

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680008527.2

*C07D 487/14 (2006.01)*  
*A61K 31/519 (2006.01)*  
*A61K 31/55 (2006.01)*  
*A61P 1/00 (2006.01)*  
*A61P 3/04 (2006.01)*  
*A61P 3/10 (2006.01)*

[43] 公开日 2008年3月12日

[11] 公开号 CN 101142219A

[51] Int. Cl. (续)

*A61P 9/00 (2006.01)*  
*A61P 11/00 (2006.01)*  
*A61P 11/06 (2006.01)*  
*A61P 17/06 (2006.01)*  
*A61P 19/00 (2006.01)*  
*A61P 19/02 (2006.01)*  
*A61P 25/28 (2006.01)*

[22] 申请日 2006.3.17

[21] 申请号 200680008527.2

[30] 优先权

[32] 2005.3.17 [33] JP [31] 077509/2005

[86] 国际申请 PCT/JP2006/305896 2006.3.17

[87] 国际公布 WO2006/098519 日 2006.9.21

[85] 进入国家阶段日期 2007.9.17

[71] 申请人 帝人制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 高桑美香 小杉知己 牧野弘明

鹤木元 片冈健一郎 山越优子

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 熊玉兰 李炳爱

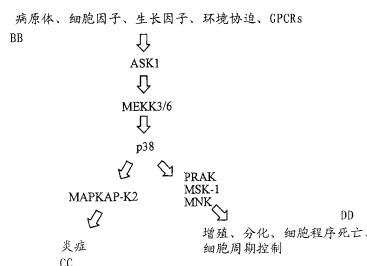
权利要求书9页 说明书137页 附图1页

[54] 发明名称

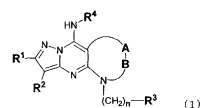
吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐

[57] 摘要

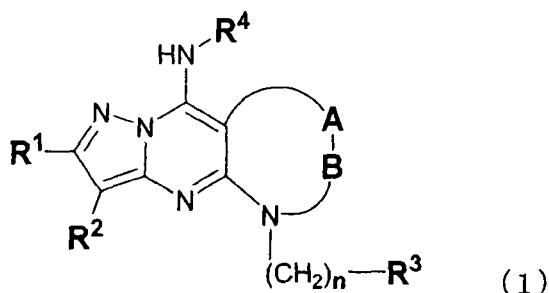
式(I)所示的吡唑并嘧啶衍生物和它们的可药用盐,表现出优异的 MAPKAP - K2 抑制活性。因此,期待含有该化合物作为有效成分的药品对于诸如炎症性疾病、自身免疫疾病、破坏性骨病、癌症和/或肿瘤生长等 MAPKAP - K2 介导的疾病的的治疗是有用的。



BB-病原体、细胞因子、生长因子、环境胁迫、GPCRs  
CC-炎症  
DD-增殖、分化、细胞程序死亡、细胞周期控制



1. 下式(1)所示的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐,



式(1)中,

$R^1$  表示氢原子或卤原子,

$R^2$  表示氢原子或卤原子,

$R^3$  表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的杂环基、可以被取代的 C6-C14 的芳基或  $-OR^5$ ,

$R^5$  表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基或  $-(C=O)R^6$ ,

$R^6$  表示可以被取代的 C1-C8 的烷基,

$n$  表示 0 或 1, 其中,  $R^3$  为  $-OR^5$  时  $n$  表示 0,

$R^4$  表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C2-C8 烯基、可以被取代的 C2-C8 炔基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的 C6-C14 的芳基、可以被取代的杂环基、可以被取代的杂环烷基或可以被取代的 C7-C16 的芳烷基,

$R^4$  的可以被取代的 C6-C14 的芳基的取代基为选自卤原子、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C2-C8 烯基、可以被取代的 C2-C8 炔基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、 $-O-(CH_2)_m-W$ 、可以被取代的 C6-C14 的芳基、可以被取代的杂环基、 $-C(=O)-R^{133}$ 、 $-O-C(=O)R^{26}$ 、 $-C(=O)OR^{27}$ 、 $-NR^{28}C(=O)R^{29}$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}-C(=X^1)OR^{35}$ 、 $-NR^{36}-C(=X^2)NR^{37}R^{38}$ 、 $-NR^{39}-SO_2R^{40}$ 、 $-S(O)_r-R^{41}$  和  $SO_2NR^{42}R^{43}$  中的至少 1 个取代基,  $X^1$  或  $X^2$  表示 O、S、N-CN 或 NH,  $r=0\sim 2$ ,

$W$  表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C2-C8 烯基、可以被取代的 C2-C8 炔基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的 C6-C14 的芳基或可以被取代的杂环基, 此时  $m=0\sim 4$ ; 或  $W$

表示可以被取代的 C1-C8 的烷氧基、 $-\text{NR}^{150}\text{R}^{151}$  或可以被取代的苯氧基，此时  $m = 1 \sim 4$ ，

$\text{R}^{26} \sim \text{R}^{43}$ 、 $\text{R}^{133}$ 、 $\text{R}^{150}$  和  $\text{R}^{151}$  可以相同或不同，表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C2-C8 烯基、可以被取代的 C2-C8 炔基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的 C6-C14 的芳基、可以被取代的杂环基、可以被取代的芳烷基或可以被取代的杂环烷基；或者， $\text{R}^{30}$  和  $\text{R}^{31}$ 、 $\text{R}^{32}$  和  $\text{R}^{33}$ 、 $\text{R}^{37}$  和  $\text{R}^{38}$ 、 $\text{R}^{42}$  和  $\text{R}^{43}$  以及  $\text{R}^{150}$  和  $\text{R}^{151}$  为可以被取代的烷基时，可以分别与和它们键合的氮原子一起形成饱和或不饱和的 5~7 元环，进一步地，在该环上，除了氮原子之外还可以含有选自氧原子、氮原子和硫原子中的 1 个或 2 个杂原子，

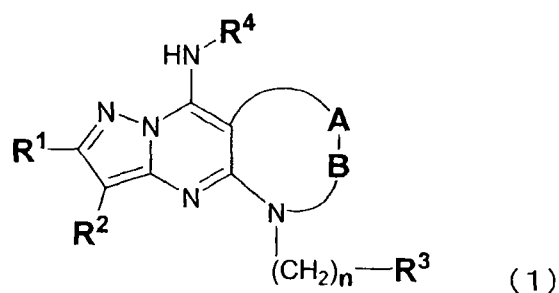
$-\text{A}-\text{B}-$  表示  $-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{Z}^1)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(-\text{Z}^2)-$  或  $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O})-$ ，

$p$  表示 3 或 4， $q$  表示 1 或 2，

$\text{Z}^1$  或  $\text{Z}^2$  可以相同或不同，表示氢原子或  $-\text{CH}_2-\text{OR}^{11}$ ，

$\text{R}^{11}$  表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基或被取代的甲硅烷基。

2. 下式(1)所示的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，



式(1)中，

$\text{R}^1$  表示氢原子或卤原子，

$\text{R}^2$  表示氢原子或卤原子，

$\text{R}^3$  表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的杂环基、可以被取代的 C6-C14 的芳基或  $-\text{OR}^5$ ，

$\text{R}^5$  表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基或  $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^6$ ，

$\text{R}^6$  表示可以被取代的 C1-C8 的烷基，

$n$  表示 0 或 1，其中， $\text{R}^3$  为  $-\text{OR}^5$  时， $n$  表示 0，

$\text{R}^4$  表示可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷

基、可以被取代的 C6-C14 的芳基、可以被取代的杂环基或可以被取代的 C7-C16 的芳烷基，

$R^4$  的可以被取代的 C6-C14 的芳基的取代基为选自卤原子、-CN、-NO<sub>2</sub>、可以被取代的 C1-C8 的烷基、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W、可以被取代的 C6-C14 的芳基、可以被取代的杂环基、-C(=O)OR<sup>7</sup>、-NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>127</sup>、-C(=O)NR<sup>128</sup>R<sup>129</sup> 和 SO<sub>2</sub>NR<sup>130</sup>R<sup>131</sup> 中的至少 1 个取代基，

W 表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的 C6-C14 的芳基或可以被取代的杂环基，此时  $m = 0 \sim 4$ ；或 W 表示可以被取代的 C1-C8 的烷氧基或可以被取代的苯氧基，此时  $m = 1 \sim 4$ ，

$R^7 \sim R^{10}$  和  $R^{127} \sim R^{131}$  可以相同或不同，表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的 C6-C14 的芳基；或者， $R^{10}$  和  $R^{127}$ 、 $R^{128}$  和  $R^{129}$  以及  $R^{130}$  和  $R^{131}$  为可以被取代的烷基时，可以与和它们键合的氮原子一起形成饱和或不饱和的 5~7 元环，进一步地，在该环上，除了和它们键合的氮原子之外还可以含有选自氧原子、氮原子和硫原子中的 1 个或 2 个杂原子，

-A-B-表示 -CH<sub>2</sub>-CH(-Z<sup>3</sup>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-、-CH=C(-Z<sup>4</sup>)-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(=O)-，

p 表示 3 或 4，q 表示 1 或 2，

Z<sup>3</sup> 或 Z<sup>4</sup> 可以相同或不同，表示氢原子或 -CH<sub>2</sub>-OR<sup>11</sup>，

R<sup>11</sup> 表示氢原子或可以被取代的 C1-C8 的烷基。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中，R<sup>1</sup> 为氢原子。

4. 如权利要求 1~3 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中，R<sup>2</sup> 为氢原子。

5. 如权利要求 1~3 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中，R<sup>2</sup> 为卤原子。

6. 如权利要求 1~5 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中，R<sup>3</sup> 为可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的杂环基。

7. 如权利要求 1~5 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中，R<sup>3</sup> 为无取代的 C1-C4 的烷基；被取代的 C1-C4 的烷

基, 其中, 取代基为选自卤原子、苯基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基、C1-C4 的烷氧基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基、-CN、-CHO、-OH、-(C=O)OH、-(C=O)OR<sup>86</sup>、-(C=O)NR<sup>87</sup>R<sup>88</sup> 或 -NR<sup>89</sup>R<sup>90</sup> 中的 1~3 个取代基, R<sup>86</sup> 表示 C1-C4 的烷基、C3-C8 的环烷基、苯基, R<sup>87</sup> 和 R<sup>88</sup> 可以相同或不同, 表示氢原子、C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基、苯基或芳烷基, R<sup>89</sup> 表示氢原子、C1-C4 的烷基、苯基或苄基, R<sup>90</sup> 表示氢原子、C1-C4 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基, 或者, R<sup>89</sup> 和 R<sup>90</sup> 为烷基时, 可以与和它们键合的氮原子一起形成饱和或不饱和的 5~7 元环, 进一步地, 在该环上, 除了与 R<sup>89</sup> 和 R<sup>90</sup> 键合的氮原子之外还可以含有选自氧原子、氮原子和硫原子中的杂原子 1~2 个; 无取代的 C3-C8 的环烷基; 被取代的 C3-C8 的环烷基, 其中, 取代基为选自卤原子、-OH、-(C=O)OH、C1-C4 的烷基、C1-C4 的烷氧基和 -NR<sup>91</sup>R<sup>92</sup> 中的 1~3 个取代基, 其中, R<sup>91</sup> 表示氢原子、C1-C8 的烷基、苯基或苄基, R<sup>92</sup> 表示氢原子、C1-C8 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基; 无取代的杂环基或被取代的杂环基, 其中, 被取代的杂环基的取代基为碳原子上的取代基时, 作为该取代基, 为选自卤原子、-(C=O)OH、C1-C4 的烷基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基、苯基、苄基、C1-C4 的烷氧基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基和 -NR<sup>93</sup>R<sup>94</sup> 中的 1~3 个取代基, 其中, R<sup>93</sup> 表示氢原子、C1-C8 的烷基、苯基或苄基, R<sup>94</sup> 表示氢原子、C1-C8 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基, 此外, 杂环基内的氮原子被取代时的取代基, 表示 C1-C4 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基。

