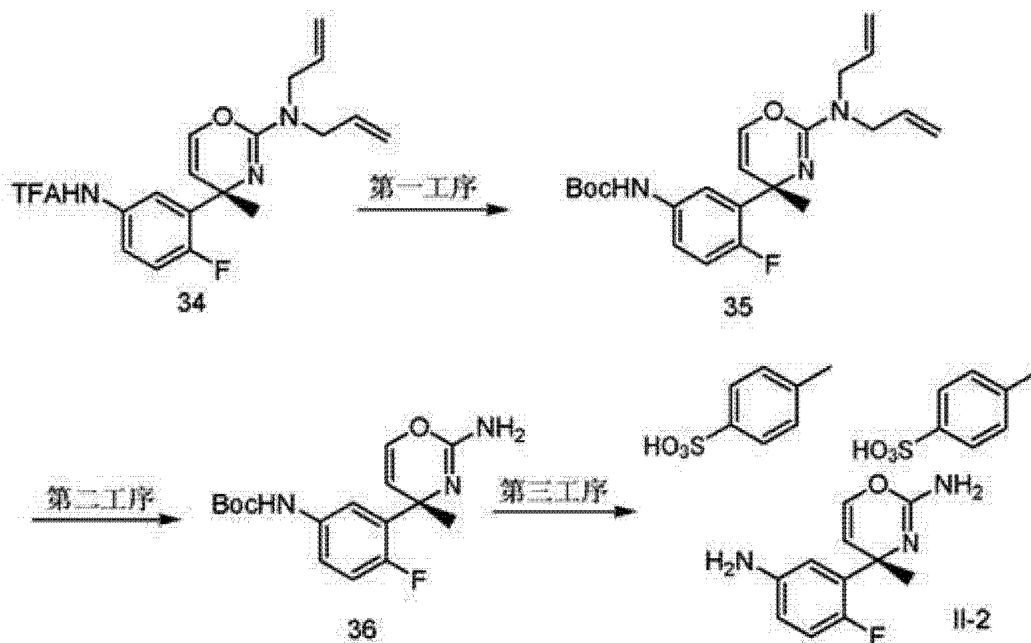
[0315] MS : m/z 636.6 $[M^+H]$ 。

[0316] 第三工序

在氮气氛下, 将化合物 (33) (80mg) 溶于乙酸乙酯 (3ml), 于室温加入甲基苯磺酸 1 水合物 (238mg), 于相同温度搅拌 2 日。向反应液中加入异丙醚 (3ml), 除去上清液。在用乙酸乙酯/异丙醚 (1/1) 溶液 (2ml) 洗涤残渣 2 次后, 将其溶于二氯甲烷 (1ml)。加入异丙醚 (3ml), 除去上清液, 通过真空下干燥残渣, 得到化合物 (II-1) (52mg)。

[0317] 参考例 2 化合物 (II-2) 的合成

[化 33]



第一工序

将化合物 (34) (430mg) 溶于四氢呋喃 (2ml)、甲醇 (2.5ml) 和水 (2.5ml), 于室温加入碳酸钾 (359mg), 于 60 度加热搅拌 4 小时。在反应结束后, 加入水 (10ml), 用乙酸乙酯 (20ml $\times$ 2) 萃取。用硫酸镁干燥, 减压浓缩溶剂, 得到油状物质 (319mg)。得到的油状物质未经纯化而直接用于随后的反应。

[0318] 将得到的油状物质 (319mg) 溶于四氢呋喃 (5ml), 于室温加入三乙胺 (0.225ml) 和碳酸二叔丁酯 (0.301ml), 搅拌 24 小时。在反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10ml), 用乙酸乙酯 (20ml $\times$ 2) 萃取。用硫酸镁干燥, 减压浓缩溶剂, 得到化合物 (35) (342mg)。

[0319] MS : m/z 402 [M⁺+H]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.52 (s, 9H), 1.57 (s, 3H), 3.88 (dd, J=18.0, 6.0Hz, 2H), 4.04 (dd, J=15.0, 6.0Hz, 2H), 5.15 (m, 2H), 5.20 (d, J=9.0Hz, 2H), 5.55 (dd, J=6.0, 3.0Hz, 1H), 5.91 (m, 2H), 6.34 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.91 (dd, J=10.0, 9.0Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.43 (m, 1H)。

[0320] 第二工序

将化合物 (35) (334mg) 溶于二氯甲烷 (5ml), 于室温加入 1,3- 二甲基巴比妥酸 (779mg)。进而进行脱气操作, 加入 Pd(PPh₃)₄ (96mg), 加热回流 4 小时。在反应结束后, 减压下除去溶剂, 将得到的残渣通过氨基柱色谱法和硅胶柱色谱法纯化, 得到化合物 (36) (180mg)。

[0321] MS : m/z 322 [M⁺+H]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.51 (s, 9H), 1.62 (s, 3H), 5.52 (dd, J=6.0, 3.0Hz, 1H), 6.34 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.95 (dd, J=12.0, 9.0Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.44(br, 1H)。

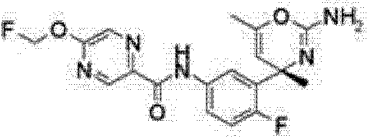
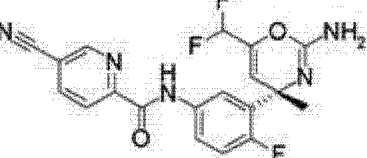
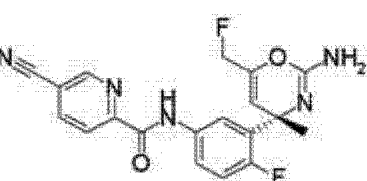
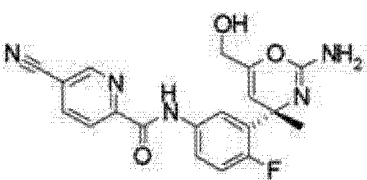
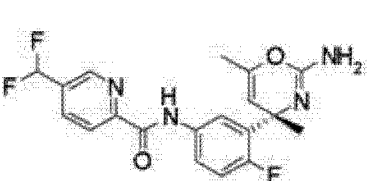
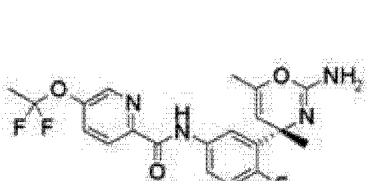
[0322] 第三工序

将化合物 (36) (128mg) 溶于乙酸乙酯 (3ml), 于室温加入对甲苯磺酸一水合物 (379mg), 搅拌 20 分钟。在反应结束后, 加入二异丙醚, 用乙酸乙酯洗涤得到的固体, 得到化合物 (II-2) (137mg)。

[0323] MS: m/z 222 [M⁺+H]。

[0324] 与上述相同合成以下化合物。表中 RT 表示保留时间 (分)。

[0325] [表 1-1]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 方法
F-1		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.81 (3H, s), 1.80 (3H, d, J = 0.6 Hz), 4.25 (2H, br s), 5.26 (1H, dd, J = 2.4, 1.1 Hz), 6.06 (1H, dd, J = 3.2, 2.0 Hz), 6.23 (1H, dd, J = 3.2, 2.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.3, 8.7 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.9, 2.9 Hz), 7.88 (1H, ddd, J = 8.7, 4.0, 2.9 Hz), 8.25 (1H, d, J = 0.9 Hz), 9.06 (1H, d, J = 0.9 Hz), 9.47 (1H, br s).	390	1.14	A
F-2		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.68 (3H, s), 4.34 (2H, br s), 5.95-5.96 (1H, m), 5.96 (1H, t, J = 53.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 11.2, 8.6 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.88-7.92 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.88-8.89 (1H, m), 9.85 (1H, s).	402	1.35	A
F-3		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.26 (2H, br s), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 5.1, 2.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.2, 9.1 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.89-7.93 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.84 (1H, s).	384	1.26	A
F-4		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.50 (3H, s), 3.80-3.89 (2H, m), 5.09 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.37 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.78 (2H, s), 7.13 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.71-7.75 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.58 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 9.19-9.20 (1H, m), 10.77 (1H, s).	382	0.91	A
F-5		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.61 (3H, d, J = 1.0 Hz), 1.80 (3H, d, J = 1.0 Hz), 4.17 (2H, br s), 5.26-5.26 (1H, m), 6.80 (1H, t, J = 55.5 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.2, 8.6 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.92-7.96 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.75 (1H, s), 9.93 (1H, s).	391	1.22	A
F-6		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.61 (3H, d, J = 1.0 Hz), 1.79 (3H, d, J = 1.0 Hz), 2.01 (3H, t, J = 13.4 Hz), 4.16 (2H, br s), 5.25-5.25 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.69-7.71 (1H, m), 7.90-7.94 (1H, m), 8.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.83 (1H, s).	421	1.38	A

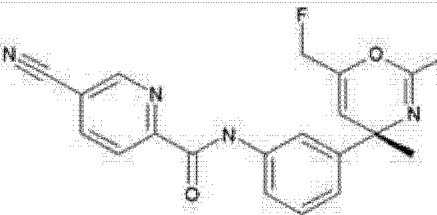
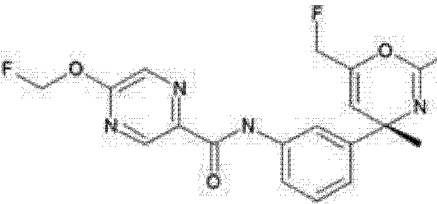
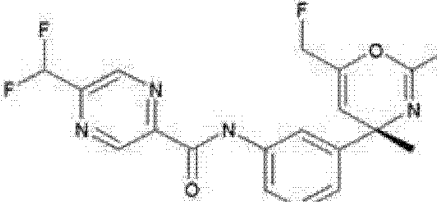
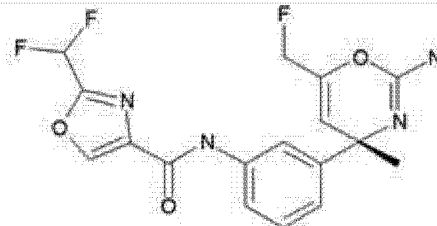
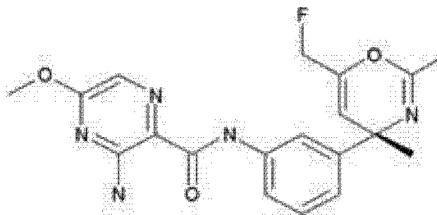
[表 1-2]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 方法
F-7		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.60 (3H, d, J = 1.0 Hz), 1.80 (3H, d, J = 1.0 Hz), 2.13 (3H, t, J = 14.2 Hz), 4.20 (2H, s), 5.25-5.26 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 11.2, 8.6 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.88-7.92 (1H, m), 8.38 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.47 (1H, s).	422	1.29	A
F-8		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 5.57 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 3.0 Hz), 6.37 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 10.0, 9.0 Hz), 7.50 (1H, t, J = 69.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 3.0 Hz), 7.84 (1H, m), 8.27 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.45 (1H, s).	394	1.27	B
F-9		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 5.57 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 3.0 Hz), 6.37 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 12.0 Hz, 9.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.0 Hz), 7.91 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.65 (1H, s).	370	0.99	B
F-10		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.69 (3H, s), 4.15 (3H, s), 5.59 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 3.0 Hz), 6.41 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.08 (1H, J = 12.0 Hz, 9.0 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.0 Hz), 7.92 (1H, m), 8.18 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.53 (1H, s).	358	1.1	B
F-11		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.57 (3H, s), 1.76 (3H, s), 5.26 (1H, s), 5.68 (2H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.14 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.20 (1H, s), 10.82 (1H, s).	382	1.26	B
F-12		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.60 (3H, s), 5.54 (1H, d, J = 6.1 Hz), 5.71 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.17 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.58 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.20 (1H, s), 10.83 (1H, s).	368	1.16	B
F-13		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.69 (3H, s), 1.84 (3H, d, J = 1.0 Hz), 5.29 (1H, br s), 5.52 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.95 (1H, d, J = 17.7 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 17.7, 11.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.4, 8.7 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.90-7.95 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.97 (1H, s).	367	1.37	A

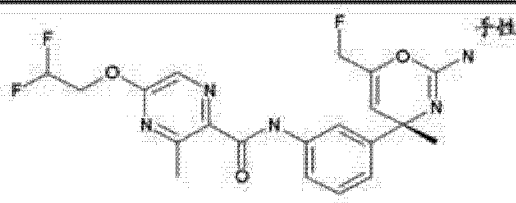
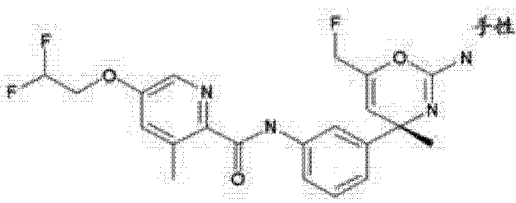
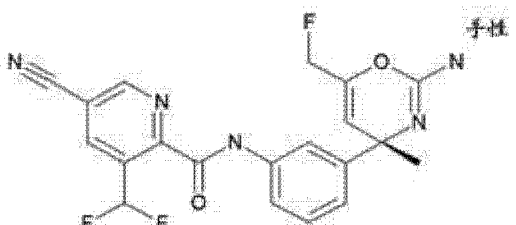
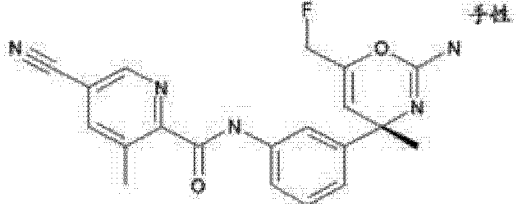
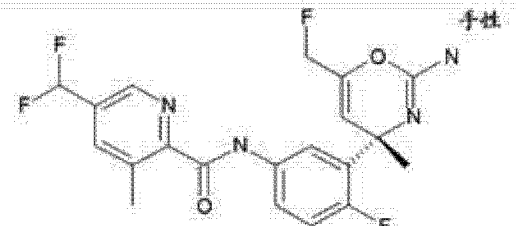
[表 1-3]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 方法
F-14		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.64 (3H, d, J = 0.8 Hz), 1.81 (3H, d, J = 1.0 Hz), 3.37 (1H, s), 5.26-5.27 (1H, br m), 7.03 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.91 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.8 Hz), 7.94-7.98 (1H, m), 8.24 (1H, dd, J = 8.1, 0.8 Hz), 9.90 (1H, s).	365	1.44	A
F-15		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.63 (3H, s), 1.81 (3H, s), 5.28 (1H, br s), 6.78 (1H, t, J = 54.4 Hz), 7.01-7.10 (1H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 7.90 (1H, dt, J = 8.6, 3.5 Hz), 8.89 (1H, s), 9.50 (1H, s), 9.62 (1H, s).			
F-16		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.56 (3H, brs), 4.11 (2H, br), 5.56 (1H, dd, J = 6.1, 2.5 Hz), 6.37 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.2, 8.6 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 4.1, 3.0 Hz), 7.91-7.95 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.85 (1H, s).	352	1.04	B
F-17		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.26 (2H, br s), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 5.1, 2.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.2, 9.1 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.89-7.93 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.84 (1H, s).			
F-18		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.24 (2H, br s), 5.59 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.90-7.94 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.84 (1H, s).	396	1.26	A