8. 如权利要求 1~5 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中, R<sup>3</sup> 为无取代的杂环基, 其中, 杂环基表示含有选自 N、O 和 S 中的 1 或 2 个杂原子的 5~8 元单环杂环基; 被取代的饱和杂环基, 其中, 杂环基表示含有选自 N、O 和 S 中的 1 或 2 个杂原子的 5~8 元单环杂环基, 此处的取代基为杂环基内的氮原子的取代基, 表示 C1-C4 的烷基、苄基或叔丁氧基羰基; 被 1 个氨基取代的 C1-C4 的烷基或被 1 个氨基取代的 C3-C8 的环烷基。

9. 如权利要求 1~5 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中, R<sup>3</sup> 为哌啶基、吡咯烷基或被氨基被取代的环己基。

10. 如权利要求 1~9 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学

上容许的盐，其中， $n$  为 0。

11. 如权利要求 1~10 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中， $R^4$  为可以被取代的 C6-C14 的芳基。

12. 如权利要求 1~10 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中， $R^4$  为可以被取代的 C6-C14 的芳基，其取代基为卤原子、-CN、可以被取代的 C1-C8 的烷基、 $-O-(CH_2)_m-W$ 、可以被取代的 C6-C14 的芳基、可以被取代的杂环基、 $-C(=O)OR^7$  或  $-C(=O)NR^9R^{10}$ 。

13. 如权利要求 1~10 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中， $R^4$  为可以被取代的 C6-C14 的芳基，其取代基为卤原子、-CN、可以被取代的 C1-C8 的烷基或  $-O-(CH_2)_m-W$ 。

14. 如权利要求 1~10 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中， $R^4$  为可以被取代的 C6-C14 的芳基，其取代基为  $-O-(CH_2)_m-W$ ，其中， $W$  为氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的杂环基或可以被取代的 C1-C8 的烷氧基。

15. 如权利要求 1~8 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中， $R^4$  为可以被取代的 C6-C14 的芳基，其取代基为卤原子、-CN、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C6-C14 的芳基或可以被取代的杂环基。

16. 如权利要求 1~10 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中， $R^4$  为可以被取代的 C6-C14 的芳基，其取代基为卤原子、-CN、可以被取代的 C1-C8 的烷基、 $-C(=O)OR^7$  或  $-C(=O)NR^9R^{10}$ 。

17. 如权利要求 1~10 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中， $R^4$  为可以被取代的 C6-C14 的芳基，其中，取代基为选自卤原子、-CN、可以被取代的 C1-C8 的烷基、 $-O-(CH_2)_m-W$ 、 $-C(=O)OR^{113}$  中的 1~3 个取代基， $W$  表示氢原子、可以被取代的 C1-C4 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的苯基或可以被取代的单环或双环性杂环基，此时  $m=0\sim4$  或  $W$  表示可以被取代的 C1-C4 的烷氧基，此时  $m=1\sim4$ ， $R^{113}$  表示可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的苯基。

18. 如权利要求 1~10 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中， $R^4$  为可以被取代的苯基，其中，取代基为 1 个  $-O-(CH_2)_m-W$ ， $W$  表示氢原子、可以被取代的 C1-C4 的烷基，此时  $m=0\sim$

4, 或 W 表示可以被取代的 C1-C4 的烷氧基, 此时  $m = 1 \sim 4$ 。

19. 如权利要求 1~10 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中,  $R^4$  为可以被取代的 C6-C14 的芳基, 其中, 取代基表示卤原子、-CN、可以被取代的 C1-C4 的烷基、可以被取代的苯基或可以被取代的单环或双环状杂环基。

20. 如权利要求 1~10 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中,  $R^4$  为可以被取代的 C6-C14 的芳基, 其中, 取代基为卤原子、-CN、可以被取代的 C1-C4 的烷基、 $-(C=O)OR^{113}$  或  $-(C=O)NR^{118}R^{119}$ ,

$R^{113}$ 、 $R^{118}$  或  $R^{119}$  可以相同或不同, 表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的 C6-C14 的芳基, 或者,  $R^{118}$  和  $R^{119}$  为烷基时, 可以与和它们键合的氮原子一起形成饱和或不饱和的 5~7 元环, 进一步地, 在该环上, 除了和它们键合的氮原子之外还可以含有选自氧原子、氮原子和硫原子中的杂原子 1~2 个。

21. 如权利要求 1~10 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中,  $R^4$  为可以被取代的杂环基。

22. 如权利要求 1~10 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中,  $R^4$  为可以被取代的双环性芳香族杂环基, 其中, 作为双环性芳香族杂环基的碳原子上被取代时的取代基, 为选自卤原子、-CN、C1-C8 的烷基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基、C1-C8 的烷氧基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基、苯基、单环或双环性的杂环基、 $-(C=O)OR^{122}$ 、 $-NR^{123}R^{124}$  或  $-(C=O)NR^{125}R^{126}$  中的 1~3 个取代基, 其中,  $R^{123}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基、苯基或苄基,  $R^{124}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基,  $R^{122}$  表示 C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基、苯基,  $R^{125}$  和  $R^{126}$  可以相同或不同, 表示氢原子、C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基、苯基或苄基, 此外, 作为杂环基内的氮原子被取代时的取代基, 表示 C1-C4 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基。

23. 如权利要求 1~10 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中,  $R^4$  为可以被取代的双环性芳香族杂环基, 其中, 双环性芳香族杂环基是指在苯基上稠合含有选自 N、O 和 S 中的 1 个或 2 个杂原子的芳香族杂环而成的双环状的芳香族杂环基, 此外, 作为双环

性芳香族杂环基的碳原子上被取代时的取代基，为选自卤原子、C1-C4的烷基、被1~9个卤原子取代的C1-C4的烷基中的1~3个取代基，此外，作为杂环基内的氮原子被取代时的取代基，表示C1-C4的烷基。

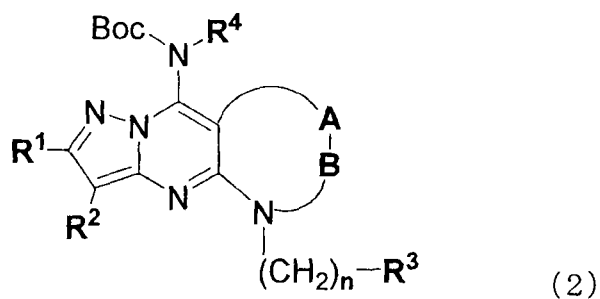
24. 如权利要求1~10任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中， $R^4$ 为氢原子、可以被取代的C1-C8的烷基、可以被取代的C3-C8的环烷基、可以被取代的C7-C16的芳烷基或可以被取代的杂环烷基。

25. 如权利要求1~10任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中， $R^4$ 为可以被取代的杂环烷基。

26. 如权利要求1~25任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中，-A-B-为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

27. 如权利要求1~25任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中，-A-B-为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

28. 下式(2)所示的吡唑并嘧啶衍生物，



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $n$ 和-A-B-，如权利要求1或2中所定义，Boc表示叔丁氧基羰基。

29. 如权利要求28所述的吡唑并嘧啶衍生物，其中， $R^1$ 和 $R^2$ 为氢原子。

30. 如权利要求28所述的吡唑并嘧啶衍生物，其中， $R^1$ 为氢原子且 $R^2$ 为卤原子。

31. 如权利要求28~30任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物，其中， $R^3$ 为可以被取代的C1-C8的烷基、可以被取代的环己基或可以被取代的杂环基，其中，杂环基是指含有选自N、O和S中的1~4个杂原子的3~10元单环或双环状的杂环基。



32. 如权利要求 28~30 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物, 其中,  $R^3$  为无取代的杂环基, 其中, 该杂环基表示含有选自 N、O 和 S 中的 1 或 2 个杂原子的 5~8 元单环杂环基; 被取代的杂环基, 其中, 该杂环基表示含有选自 N、O 和 S 中的 1 或 2 个杂原子的 5~8 元单环杂环基, 取代基是指饱和杂环基内的氮原子的取代基, 表示 C1-C4 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基; 被氨基取代的 C1-C4 的烷基或被氨基取代的 C3-C8 的环烷基。

33. 如权利要求 28~32 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物, 其中,  $R^4$  为可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的 C6-C14 的芳基、可以被取代的杂环基或可以被取代的杂环烷基。

34. 如权利要求 28~32 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物, 其中,  $R^4$  为可以被取代的苯基、可以被取代的双环性芳香族杂环基。

35. 如权利要求 28~32 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物, 其中,  $R^4$  为可以被取代的苯基, 其中, 取代基表示  $-O-(CH_2)_m-W$ , 其中, W 为氢原子、可以被取代的 C1-C4 的烷基, 此时  $m=0\sim4$ , 或 W 为可以被取代的 C1-C4 的烷氧基, 此时  $m=2\sim4$ 。

36. 如权利要求 28~32 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物, 其中,  $R^4$  为可以被取代的双环性芳香族杂环基, 其中, 取代基表示选自卤原子、C1-C4 的烷基或被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基中的 1~3 个取代基。

37. 如权利要求 28~36 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物, 其中, -A-B-为  $-CH_2-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$  或  $-CH=CH-$ 。

38. 如权利要求 28~36 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物, 其中, -A-B-为  $-CH_2-CH_2-$ 。

39. 如权利要求 28~38 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物, 其中, n 为 0。

40. 一种药物组合物, 其含有权利要求 1~27 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐和制药学上容许的载体。

41. 一种 MAPKAP-K2 抑制剂, 其含有权利要求 1~27 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐作为有效成分。

42. 神经变性和/或神经学疾病(包括痴呆)、败血症、自身免疫性疾

病、破坏性骨病、炎症性肠疾病、牛皮癣、糖尿病、癌症、缺血再灌注损伤、血管发育异常、恶病质、肥胖症、血管生成、哮喘或慢性阻塞性肺疾病(COPD)的治疗剂,其含有权利要求 1~27 任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐作为有效成分。

43. 如权利要求 42 所述的治疗剂,其中,所述自身免疫性疾病为类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、青年期类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、移植物抗宿主病、糖尿病或克罗恩氏病。

## 吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐

### 技术领域

本发明涉及新型的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐、含有它们的药物组合物、含有它们作为有效成分的 MAPKAP-K2(促分裂原活化蛋白激酶活化蛋白激酶 2)抑制剂以及它们的新颖中间体。此外,本发明涉及含有这些化合物作为有效成分的神经营变性和/或神经学疾病(包括痴呆)、败血症、自身免疫性疾病、破坏性骨病、炎症性肠疾病、牛皮癣、糖尿病、癌症、缺血再灌注损伤、血管发育异常、恶病质、肥胖症、血管生成、哮喘或慢性阻塞性肺疾病(COPD)的治疗剂。

### 背景技术

MAPKAP-K2(促分裂原活化蛋白激酶活化蛋白激酶 2)为丝氨酸/苏氨酸激酶,在应激诱导的 MAPK 途径中的 p38 激酶的直接下游发挥作用(图 1)。

该 p38 激酶途径被热、紫外线、细菌型脂多糖和炎性细胞因子等各种应力相关细胞外刺激活化。该途径的活化引起转录和起始因子的磷酸化,对细胞分裂、细胞程序死亡、细胞分化、炎症应答和癌细胞的浸润有影响(Martin-Blanco 著、Bioessays 22, 637-645)。

p38 激酶本身将 MAPKAP 激酶之外的大量蛋白激酶,例如 Mnk1/2、PRAK 和 MSK1 活化(图 1)。该途径对新型抗炎药的发现是特别重要的。p38 激酶的选择性抑制剂对于慢性炎症的细胞基本模型和动物模型两者中的炎性细胞因子的抑制是有效的(Lee 等著、Immunopharmacology 47, 185-201(2000))。但是,p38 激酶敲除小鼠为胚胎致死性(embryonic lethal)的。此外,由该胚胎衍生的细胞关于基本的细胞应答证明了大量的异常性。作为涉及开发抗炎药的其它策略,可以举出 MAPKAP-K2 水平下的该途径的抑制剂。MAPKAP-K2 存在于无刺激细胞的核中,若细胞受到刺激则向细胞质移动。已知该激酶将大量的核转录因子以及胞液蛋白,例如涉及细胞保护的热休克蛋白和涉及生态防御或炎症的 5-脂氧合酶磷酸化(Stokoe 等著、FEBS Lett.313, 307-313(1992); Werz 等著、Proc.Natl.Acad.Sci.USA 97, 5261-5266(2000); Heindenreich 等著、

J.Biol.Chem.274, 14434-14443(1999); Tan 等著、EMBO J.15, 4629-4642(1996); Neufeld 著、J.Biol.Chem.275, 20239-20242(2000)。该基质全部含有通过 MAPKAP-K2 进行的有效磷酸化所必需的独特的氨基酸基序(XX-Hyd-XRXXSXX, 其中, Hyd 为体积较大的疏水性残基)(StoKoe 等著、Biochem.J.296, 843-849(1993))。

现在, MAPKAP-K2 为被鉴定了特别机能的唯一的 p38 激酶基质。炎症应答的介导中的 MAPKAP-K2 的特别作用通过 MAPKAP-K2 敲除小鼠(MAPKAP-K2<sup>-/-</sup>)的表型强烈地表现出来(Kotlyarov 等著、Nature Cell Biol.1, 94-97(1999))。该小鼠可以生存, 此外除了炎症应答性显著减少之外其它正常。最近, 证明 MAPKAP-K2 的缺失有特别的保护神经细胞不受缺血性脑损伤的作用(Wang 等著、J.Biol.Chem.277, 43968-43972(29002))。认为 MAPKAP-K2 为重要的调节炎性细胞因子的 mRNA 的翻译和/或稳定性的激酶。认为这是由于, MAPKAP-K2 将与在这些细胞因子的未翻译区域内发现的富含 AU 的元件相键合的蛋白质磷酸化。这些蛋白质的鉴定现在正在研究中。

此外, 有报告指出 MAPKAP-K2 具有修复由于紫外线诱发的 DNA 异常的活性(Isaac A.Manke 等著、Molecular Cell 17, 37-48(2005))。若抑制 MAPKAP-K2 的活性则因癌细胞的类型不同而有可能不能修复 DNA 的损伤, 从而有可能死亡。

由上可知, MAPKAP-K2 抑制剂对于神经变性和/或神经学疾病(包括痴呆)、败血症、自身免疫性疾病、破坏性骨病、炎症性肠疾病、牛皮癣、糖尿病、癌症、缺血再灌注损伤、血管发育异常、恶病质、肥胖症、血管生成、哮喘或慢性阻塞性肺疾病(COPD)是有效的。

作为 MAPKAP-K2 抑制剂, 虽然已知有 WO2004/054504、WO2004/054505、WO2004/055015、WO2004/055019、WO2004/058176、WO2004/058762、WO2004/099127、WO2005/009370、WO2005/007092、WO2004/076458、WO2004/081013, 但是这些与本申请的化合物在结构上不同。

## 发明内容

本发明的目的在于, 提供可以用作 MAPKAP-K2 抑制剂的新化合物。

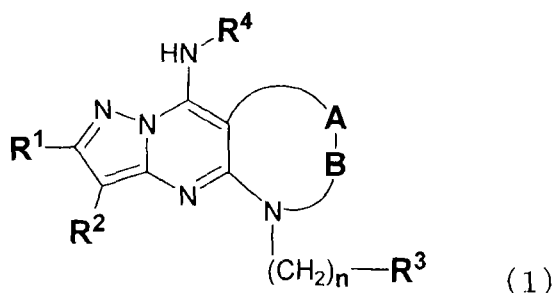
此外,本发明的目的在于,提供新型的 MAPKAP-K2 抑制剂;或新型的神经变性和/或神经学疾病(包括痴呆)、败血症、自身免疫性疾病、破坏性骨病、炎症性肠疾病、牛皮癣、糖尿病、癌症、缺血再灌注损伤、血管发育异常、恶病质、肥胖症、血管生成、哮喘或慢性阻塞性肺疾病(COPD)的治疗剂或治疗方法。

进一步地,本发明的目的在于,提供新型的 MAPKAP-K2 抑制剂的新型中间体。

本发明人进行精心研究,结果发现,下式(1)所示的新型吡唑并嘧啶衍生物或它们的可药用盐表现出优异的 MAPKAP-K2 抑制活性,从而完成本发明。

即,本发明如下所述。

〈1〉一种吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐,其如下式(1)所示;



[式(1)中,

$R^1$  表示氢原子或卤原子,

$R^2$  表示氢原子或卤原子,

$R^3$  表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的杂环基、可以被取代的 C6-C14 的芳基或  $-OR^5$ ,

$R^5$  表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基或  $-(C=O)R^6$ ,

$R^6$  表示可以被取代的 C1-C8 的烷基,

n 表示 0 或 1, 其中,  $R^3$  为  $-OR^5$  时, n 表示 0,

$R^4$  表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C2-C8 烯基、可以被取代的 C2-C8 炔基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的 C6-C14 的芳基、可以被取代的杂环基、可以被取代的杂环烷基或可以被取代的 C7-C16 的芳烷基,

$R^4$  中可以被取代的 C6-C14 的芳基的取代基为选自卤原子、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CHO、-OH、-COOH、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C2-C8 烯基、可以被取代的 C2-C8 炔基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W、可以被取代的 C6-C14 的芳基、可以被取代的杂环基、-C(=O)-R<sup>133</sup>、-O-C(=O)R<sup>26</sup>、-C(=O)OR<sup>27</sup>、-NR<sup>28</sup>C(=O)R<sup>29</sup>、-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-C(=O)NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>、-NR<sup>34</sup>-C(=X<sup>1</sup>)OR<sup>35</sup>、-NR<sup>36</sup>-C(=X<sup>2</sup>)NR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>、-NR<sup>39</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>40</sup>、-S(O)<sub>r</sub>-R<sup>41</sup> 和 SO<sub>2</sub>NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup> 中的至少 1 个取代基，X<sup>1</sup> 或 X<sup>2</sup> 表示 O、S、N-CN 或 NH，r = 0 ~ 2，

W 表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C2-C8 烯基、可以被取代的 C2-C8 炔基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的 C6-C14 的芳基或可以被取代的杂环基，此时 m = 0 ~ 4；或 W 表示可以被取代的 C1-C8 的烷氧基、-NR<sup>150</sup>R<sup>151</sup> 或可以被取代的苯氧基，此时 m = 1 ~ 4，

R<sup>26</sup> ~ R<sup>43</sup>、R<sup>133</sup>、R<sup>150</sup> 和 R<sup>151</sup> 可以相同或不同，表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C2-C8 烯基、可以被取代的 C2-C8 炔基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的 C6-C14 的芳基、可以被取代的杂环基、可以被取代的芳烷基或可以被取代的杂环烷基；或者，R<sup>30</sup> 和 R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup> 和 R<sup>33</sup>、R<sup>37</sup> 和 R<sup>38</sup>、R<sup>42</sup> 和 R<sup>43</sup> 以及 R<sup>150</sup> 和 R<sup>151</sup> 为可以被取代的烷基时，可以分别与和它们键合的氮原子一起形成饱和或不饱和的 5 ~ 7 元环，进一步地，在该环上，除了氮原子之外还可以含有选自氧原子、氮原子和硫原子中的 1 个或 2 个杂原子，

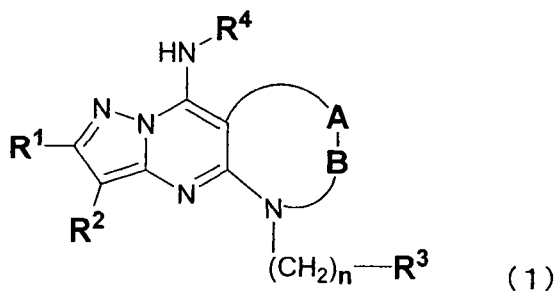
-A-B-表示 -CH<sub>2</sub>-CH(-Z<sup>1</sup>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH = CH-CH<sub>2</sub>-、-CH = C(-Z<sup>2</sup>)-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(=O)-，

p 表示 3 或 4，q 表示 1 或 2，

Z<sup>1</sup> 或 Z<sup>2</sup> 可以相同或不同，表示氢原子或 -CH<sub>2</sub>-OR<sup>11</sup>，

R<sup>11</sup> 表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基或被取代的甲硅烷基。]

〈2〉一种吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其如下式(1)所示；



[式(1)中,

$R^1$ 表示氢原子或卤原子,

$R^2$ 表示氢原子或卤原子,

$R^3$ 表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的杂环基、可以被取代的 C6-C14 的芳基或-OR<sup>5</sup>,

$R^5$ 表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基或-(C=O)R<sup>6</sup>,