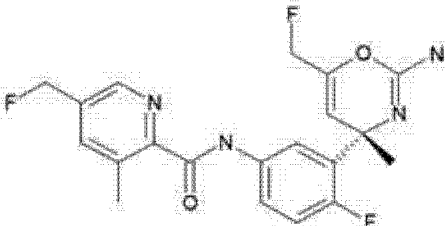
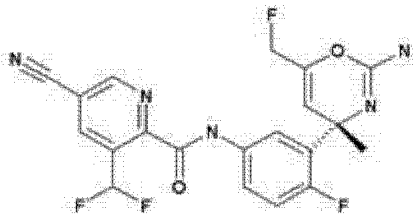
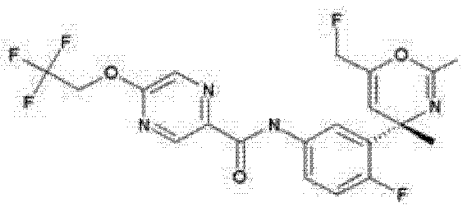
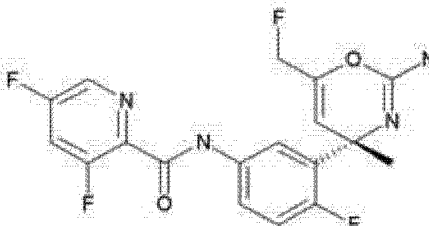
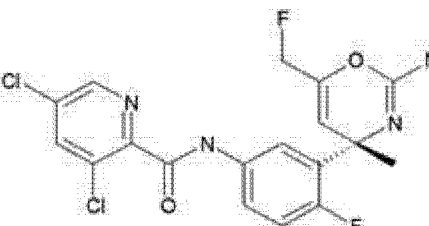
[表 1-4]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-19		1H-NMR (CDCl ₃) d: 1.69 (3H, s), 4.81 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.49 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.27 (1H, m), 7.43 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.78-7.90 (2H, m), 8.24 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.1, 0.9 Hz), 8.94 (1H, m), 9.91 (1H, m).	366	1.04	B
I-21		1H-NMR (CDCl ₃) d: 1.64 (3H, s), 4.81 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.15 (2H, d, J = 51 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.72 (2H, m), 8.29 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.51 (1H, s).	390	1.08	B
I-22		1H-NMR (CDCl ₃) d: 1.65 (3H, s), 4.82 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.47 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.79 (1H, t, J = 54.6 Hz), 7.24 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.74 (2H, m), 8.92 (1H, s), 9.53 (1H, s), 9.66 (1H, s).	392	1.08	B
I-23		1H-NMR (CDCl ₃) d: 1.63 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.43 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.70 (1H, t, J = 52.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.63 (1H, s).	381	1.01	B
I-24		1H-NMR (CDCl ₃) d: 1.63 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.44 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.54 (1H, s).	387	1.16	B

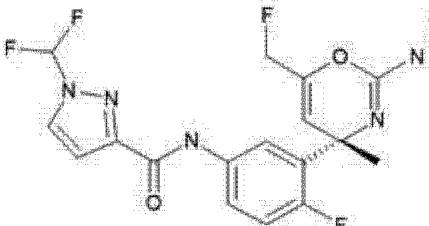
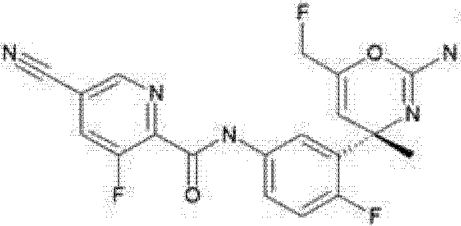
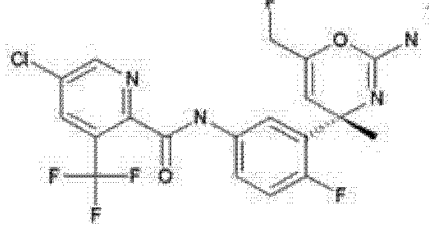
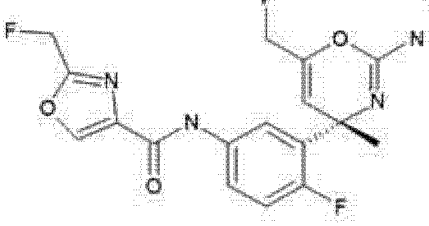
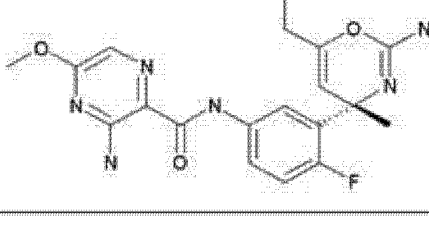
[表 1-5]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
F-25		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.63 (3H, s), 2.57 (3H, s), 4.65 (2H, td, J = 13.2, 3.9 Hz), 4.75 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.46 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.17 (1H, tt, J = 55.2, 4.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.57 (1H, s).	436	1.34	B
F-26		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.63 (3H, s), 2.81 (3H, s), 4.29 (2H, td, J = 12.9, 3.9 Hz), 4.75 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.46 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.13 (1H, tt, J = 55.2, 4.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.15 (1H, s), 10.0 (1H, s).	435	1.27	B
F-27		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.47 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.38 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.03 (1H, t, J = 54.9 Hz), 8.54 (1H, s), 8.96 (1H, s), 10.00 (1H, s).	416	1.18	B
F-28		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.72 (3H, s), 2.86 (3H, s), 4.80 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.47 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.38 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.69 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.93 (1H, s), 8.72 (1H, s), 10.06 (1H, s).	380	1.1	B
F-29		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 2.80 (3H, s), 4.72 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.75-5.77 (1H, m), 6.72 (1H, t, J = 55.5 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.7, 11.1 Hz), 7.67-7.73 (2H, m), 7.79-7.84 (1H, m), 8.45 (1H, s).	423	1.25	B

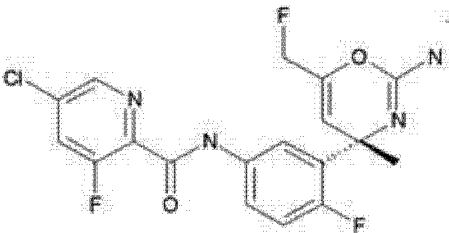
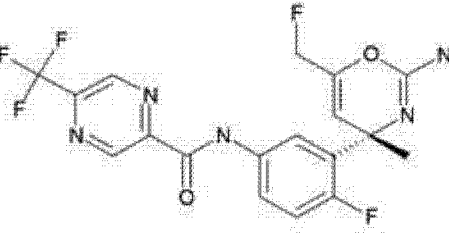
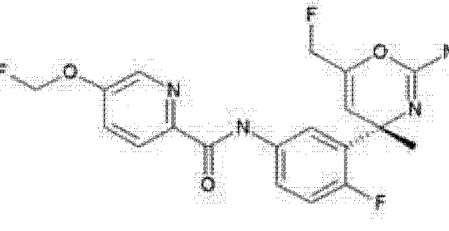
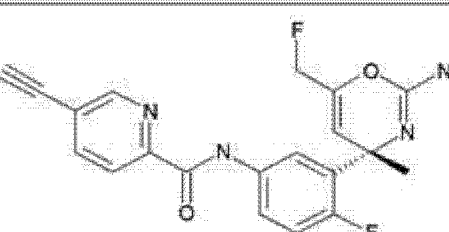
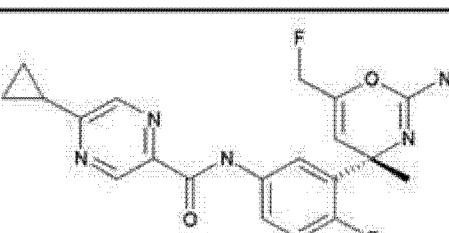
[表 1-6]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-30		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 2.80 (3H, s), 4.40 (2H, brs), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.46 (2H, d, J = 46.8 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 2.4, 4.8 Hz), 7.02 (1H, dd, 9.0, 11.4 Hz), 7.62-7.65 (2H, m), 7.89 (1H, ddd, J = 1.5, 2.7, 8.7 Hz), 8.40 (1H, s), 10.16 (1H, s).	405	1.17	B
I-31		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.52 (3H, s), 4.83 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.71 (1H, dd, J = 2.1, 5.1 Hz), 5.94 (2H, s), 7.15 (1H, dd, J = 9.0, 11.7 Hz), 7.70 (1H, t, J = 54.6 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 3.3, 5.7 Hz), 7.89 (1H, d, 2.7, 6.6 Hz), 8.85 (1H, s), 9.31 (1H, d, J = 0.9 Hz), 10.95 (1H, s).	434	1.17	B
I-32		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.86 (2H, q, J = 8.3 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.7, 2.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.87 (1H, ddd, J = 8.7, 4.1, 2.9 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.00 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.47 (1H, s).	458.6	1.27	B
I-33		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 4.9, 2.3 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.34-7.41 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.91 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.9 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.58 (1H, s).	395.4	1	B
I-34		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.9, 2.3 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.94 (1H, ddd, J = 8.7, 4.0, 3.0 Hz), 8.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.70 (1H, s).	427.2	1.19	B

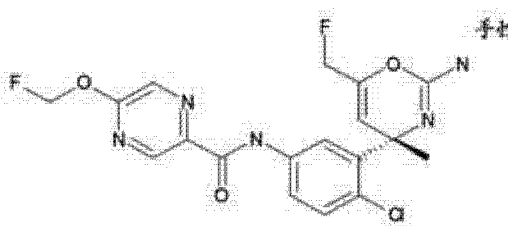
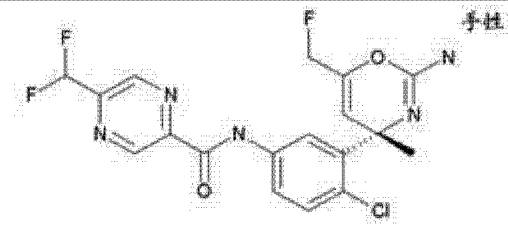
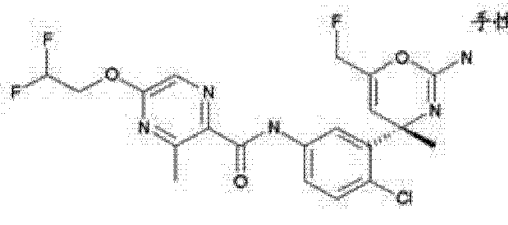
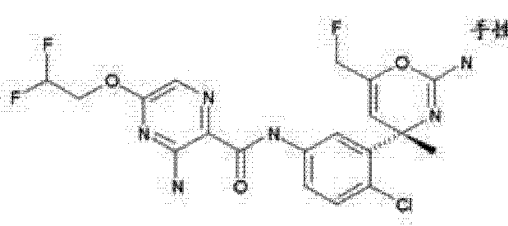
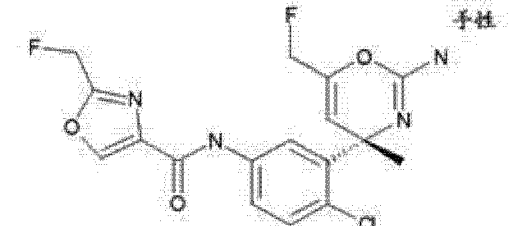
[表 1-7]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-35		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 4.4, 2.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.20 (1H, t, J = 60 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.6, 2.7 Hz), 7.80 (1H, ddd, J = 8.7, 4.0, 2.9 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.62 (1H, s).	398.5	1	B
I-36		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.4, 2.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.1, 8.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 6.6, 2.8 Hz), 7.90 (1H, ddd, J = 9.2, 4.7, 2.2 Hz), 8.69 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.63 (1H, s).	402.1	0.99	B
I-37		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 4.7, 2.5 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 6.7, 2.7 Hz), 7.99 (1H, ddd, J = 8.7, 4.2, 2.2 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.64 (1H, s).	461.1	1.27	B
I-38		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.72 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.41 (2H, d, J = 47.0 Hz), 5.75 (1H, dd, J = 4.5, 2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.0, 2.6 Hz), 7.78 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.9 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.69 (1H, s).	381.4	0.92	B
I-39		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.67 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 48.1 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.7, 2.7 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 11.4, 8.7 Hz), 7.46 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 6.9, 3.0 Hz), 7.80 (1H, ddd, J = 9.1, 4.5, 3.2 Hz), 9.51 (1H, s).	405.5	1.15	B

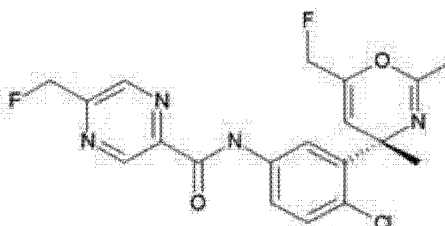
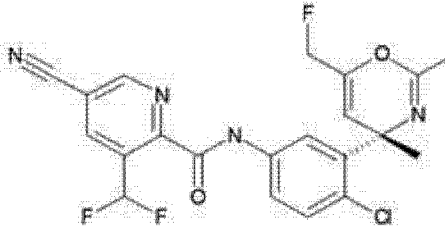
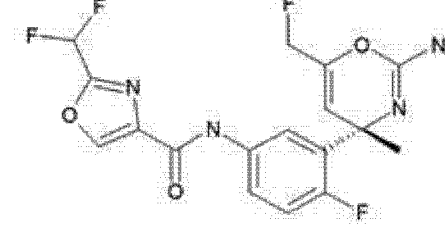
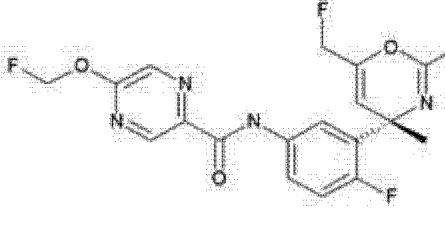
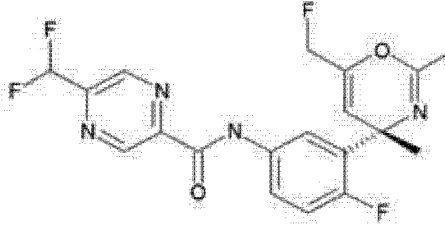
[表 1-8]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
F-40		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 4.7, 2.2 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.63 (1H, 10.1, 1.8 Hz), 7.90 (1H, ddd, J = 8.7, 4.0, 3.0 Hz), 9.62 (1H, s).	411.1	1.12	B
F-41		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 4.7, 2.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 6.9, 2.9 Hz), 7.88 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 2.9 Hz), 8.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.58 (2H, s).	428.5	1.2	B
F-42		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.67 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 4.7, 2.6 Hz), 5.80 (2H, d, J = 53.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.6, 2.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.90 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.58 (1H, s).	407.1	1.13	B
F-43		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 3.38 (1H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.75 (1H, dd, J = 4.5, 2.3 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 6.9, 2.6 Hz), 7.92 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 2.9 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.68 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.58 (1H, s).	383.1	1.16	B
F-44		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.17-1.20 (4H, m), 1.66 (3H, s), 2.13-2.21 (1H, m), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.7, 2.5 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.89 (1H, ddd, J = 8.7, 4.2, 2.9 Hz), 8.43 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.25 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.60 (1H, s).	400	1.2	B

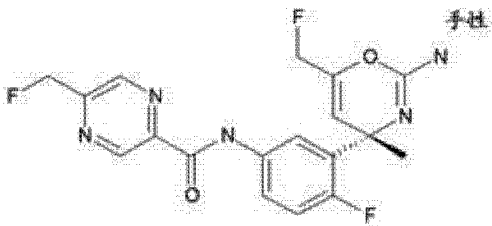
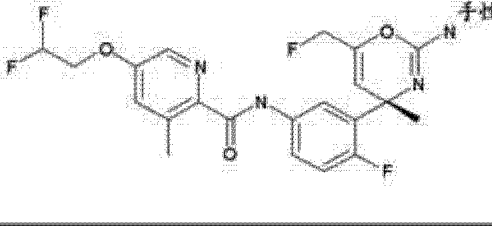
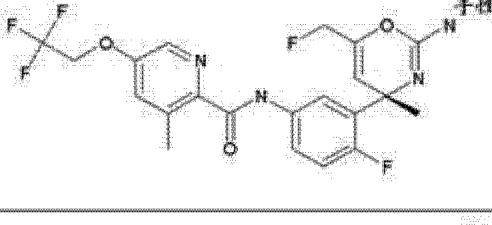
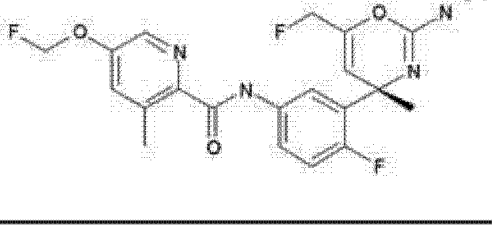
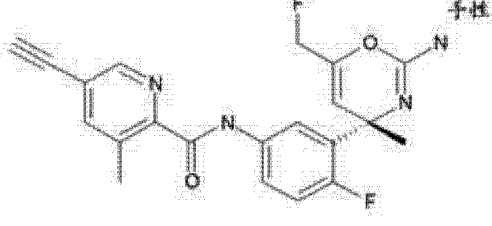
[表 1-9]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-45		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.79 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.94 (1H, d, J = 4.7 Hz), 6.15 (2H, d, J = 51.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.82-7.85 (2H, m), 8.28 (1H, s), 9.07 (1H, s), 9.52 (1H, s).	424	1.19	B
I-46		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.78 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.96 (1H, d, J = 4.7 Hz), 6.78 (1H, t, J = 54.4 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.83-7.90 (2H, m), 8.90 (1H, s), 9.51 (1H, s), 9.65 (1H, s).	426	1.17	B
I-47		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.78 (3H, s), 2.58 (3H, s), 4.65 (3H, td, J = 13.3, 4.1 Hz), 4.75 (2H, d, J = 47.5 Hz), 5.96 (1H, d, J = 4.9 Hz), 6.17 (1H, t, J = 59.1, 3.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.86-7.89 (2H, m), 8.83 (1H, s), 9.57 (1H, s).	470.1	1.39	B
I-48		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.76 (3H, s), 2.58 (3H, s), 4.52 (3H, td, J = 13.8, 4.1 Hz), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.93 (1H, d, J = 4.7 Hz), 6.11 (1H, t, J = 54.8, 4.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.53 (1H, s), 7.75-7.78 (2H, m), 9.54 (1H, s).	471.1	1.4	B
I-49		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.76 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.8 Hz), 5.44 (2H, d, J = 47.2 Hz), 5.94 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.77-7.82 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.68 (1H, s).	396.9	1.04	B