$R^6$ 表示可以被取代的 C1-C8 的烷基,

n表示0或1,其中, $R^3$ 为-OR<sup>5</sup>时,n表示0,

$R^4$ 表示可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的 C6-C14 的芳基、可以被取代的杂环基或可以被取代的 C7-C16 的芳烷基,

$R^4$ 中可以被取代的 C6-C14 的芳基的取代基为选自卤原子、-CN、-NO<sub>2</sub>、可以被取代的 C1-C8 的烷基、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-W、可以被取代的 C6-C14 的芳基、可以被取代的杂环基、-C(=O)OR<sup>7</sup>、-NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>127</sup>、-C(=O)NR<sup>128</sup>R<sup>129</sup>和 SO<sub>2</sub>NR<sup>130</sup>R<sup>131</sup>中的至少1个取代基,

W表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的 C6-C14 的芳基或可以被取代的杂环基,此时 m=0~4;或 W表示可以被取代的 C1-C8 的烷氧基或可以被取代的苯氧基,此时 m=1~4,

$R^7 \sim R^{10}$ 和  $R^{127} \sim R^{131}$ 可以相同或不同,表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的 C6-C14 的芳基;或者, $R^{10}$ 和  $R^{127}$ 、 $R^{128}$ 和  $R^{129}$ 以及  $R^{130}$ 和  $R^{131}$ 为可以被取代的烷基时,可以与和它们键合的氮原子一起形成饱和或不饱和的 5~7 元环,进一步地,在该环上,除了和它们键合的氮原子之外还可以含有选自氧原子、氮原子和硫原子中的1个或2个杂原子,

-A-B-表示-CH<sub>2</sub>-CH(-Z<sup>3</sup>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-、-CH=

$C(-Z^4)-$ 或 $-(CH_2)_q-C(=O)-$ ,

$p$  表示 3 或 4,  $q$  表示 1 或 2,

$Z^3$  或  $Z^4$  可以相同或不同, 表示氢原子或 $-CH_2-OR^{11}$ ,

$R^{11}$  表示氢原子或可以被取代的 C1-C8 的烷基。]

〈3〉如〈1〉或〈2〉所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中,  $R^1$  为氢原子。

〈4〉如〈1〉~〈3〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中,  $R^2$  为氢原子。

〈5〉如〈1〉~〈3〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中,  $R^2$  为卤原子。

〈6〉如〈1〉~〈5〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中,  $R^3$  为可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的杂环基。

〈7〉如〈1〉~〈5〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中,  $R^3$  为无取代的 C1-C4 的烷基、被取代的 C1-C4 的烷基(其中, 作为取代基, 为选自卤原子、苯基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基、C1-C4 的烷氧基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)OR^{86}$ 、 $-(C=O)NR^{87}R^{88}$  或 $-NR^{89}R^{90}$  中的 1~3 个取代基,  $R^{86}$  表示 C1-C4 的烷基、C3-C8 的环烷基、苯基,  $R^{87}$  和  $R^{88}$  可以相同或不同, 表示氢原子、C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基、苯基或芳烷基,  $R^{89}$  表示氢原子、C1-C4 的烷基、苯基或苄基,  $R^{90}$  表示氢原子、C1-C4 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基, 或者,  $R^{89}$  和  $R^{90}$  为烷基时, 可以与和它们键合的氮原子一起形成饱和或不饱和的 5~7 元环, 进一步地, 在该环上, 除了与  $R^{89}$  和  $R^{90}$  键合的氮原子之外还可以含有选自氧原子、氮原子和硫原子中的杂原子 1~2 个)、无取代的 C3-C8 的环烷基、被取代的 C3-C8 的环烷基(其中, 作为取代基, 为选自卤原子、 $-OH$ 、 $-(C=O)OH$ 、C1-C4 的烷基、C1-C4 的烷氧基和 $-NR^{91}R^{92}$  中的 1~3 个取代基, 其中,  $R^{91}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基、苯基或苄基,  $R^{92}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基)、无取代的杂环基或被取代的杂环基(其中, 被取代的杂环基的取代基为碳原子上的取代基时, 作为该取代基, 为选自卤原子、 $-(C=O)OH$ 、C1-C4 的烷基、被 1~9 个卤原子取代



的 C1-C4 的烷基、苯基、苄基、C1-C4 的烷氧基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基和  $\text{-NR}^{93}\text{R}^{94}$  中的 1~3 个取代基, 其中,  $\text{R}^{93}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基、苯基或苄基,  $\text{R}^{94}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基, 此外, 作为杂环基内的氮原子被取代时的取代基, 表示 C1-C4 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基)。

〈8〉如〈1〉~〈5〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中,  $\text{R}^3$  为取代的杂环基(其中, 杂环基表示含有选自 N、O 和 S 中的 1 或 2 个杂原子的 5~8 元单环杂环基)、被取代的饱和杂环基(其中, 杂环基表示含有选自 N、O 和 S 中的 1 或 2 个杂原子的 5~8 元单环杂环基, 此外, 其中的取代基为杂环基内的氮原子的取代基, 表示 C1-C4 的烷基、苄基或叔丁氧基羰基)、被 1 个氨基取代的 C1-C4 的烷基或被 1 个氨基取代的 C3-C8 的环烷基。

〈9〉如〈1〉~〈5〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中,  $\text{R}^3$  为哌啶基、吡咯烷基或被氨基被取代的环己基。

〈10〉如〈1〉~〈9〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中, n 为 0。

〈11〉如〈1〉~〈10〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中,  $\text{R}^4$  为可以被取代的 C6-C14 的芳基。

〈12〉如〈1〉~〈10〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中,  $\text{R}^4$  为可以被取代的 C6-C14 的芳基, 该取代基为卤原子、-CN、可以被取代的 C1-C8 的烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{W}$ 、可以被取代的 C6-C14 的芳基、可以被取代的杂环基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$  或  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 。

〈13〉如〈1〉~〈10〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中,  $\text{R}^4$  为可以被取代的 C6-C14 的芳基, 其取代基为卤原子、-CN、可以被取代的 C1-C8 的烷基或  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{W}$ 。

〈14〉如〈1〉~〈10〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐, 其中,  $\text{R}^4$  为可以被取代的 C6-C14 的芳基, 其取代基为  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{W}$ , 其中, W 为氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的杂环基或可以被取代的 C1-C8 的烷氧基。

〈15〉如〈1〉~〈8〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学

上容许的盐，其中， $R^4$ 为可以被取代的 C6-C14 的芳基，其取代基为卤原子、-CN、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C6-C14 的芳基或可以被取代的杂环基。

〈16〉如〈1〉~〈10〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中， $R^4$ 为可以被取代的 C6-C14 的芳基，其取代基为卤原子、-CN、可以被取代的 C1-C8 的烷基、 $-C(=O)OR^7$  或  $-C(=O)NR^9R^{10}$ 。

〈17〉如〈1〉~〈10〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中， $R^4$ 为可以被取代的 C6-C14 的芳基{其中，作为取代基，为选自卤原子、-CN、可以被取代的 C1-C8 的烷基、 $-O-(CH_2)_m-W$ 、 $-C(=O)OR^{113}$  中的 1~3 个取代基，W 表示氢原子、可以被取代的 C1-C4 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的苯基或可以被取代的单环或双环性杂环基，此时  $m=0\sim 4$ ；或 W 表示可以被取代的 C1-C4 的烷氧基，此时  $m=1\sim 4$ ， $R^{113}$  表示可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的苯基}。

〈18〉如〈1〉~〈10〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中， $R^4$ 为可以被取代的苯基{其中，作为取代基，为 1 个  $-O-(CH_2)_m-W$ ，W 表示氢原子、可以被取代的 C1-C4 的烷基，此时  $m=0\sim 4$ ；或 W 表示可以被取代的 C1-C4 的烷氧基，此时  $m=1\sim 4$ }。

〈19〉如〈1〉~〈10〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中， $R^4$ 为可以被取代的 C6-C14 的芳基(其中，取代基表示卤原子、-CN、可以被取代的 C1-C4 的烷基、可以被取代的苯基或可以被取代的单环或双环状杂环基)。

〈20〉如〈1〉~〈10〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐，其中， $R^4$ 为可以被取代的 C6-C14 的芳基(其中，取代基表示卤原子、-CN、可以被取代的 C1-C4 的烷基、 $-C(=O)OR^{113}$  或  $-C(=O)NR^{118}R^{119}$ ，

$R^{113}$ 、 $R^{118}$  或  $R^{119}$  可以相同或不同，表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的 C6-C14 的芳基，或者， $R^{118}$  和  $R^{119}$  为烷基时，可以与和它们键合的氮原子一起形成饱和或不饱和的 5~7 元环，进一步地，在该环上，除了和它们键合的氮原子之外还可以含有选自氧原子、氮原子和硫原子中的杂原子 1~2 个)。

〈21〉如〈1〉~〈10〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐,其中, $R^4$ 为可以被取代的杂环基。

〈22〉如〈1〉~〈10〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐,其中, $R^4$ 为可以被取代的双环性芳香族杂环基(其中,作为双环性芳香族杂环基的碳原子上被取代时的取代基,为选自卤原子、-CN、C1-C8的烷基、被1~9个卤原子取代的C1-C4的烷基、C1-C8的烷氧基、被1~9个卤原子取代的C1-C4的烷氧基、苯基、单环或双环性的杂环基、-(C=O)OR<sup>122</sup>、-NR<sup>123</sup>R<sup>124</sup>或-(C=O)NR<sup>125</sup>R<sup>126</sup>中的1~3个取代基,其中, $R^{123}$ 表示氢原子、C1-C8的烷基、苯基或苄基, $R^{124}$ 表示氢原子、C1-C8的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基, $R^{122}$ 表示C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基、苯基, $R^{125}$ 和 $R^{126}$ 可以相同或不同,表示氢原子、C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基、苯基或苄基,此外,作为杂环基内的氮原子被取代时的取代基,表示C1-C4的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基)。

〈23〉如〈1〉~〈10〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐,其中, $R^4$ 为可以被取代的双环性芳香族杂环基(其中,双环性芳香族杂环基是指在苯基上稠合含有选自N、O和S中的1个或2个杂原子的芳香族杂环而成的双环状的芳香族杂环基,此外,作为双环性芳香族杂环基的碳原子上被取代时的取代基,为选自卤原子、C1-C4的烷基、被1~9个卤原子取代的C1-C4的烷基中的1~3个取代基,此外,作为杂环基内的氮原子被取代时的取代基,表示C1-C4的烷基)。

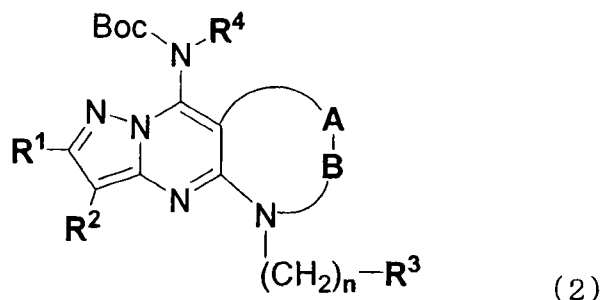
〈24〉如〈1〉~〈10〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐,其中, $R^4$ 为氢原子、可以被取代的C1-C8的烷基、可以被取代的C3-C8的环烷基、可以被取代的C7-C16的芳烷基或可以被取代的杂环烷基。

〈25〉如〈1〉~〈10〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐,其中, $R^4$ 为可以被取代的杂环烷基。

〈26〉如〈1〉~〈25〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐,其中,-A-B-为-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-、或-CH=CH-。

〈27〉如〈1〉~〈25〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐,其中,-A-B-为-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-。

〈28〉一种吡唑并嘧啶衍生物，其如下式(2)所示；



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $n$ 和-A-B-，如权利要求1或2中所定义，Boc表示叔丁氧基羰基]。

〈29〉如〈28〉所述的吡唑并嘧啶衍生物，其中， $R^1$ 和 $R^2$ 为氢原子。

〈30〉如〈28〉所述的吡唑并嘧啶衍生物，其中， $R^1$ 为氢原子且 $R^2$ 为卤原子。

〈31〉如〈28〉~〈30〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物，其中， $R^3$ 为可以被取代的C1-C8的烷基、可以被取代的环己基或可以被取代的杂环基(其中，杂环基是指含有选自N、O和S中的1~4个杂原子的3~10元单环或双环状的杂环基)。

〈32〉如〈28〉~〈30〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物，其中， $R^3$ 为无取代的杂环基(其中，杂环基表示含有选自N、O和S中的1或2个杂原子的5~8元单环杂环基)、被取代的杂环基(其中，杂环基表示含有选自N、O和S中的1或2个杂原子的5~8元单环杂环基，其中，取代基是指饱和杂环基内的氮原子的取代基，表示C1-C4的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基)、被氨基取代的C1-C4的烷基或被氨基取代的C3-C8的环烷基。

〈33〉如〈28〉~〈32〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物，其中， $R^4$ 为可以被取代的C1-C8的烷基、可以被取代的C3-C8的环烷基、可以被取代的C6-C14的芳基、可以被取代的杂环基或可以被取代的杂环烷基。

〈34〉如〈28〉~〈32〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物，其中， $R^4$ 为可以被取代的苯基、可以被取代的双环性芳香族杂环基。

〈35〉如〈28〉~〈32〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物,其中, $R^4$ 为可以被取代的苯基{其中,取代基表示 $-O-(CH_2)_m-W$ (其中,W为氢原子、可以被取代的C1-C4的烷基,此时 $m=0\sim 4$ ;或W为可以被取代的C1-C4的烷氧基,此时 $m=2\sim 4$ )}

〈36〉如〈28〉~〈32〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物,其中, $R^4$ 为可以被取代的双环性芳香族杂环基(其中,取代基表示选自卤原子、C1-C4的烷基或被1~9个卤原子取代的C1-C4的烷基中的1~3个取代基)。

〈37〉如〈28〉~〈36〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物,其中,-A-B-为 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 或 $-CH=CH-$ 。

〈38〉如〈28〉~〈36〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物,其中,-A-B-为 $-CH_2-CH_2-$ 。

〈39〉如〈28〉~〈38〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物,其中,n为0。

〈40〉一种药物组合物,其含有〈1〉~〈27〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐和制药学上容许的载体。

〈41〉一种MAPKAP-K2抑制剂,其含有〈1〉~〈27〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐作为有效成分。

〈42〉神经变性和/或神经学疾病(包括痴呆)、败血症、自身免疫性疾病、破坏性骨病、炎症性肠疾病、牛皮癣、糖尿病、癌症、缺血再灌注损伤、血管发育异常、恶病质、肥胖症、血管生成、哮喘或慢性阻塞性肺疾病(COPD)的治疗剂,其含有〈1〉~〈27〉任意一项所述的吡唑并嘧啶衍生物或其医学上容许的盐作为有效成分。

〈43〉如〈42〉所述的治疗剂,其中,所述自身免疫性疾病为类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、青年期类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、移植物抗宿主病(graft-versus-host disease)、糖尿病或克罗恩氏(Crohn)病。

## 附图说明

图1为p38MAPK的级联说明图。

## 具体实施方式

本发明的式(1)所示的化合物分别以下述定义表示。

本说明书中所使用的“烷基”表示直链状或支链状烷基两者。优选为具有1~8个碳原子的烷基。可以举出例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、2-甲基戊基、4-甲基戊基、3-己基、正己基、正庚基、2-甲基己基、5-甲基己基、2-甲基-2-己基、6-甲基庚基或正辛基等，但不限于这些。更优选为具有1~6个碳原子的烷基。进一步优选为具有1~4个碳原子的烷基。可以举出例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基等，但不限于这些。

本说明书中所使用的“烯基”表示含有1个或2个以上碳-碳双键的直链状、支链状或环结构的烯基。这些基团具有顺式和反式几何学异构体时，包括两种异构体。优选为具有2~8个碳原子的烯基，可以举出例如，乙烯基、烯丙基、异丙烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、1-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-3-戊烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、4-甲基-1-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、2-环戊烯基、2-环己烯基、2-庚烯基、2-辛烯基、3-环戊烯基、1,3-丁二烯基或1,5-己二烯基等，但不限于这些。更优选为具有2~6个碳原子的烯基。进一步优选为具有2~4个碳原子的烯基，可以举出例如，乙烯基、烯丙基、异丙烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、1-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基等，但不限于这些。

本说明书中所使用的“炔基”表示含有1个或2个以上碳-碳三键的直链状或支链状的炔基。优选为具有2~8个碳原子的炔基，可以举出例如，乙炔基、2-丙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-己炔基、3-甲基-1-丁炔基、3,3-二甲基-1-丁炔基、3-戊炔基、2-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、1-甲基-3-戊炔基、1-甲基-3-己炔基、2-庚炔基或2-辛炔基等，但不限于这些。更优选为具有2~6个碳原子的炔基。进一步优选为具有2~4个碳原子的炔基，可以举出例如，乙炔基、2-丙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基等，但不限于这些。

本说明书中所使用的“环烷基”表示环状的烷基。优选为具有3~8个碳原子的环炔基，可以举出例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基等，但不限于这些。

本说明书中所使用的“芳基”表示单环、双环状或三环状的具有6~14个碳原子的芳香族烃基；或在芳香族烃基上稠合1个或2个以上饱

和环炔或部分不饱和环炔，作为整体具有 6~14 个碳原子的芳香族炔基。对它们不加以限定，可以举出例如，苯基、萘基、蒽基、5-茚满基或 5,6,7,8-四氢-2-萘基等。优选为具有 6~10 个碳原子的芳基。对它们不加以限定，可以举出例如，苯基、萘基、5-茚满基或 5,6,7,8-四氢-2-萘基等。更优选为苯基。

本说明书中所使用的“杂环基”是指具有含有选自 N、O 和 S 中的 1~4 个杂原子的 3~14 元单环、双环状或三环状的杂环的 1 价基团。该杂环基可以完全饱和或部分饱和，也可以为芳香族杂环基。此外，杂环基可以含有 1 个或 2 个  $-C(=O)-$  或  $-C(=S)-$ 。对于杂环基的例子不加以限定，可以举出含有咪喃、噻吩、吡咯、吡咯啉、吡咯烷、噁唑、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑、噻唑烷、异噻唑、异噻唑烷、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、三唑、噻二唑、噁二唑、四唑、吡喃、四氢吡喃、噻喃、四氢噻喃、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、苯并咪喃、二苯并咪喃、苯并噻吩、吲哚、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑、色满、异色满、喹啉、十氢喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、嘌呤、蝶啶、氮杂环丁烷、吗啉、硫代吗啉、哌啶、高哌啶、哌嗪、高哌嗪、吲哚啉、异吲哚啉、吩噻嗪、吩嗪(フェノジン)、吩噻嗪、奎宁环、吡啶、吡唑、噌啉、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二噻嗪、二噻唑、二硫戊环、中氮茚、吲唑、异吲哚、异噁唑、异苯并咪喃、萘啶、噁噻唑(oxathiazole)、噁噻唑烷(oxathiazolidine)、噁嗪、噁二嗪、酞嗪、喹嗪、四氢咪喃、四嗪、噻二嗪、噻三唑、噻嗪、硫茚(thianaphthalene)、三嗪、1,3-二噁烷、2,5-二氢咪喃、噁唑啉、三噻烷、哌啶-2-酮、3H-异苯并咪喃-1-酮、epsilon-己内酰胺、2-咪喃酮、2-吡咯烷酮、四氢-3H-吡唑-3-酮、哌嗪-2-酮、氧杂萘邻酮、四氢-2-嘧啶酮、戊二酰亚胺或吗啉-3,5-二酮的一价基团等。优选为含有选自 N、O 和 S 中的 1~4 个杂原子的 3~10 元单环或双环状的杂环基。

本说明书中所使用的“芳香族杂环基”是指在上述说明的“杂环基”中，形成一价基团的部分的环芳香化形成的单环、双环状或三环状的杂环基，为双环状或三环状的杂环基时，形成一价基团的部分的环以外的环可以完全饱和或部分饱和，也可以芳香化。此外，芳香族杂环基可以含有 1 个或 2 个  $-C(=O)-$  或  $-C(=S)-$ 。对它们不加以限定，可以举出例如，含有咪喃、噻吩、吡咯、噁唑、噻唑、异噻唑、异噁唑、咪唑、吡唑、

异噻唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、苯并呋喃、苯并噻吩、吡啶、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑、吡啶、异苯并呋喃、喹啉、异喹啉、喹唑啉、嘌呤或吡啶等的一价基团；7-色满基；6-异色满基或5-二氢吡啶基等。优选为在苯基上稠合含有选自N、O和S中的1~4个杂原子的杂环而形成的双环状的芳香族杂环基。对于该例子不加以限定，可以举出4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基、5-苯并噁唑基、6-苯并噁唑基、5-苯并噻吩基、6-苯并呋喃基、6-吡啶基、5-喹啉基、7-二氮杂萘基、6-喹啉基、6-喹唑啉基、6-噌啉基、7-色满基、5-二氢吡啶基或6-异二氢吡啶基等。进一步优选为在苯基上稠合含有选自N、O和S中的1个或2个杂原子的芳香族杂环而形成的双环状的芳香族杂环基。对于该例子不加以限定，可以举出4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基、5-苯并噁唑基、6-苯并噁唑基、5-苯并噻吩基、6-苯并呋喃基、6-吡啶基、5-喹啉基、7-二氮杂萘基、6-喹啉基、6-喹唑啉基或6-噌啉基等