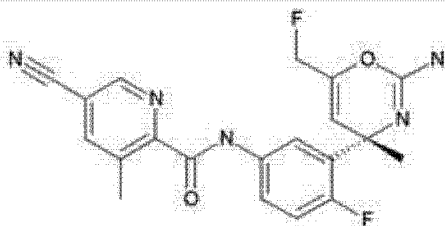
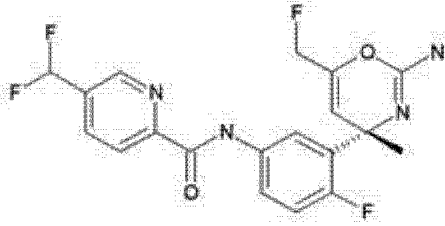
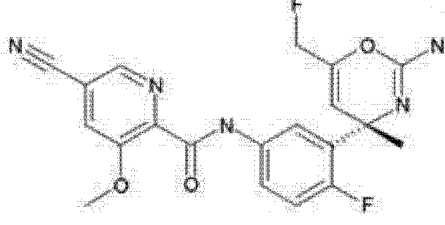
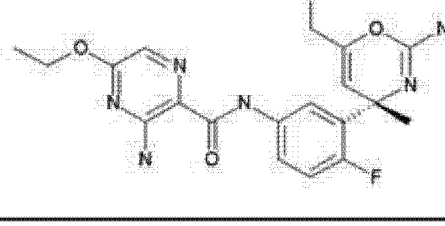
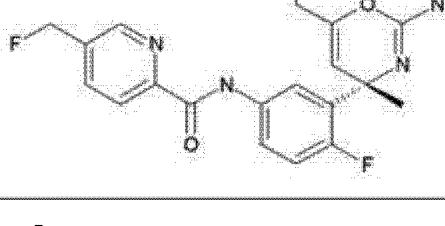
[表 1-10]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-50		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.79 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 47.8 Hz), 5.66 (2H, d, J = 46.4 Hz), 5.96 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.85-7.90 (2H, m), 8.74 (1H, s), 9.43 (1H, s), 9.68 (1H, s).	408	1.09	B
I-51		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.77 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.5 Hz), 5.98 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.83-7.88 (2H, m), 8.01 (1H, t, J = 54.9 Hz), 8.55 (1H, s), 8.96 (1H, s), 10.00 (1H, s).	450	1.33	B
I-52		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 4.7, 2.7 Hz), 6.68 (1H, t, J = 52.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.3, 8.7 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.79 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 3.2 Hz), 8.37 (1H, s), 8.61 (1H, s).	399.1	1.02	B
I-54		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 4.7, 2.4 Hz), 6.15 (2H, d, J = 51.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.88 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.9 Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.06 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.48 (1H, s).	408.4	1.06	A
I-55		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.67 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 4.7, 2.6 Hz), 6.79 (1H, t, J = 54.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.89 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8 Hz), 8.90 (1H, s), 9.50 (1H, s), 9.62 (1H, s).	410.1	1.08	B

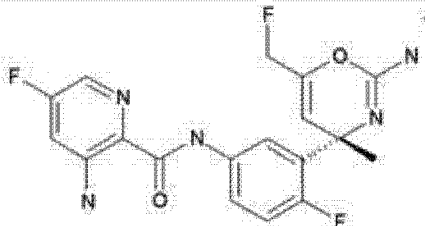
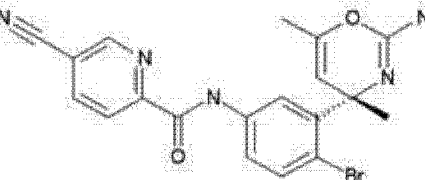
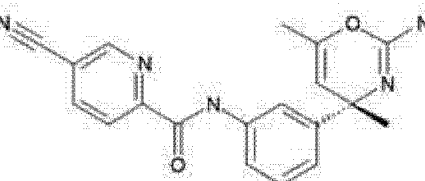
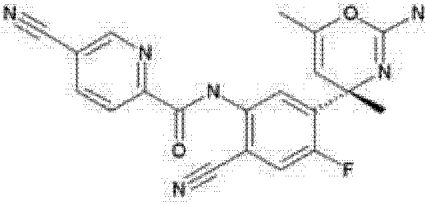
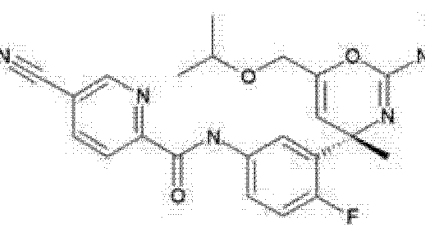
[表 1-11]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-56		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.65 (2H, d, J = 46.2 Hz), 5.75 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 11.4, 8.7 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.85 (1H, m), 8.69 (1H, s), 9.40 (1H, s), 9.65 (1H, brs).	392	1.01	B
I-57		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 2.79 (3H, s), 4.29 (2H, td, J = 12.9, 3.9 Hz), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.73 (1H, m), 6.13 (1H, tt, J = 54.6, 3.9 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 11.4, 8.7 Hz), 7.10 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.89 (1H, m), 8.13 (1H, m), 10.01 (1H, brs).	453	1.32	B
I-58		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 2.79 (3H, s), 4.47 (2H, q, J = 7.8 Hz), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.74 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J = 11.4, 9.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.90 (1H, m), 8.14 (1H, m), 10.00 (1H, brs).	471	1.46	B
I-59		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 2.80 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.74 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J = 11.4, 9.0 Hz), 7.30 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 6.9, 3.0 Hz), 7.90 (1H, ddd, J = 9.0, 4.2, 3.0 Hz), 8.22 (1H, m), 10.02 (1H, brs).	421	1.2	B
I-60		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.33 (1H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.9, 2.4 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 7.0, 2.7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.89 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.09 (1H, s).	397	1.38	A

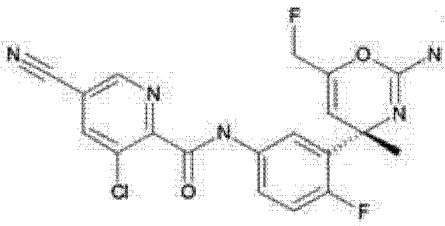
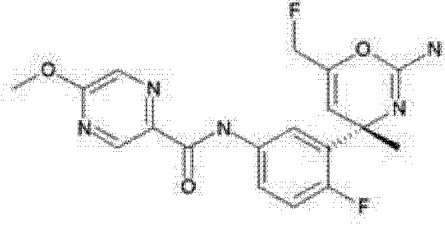
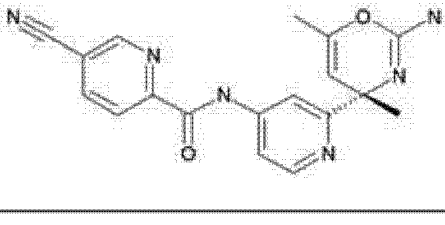
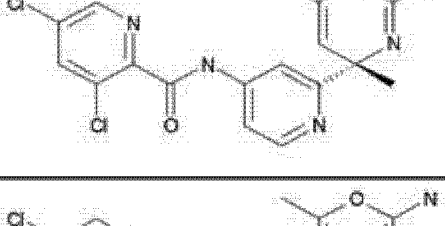
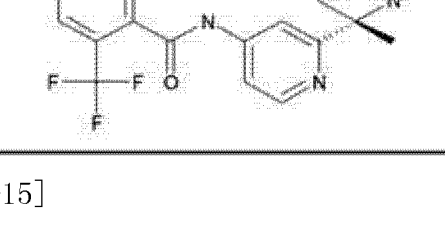
[表 1-12]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-61		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 2.81 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.75 (1H, dd, J = 4.8, 2.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.84 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.9 Hz), 7.90 (1H, br s), 8.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.97 (1H, s).	398	1.19	A
I-62		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.69 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.5 Hz), 5.75 (1H, dd, J = 4.7, 2.4 Hz), 6.80 (1H, t, J = 55.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.91 (1H, dt, J = 8.8, 3.4 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.74 (1H, s), 9.95 (1H, s).	409	1.27	A
I-63		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.80 (3H, s), 4.03 (4H, s), 4.79 (2H, d, J = 47.2 Hz), 5.79 (1H, dd, J = 4.3, 2.3 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.92 (1H, ddd, J = 8.9, 4.2, 2.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.69 (1H, s).	414	1.08	A
I-64		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.66 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.8, 2.4 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 11.5, 8.8 Hz), 7.42 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 7.1, 2.9 Hz), 7.78 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.9 Hz), 9.50 (1H, s).	419	1.4	A
I-65		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.70 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.5 Hz), 5.52 (2H, d, J = 47.2 Hz), 5.75 (1H, dd, J = 4.6, 2.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.89-7.94 (2H, m), 8.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.61 (1H, s), 9.97 (1H, s).	391	1.28	A

[表 1-13]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-66		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.67 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.5 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.7, 2.4 Hz), 6.20 (2H, s), 6.71 (1H, dd, J = 10.1, 2.4 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.79 (1H, ddd, J = 8.7, 4.2, 2.9 Hz), 9.81 (1H, s).	392	1.27	A
I-67			426	1.19	B
I-68			348	1.11	B
I-69			391	1.16	B
I-70		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.16 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.17 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.64 (3H, s), 3.60-3.69 (1H, m), 3.91 (2H, s), 4.23 (2H, br s), 5.57 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.89-7.93 (1H, m), 8.19 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.88 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.63 (1H, s).	424	1.36	A

[表 1-14]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-71		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.23 (2H, br s), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 5.1, 2.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.91-7.95 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.67 (1H, s).	418	1.15	A
I-72		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.25 (2H, br s), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.8, 2.3 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.86-7.90 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 1.0 Hz), 9.01 (1H, d, J = 1.0 Hz), 9.49 (1H, s).	390	1.17	A
I-73		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.61 (3H, s), 1.84 (3H, s), 5.28 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 5.6, 1.8 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.58 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.94 (1H, s), 9.99 (1H, s).	349	0.9	B
I-74		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.58 (3H, s), 1.82 (3H, s), 5.26 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 5.6, 1.9 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 2.0, 0.8 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 2.0, 0.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.90 (1H, s).	392	1.08	B
I-75		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 5.62 (1H, s), 7.66 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 2.7 Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.81 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.30 (1H, s).	425	1.18	B

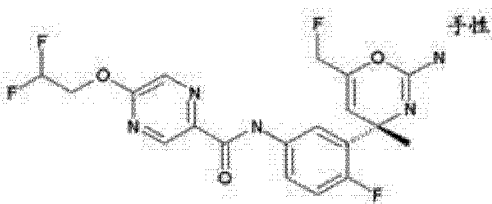
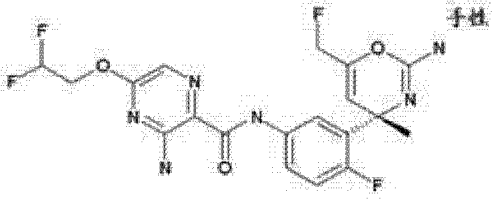
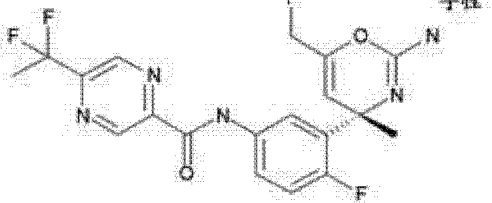
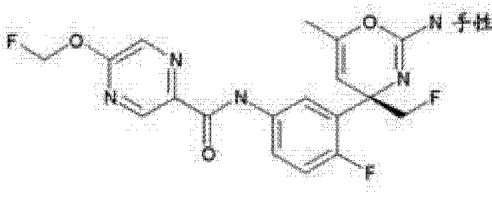
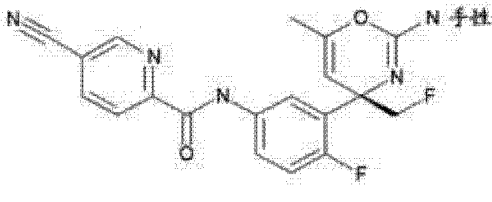
[表 1-15]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-76		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.60 (3H, s), 1.84 (3H, s), 4.17 (1H, s), 5.28 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 10.2, 1.9 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 5.5, 1.9 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.81 (1H, s).	376	1.17	B
I-77		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.60 (3H, s), 1.84 (3H, s), 5.28 (1H, s), 7.40-7.47 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 5.5, 2.2 Hz), 8.39 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.78 (1H, s).	360	0.94	B
I-78		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.59 (3H, s), 1.82 (3H, s), 5.26 (1H, s), 6.16 (2H, d, J = 51.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 5.4, 2.3 Hz), 8.30 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 5.7 Hz), 9.09 (1H, s), 9.62 (1H, s).	373	1.08	B
I-79		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.85 (3H, s), 1.99 (3H, s), 5.57 (1H, s), 7.67 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.18 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.85 (1H, s), 10.43 (1H, s).	383	0.96	B
I-80		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.40 (3H, s), 1.63 (3H, s), 4.69 (2H, q, J = 8.2 Hz), 5.07 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 5.5, 2.2 Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.35 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.43 (1H, s).	423	1.24	B

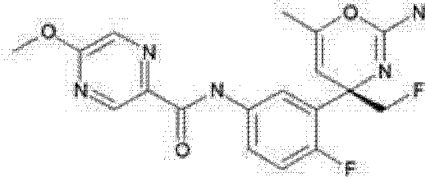
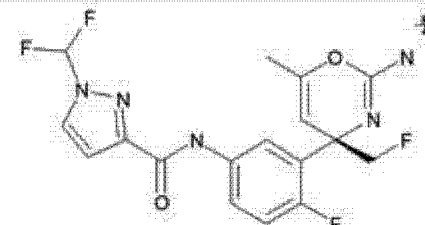
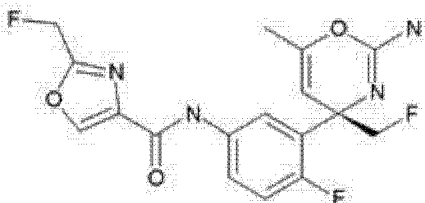
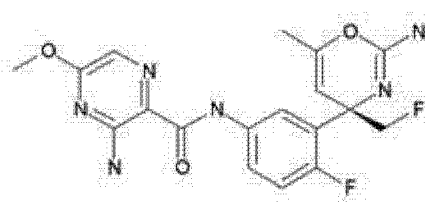
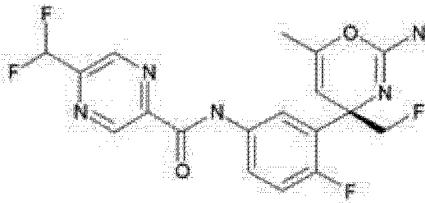
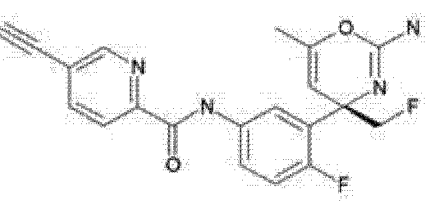
[表 1-16]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-81		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.14-1.24 (4H, m), 1.59 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.13-2.24 (1H, m), 5.25 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 5.5, 2.1 Hz), 8.44 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.25 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.74 (1H, s).	365	1.15	B
I-82		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.59 (3H, s), 1.82 (3H, d, J = 1.1 Hz), 5.26 (1H, s), 6.80 (1H, t, J = 54.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 5.6, 2.1 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.93 (1H, s), 9.52 (1H, d, J = 0.8 Hz), 9.75 (1H, br s).	375	1.01	B
I-83		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.59 (3H, s), 1.82 (3H, s), 3.40 (1H, s), 5.25 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 5.5, 2.0 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.69 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.04 (1H, s).	348	1.06	B
I-84		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.58 (3H, s), 1.82 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.25 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 5.6, 2.2 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.67 (1H, s).	370	1.02	B
I-85		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.81 (3H, s), 1.84 (3H, s), 4.10 (3H, s), 5.28 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 5.5, 2.0 Hz), 8.19 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.05 (1H, s), 9.66 (1H, s).	355	0.96	B

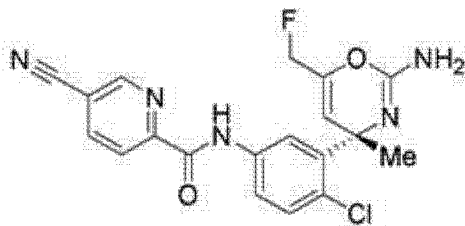
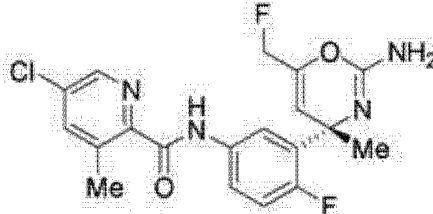
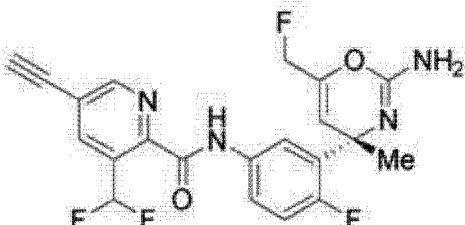
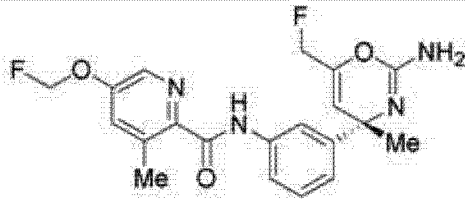
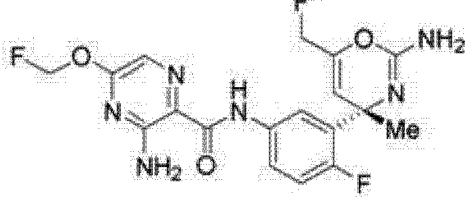
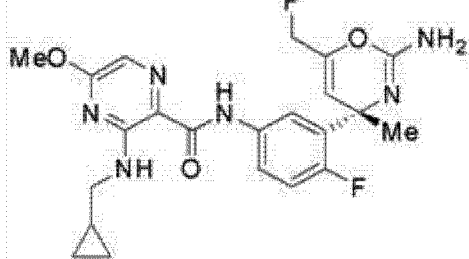
[表 1-17]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-86		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.69 (3H, s), 4.69 (2H, td, J = 13.4, 3.4 Hz), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.76 (1H, dd, J = 4.9, 2.3 Hz), 6.19 (1H, t, J = 54.9, 4.3 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 6.3, 3.2 Hz), 7.90-7.97 (1H, m), 8.29 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.51 (1H, s).	440	1.2	B
I-87		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.67 (3H, s), 4.55 (2H, td, J = 13.3, 4.2 Hz), 4.76 (2H, d, J = 47.8 Hz), 5.73-5.78 (1H, m), 6.13 (1H, t, J = 55.3, 4.2 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.53-7.65 (2H, m), 7.76-7.85 (1H, m), 9.52 (1H, s).	455	1.32	B
I-88		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.71 (3H, s), 2.14 (3H, t, J = 18.9 Hz), 4.78 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.78 (1H, dd, J = 4.9, 2.5 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 11.2, 8.7 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 6.9, 2.9 Hz), 7.95 (1H, ddd, J = 8.7, 4.2, 2.9 Hz), 8.96 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.53 (1H, s), 9.68 (1H, s).			
I-89		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.85 (3H, s), 4.30 (2H, br s), 4.47 (2H, ddd, J = 88.5, 47.6, 8.4 Hz), 5.22-5.23 (1H, m), 6.05-6.23 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J = 11.1, 8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 6.4, 2.3 Hz), 7.92-7.97 (1H, m), 8.26-8.28 (1H, m), 9.06-9.07 (1H, m), 9.50 (1H, s).	408	1.29	A
I-90		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.86 (3H, s), 4.32 (2H, br s), 4.47 (2H, ddd, J = 85.8, 47.5, 8.7 Hz), 5.23 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J = 11.1, 8.8 Hz), 7.70-7.74 (1H, m), 7.97-8.02 (1H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.87-8.88 (1H, m), 9.85 (1H, s).	384	1.16	A

[表 1-18]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-91		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.85 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.32 (2H, br s), 4.47 (2H, ddd, J = 89.7, 47.4, 8.2 Hz), 5.22-5.23 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 7.97 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 3.0 Hz), 8.12-8.15 (1H, m), 8.99-9.00 (1H, m), 9.50 (1H, s).	390	1.2	A
I-92		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.85 (3H, s), 4.33 (2H, br s), 4.46 (2H, ddd, J = 88.2, 47.7, 8.6 Hz), 5.22-5.23 (1H, m), 6.98-7.40 (3H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 7.85-7.92 (2H, m), 8.64 (1H, s).	398	1.15	A
I-93		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.85 (3H, s), 4.30 (2H, br s), 4.46 (2H, ddd, J = 88.1, 47.0, 8.5 Hz), 5.21-5.22 (1H, m), 5.34-5.51 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.62-7.66 (1H, m), 7.89 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.9 Hz), 8.31-8.32 (1H, m), 8.66 (1H, s).	381	1.05	A
I-94		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.30 (2H, br s), 4.48 (2H, ddd, J = 92.5, 47.7, 8.5 Hz), 5.22-5.23 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.44-7.45 (1H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 7.87 (1H, ddd, J = 8.8, 4.3, 2.4 Hz), 9.51 (1H, s).	405	1.31	A
I-95		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.86 (3H, s), 4.48 (2H, ddd, J = 84.2, 47.6, 8.5 Hz), 5.23-5.24 (1H, m), 6.78 (1H, t, J = 54.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.2, 8.9 Hz), 7.72-7.76 (1H, m), 7.97 (1H, ddd, J = 8.9, 4.0, 3.0 Hz), 8.89-8.90 (1H, m), 9.50 (1H, s), 9.64 (1H, s).	410	1.2	A
I-96		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.85 (3H, s), 3.37 (1H, s), 4.22-4.72 (4H, m), 5.23 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.69-7.72 (1H, m), 7.94-8.03 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.91 (1H, s).	383	1.31	A

[表 1-19]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
F-97		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.62 (3H, s), 4.94 (2H, d, $J = 47.6$ Hz), 5.78 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.91 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.29 (1H, dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz), 8.59 (1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 9.21 (1H, dd, $J = 2.1, 0.8$ Hz), 10.91 (1H, s).	400	1.1	B
F-98		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.66 (3H, s), 2.77 (3H, s), 4.73 (2H, d, $J = 36$ Hz), 5.75 (1H, t, $J = 3$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 3, 9$ Hz), 7.60-7.61 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7.86-7.88 (1H, m), 8.34 (1H, d, $J = 3$ Hz), 10.0 (1H, s).	407	1.49	B
F-99		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.95 (3H, s), 3.46 (1H, s), 4.86 (2H, m), 5.88 (1H, dd, $J = 3.8, 2.0$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 11.3, 8.8$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.0, 2.5$ Hz), 7.89 (1H, ddd, $J = 8.8, 4.3, 2.5$ Hz), 7.97 (1H, t, $J = 55.0$ Hz), 8.33 (1H, brs), 8.77 (1H, brs), 10.15 (1H, s).	433	1.33	B
F-100			403	1.14	B
F-101		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 4.73 (2H, d, $J = 47.6$ Hz), 5.74 (1H, m), 6.02 (2H, d, $J = 51.6$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 11.2, 8.8$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.63 (1H, m), 7.73 (1H, m), 9.50 (1H, s).	423	1.16	B
F-102		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 0.29 (2H, m), 0.56 (2H, m), 1.14 (1H, m), 3.38 (2H, dd, $J = 6.8, 5.6$ Hz), 3.96 (3H, s), 4.73 (2H, d, $J = 47.6$ Hz), 5.72 (1H, m), 7.01 (1H, dd, $J = 11.2, 8.8$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.52 (1H, m), 7.82 (1H, m), 8.79 (1H, m), 9.54 (1H, s).	459	1.62	B

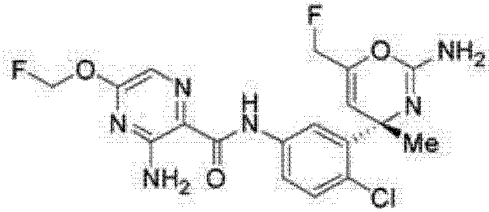
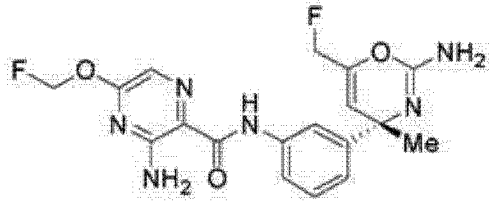
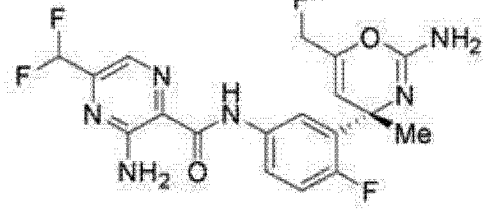
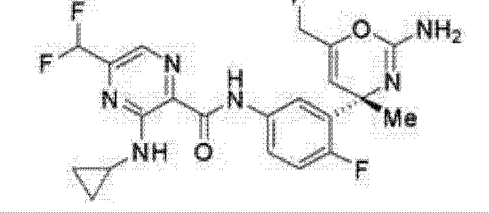
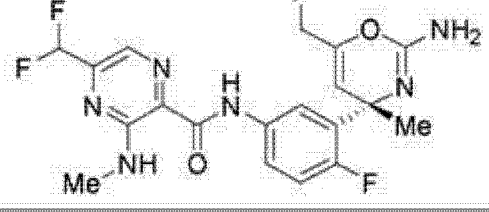
[表 1-20]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
F-103		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.76 (2H, m), 1.20-1.22 (2H, m), 1.66 (3H, s), 3.45 (1H, m), 4.74 (2H, d, J = 36 Hz), 5.75 (1H, t, J = 3 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 7.57 (1H, d, J = 3 Hz), 7.68 (1H, m), 7.89 (1H, m), 8.58 (1H, d, J = 3 Hz), 9.96 (1H, s).	424	1.18	B
F-104					
F-105					
F-106		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.77 (3H, s), 2.86 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.96 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.87 (1H, dd, 8.7, 2.4 Hz), 7.94 (1H, s), 8.69 (1H, s), 10.04 (1H, s).	414	1.17	B
F-107		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.76-0.79 (2H, m), 1.21-1.25 (2H, m), 1.77 (3H, s), 3.44-3.49 (1H, m), 4.75 (2H, d, J = 47.9 Hz), 5.97 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.7, 2.5 Hz), 8.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.01 (1H, s).	440	1.2	B
F-108		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.78 (2H, m), 1.25 (2H, m), 1.64 (3H, s), 3.51 (1H, m), 4.76 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.46 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.22 (1H, m), 7.36 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.65 (1H, brt, J = 1.9 Hz), 7.77 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.99 (1H, s).	406	1.14	B

[表 1-21]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
F-109		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.32 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.74 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.74 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.58 (1H, m), 7.92 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.70 (1H, s), 10.01 (1H, s).	412	1.2	B
F-110					
F-111					
F-112					
F-113		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.65 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 36 Hz), 5.75 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 7.55-7.56 (1H, m), 7.97-7.99 (1H, m), 8.50 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.65 (1H, s).	452	1.14	B

[表 1-22]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-114		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 1.76 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 48.0 Hz), 5.94 (1H, m), 6.02 (2H, d, J = 51.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, s), 7.75-7.80 (2H, m), 9.56 (1H, s)	439	1.22	B
I-115		¹ H-NMR: 1.63 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 48 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.03 (2H, d, J = 52 Hz), 7.18 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.35 (1H, t, J = 4.0 Hz), 7.62 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 4.0 Hz), 9.57 (1H, s).	405	1.14	B
I-116		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.77 (1H, dd, J = 4.6, 2.6 Hz), 6.49 (1H, t, J = 54.8 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 11.2, 8.6 Hz), 7.67-7.72 (2H, m), 8.05 (1H, s), 9.71 (1H, s).	425	1.16	B
I-117					
I-118					

[表 1-23]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
F-119					
F-120					
F-121					
F-122					
F-123					
F-124		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.02 (2H, s), 5.74 (1H, dd, J = 4.8, 2.4 Hz), 6.09 (1H, dd, J = 2.8, 1.7 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.3, 8.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.87-7.91 (1H, m), 9.38 (1H, s).	423	0.98	B

[表 1-24]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-125		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.04 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.99 (3H, s), 4.73 (2H, d, $J = 48.0$ Hz), 5.72 (1H, m), 7.01 (1H, dd, $J = 11.2, 8.8$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.58 (1H, m), 7.77 (1H, m), 8.58 (1H, m), 9.52 (1H, s).	419	1.38	B
I-126		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.96 (3H, s), 4.25 (1H, m), 4.73 (2H, d, $J = 47.6$ Hz), 5.72 (1H, m), 7.01 (1H, dd, $J = 11.2, 8.8$ Hz), 7.32 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.83 (1H, m), 8.58 (1H, m), 9.53 (1H, s).	447	1.56	B
I-127		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67 (3H, s), 4.30 (2H, brs), 4.74 (2H, d, $J = 36$ Hz), 5.72 (1H, t, $J = 3$ Hz), 7.23-7.27 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.54 (1H, m), 8.33-8.38 (1H, m), 8.91 (1H, s), 9.95 (1H, s).	418	0.92	B
I-128		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (3H, s), 3.70 (1H, s), 4.82 (2H, d, $J = 36$ Hz), 5.73 (1H, t, $J = 3$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 3, 9$ Hz), 7.54-7.56 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.02-8.46 (1H, m), 8.46 (1H, d, $J = 3$ Hz), 9.81 (1H, s).	417	1.21	B
I-129		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.74 (2H, d, $J = 36$ Hz), 5.75 (1H, m), 7.06 (1H, dd, $J = 3, 9$ Hz), 7.76-7.78 (1H, m), 7.83-7.86 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.62 (1H, s), 9.92 (1H, s).	414	1.08	B
I-130		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66 (3H, s), 2.81 (3H, s), 4.74 (2H, d, $J = 47.7$ Hz), 5.74 (1H, dd, $J = 4.9, 2.4$ Hz), 6.62 (1H, t, $J = 72.2$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 11.3, 8.8$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 7.0, 2.8$ Hz), 7.90 (1H, ddd, $J = 8.7, 4.2, 2.8$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.01 (1H, s).	439	1.24	B