本说明书中所使用的“饱和杂环基”表示在上述说明的“杂环基”中，形成一价基团的部分的环完全饱和或部分饱和的单环、双环状或三环状的杂环基。为双环状或三环状的杂环基时，形成一价基团的部分的环以外的环可以完全饱和或部分饱和，也可以芳香化。此外，饱和杂环基可以含有1个或2个-C(=O)-或-C(=S)-。对于例子不加以限定，可以举出含有吡咯烷、咪唑烷、吡唑烷、吗啉、硫代吗啉、哌啶、高哌啶、哌嗪、高哌嗪或四氢呋喃等的一价基团；3-色满基；3-二氢吡啶基等。优选为含有选自N、O和S中的1个或2个杂原子的完全饱和的5~8元单环的饱和杂环基。对于例子不加以限定，可以举出含有吡咯烷、咪唑烷、吡唑烷、吗啉、硫代吗啉、哌啶、高哌啶、哌嗪、高哌嗪或四氢呋喃的一价基团等。

本说明书中所使用的“杂环烷基”表示杂环基和烷基的组合基团。该杂环基和烷基分别符合上述说明的“杂环基”和“烷基”的说明，作为优选的例子可以举出各基团的说明和其优选基团的组合或各优选的基团之间的组合。优选为包含含有选自N、O和S中的1~4个杂原子的3~10元单环或双环状的“杂环基”与具有1~8个碳原子的“烷基”组合的基团。更优选为含有选自N、O和S中的1~4个杂原子的3~10元单环或双环状的“杂环基”与具有1~4个碳原子的“烷基”组合的



基团。对于其例子不加以限定，可以举出，(2-咪喃基)甲基、(3-噻吩基)甲基、(5-异苯并咪喃基)甲基、(5-苯并噻吩基)甲基、(6-苯并噁唑基)甲基、2-(4-吗啉基)乙基、2-(3-噻吩基)乙基、2-(1-吡嗪基)乙基、3-(2-吡啶基)丙基或3-(4-哌啶基)丙基等。

本说明书中所使用“芳烷基”表示芳基和烷基组合的基团。该芳基和烷基分别符合上述说明的“芳基”和“烷基”的说明。优选为具有6~10个碳原子的“芳基”与具有1~8个碳原子的“烷基”组合的基团。对于其例子不加以限定，可以举出，苄基、苯乙基、(2-萘基)-甲基、3-萘基丙基、4-萘基丁基或5-(1-萘基)戊基等。更优选为萘基与具有1~4个碳原子的“烷基”组合的基团。对于其例子不加以限定，可以举出，苄基、苯乙基、(2-萘基)-甲基、3-萘基丙基或4-萘基丁基等。

本说明书中所使用的“烷氧基”表示直链状、支链状或环状的烷氧基。优选为具有1~8个碳原子的烷氧基。对于其例子不加以限定，可以举出，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基或正庚氧基等。更优选为具有1~6个碳原子的烷氧基。进一步优选为具有1~4个碳原子的烷氧基。对于其例子不加以限定，可以举出，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基等。

本说明书中所使用的“卤原子”表示F、Cl、Br或I。优选为F、Cl或Br。

本说明书中所使用的诸如“C1”等在“C”后附加的数字表示碳原子数，“C1-C6”表示碳原子数1~碳原子数6的范围。虽然是不言而喻的，但是本发明中，若碳原子数不同则是指具有该碳原子数的该基团。例如，“C1-C6烷基”是指由“C1-C8烷基”定义的烷基中碳原子数为1~6的基团。对于其它基团中的碳原子数也同样地处理。

作为本说明书中所使用的“被取代的甲硅烷基”，表示可以用作羟基的保护基团的甲硅烷基。优选为三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三乙基甲硅烷基，进一步优选为叔丁基二甲基甲硅烷基。

作为本发明中的“可以被取代的烷基”的取代基，为选自卤原子、-CN、-CHO、-(C=O)-R<sup>50</sup>、-NO<sub>2</sub>、-OH、-(C=O)OH、-(C=O)OR<sup>51</sup>、-(C=O)NR<sup>52</sup>R<sup>53</sup>、C1-C8的烷基、被1~9个卤原子取代的C1-C4的烷基、

C3-C8 的环烷基、C6-C14 的芳基、C1-C8 的烷氧基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基和  $-NR^{12}R^{13}$  中的至少 1 个取代基。其中，优选为选自卤原子、-OH、 $-(C=O)OH$ 、苯基、C1-C4 的烷氧基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基和  $-NR^{12}R^{13}$  中的至少 1 个取代基。优选的取代基的数目为 1~3 个。其中， $R^{12}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基、苯基或苄基，优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。 $R^{13}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基，优选表示氢原子或 C1-C4 的烷基。此外， $R^{12}$  和  $R^{13}$  为烷基时，可以与和它们键合的氮原子一起形成饱和或不饱和的 5~7 元环。进一步地，在该环上，除了与  $R^{12}$  和  $R^{13}$  键合的氮原子之外还可以含有选自氧原子、氮原子和硫原子中的杂原子 1~2 个。 $R^{50}$  表示 C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基或 C6-C14 的芳基，优选为 C1-C4 的烷基或苯基。 $R^{51}$  表示 C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基、或 C6-C14 的芳基，优选为 C1-C4 的烷基。 $R^{52}$  和  $R^{53}$  可以相同或不同，表示氢原子、C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基、C6-C14 的芳基或芳烷基。此外， $R^{52}$  和  $R^{53}$  为烷基时，可以与和它们键合的氮原子一起形成饱和或不饱和的 5~7 元环。进一步地，在该环上，除了与  $R^{52}$  和  $R^{53}$  键合的氮原子之外还可以含有选自氧原子、氮原子和硫原子中的杂原子 1~2 个。优选的  $R^{52}$  和  $R^{53}$  可以相同或不同，为氢原子或 C1-C4 的烷基。

作为本发明中的“可以被取代的烯基”的取代基，为选自卤原子、-CN、-CHO、 $-(C=O)-R^{54}$ 、 $-NO_2$ 、-OH、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)OR^{55}$ 、 $-(C=O)NR^{56}R^{57}$ 、C1-C8 的烷基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基、C3-C8 的环烷基、C6-C14 的芳基、C1-C8 的烷氧基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基和  $-NR^{44}R^{45}$  中的至少 1 个取代基。其中优选为选自卤原子、C1-C4 的烷基、苯基和氨基中的至少 1 个取代基。优选的取代基的数目为 1~3 个。其中， $R^{44}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基或苄基，优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。 $R^{45}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基，优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。 $R^{54}$  表示 C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基或 C6-C14 的芳基，优选为 C1-C4 的烷基或苯基。 $R^{55}$  表示 C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基或 C6-C14 的芳基，优选为 C1-C4 的烷基。 $R^{56}$  和  $R^{57}$  可以相同或不同，表示氢原子、C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基、C6-C14 的芳基或芳烷基，优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。

作为本发明中的“可以被取代的炔基”的取代基，为选自卤原子、-CN、-CHO、-(C=O)-R<sup>58</sup>、-NO<sub>2</sub>、-OH、-(C=O)OH、-(C=O)OR<sup>59</sup>、-(C=O)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>、C1-C8的烷基、被1~9个卤原子取代的C1-C4的烷基、C3-C8的环烷基、C6-C14的芳基、C1-C8的烷氧基、被1~9个卤原子取代的C1-C4的烷氧基和-NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>中的至少1个取代基。其中优选为选自卤原子、C1-C4的烷基、苯基和氨基中的至少1个取代基。优选的取代基的数目为1~3个。其中，R<sup>46</sup>表示氢原子、C1-C8的烷基或苄基，优选为氢原子或C1-C4的烷基。R<sup>47</sup>表示氢原子、C1-C8的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基，优选为氢原子或C1-C4的烷基。R<sup>58</sup>表示C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基或C6-C14的芳基，优选为C1-C4的烷基或苯基。R<sup>59</sup>表示C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基或C6-C14的芳基，优选为C1-C4的烷基。R<sup>60</sup>和R<sup>61</sup>可以相同或不同，表示氢原子、C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基、C6-C14的芳基或芳烷基，优选为氢原子或C1-C4的烷基。

作为本发明中的“可以被取代的环烷基”的取代基，为选自卤原子、-CN、-CHO、-(C=O)-R<sup>62</sup>、-NO<sub>2</sub>、-OH、-(C=O)OH、-(C=O)OR<sup>63</sup>、-(C=O)NR<sup>64</sup>R<sup>65</sup>、C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基、C6-C14的芳基、C1-C8的烷氧基和-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>中的至少1个取代基。其中，优选为选自卤原子、-OH、-(C=O)OH、C1-C4的烷基、苯基和-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>中的至少1个取代基。进一步优选为选自-OH、C1-C4的烷氧基和-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>中的至少1个取代基。优选的取代基的数目为1~3个。其中，R<sup>14</sup>表示氢原子、C1-C8的烷基、苯基或苄基，优选为氢原子或C1-C4的烷基。R<sup>15</sup>表示氢原子、C1-C8的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基，优选为氢原子或C1-C4的烷基。R<sup>62</sup>表示C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基或C6-C14的芳基，优选为C1-C4的烷基或苯基。R<sup>63</sup>表示C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基或C6-C14的芳基，优选为C1-C4的烷基。R<sup>64</sup>和R<sup>65</sup>可以相同或不同，表示氢原子、C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基、C6-C14的芳基或芳烷基。此外，R<sup>64</sup>和R<sup>65</sup>为烷基时，可以与和它们键合的氮原子一起形成饱和或不饱和的5~7元环。进一步地，在该环上，除了与R<sup>64</sup>和R<sup>65</sup>键合的氮原子之外还可以含有选自氧原子、氮原子和硫原子中的杂原子1~2个。优选的R<sup>64</sup>和R<sup>65</sup>可以相同或不同，为氢原子或C1-C4的烷基。

作为本发明中的“可以被取代的芳烷基”的取代基，为选自卤原子、-CN、-CHO、-(C=O)-R<sup>66</sup>、-NO<sub>2</sub>、-OH、-(C=O)OH、-(C=O)OR<sup>67</sup>、-(C=O)NR<sup>68</sup>R<sup>69</sup>、C1-C8的烷基、被1~9个卤原子取代的C1-C4的烷基、C3-C8的环烷基、C6-C14的芳基、C1-C8的烷氧基、被1~9个卤原子取代的C1-C4的烷氧基和-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>中的至少1个取代基。其中优选为选自卤原子、C1-C4的烷基、C1-C8的烷氧基、苯基和氨基中的至少1个取代基。优选的取代基的数目为1~3个。其中，R<sup>16</sup>表示氢原子、C1-C8的烷基或苄基，优选为氢原子或C1-C4的烷基。R<sup>17</sup>表示氢原子、C1-C8的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基，优选为氢原子或C1-C4的烷基。R<sup>66</sup>表示C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基或C6-C14的芳基，优选为C1-C4的烷基或苯基。R<sup>67</sup>表示C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基或C6-C14的芳基，优选为C1-C4的烷基。R<sup>68</sup>和R<sup>69</sup>可以相同或不同，表示氢原子、C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基、C6-C14的芳基或芳烷基，优选为氢原子或C1-C4的烷基。