[表 1-25]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-131		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.69 (2H, br s), 1.86 (3H, s), 2.84 (3H, s), 4.34 (1H, dd, J = 47.8, 8.7 Hz), 4.62 (1H, ddd, J = 47.8, 8.7, 1.4 Hz), 5.25 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.97 (1H, ddd, J = 8.8, 4.3, 2.8 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.03 (1H, s).	398	1.07	B
I-132		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.68 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 36 Hz), 5.76 (1H, m), 6.07 (2H, d, J = 36 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 6, 6 Hz), 7.65-7.66 (1H, m), 7.79-7.81 (1H, m), 8.43 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.96 (1H, s).	416	1.19	B
I-133		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.95 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.93 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, s), 7.78-7.82 (2H, m), 9.58 (1H, s).	421	1.21	B
I-134		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.80 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 36 Hz), 5.96 (1H, t, J = 3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 3 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 3, 6 Hz), 8.51 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.73 (1H, s).	468	1.22	B
I-135		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.46 (3H, s), 4.83 (2H, d, J = 48 Hz), 5.63 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.87 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.63 (2H, m), 9.06 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.86 (1H, s).	434	1.09	B
I-136		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.64 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.12 (2H, d, J = 48.4 Hz), 7.24 (1H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.64 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.45 (1H, s), 8.85 (1H, s), 10.01 (1H, s).	398	1.14	B

[表 1-26]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-142		¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.66 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 36 Hz), 5.75 (1H, t, J = 3 Hz), 6.40 (2H, brs), 7.03 (1H, dd, J = 3, 6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 3 Hz), 7.69-7.74 (2H, m), 8.05 (1H, d, J = 3 Hz), 9.91 (1H, s).	399	1.07	B
I-143		¹ H-NMR 1.67 (3H, s), 2.85 (3H, s), 5.96 (1H, s), 5.96 (1H, t, J = 56 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 12, 8.0 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 4.0, 4.0 Hz), 7.89 (1H, m), 7.94 (1H, s), 8.70 (1H, s), 10.01 (1H, s).	416	1.14	B
I-144		¹ H-NMR 1.67 (3H, s), 5.95 (1H, s), 5.95 (1H, t, J = 56 Hz), 6.02 (2H, d, J = 52 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 12, 8.0 Hz), 7.55 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz), 7.78 (1H, m), 9.52 (1H, s).	441	1.29	B
I-145					
I-146		¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.63 (3H, s), 4.76 (1H, d, J = 48 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.03 (1H, d, J = 52 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.62 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.0 Hz).	405	1.14	B
I-147		¹ H-NMR (CDCl ₃): 4.75 (2H, d, J = 48.0 Hz), 5.94 (1H, m), 6.02 (2H, d, J = 51.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, s), 7.75-7.80 (2H, m), 9.56 (1H, s).	439	1.22	B

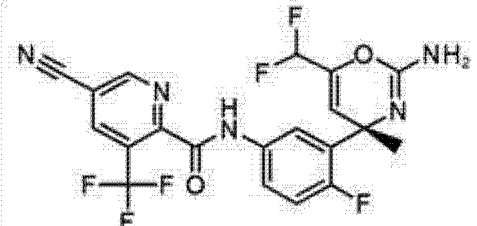
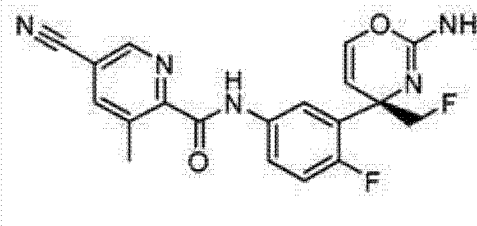
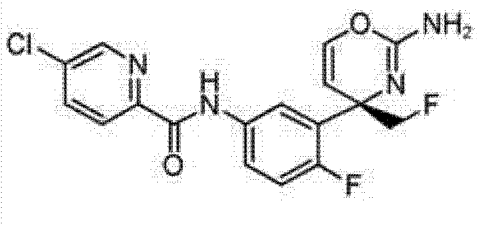
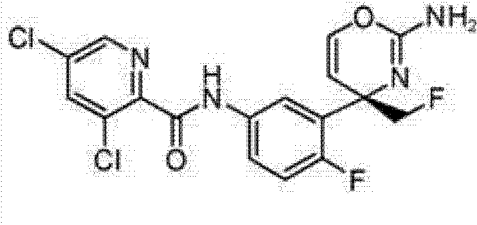
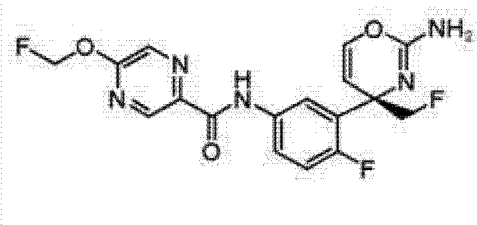
[表 1-27]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-148		¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.78 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 33 Hz), 6.01 (1H, t, J = 3 Hz), 6.08 (2H, d, J = 39 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 3 Hz), 8.43 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.95 (1H, s).	432	1.19	B
I-149		¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.67 (3H, s), 4.77 (1H, d, J = 48 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.51 (1H, t, J = 56 Hz), 7.23 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.66 (2H, m), 8.14 (1H, s), 9.80 (1H, s).	407	1.17	B
I-150		¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.77 (3H, s), 4.8 (1H, d, J = 48 Hz), 5.98 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.51 (1H, t, J = 56 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.0, 4.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.11 (1H, s), 9.79 (1H, s).	441	1.21	B
I-151		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 1.86 (3H, s), 4.34 (1H, dd, J = 47.8, 8.7 Hz), 4.48 (2H, brs), 4.61 (1H, dd, J = 47.8, 8.7 Hz), 5.24 (1H, s), 6.09 (2H, d, J = 48.4 Hz), 7.07 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.91 (1H, m), 8.44 (1H, s), 8.81 (1H, m), 9.99 (1H, s).	416	1.2	B
I-152		¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.85 (3H, s), 4.32 (1H, dd, J = 48.0, 9.0 Hz), 4.63 (1H, ddd, J = 47.6, 9.0, 1.6 Hz), 5.24 (1H, m), 6.03 (2H, dq, J = 45.6, 2.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.58 (1H, s), 7.65 (1H, m), 7.87 (1H, m), 9.55 (1H, s).	423	1.18	B
I-153		¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.86 (3H, s), 4.34 (1H, dd, J = 48, 8.0 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 44, 4.0 Hz), 5.24 (1H, s), 6.51 (1H, t, J = 56 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.2, 8.0 Hz), 7.70 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.12 (1H, s), 9.78 (1H, s).	425	1.17	B

[表 1-28]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-154		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 9.90 (1.0H, s), 8.89 (1.0H, t, J = 0.9 Hz), 8.42 (1.0H, d, J = 8.1 Hz), 8.20 (1.0H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz), 7.98 (1.0H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.90 (1.0H, d, J = 2.5 Hz), 7.39 (1.0H, d, J = 8.6 Hz), 5.55 (1.0H, d, J = 1.0 Hz), 4.70 (2.0H, ddd, J = 170.0, 47.4, 8.7 Hz), 4.33 (2.0H, brs), 1.87 (3.0H, s).	400	1.14	B
I-155		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 2.94 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 48.0 Hz), 5.73 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.56 (1H, m), 7.90 (1H, m), 7.99 (1H, s), 9.78 (1H, s).	404	1.21	B
I-156		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 4.32 (2H, brs), 4.32 (1H, ddd, J = 47.6, 8.5, 1.1 Hz), 4.66 (1H, ddd, J = 47.6, 8.5, 1.5 Hz), 5.56 (1H, dd, J = 6.3, 2.9 Hz), 6.56 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 6.7, 2.8 Hz), 8.01 (1H, ddd, J = 8.9, 4.1, 2.8 Hz), 8.21 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 8.42 (1H, dd, J = 8.2, 0.9 Hz), 8.89 (1H, dd, J = 2.0, 0.9 Hz), 9.89 (1H, s).	370	0.94	B
I-157		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 1.86 (3H, d, J = 0.9 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 47.7, 8.5 Hz), 4.35 (2H, brs), 4.63 (1H, ddd, J = 47.7, 8.5, 1.6 Hz), 5.24 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 6.8, 2.9 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 8.00 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.85 (1H, s).	393	1.19	B
I-158		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 1.57 (3H, s), 2.65 (2H, d, J = 6, 12 Hz), 4.25 (2H, brs), 5.48 (1H, d, J = 3 Hz), 5.93 (1H, tt, J = 3, 42 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 6, 12 Hz), 7.68-7.71 (1H, m), 7.86-7.90 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 3, 6 Hz), 8.41 (1H, d, J = 6 Hz), 8.87 (1H, d, J = 3 Hz), 9.84 (1H, s).	416	1.08	B

[表 1-29]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-159		¹ H-NMR 1.67 (3H, s), 5.96 (1H, s), 5.96 (1H, t, J = 56 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 12, 8.0 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 4.0, 4.0 Hz), 7.95 (1H, m), 8.50 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.64 (1H, s).	470	1.19	B
I-160		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 2.86 (3H, s), 4.27 (2H, brs), 4.31 (1H, dd, J = 47.7, 8.5 Hz), 4.66 (1H, ddd, J = 47.7, 8.5, 1.3 Hz), 5.55 (1H, dd, J = 6.3, 3.0 Hz), 6.55 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.1, 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 6.5, 2.8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.00 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8 Hz), 8.71 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.05 (1H, s).	384	1.01	B
I-161		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 4.26 (2H, brs), 4.31 (1H, ddd, J = 47.8, 8.7, 1.0 Hz), 4.67 (1H, ddd, J = 47.8, 8.7, 1.6 Hz), 5.55 (1H, dd, J = 6.4, 2.8 Hz), 6.56 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.7, 2.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.01 (1H, ddd, J = 8.9, 4.3, 2.8 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.86 (1H, s).	379	1.08	B
I-162		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 4.29 (2H, brs), 4.31 (1H, dd, J = 47.7, 8.5 Hz), 4.66 (1H, ddd, J = 47.4, 8.5, 1.3 Hz), 5.55 (1H, dd, J = 6.3, 2.8 Hz), 6.55 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 6.5, 2.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.77 (1H, s).	413	1.18	B
I-163		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 4.30 (2H, brs), 4.32 (1H, dd, J = 47.7, 8.5 Hz), 4.66 (1H, ddd, J = 47.7, 8.5, 1.5 Hz), 5.55 (1H, dd, J = 6.3, 2.8 Hz), 6.09 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.55 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.5, 2.8 Hz), 7.98 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.8 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.08 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.52 (1H, s).	394	1.03	B

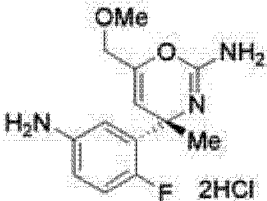
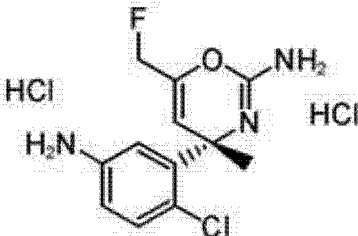
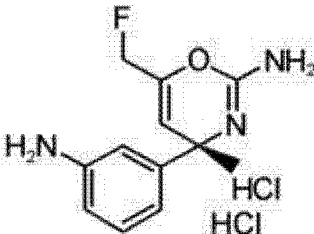
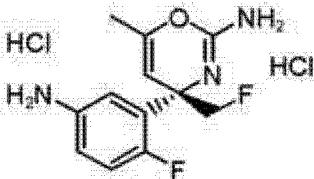
[表 1-30]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-164		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.08 (1.0H, s), 8.69 (1.0H, d, J = 1.3 Hz), 7.98 (1.0H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.94 (1.0H, d, J = 1.3 Hz), 7.82 (1.0H, d, J = 2.6 Hz), 7.36 (1.0H, d, J = 8.7 Hz), 5.56 (1.0H, d, J = 1.0 Hz), 4.70 (2.0H, ddd, J = 167.3, 47.5, 8.7 Hz), 4.41 (2.0H, br s), 2.85 (3.0H, s), 1.87 (3.0H, s).	414	1.22	B
I-165		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.89 (1.0H, s), 8.56 (1.0H, d, J = 2.1 Hz), 8.24 (1.0H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (1.0H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.90-7.87 (2.0H, m), 7.37 (1.0H, d, J = 8.6 Hz), 5.55 (1.0H, d, J = 0.9 Hz), 4.70 (2.0H, ddd, J = 182.2, 47.5, 8.7 Hz), 4.33 (1.6H, br s), 1.87 (3.0H, s).	409	1.33	B
I-166		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.55 (1.0H, s), 9.07 (1.0H, d, J = 1.1 Hz), 8.28 (1.0H, d, J = 1.1 Hz), 7.97 (1.0H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.87 (1.0H, d, J = 2.6 Hz), 7.37 (1.0H, d, J = 8.6 Hz), 6.15 (2.0H, ddd, J = 51.1, 4.9, 1.9 Hz), 5.55 (1.0H, d, J = 0.9 Hz), 4.70 (2.0H, ddd, J = 175.5, 47.5, 8.7 Hz), 4.37 (2.0H, br s), 1.86 (3.0H, s).	424	1.17	B
I-167		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 4.28 (2H, br s), 4.31 (1H, ddd, J = 47.7, 8.6, 1.0 Hz), 4.66 (1H, ddd, J = 47.7, 8.6, 1.5 Hz), 5.55 (1H, dd, J = 6.3, 2.8 Hz), 5.96 (1H, m), 6.09 (1H, m), 6.55 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.69 (1H, dd, J = 6.7, 2.9 Hz), 7.88 (1H, ddd, J = 8.8, 4.3, 2.9 Hz), 9.56 (1H, s).	409	1.13	B
I-168		¹ H-NMR δ: 0.78 (2H, m), 1.23 (2H, m), 1.67 (3H, s), 3.48 (1H, m), 5.96 (1H, m), 5.96 (1H, t, J = 56 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 12, 8.0 Hz), 7.59 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz), 7.91 (1H, m), 8.62 (1H, s), 9.97 (1H, s).	442	1.31	B

[表 1-31]

化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-169		¹ H-NMR 1.67 (3H, s), 5.95 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.96 (1H, t, J = 56 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 12, 8.0 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz), 7.92 (1H, m), 8.45 (1H, s), 9.74 (1H, s).	445	1.26	B
I-170		¹ H-NMR 1.67 (3H, s), 5.95 (1H, m), 5.96 (1H, t, J = 56 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.55 (1H, d, J = 4.0 Hz), 9.83 (1H, s).	411	1.3	B
II-1		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.85 (3H, s), 2.01 (3H, d, J = 1.1 Hz), 2.36 (6H, s), 5.44 (1H, t, J = 1.0 Hz), 7.22 (4H, d, J = 8.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 11.4, 8.7 Hz), 7.46 (1H, ddd, J = 8.7, 4.2, 2.7 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.67 (4H, d, J = 8.2 Hz).	236	0.45	A
II-2		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.79 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 5.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 6.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 8.60 (br, 1H), 9.30 (br, 1H), 10.4 (br, 1H).			
II-3		¹ H-NMR (MeOD) δ: 1.99 (3H, s), 5.02 (2H, d, J = 47.1 Hz), 6.04 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.49-7.53 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J = 7.1, 2.5 Hz).	254	0.4	A

[表 1-32]

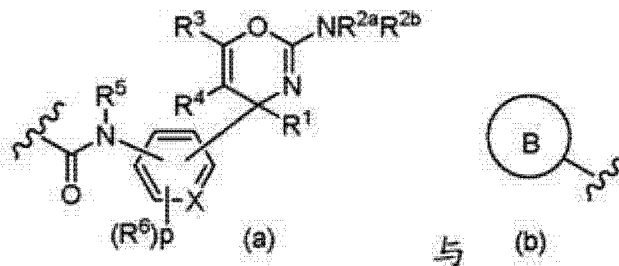
化合物 编号	结构式	NMR (溶剂: 位移值上升顺序)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
II-4		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ : 1.94 (3H, s), 3.38 (3H, s), 4.08 (2H, s), 5.79 (1H, s), 7.39 (1H, dd, J = 11.7, 8.6 Hz), 7.45-7.49 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J = 6.6, 2.5 Hz).	266	0.52	A
II-5		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.85 (3H, s), 5.03 (2H, d, J = 47.2 Hz), 5.94 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.17 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.67 (1H, br s), 9.42 (1H, br s), 10.74 (1H, s).	270	0.7	B
II-6		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.79 (3H, s), 5.05 (2H, d, J = 47.2 Hz), 6.15 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.20 (1H, m), 7.29-7.31 (2H, m), 7.46 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.88 (1H, br), 9.60 (1H, br), 11.2 (1H, br).	236	0.47	B
II-7		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.00 (3H, s), 4.87 (2H, d, J = 46.6 Hz), 5.55 (1H, s), 7.28-7.40 (3H, m), 8.84 (1H, br s), 9.66 (1H, br s).	254	0.4	B