作为本发明中的“可以被取代的烷氧基”的取代基，为选自卤原子、-CN、-CHO、-(C=O)-R<sup>70</sup>、-NO<sub>2</sub>、-OH、-(C=O)OH、-(C=O)OR<sup>71</sup>、-(C=O)NR<sup>72</sup>R<sup>73</sup>、C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基、C6-C14的芳基、C1-C8的烷氧基和-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>中的至少1个取代基。其中优选为选自卤原子、C1-C4的烷基、苯基和氨基中的至少1个取代基。优选的取代基的数目为1~3个。其中，R<sup>18</sup>表示氢原子、C1-C8的烷基或苄基，优选为氢原子或C1-C4的烷基。R<sup>19</sup>表示氢原子、C1-C8的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基，优选为氢原子或C1-C4的烷基。R<sup>70</sup>表示C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基或C6-C14的芳基，优选为C1-C4的烷基或苯基。R<sup>71</sup>表示C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基或C6-C14的芳基，优选为C1-C4的烷基。R<sup>72</sup>和R<sup>73</sup>可以相同或不同，表示氢原子、C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基、C6-C14的芳基或芳烷基，优选为氢原子或C1-C4的烷基。

作为本发明中的“可以被取代的苯氧基”的取代基，为选自卤原子、-CN、-CHO、-(C=O)-R<sup>74</sup>、-NO<sub>2</sub>、-OH、-(C=O)OH、-(C=O)OR<sup>75</sup>、-(C=O)NR<sup>76</sup>R<sup>77</sup>、C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基、C6-C14的芳基、C1-C8的烷氧基和-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>中的至少1个取代基。其中，优选为选自卤原子、C1-C4的烷基、C1-C4的烷氧基、苯基和氨基中的至少1个取代基。优

选的取代基的数目为1~3个。其中,  $R^{20}$ 表示氢原子、C1-C8的烷基或苄基, 优选为氢原子或C1-C4的烷基。 $R^{21}$ 表示氢原子、C1-C8的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基, 优选为氢原子或C1-C4的烷基。 $R^{74}$ 表示C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基或C6-C14的芳基, 优选为C1-C4的烷基或苯基。 $R^{75}$ 表示C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基或C6-C14的芳基, 优选为C1-C4的烷基。 $R^{76}$ 和 $R^{77}$ 可以相同或不同, 表示氢原子、C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基、C6-C14的芳基或芳烷基, 优选为氢原子或C1-C4的烷基。

作为本发明中的“可以被取代的杂环基”的碳原子上的取代基, 为选自卤原子、 $-(C=O)-R^{78}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-(C=O)\text{OH}$ 、 $-(C=O)\text{OR}^{79}$ 、 $-(C=O)\text{NR}^{80}\text{R}^{81}$ 、C1-C8的烷基、被1~9个卤原子取代的C1-C4的烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8的环烷基、C6-C14的芳基、杂环基、C7-C16的芳烷基、C1-C8的烷氧基、被1~9个卤原子取代的C1-C4的烷氧基和 $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 中的至少1个取代基。其中优选为选自卤原子、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-(C=O)\text{OH}$ 、C1-C8的烷基、被1~9个卤原子取代的C1-C4的烷基、C3-C8的环烷基、C6-C14的芳基、C1-C8的烷氧基、被1~9个卤原子取代的C1-C4的烷氧基和 $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 中的至少1个取代基。其中, 进一步优选为选自卤原子、 $-(C=O)\text{OH}$ 、C1-C4的烷基、被1~9个卤原子取代的C1-C4的烷基、苯基、C1-C4的烷氧基和氨基中的至少1个取代基。优选的取代基的数目为1~3个。其中,  $R^{22}$ 表示氢原子、C1-C8的烷基、苯基或苄基, 优选为氢原子或C1-C4的烷基。 $R^{23}$ 表示氢原子、C1-C8的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基, 优选为氢原子或C1-C4的烷基。 $R^{78}$ 表示氢原子、C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基或C6-C14的芳基, 优选为C1-C4的烷基或苯基。 $R^{79}$ 表示C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基或C6-C14的芳基, 优选为C1-C4的烷基。 $R^{80}$ 和 $R^{81}$ 可以相同或不同, 表示氢原子、C1-C8的烷基、C3-C8的环烷基、C6-C14的芳基或芳烷基, 优选为氢原子或C1-C4的烷基。作为杂环基内的氮原子被取代时的取代基, 为选自C1-C4的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基和苄氧基羰基中的至少1个基团。

作为本发明中的 $R^4$ 为“可以被取代的芳基”时的取代基, 为选自卤原子、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、可以被取代的C1-C8的烷基、可以被取代的C2-C8烯基、可以被取代的C2-C8炔基、可以被取代

的 C3-C8 的环烷基、 $-O-(CH_2)_m-W$ 、可以被取代的 C6-C14 的芳基、可以被取代的杂环基、 $-C(=O)-R^{133}$ 、 $-O-C(=O)R^{26}$ 、 $-C(=O)OR^{27}$ 、 $-NR^{28}C(=O)R^{29}$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}-C(=X)OR^{35}$ 、 $-NR^{36}-C(=X)NR^{37}R^{38}$ 、 $-NR^{39}-SO_2R^{40}$ 、 $-S(O)_r-R^{41}$  和  $SO_2NR^{42}R^{43}$  中的至少 1 个取代基。其中优选为选自卤原子、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、可以被取代的 C1-C8 的烷基、 $-O-(CH_2)_m-W$ 、可以被取代的苯基、可以被取代的杂环基、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-NR^7(C=O)R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$  和  $-SO_2NR^9R^{10}$  中的至少 1 个取代基。进一步优选为选自卤原子、可以被取代的 C1-C4 的烷基、 $-O-(CH_2)_m-W$  和  $-C(=O)OR^{27}$  中的至少 1 个取代基。进一步优选为  $-O-(CH_2)_m-W$ 。取代基的数目为 1~3 个，优选为 1 个。

W 表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C2-C8 烯基、可以被取代的 C2-C8 炔基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的 C6-C14 的芳基或可以被取代的杂环基，此时  $m = 0 \sim 4$ ；或 W 表示可以被取代的 C1-C8 的烷氧基或可以被取代的苯氧基，此时  $m = 1 \sim 4$ 。其中，优选 W 表示氢原子、可以被取代的 C1-C4 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的苯基或可以被取代的单环或双环性的杂环基，此时  $m = 0 \sim 4$ ；或 W 表示可以被取代的 C1-C4 的烷氧基，此时  $m = 1 \sim 4$ 。进一步优选 W 表示氢原子或可以被取代的 C1-C4 的烷基，此时  $m = 0 \sim 4$ ；或 W 表示可以被取代的 C1-C4 的烷氧基，此时  $m = 1 \sim 4$ 。进一步优选 W 表示 C1-C4 的烷基，此时  $m = 0$ ；或 W 表示 C1-C4 的烷氧基，此时  $m = 2$ 。

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  可以相同或不同，表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的 C6-C14 的芳基。或者， $R^9$  和  $R^{10}$  为烷基时，可以与和它们键合的氮原子一起形成饱和或不饱和的 5~7 元环，进一步地，在该环上，除了和它们键合的氮原子之外还可以含有选自氧原子、氮原子和硫原子中的杂原子 1~2 个。其中， $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  可以相同或不同，优选为氢原子或可以被取代的 C1-C4 的烷基。

$R^{26} \sim R^{43}$ 、 $R^{133}$ 、 $R^{150}$  和  $R^{151}$  可以相同或不同，表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C2-C8 烯基、可以被取代的 C2-C8 炔基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的 C6-C14 的芳基、可以被取代的杂环基、可以被取代的芳烷基或可以被取代的杂环烷基。

或者,  $R^{30}$  和  $R^{31}$ 、 $R^{32}$  和  $R^{33}$ 、 $R^{37}$  和  $R^{38}$ 、 $R^{42}$  和  $R^{43}$  以及  $R^{150}$  和  $R^{151}$  为烷基时, 可以分别与和它们键合的氮原子一起形成饱和或不饱和的 5~7 元环, 进一步地, 在该环上, 除了和它们键合的氮原子之外还可以含有选自氧原子、氮原子和硫原子中的杂原子 1~2 个。 $R^{26}$ ~ $R^{43}$ 、 $R^{133}$ 、 $R^{150}$  和  $R^{151}$  可以相同或不同, 更优选表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的 C6-C14 的芳基。进一步优选为氢原子或可以被取代的 C1-C4 的烷基。 $X^1$  或  $X^2$  表示 O、S、N-CN 或 NH, 优选为 O。 $r$  表示 0~2, 优选为 0 或 2。

作为本发明中的“ $R^4$  的可以被取代的芳基”之外的“可以被取代的芳基”的取代基, 为选自卤原子、-CN、-CHO、-(C=O)- $R^{82}$ 、-NO<sub>2</sub>、-OH、-(C=O)OH、-(C=O)OR<sup>83</sup>、-(C=O)NR<sup>84</sup>R<sup>85</sup>、C1-C8 的烷基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基、C3-C8 的环烷基、C6-C14 的芳基、C1-C8 的烷氧基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基和-NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup> 中的至少 1 个取代基。其中优选为选自卤原子、-CN、-OH、-(C=O)OH、C1-C6 的烷基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基、C1-C6 的烷氧基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基和-NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup> 中的至少 1 个取代基。进一步优选为卤原子。取代基的数目为 1~3 个, 优选为 1 个。其中,  $R^{24}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基或苄基, 优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。 $R^{25}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基, 优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。 $R^{82}$  表示 C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基或 C6-C14 的芳基, 优选为 C1-C4 的烷基或苯基。 $R^{83}$  表示 C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基或 C6-C14 的芳基, 优选为 C1-C4 的烷基。 $R^{84}$  和  $R^{85}$  可以相同或不同, 表示氢原子、C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基、C6-C14 的芳基或芳烷基, 优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。

作为本发明中的“可以被取代的杂环烷基”的碳原子上的取代基, 为选自卤原子、-(C=O)- $R^{127}$ 、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-(C=O)OH、-(C=O)OR<sup>128</sup>、-(C=O)NR<sup>129</sup>R<sup>130</sup>、C1-C8 的烷基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基、C6-C14 的芳基、C1-C8 的烷氧基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基和-NR<sup>131</sup>R<sup>132</sup> 中的至少 1 个取代基。其中, 优选杂环烷基的烷基部分为无取代的且杂环基部分的碳原子上的取代基为选自卤原子、-(C=O)OH、C1-C4 的烷基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基、C1-C4 的烷氧基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基和-