[化 34]

表中,  指 ,  指  NH_2 。

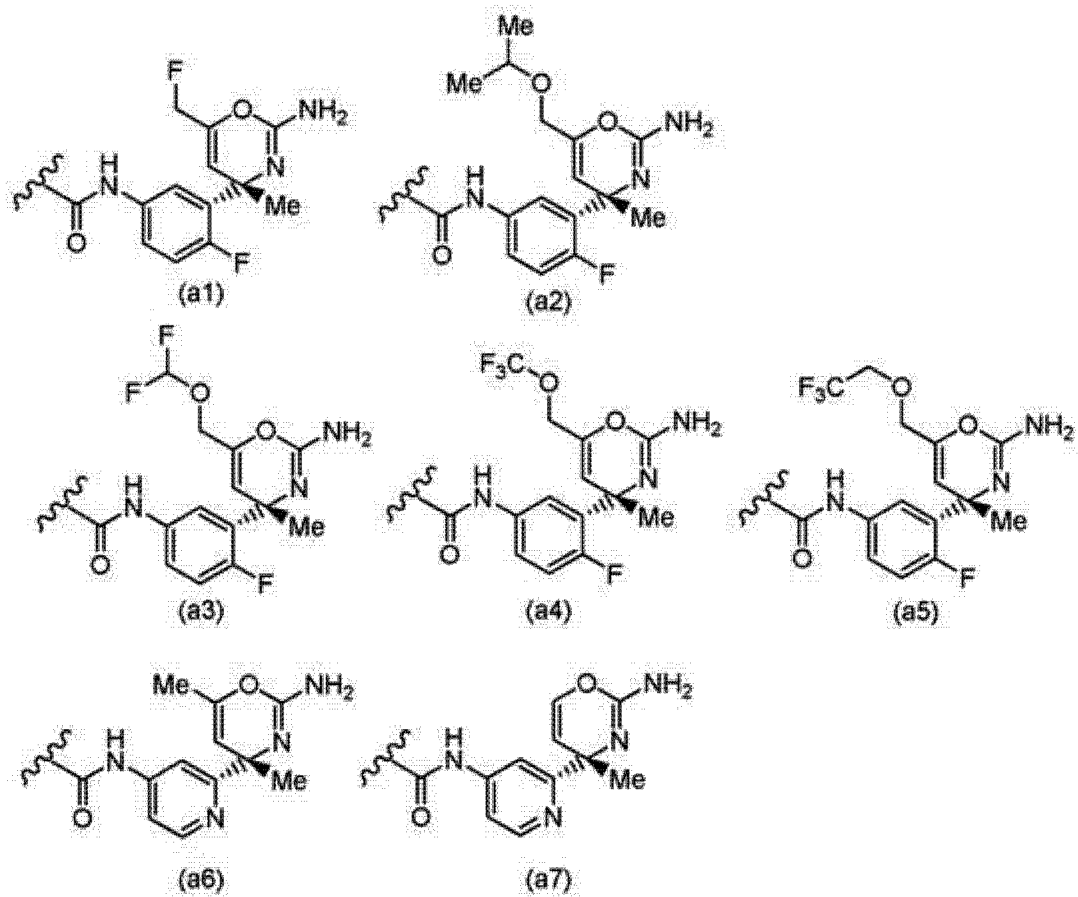
[0326] 以下化合物亦可相同合成。

[0327] [化 35]

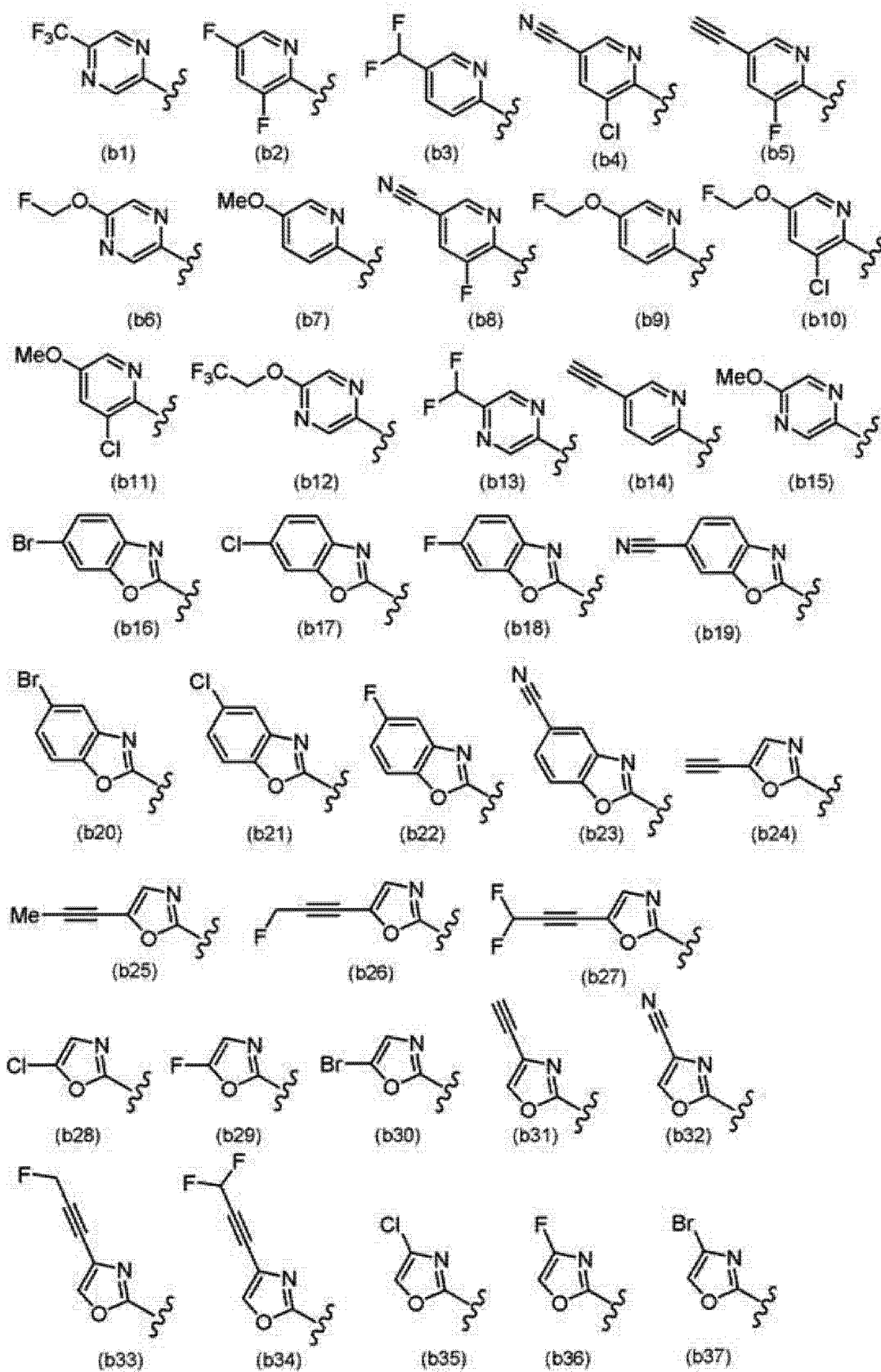


的组合 (a, b) 为以下任一种的化合物。其中, a1~a7 和 b1~b105 为以下基团。

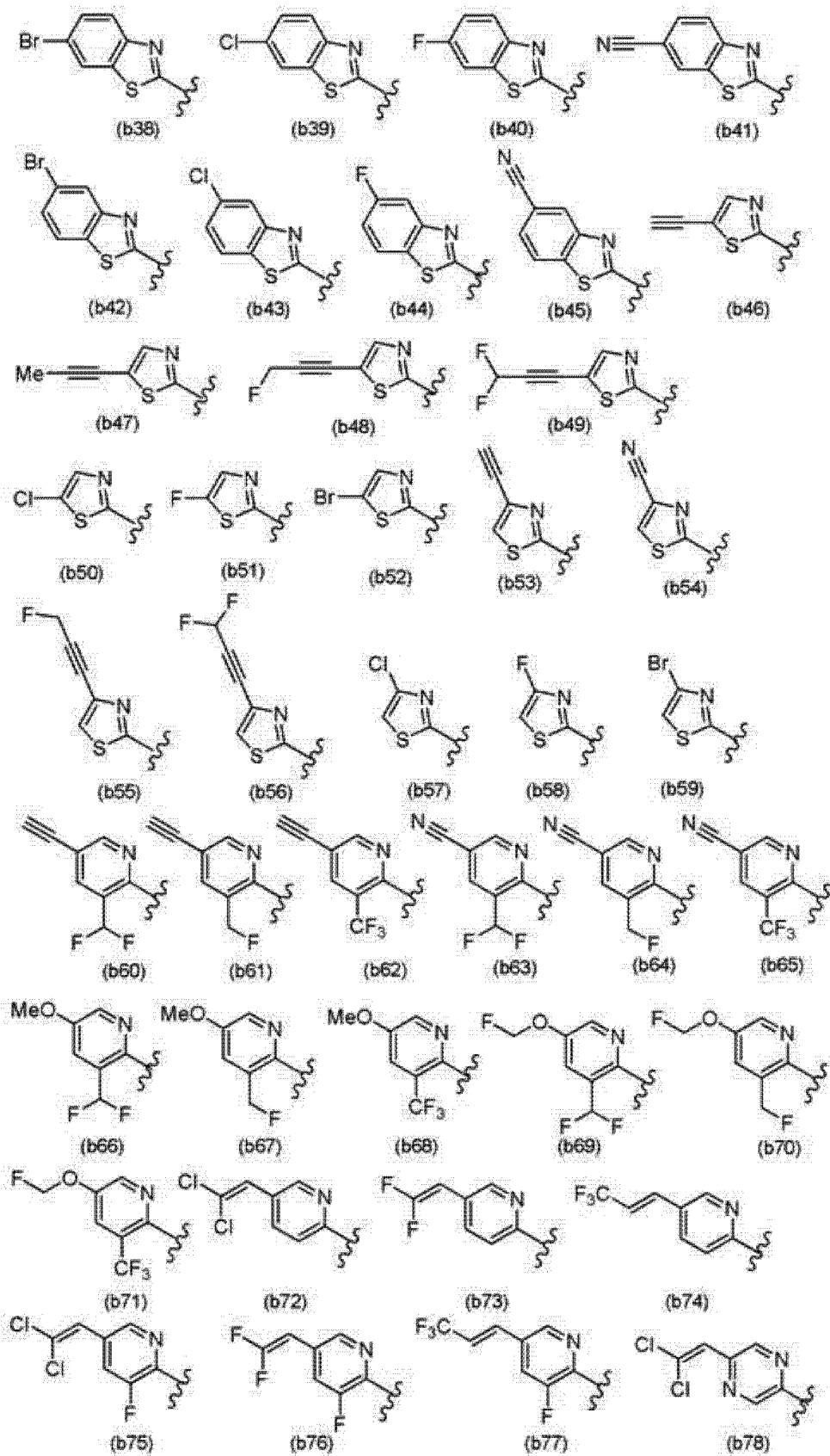
[0328] [化 36]



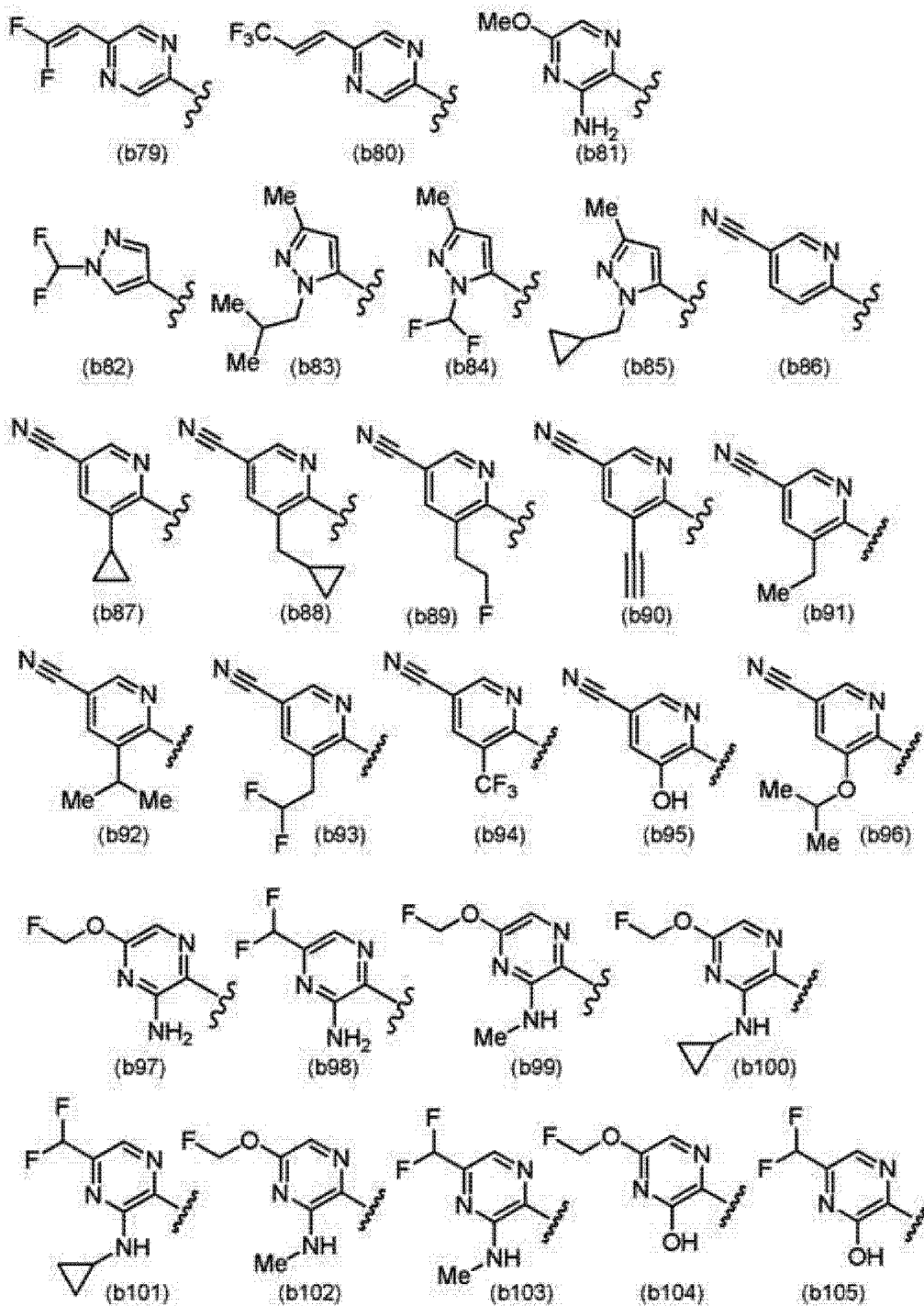
[化 37]



[化 38]



[化 39]



(a, b)=(a1, b1), (a1, b2), (a1, b3), (a1, b4), (a1, b5), (a1, b6), (a1, b7), (a1, b8), (a1, b9), (a1, b10), (a1, b11), (a1, b12), (a1, b13), (a1, b14), (a1, b15), (a1, b16), (a1, b17), (a1, b18), (a1, b19), (a1, b20), (a1, b21), (a1, b22), (a1, b23), (a1, b24), (a1, b25), (a1, b26), (a1, b27), (a1, b28), (a1, b29), (a1, b30), (a1, b31), (a1, b32), (a1, b33), (a1, b34), (a1, b35), (a1, b36), (a1, b37), (a1, b38), (a1, b39), (a1, b40), (a1, b41), (a1, b42), (a1, b43), (a1, b44), (a1, b45), (a1, b46), (a1, b47), (a1, b48), (a1, b49), (a1, b50), (a1, b51), (a1, b52), (a1, b53), (a1, b54), (a1, b55), (a1, b56), (a1, b57), (a1, b58), (a1, b59), (a1, b60), (a1, b61), (a1, b62), (a1,

b63), (a1, b64), (a1, b65), (a1, b66), (a1, b67), (a1, b68), (a1, b69), (a1, b70), (a1, b71), (a1, b72), (a1, b73), (a1, b74), (a1, b75), (a1, b76), (a1, b77), (a1, b78), (a1, b79), (a1, b80), (a1, b81), (a1, b82), (a1, b83), (a1, b84), (a1, b85), (a1, b86), (a1, b87), (a1, b88), (a1, b89), (a1, b90), (a1, b91), (a1, b92), (a1, b93), (a1, b94), (a1, b95), (a1, b96), (a1, b97), (a1, b98), (a1, b99), (a1, b100), (a1, b101), (a1, b102), (a1, b103), (a1, b104), (a1, b105), (a2, b1), (a2, b2), (a2, b3), (a2, b4), (a2, b5), (a2, b6), (a2, b7), (a2, b8), (a2, b9), (a2, b10), (a2, b11), (a2, b12), (a2, b13), (a2, b14), (a2, b15), (a2, b16), (a2, b17), (a2, b18), (a2, b19), (a2, b20), (a2, b21), (a2, b22), (a2, b23), (a2, b24), (a2, b25), (a2, b26), (a2, b27), (a2, b28), (a2, b29), (a2, b30), (a2, b31), (a2, b32), (a2, b33), (a2, b34), (a2, b35), (a2, b36), (a2, b37), (a2, b38), (a2, b39), (a2, b40), (a2, b41), (a2, b42), (a2, b43), (a2, b44), (a2, b45), (a2, b46), (a2, b47), (a2, b48), (a2, b49), (a2, b50), (a2, b51), (a2, b52), (a2, b53), (a2, b54), (a2, b55), (a2, b56), (a2, b57), (a2, b58), (a2, b59), (a2, b60), (a2, b61), (a2, b62), (a2, b63), (a2, b64), (a2, b65), (a2, b66), (a2, b67), (a2, b68), (a2, b69), (a2, b70), (a2, b71), (a2, b72), (a2, b73), (a2, b74), (a2, b75), (a2, b76), (a2, b77), (a2, b78), (a2, b79), (a2, b80), (a2, b81), (a2, b82), (a2, b83), (a2, b84), (a2, b85), (a2, b86), (a2, b87), (a2, b88), (a2, b89), (a2, b90), (a2, b91), (a2, b92), (a2, b93), (a2, b94), (a2, b95), (a2, b96), (a2, b97), (a2, b98), (a2, b99), (a2, b100), (a2, b101), (a2, b102), (a2, b103), (a2, b104), (a2, b105), (a3, b1), (a3, b2), (a3, b3), (a3, b4), (a3, b5), (a3, b6), (a3, b7), (a3, b8), (a3, b9), (a3, b10), (a3, b11), (a3, b12), (a3, b13), (a3, b14), (a3, b15), (a3, b16), (a3, b17), (a3, b18), (a3, b19), (a3, b20), (a3, b21), (a3, b22), (a3, b23), (a3, b24), (a3, b25), (a3, b26), (a3, b27), (a3, b28), (a3, b29), (a3, b30), (a3, b31), (a3, b32), (a3, b33), (a3, b34), (a3, b35), (a3, b36), (a3, b37), (a3, b38), (a3, b39), (a3, b40), (a3, b41), (a3, b42), (a3, b43), (a3, b44), (a3, b45), (a3, b46), (a3, b47), (a3, b48), (a3, b49), (a3, b50), (a3, b51), (a3, b52), (a3, b53), (a3, b54), (a3, b55), (a3, b56), (a3, b57), (a3, b58), (a3, b59), (a3, b60), (a3, b61), (a3, b62), (a3, b63), (a3, b64), (a3, b65), (a3, b66), (a3, b67), (a3, b68), (a3, b69), (a3, b70), (a3, b71), (a3, b72), (a3, b73), (a3, b74), (a3, b75), (a3, b76), (a3, b77), (a3, b78), (a3, b79), (a3, b80), (a3, b81), (a3, b82), (a3, b83), (a3, b84), (a3, b85), (a3, b86), (a3, b87), (a3, b88), (a3, b89), (a3, b90), (a3, b91), (a3, b92), (a3, b93), (a3, b94), (a3, b95), (a3, b96), (a3, b97), (a3, b98), (a3, b99), (a3, b100), (a3, b101), (a3, b102), (a3, b103), (a3, b104), (a3, b105), (a4, b1), (a4, b2), (a4, b3), (a4, b4), (a4, b5), (a4, b6), (a4, b7), (a4, b8), (a4, b9), (a4, b10), (a4, b11), (a4, b12), (a4, b13), (a4, b14), (a4, b15), (a4, b16), (a4, b17), (a4, b18), (a4, b19), (a4, b20), (a4,

b21), (a4, b22), (a4, b23), (a4, b24), (a4, b25), (a4, b26), (a4, b27), (a4, b28), (a4, b29), (a4, b30), (a4, b31), (a4, b32), (a4, b33), (a4, b34), (a4, b35), (a4, b36), (a4, b37), (a4, b38), (a4, b39), (a4, b40), (a4, b41), (a4, b42), (a4, b43), (a4, b44), (a4, b45), (a4, b46), (a4, b47), (a4, b48), (a4, b49), (a4, b50), (a4, b51), (a4, b52), (a4, b53), (a4, b54), (a4, b55), (a4, b56), (a4, b57), (a4, b58), (a4, b59), (a4, b60), (a4, b61), (a4, b62), (a4, b63), (a4, b64), (a4, b65), (a4, b66), (a4, b67), (a4, b68), (a4, b69), (a4, b70), (a4, b71), (a4, b72), (a4, b73), (a4, b74), (a4, b75), (a4, b76), (a4, b77), (a4, b78), (a4, b79), (a4, b80), (a4, b81), (a4, b82), (a4, b83), (a4, b84), (a4, b85), (a4, b86), (a4, b87), (a4, b88), (a4, b89), (a4, b90), (a4, b91), (a4, b92), (a4, b93), (a4, b94), (a4, b95), (a4, b96), (a4, b97), (a4, b98), (a4, b99), (a4, b100), (a4, b101), (a4, b102), (a4, b103), (a4, b104), (a4, b105), (a5, b1), (a5, b2), (a5, b3), (a5, b4), (a5, b5), (a5, b6), (a5, b7), (a5, b8), (a5, b9), (a5, b10), (a5, b11), (a5, b12), (a5, b13), (a5, b14), (a5, b15), (a5, b16), (a5, b17), (a5, b18), (a5, b19), (a5, b20), (a5, b21), (a5, b22), (a5, b23), (a5, b24), (a5, b25), (a5, b26), (a5, b27), (a5, b28), (a5, b29), (a5, b30), (a5, b31), (a5, b32), (a5, b33), (a5, b34), (a5, b35), (a5, b36), (a5, b37), (a5, b38), (a5, b39), (a5, b40), (a5, b41), (a5, b42), (a5, b43), (a5, b44), (a5, b45), (a5, b46), (a5, b47), (a5, b48), (a5, b49), (a5, b50), (a5, b51), (a5, b52), (a5, b53), (a5, b54), (a5, b55), (a5, b56), (a5, b57), (a5, b58), (a5, b59), (a5, b60), (a5, b61), (a5, b62), (a5, b63), (a5, b64), (a5, b65), (a5, b66), (a5, b67), (a5, b68), (a5, b69), (a5, b70), (a5, b71), (a5, b72), (a5, b73), (a5, b74), (a5, b75), (a5, b76), (a5, b77), (a5, b78), (a5, b79), (a5, b80), (a5, b81), (a5, b82), (a5, b83), (a5, b84), (a5, b85), (a5, b86), (a5, b87), (a5, b88), (a5, b89), (a5, b90), (a5, b91), (a5, b92), (a5, b93), (a5, b94), (a5, b95), (a5, b96), (a5, b97), (a5, b98), (a5, b99), (a5, b100), (a5, b101), (a5, b102), (a5, b103), (a5, b104), (a5, b105), (a6, b1), (a6, b2), (a6, b3), (a6, b4), (a6, b5), (a6, b6), (a6, b7), (a6, b8), (a6, b9), (a6, b10), (a6, b11), (a6, b12), (a6, b13), (a6, b14), (a6, b15), (a6, b16), (a6, b17), (a6, b18), (a6, b19), (a6, b20), (a6, b21), (a6, b22), (a6, b23), (a6, b24), (a6, b25), (a6, b26), (a6, b27), (a6, b28), (a6, b29), (a6, b30), (a6, b31), (a6, b32), (a6, b33), (a6, b34), (a6, b35), (a6, b36), (a6, b37), (a6, b38), (a6, b39), (a6, b40), (a6, b41), (a6, b42), (a6, b43), (a6, b44), (a6, b45), (a6, b46), (a6, b47), (a6, b48), (a6, b49), (a6, b50), (a6, b51), (a6, b52), (a6, b53), (a6, b54), (a6, b55), (a6, b56), (a6, b57), (a6, b58), (a6, b59), (a6, b60), (a6, b61), (a6, b62), (a6, b63), (a6, b64), (a6, b65), (a6, b66), (a6, b67), (a6, b68), (a6, b69), (a6, b70), (a6, b71), (a6, b72), (a6, b73), (a6, b74), (a6, b75), (a6, b76), (a6, b77), (a6, b78), (a6, b79), (a6, b80), (a6, b81), (a6, b82), (a6, b83), (a6,

b84), (a6, b85), (a6, b86), (a6, b87), (a6, b88), (a6, b89), (a6, b90), (a6, b91), (a6, b92), (a6, b93), (a6, b94), (a6, b95), (a6, b96), (a6, b97), (a6, b98), (a6, b99), (a6, b100), (a6, b101), (a6, b102), (a6, b103), (a6, b104), (a6, b105), (a7, b1), (a7, b2), (a7, b3), (a7, b4), (a7, b5), (a7, b6), (a7, b7), (a7, b8), (a7, b9), (a7, b10), (a7, b11), (a7, b12), (a7, b13), (a7, b14), (a7, b15), (a7, b16), (a7, b17), (a7, b18), (a7, b19), (a7, b20), (a7, b21), (a7, b22), (a7, b23), (a7, b24), (a7, b25), (a7, b26), (a7, b27), (a7, b28), (a7, b29), (a7, b30), (a7, b31), (a7, b32), (a7, b33), (a7, b34), (a7, b35), (a7, b36), (a7, b37), (a7, b38), (a7, b39), (a7, b40), (a7, b41), (a7, b42), (a7, b43), (a7, b44), (a7, b45), (a7, b46), (a7, b47), (a7, b48), (a7, b49), (a7, b50), (a7, b51), (a7, b52), (a7, b53), (a7, b54), (a7, b55), (a7, b56), (a7, b57), (a7, b58), (a7, b59), (a7, b60), (a7, b61), (a7, b62), (a7, b63), (a7, b64), (a7, b65), (a7, b66), (a7, b67), (a7, b68), (a7, b69), (a7, b70), (a7, b71), (a7, b72), (a7, b73), (a7, b74), (a7, b75), (a7, b76), (a7, b77), (a7, b78), (a7, b79), (a7, b80), (a7, b81), (a7, b82), (a7, b83), (a7, b84), (a7, b85), (a7, b86), (a7, b87), (a7, b88), (a7, b89), (a7, b90), (a7, b91), (a7, b92), (a7, b93), (a7, b94), (a7, b95), (a7, b96), (a7, b97), (a7, b98), (a7, b99), (a7, b100), (a7, b101), (a7, b102), (a7, b103), (a7, b104), (a7, b105)。

[0329] 以下记载本发明化合物的生物试验例。

[0330] (试验例 1 :BACE1 抑制作用的测定)

向 96 孔半区板 (黑色板 :Costar 公司制) 的各孔中加入 $48.5 \mu\text{l}$ 的底物肽 (生物素-XSEVNLDAEFRHDSGC-Eu :X= ϵ -氨基正己酸, Eu= 钬穴状化合物) 溶液, 在分别添加 $0.5 \mu\text{l}$ 的本发明化合物 (DMSO :二甲亚砜溶液) 和 $1 \mu\text{l}$ 的重组人 BACE1 (R&D systems 公司制) 后于 30°C 反应 3.5 小时。底物肽通过使穴状化合物 TBPCOOH mono SMP (CIS bio international 公司制) 与生物素-XSEVNLDAEFRHDSGC (Peptide Institute, Inc. 制) 反应来合成。底物肽的终浓度为 18nmol/L , 重组人 BACE1 的终浓度为 7.4nmol/L , 将乙酸钠缓冲液 (50mmol/L 乙酸钠 pH5.0, 0.008% Triton X-100) 用作反应缓冲液。在反应结束后, 向各孔中各添加 $50 \mu\text{l}$ 的溶于磷酸缓冲液 (150mmol/L K_2HPO_4 - KH_2PO_4 pH7.0, 0.008% Triton X-100, 0.8mol/L KF) 的 $8.0 \mu\text{g/ml}$ 抗生物素蛋白链霉素-XL665 (CIS bio international 公司制), 于 30°C 静置 45 分钟。然后, 使用 Wallac 1420 多标记计数器 (Perkin Elmer life sciences 公司制) 测定荧光强度 (激发波长为 320nm , 测定波长为 620nm 和 665nm)。酶活性根据各测定波长的计数率 ($10000 \times$ 计数 $665 /$ 计数 620) 求得, 算出抑制酶活性 50% 的用量 (IC_{50})。

[0331] 化合物 I-2 : IC_{50} 值为 $0.0053 \mu\text{mol/L}$

化合物 I-4 : IC_{50} 值为 $0.0106 \mu\text{mol/L}$

化合物 I-8 : IC_{50} 值为 $0.0103 \mu\text{mol/L}$

化合物 I-11 : IC_{50} 值为 $0.064 \mu\text{mol/L}$

化合物 I-1, 3, 5, 9~10, 12~19, 21~24, 27~43, 45, 46, 48~52, 54~68, 70~80, 83~101, 103,

106~109、113、116、128、130~136、142、143、144 和 146~170 的 IC_{50} 值亦为 $1 \mu\text{mol/L}$ 以下。

[0332] (试验例 2:细胞中的 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 产生抑制作用的测定)

将过度表达人野生型 β APP 的成神经细胞瘤 SH-SY5Y 细胞 (SH/APPwt) 调整为 8×10^5 个细胞/mL,接种于 96 孔培养板 (Falcon 公司制) 中,每 1 孔各接种 $150 \mu\text{L}$,于 37°C 在 5% 二氧化碳培养箱内培养 2 小时。然后,向细胞液中添加预先添加·混悬本发明化合物 (DMSO:二甲亚砜溶液) 使达到 $2 \mu\text{L}/50 \mu\text{L}$ 培养基而得的溶液。即,最终 DMSO 浓度为 1%,细胞培养液为 $200 \mu\text{L}$ 。从添加供试化合物起,在培养 24 小时后,回收各 $100 \mu\text{L}$ 的培养上清液,测定其中含有的 $A\beta$ 量。

[0333] $A\beta$ 量的测定方法为,向 384 孔半区板 (黑色板:Costar 公司制) 中加入 $10 \mu\text{L}$ 的均相时间分辨荧光 (HTRF) 测定试剂 (淀粉样蛋白 β 1-40 肽:CIS bio international 公司) 和 $10 \mu\text{L}$ 的培养上清液,混合,遮光,于 4°C 静置一晚。然后,使用荧光酶标仪 (Artemis K-101:古野电气社) 测定荧光强度 (激发波长为 337nm,测定波长为 620nm 和 665nm)。 $A\beta$ 量根据各测定波长的计数率 (10000x 计数 665/ 计数 620) 求得,至少根据不同的 6 种用量算出抑制 $A\beta$ 产生 50% 的用量 (IC_{50})。

[0334] 以下化合物的 IC_{50} 值为 $1 \mu\text{mol/L}$ 以下。

[0335] I-6、7、26、44、81、82、125 和 129。

[0336] (试验例 3:大鼠脑内 β 淀粉样蛋白减少作用)

将本发明化合物混悬于 0.5% 甲基纤维素中,制备成终浓度 2mg/mL,对雄性 Cr1:SD 大鼠 (7~9 周龄) 口服给予使达到 10mg/kg。基质对照组只给予 0.5% 甲基纤维素,以各组 3~8 只实施给药试验。在给药 3 小时后摘出脑,分离大脑半球,在测定重量后,迅速在液氮中冷冻,于 -80°C 保存至提取日。在冰冷却下将冷冻的大脑半球转移至特氟隆 (注册商标) 制匀化器中,加入重量的 4 倍体积的提取缓冲液 (含有 1% CHAPS ({3-[(3-氯酰胺丙基)二甲氨基]-1-丙磺酸盐})), 20mmol/L Tris-HCl (pH8.0)、150mmol/L NaCl、Complete (Roche 公司制) 蛋白酶抑制剂),反复上下运动,匀化 2 分钟进行增溶。将混悬液转移至离心管中,在冰上放置 3 小时以上,然后于 $100,000 \times g$ 、 4°C 离心 20 分钟。在离心后,将上清液转移至 β 淀粉样蛋白 40 测定用 ELISA 板 (和光纯药工业制:产品编号 294-62501) 中。ELISA 测定依据附带的说明书进行。减少作用作为相对于各试验基质对照组的脑内 β 淀粉样蛋白 40 的比例算出。

[0337] (试验例 4:CYP3A4 荧光 MBI 试验)

CYP3A4 荧光 MBI 试验为通过代谢反应调查本发明化合物的 CYP3A4 抑制作用增强的试验。通过 CYP3A4 酶 (大肠杆菌表达酶) 将 7- 苄氧基三氟甲基香豆素 (7-BFC) 脱苄基,生成发出荧光的代谢物 7- 羟基三氟甲基香豆素 (7-HFC)。以 7-HFC 生成反应为指标评价 CYP3A4 抑制作用。

[0338] 反应条件如下所示:底物, $5.6 \mu\text{mol/L}$ 7-BFC;预反应时间,0 或 30 分钟;反应时间,15 分钟;反应温度, 25°C (室温);CYP3A4 含量 (大肠杆菌表达酶),预反应时 62.5pmol/mL 、反应时 6.25pmol/mL (稀释 10 倍时);本发明化合物浓度,0.625、1.25、2.5、5、10、 $20 \mu\text{mol/L}$ (6 个点)。

[0339] 在 96 孔板中,作为预反应液,以上述预反应的组成向 K-Pi 缓冲液 (pH7.4) 中加入酶、本发明化合物溶液,将其一部分转移至另外的 96 孔板中,以用底物和 K-Pi 缓冲液进

行 1/10 稀释,添加作为辅酶的 NADPH,开始作为指标的反应(无预反应),在反应规定的时间后,通过加入乙腈/0.5mol/L Tris(三羟基氨基甲烷)=4/1(V/V)停止反应。另外,亦向剩余的预反应液中添加 NADPH,开始预反应(有预反应),在预反应规定时间后,将一部分转移至另外的板中,以用底物和 K-Pi 缓冲液进行 1/10 稀释,开始作为指标的反应。在反应规定的时间后,通过加入乙腈/0.5mol/L Tris(三羟基氨基甲烷)=4/1(V/V)停止反应。将各种进行了指标反应的板用荧光酶标仪测定作为代谢物的 7-HFC 的荧光值($E_x=420\text{nm}$, $E_m=535\text{nm}$)。

[0340] 以只向反应体系中添加作为溶解本发明化合物的溶剂的 DMSO 的试验为对照(100%),算出添加本发明化合物溶液的各种浓度下的残留活性(%),利用浓度和抑制率,通过利用逻辑斯谛模型的反向推算出 IC_{50} 。当 IC_{50} 值之差为 $5\mu\text{M}$ 以上时计为(+), $3\mu\text{M}$ 以下时计为(-)。

[0341] 化合物 I-1 :(-)。

[0342] (试验例 5 :CYP 抑制试验)

使用市售的混合人肝微粒体,作为人主要的 5 种 CYP 分子(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4)的典型底物代谢反应,以 7-乙氧基试卤灵的 O-脱乙基化(CYP1A2)、甲苯磺丁脲的甲基-羟基化(CYP2C9)、美芬妥英的 4'-羟基化(CYP2C19)、右美沙芬的 O-脱甲基化(CYP2D6)、特非那定的羟基化(CYP3A4)为指标,评价各种代谢物生成量因本发明化合物而受到抑制的程度。

[0343] 反应条件如下所示:底物, $0.5\mu\text{mol/L}$ 乙氧基试卤灵(CYP1A2)、 $100\mu\text{mol/L}$ 甲苯磺丁脲(CYP2C9)、 $50\mu\text{mol/L}$ S-美芬妥英(CYP2C19)、 $5\mu\text{mol/L}$ 右美沙芬(CYP2D6)、 $1\mu\text{mol/L}$ 特非那定(CYP3A4);反应时间,15 分钟;反应温度, 37°C ;酶,混合人肝微粒体 0.2mg 蛋白质/mL;本发明化合物浓度, $1, 5, 10, 20\mu\text{mol/L}$ (4 个点)。

[0344] 在 96 孔板中,作为反应溶液,以上述组成向 50mmol/L Hepes 缓冲液中加入 5 种各自的底物、人肝微粒体、本发明化合物,添加作为辅酶的 NADPH,开始作为指标的代谢反应。在于 37°C 反应 15 分钟后,通过添加甲醇/乙腈=1/1(v/v)溶液停止反应。在 3000rpm 、15 分钟的离心操作后,用荧光酶标仪定量离心上清液中的试卤灵(CYP1A2 代谢物),用 LC/MS/MS 定量羟基甲苯磺丁脲(CYP2C9 代谢物)、4'-羟基美芬妥英(CYP2C19 代谢物)、右啡烷(CYP2D6 代谢物)、特非那定醇代谢物(CYP3A4 代谢物)。

[0345] 以只向反应体系中添加作为溶解本发明化合物的溶剂的 DMSO 的试验为对照(100%),算出加入本发明化合物溶液的各种浓度下的残留活性(%),利用浓度和抑制率,通过利用逻辑斯谛模型的反向推算出 IC_{50} 。

[0346] 化合物 I-9 :5 种 $> 20\mu\text{M}$ 。

[0347] (试验例 6 :波动埃姆斯试验)

评价本发明化合物的致突变性。

[0348] 将 $20\mu\text{L}$ 的冷冻保存的鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium* TA98 株、TA100 株)接种于 10mL 的液体营养培养基(2.5% Oxoid 营养肉汤 No. 2)中,于 37°C 振荡预培养 10 小时。对于 TA98 株,将 9mL 的菌液离心($2000\times g$, 10 分钟),除去培养液。将菌混悬于 9mL 的 Micro F 缓冲液(K_2HPO_4 : 3.5g/L , KH_2PO_4 : 1g/L , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$: 1g/L , 枸橼酸三钠二水合物 : 0.25g/L , $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: 0.1g/L)中,添加于 110mL 的暴露培养基(含有生物素 : $8\mu\text{g/L}$)

mL、组氨酸:0.2 μg/mL、葡萄糖:8mg/mL的Micro F缓冲液)中,对于TA100株,将3.16mL的菌液添加于120mL的暴露培养基中,制备试验菌液。本发明化合物DMSO溶液(从50mg/mL的最高用量起以2~3倍的公比系列稀释),作为阴性对照的DMSO,作为阳性对照,在非代谢活化条件下,对于TA98株为50 μg/mL 4-硝基喹啉-1-氧化物DMSO溶液,对于TA100株为0.25 μg/mL 2-(2-呋喃基)-3-(5-硝基-2-呋喃基)丙烯酰胺DMSO溶液,在代谢活化条件下,对于TA98株为40 μg/mL 2-氨基蒽DMSO溶液,对于TA100株为20 μg/mL 2-氨基蒽DMSO溶液,将12 μL的上述各溶液与588 μL的试验菌液(在代谢活化条件下为498 μL的试验菌液与90 μL的S9mix的混合液)混合,于37℃振荡培养90分钟。将460 μL的暴露于本发明化合物的菌液混合于2300 μL的指示剂培养基(含有生物素:8 μg/mL、组氨酸:0.2 μg/mL、葡萄糖:8mg/mL、溴甲酚紫:37.5 μg/mL的Micro F缓冲液)中,在微孔板48孔/用量中各分注50 μL,于37℃静置培养3日。由于含有因氨基酸(组氨酸)合成酶基因的突变而获得增殖能力的菌的孔因pH变化由紫色变为黄色,所以对每1个用量的48个孔中变为黄色的菌增殖孔进行计数,与阴性对照组比较进行评价。致突变性为阴性的表示为(-),阳性的表示为(+)

[0349] (试验例7-1:溶解性试验)

将本发明化合物的10mM DMSO溶液的2倍系列稀释物(12个点)添加(2%)于介质(JP-I、JP-II)中,根据4小时后的浊度,对溶解性进行3级评价(高:>40 μM,中:3~40 μM,低:<3 μM)。

[0350] 化合物I-5:高(JP-II)

(试验例7-2:溶解性试验)

在添加1% DMSO的条件下确定本发明化合物的溶解度。用DMSO制备10mmol/L化合物溶液,将6 μL的本发明化合物溶液添加于594 μL的pH6.8人工肠液(向250mL的0.2mol/L磷酸二氢钾试液中加入118mL的0.2mol/L NaOH试液、水,制成1000mL)中。在于25℃静置16小时后,抽滤混合液。将滤液用甲醇/水=1/1 (V/V)稀释2倍,通过绝对校准曲线法使用HPLC或LC/MS/MS测定滤液中浓度。

[0351] (试验例8:代谢稳定性试验)

使市售的混合人肝微粒体与本发明化合物反应一定时间,通过反应样品与未反应样品的比较算出残留率,评价本发明化合物被肝代谢的程度。

[0352] 在含有0.5mg蛋白质/mL人肝微粒体的0.2mL的缓冲液(50mmol/L Tris-HCl pH7.4,150mmol/L氯化钾,10mmol/L氯化镁)中,在1mmol/L NADPH存在下,于37℃反应0分钟或30分钟(氧化反应)。在反应后,向100 μL的甲醇/乙腈=1/1 (v/v)溶液中添加50 μL的反应液,混合,在3000rpm下离心15分钟。用LC/MS/MS定量此离心上清液中的本发明化合物,以反应0分钟时的化合物量按100%计,计算反应后的本发明化合物的残留量。

[0353] 化合物I-8:99%。

[0354] (试验例9:hERG试验)

以本发明化合物的心电图QT间期延长的风险评估为目的,使用表达人ether-a-go-go相关基因(hERG)通道的HEK293细胞,研究本发明化合物对在心室复极化过程中发挥重要作用的延迟整流K⁺电流(I_{Kr})的作用。

[0355] 使用全自动膜片钳系统(PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.),通过全

细胞膜片钳法,在将细胞保持在 -80mV 的膜电位后,记录在给予2秒钟的 $+40\text{mV}$ 的去极化刺激,进而给予2秒钟的 -50mV 的复极化刺激时诱发的 I_{Kr} 。在产生的电流稳定后,在室温条件下将以目标浓度溶解有本发明化合物的细胞外液($\text{NaCl}:135\text{mmol/L}$, $\text{KCl}:5.4\text{mmol/L}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4:0.3\text{mmol/L}$, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}:1.8\text{mmol/L}$, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}:1\text{mmol/L}$, 葡萄糖: 10mmol/L , HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazine ethanesulfonic acid、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸): 10mmol/L , $\text{pH}=7.4$)对细胞应用10分钟。根据得到的 I_{Kr} ,使用分析软件(DataXpress ver.1, Molecular Devices Corporation),以静息膜电位下的电流值为基准测定最大尾电流的绝对值。进一步算出相对于应用本发明化合物前的最大尾电流的抑制率,与介质应用组(0.1%二甲亚砜溶液)比较,评价本发明化合物对 I_{Kr} 的影响。

[0356] (试验例10:粉末溶解度试验)

将适量的本发明化合物放入适当的容器中,向各容器中分别添加 $200\mu\text{L}$ 的洗脱试验第1液(将2.0g的氯化钠溶于7.0mL的盐酸和水制成1000mL)、洗脱试验第2液(向1体积的 $\text{pH}6.8$ 的磷酸盐缓冲液中加入1体积的水)、 20mmol/L 牛磺胆酸钠(TCA)/洗脱试验第2液(向1.08g的TCA中加入洗脱试验第2液制成100mL)。当在添加试验液后溶解时,适宜追加本发明化合物。密闭,于 37°C 振荡1小时,然后过滤,向 $100\mu\text{L}$ 的各种滤液中添加 $100\mu\text{L}$ 的甲醇,进行2倍稀释。稀释倍数根据需要变更。确认无气泡和析出物,密闭振荡。通过绝对校准曲线法使用HPLC定量本发明化合物。

[0357] (试验例11:BA试验)

口服吸收性的研究实验材料与方法

(1) 使用动物:使用小鼠或SD大鼠。

[0358] (2) 饲养条件:使小鼠或SD大鼠自由摄取固体饲料和灭菌自来水。

[0359] (3) 给药量、分组的设定:根据规定的给药量进行口服给药、静脉内给药。如下设定组(各化合物的给药量有变更):

口服给药 $1\sim30\text{mg/kg}$ ($n=2\sim3$)

静脉内给药 $0.5\sim10\text{mg/kg}$ ($n=2\sim3$)。

[0360] (4) 给药药液的制备:对于口服给药,制成溶液或混悬液给予。对于静脉内给药,溶解后给予。

[0361] (5) 给药方法:口服给药为通过灌胃管强制胃内给予。静脉内给药为通过带有注射针的注射器从尾静脉给予。

[0362] (6) 评价项目:经时采血,使用LC/MS/MS测定血浆中本发明化合物浓度。

[0363] (7) 统计分析:对于血浆中本发明化合物浓度变化,使用非线性最小二乘法程序WinNonlin(注册商标)算出血浆中浓度-时间曲线下面积(AUC),根据口服给药组与静脉内给药组的AUC算出本发明化合物的生物利用度(BA)。

[0364] 化合物I-16:98.3%。

[0365] (试验例12:脑转移性试验)

在 0.5mg/mL/kg 的用量下将本发明化合物静脉内给予大鼠,在30分钟后在异氟烷麻醉下由腹主动脉通过驱血法放血处死。

[0366] 然后,摘出脑,用蒸馏水制备20-25%的匀浆。

[0367] 另一方面,得到的血液在离心处理后,制成血浆。然后,在1:1下,向脑样品中添加

对照血浆,向血浆样品中添加对照脑,使用 LC/MS/MS 测定各种样品。将得到的测定时的面积比(脑/血浆)作为脑 Kp 值。

[0368] (试验例 13:埃姆斯试验)

使用沙门氏菌(鼠伤寒沙门氏菌) TA98、TA100、TA1535、TA1537 和大肠杆菌(*Escherichia coli*) WP2uvrA 作为试验菌株,利用预培养法实施非代谢活化条件下和代谢活化条件下的埃姆斯试验,调查本发明化合物有无基因诱变性。

[0369] (试验例 14:P-gp 底物试验)

在单层培养人 MDR1 表达细胞或母细胞的 Transwell 的一侧添加本发明化合物,反应一定时间。算出顶端侧至基底外侧方向(A→B)和基底外侧至顶端侧方向(B→A)的膜通透系数,在算出 MDR1 表达与母细胞的溢出率(ER:B→A 与 A→B 的膜通透系数之比)值后,比较 MDR1 表达细胞与母细胞的 ER 值,判断本发明化合物是否为 P-gp 底物。

[0370] 制剂例

以下示出的制剂例仅为示例,不旨在对发明范围有任何限定。

[0371] 制剂例 1 片剂

本发明化合物	15mg
乳糖	15mg
硬脂酸钙	3mg

将硬脂酸钙以外的成分均匀混合,粉碎造粒,干燥,制成合适大小的颗粒剂。接着,添加硬脂酸钙,压缩成形,制成片剂。

[0372] 制剂例 2 胶囊剂

本发明化合物	10mg
硬脂酸镁	10mg
乳糖	80mg

将上述成分均匀混合制成粉末或微粒状,制备散剂。将其填充于胶囊容器中制成胶囊剂。

[0373] 制剂例 3 颗粒剂

本发明化合物	30g
乳糖	265g
硬脂酸镁	5g

将上述成分充分混合,在压缩成形后,粉碎、整粒,筛分,制成适当大小的颗粒剂。

[0374] 产业上的可利用性

本发明化合物可成为作为因淀粉样蛋白 β 的产生、分泌和/或沉着而诱发的疾病的治疗或预防药有用的药品。