$\text{NR}^{131}\text{R}^{132}$  中的至少 1 个取代基。其中进一步优选为选自卤原子、C1-C4 的烷基和被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基中的至少 1 个取代基。优选的取代基的数目为 1~3 个。其中,  $\text{R}^{131}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基、苯基或苄基, 优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。 $\text{R}^{132}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基, 优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。 $\text{R}^{127}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基或 C6-C14 的芳基, 优选为 C1-C4 的烷基或苯基。 $\text{R}^{128}$  表示 C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基或 C6-C14 的芳基, 优选为 C1-C4 的烷基。 $\text{R}^{129}$  和  $\text{R}^{130}$  可以相同或不同, 表示氢原子、C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基、C6-C14 的芳基或芳烷基, 优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。作为杂环基内的氮原子被取代时的取代基, 为选自 C1-C4 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基和苄氧基羰基中的至少 1 个基团。

$\text{R}^1$  优选为氢原子。

$\text{R}^2$  优选为氢原子。

$\text{R}^3$  优选为可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的杂环基。

作为此时优选的  $\text{R}^3$  的可以被取代的 C1-C8 的烷基的更优选的例子, 可以举出无取代的 C1-C6 的烷基或被取代的 C1-C6 的烷基(其中, 作为取代基, 为选自卤原子、苯基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基、C1-C4 的烷氧基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基、-CN、-CHO、-OH、-(C=O)OH、-(C=O)OR<sup>86</sup>、-(C=O)NR<sup>87</sup>R<sup>88</sup> 和 -NR<sup>89</sup>R<sup>90</sup> 中的 1~3 个取代基。进一步优选为选自苯基、C1-C4 的烷氧基、-CHO 和 -NR<sup>89</sup>R<sup>90</sup> 中的 1~3 个取代基。更优选为 1 个 -NR<sup>89</sup>R<sup>90</sup>。对于取代基的数目, 卤原子时更优选为 1~3 个, 除此之外的取代基时更优选为 1 个。 $\text{R}^{86}$  表示 C1-C4 的烷基、C3-C8 的环烷基或苯基, 优选为 C1-C4 的烷基。 $\text{R}^{87}$  和  $\text{R}^{88}$  可以相同或不同, 表示氢原子、C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基、苯基或芳烷基, 优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。 $\text{R}^{89}$  表示氢原子、C1-C4 的烷基、苯基或苄基, 优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。 $\text{R}^{90}$  表示氢原子、C1-C4 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基, 优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。此外,  $\text{R}^{89}$  和  $\text{R}^{90}$  为烷基时, 可以与和它们键合的氮原子一起形成饱和或不饱和的 5~7 元环, 进一步地, 在该环上, 除了与  $\text{R}^{89}$  和  $\text{R}^{90}$  键合的氮原子之外还可以含有选自氧原子、氮



原子和硫原子中的1个或2个杂原子)。

作为该优选的  $R^3$  的可以被取代的 C3-C8 的环烷基的更优选的例子, 可以举出无取代的 C3-C8 的环烷基或被取代的 C3-C8 的环烷基(其中, 作为取代基, 为选自卤原子、-OH、-(C=O)OH、C1-C4 的烷基、苯基、C1-C4 的烷氧基和-NR<sup>91</sup>R<sup>92</sup> 中的1~3个取代基。进一步优选为选自-OH、-(C=O)OH 和-NR<sup>91</sup>R<sup>92</sup> 中的1~3个取代基。更优选为1个-NR<sup>91</sup>R<sup>92</sup>。对于取代基的数目, 卤原子时更优选为1~3个, 除此之外的取代基时更优选为1个。其中, R<sup>91</sup> 表示氢原子、C1-C8 的烷基、苯基或苄基, 优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。R<sup>92</sup> 表示氢原子、C1-C8 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基, 优选为氢原子或 C1-C4 的烷基)。

作为该优选的  $R^3$  的可以被取代的杂环基的更优选的例子, 可以举出无取代的单环杂环基、无取代的双环状杂环基、被取代的单环杂环基或被取代的双环状杂环基, 进一步优选为无取代的单环杂环基或被取代的单环杂环基。其中, 被取代的单环杂环基或被取代的双环状杂环基的取代基为碳原子上的取代基时, 作为该取代基, 为选自卤原子、-(C=O)OH、C1-C4 的烷基、被1~9个卤原子取代的 C1-C4 的烷基、苯基、苄基、C1-C4 的烷氧基、被1~9个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基和-NR<sup>93</sup>R<sup>94</sup> 中的1~3个取代基。进一步优选为选自 C1-C4 的烷基和氨基中的1~3个取代基。对于取代基的数目, 卤原子时更优选为1~3个, 除此之外的取代基时更优选为1个。其中, R<sup>93</sup> 表示氢原子、C1-C8 的烷基、苯基或苄基, 优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。R<sup>94</sup> 表示氢原子、C1-C8 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基, 优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。作为杂环基内的氮原子被取代时的取代基, 表示选自 C1-C4 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基和苄氧基羰基中的至少1个基团, 优选为 C1-C4 的烷基、苄基或叔丁氧基羰基。进一步优选为 C1-C4 的烷基或叔丁氧基羰基。

$R^3$  更优选为含有选自 N、O 和 S 中的1或2个杂原子的无取代的5~8元单环杂环基、被1个氨基取代的 C1-C4 的烷基或被1个氨基取代的 C3-C8 的环烷基。

$R^3$  进一步优选为含有1个 N 原子的无取代的5~8元单环饱和杂环基、被1个氨基取代的 C1-C4 的烷基或被1个氨基取代的 C3-C8 的环烷

基。

$R^3$  进一步更优选为哌啶基、吡咯烷基或被 1 个氨基取代的环己基。

$R^3$  特别优选为哌啶基或吡咯烷基。

$R^4$  优选为氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的芳烷基、可以被取代的杂环烷基、可以被取代的 C6-C14 的芳基或可以被取代的杂环基。

作为该优选的  $R^4$  的可以被取代的 C1-C8 的烷基的更优选的例子，可以举出无取代的 C1-C8 的烷基或被取代的 C1-C8 的烷基(其中，作为取代基，为选自卤原子、 $-(C=O)-R^{95}$ 、 $-OH$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)OR^{96}$ 、 $-(C=O)NR^{97}R^{98}$ 、C1-C4 的烷基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基、C3-C8 的环烷基、C6-C14 的芳基、C1-C8 的烷氧基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基和 $-NR^{99}R^{100}$  中的 1~3 个取代基。进一步优选为选自卤原子、C3-C8 的环烷基、苯基、C1-C8 的烷氧基和被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基中的 1~3 个取代基。对于取代基的数目，卤原子时更优选为 1~3 个，除此之外的取代基时更优选为 1 个。 $R^{95}$  表示 C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基或苯基，优选为 C1-C4 的烷基或苯基。 $R^{96}$  表示 C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基或苯基，优选为 C1-C4 的烷基。 $R^{97}$  和  $R^{98}$  可以相同或不同，表示氢原子、C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基、苯基或芳烷基。或者， $R^{97}$  和  $R^{98}$  为烷基时，可以与和它们键合的氮原子一起形成饱和或不饱和的 5~7 元环，进一步地，在该环上，除了与  $R^{97}$  和  $R^{98}$  键合的氮原子之外还可以含有选自氧原子、氮原子和硫原子中的杂原子 1~2 个。优选的  $R^{97}$  和  $R^{98}$  可以相同或不同，为氢原子或 C1-C4 的烷基。 $R^{99}$  表示氢原子、C1-C4 的烷基、苯基或苄基，优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。 $R^{100}$  表示氢原子、C1-C4 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基，优选表示氢原子或 C1-C4 的烷基)。

作为该优选的  $R^4$  的可以被取代的 C3-C8 的环烷基的更优选的例子，可以举出无取代的 C3-C8 的环烷基或被取代的 C3-C8 的环烷基(其中，作为取代基，为选自卤原子、 $-(C=O)-R^{101}$ 、 $-OH$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)OR^{102}$ 、 $-(C=O)NR^{103}R^{104}$ 、C1-C8 的烷基、C6-C14 的芳基、C1-C8 的烷氧基和 $-NR^{105}R^{106}$  中的 1~3 个取代基。进一步优选为选自卤原子、C1-C4 的烷基、C1-C4 的烷氧基和苯基中的 1~3 个取代基。对于取代基的数目，卤原子时更优选为 1~3 个，除此之外的取代基时更优选为 1

个。其中,  $R^{105}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基、苯基或苄基, 优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。 $R^{106}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基, 优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。 $R^{101}$  表示 C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基或苯基, 优选为 C1-C4 的烷基或苯基。 $R^{102}$  表示 C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基或苯基, 优选为 C1-C4 的烷基。 $R^{103}$  和  $R^{104}$  可以相同或不同, 表示氢原子、C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基、苯基或苄基。或者,  $R^{103}$  和  $R^{104}$  为烷基时, 可以与和它们键合的氮原子一起形成饱和或不饱和的 5~7 元环, 进一步地, 在该环上, 除了与  $R^{103}$  和  $R^{104}$  键合的氮原子之外还可以含有选自氧原子、氮原子和硫原子中的杂原子 1~2 个。优选的  $R^{103}$  和  $R^{104}$  可以相同或不同, 为氢原子或 C1-C4 的烷基)。

作为该优选的  $R^4$  的可以被取代的芳烷基的更优选的例子, 可以举出包括芳烷基为无取代的 C1-C4 的烷基和无取代的苯基组合而成的芳烷基或无取代的 C1-C4 的烷基和被取代的苯基组合而成的芳烷基。其中, 作为被取代的苯基部分的取代基, 为选自卤原子、-CN、-CHO、-(C=O)- $R^{107}$ 、-NO<sub>2</sub>、-OH、-(C=O)OH、-(C=O)OR<sup>108</sup>、-(C=O)NR<sup>109</sup>R<sup>110</sup>、C1-C8 的烷基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基、C3-C8 的环烷基、苯基、C1-C8 的烷氧基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基和-NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup> 中的至少 1 个取代基。其中, 优选为选自卤原子、C1-C4 的烷基、C1-C8 的烷氧基、-(C=O)OR<sup>108</sup> 和-(C=O)NR<sup>109</sup>R<sup>110</sup> 中的 1~3 个取代基。对于取代基的数目, 卤原子时更优选为 1~3 个, 除此之外的取代基时更优选为 1 个。 $R^{111}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基, 优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。 $R^{112}$  表示 C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基或苯基, 优选为 C1-C4 的烷基或苯基。 $R^{107}$  表示 C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基或苯基, 优选为 C1-C4 的烷基。 $R^{108}$  表示 C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基或苯基, 优选为 C1-C4 的烷基。 $R^{109}$  和  $R^{110}$  可以相同或不同, 表示氢原子、C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基、苯基或苄基, 优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。

作为该优选的  $R^4$  的可以被取代的杂环烷基的更优选的例子, 可以举出无取代的杂环烷基或被取代的杂环烷基, 进一步优选为无取代的 C1-C4 烷基和无取代的芳香族杂环基组合而成的杂环烷基或无取代的 C1-C4 烷基和被取代的芳香族杂环基组合而成的杂环烷基, 进一步优选

为无取代的 C1-C4 烷基和无取代的单环或双环状的芳香族杂环基组合而成的杂环烷基、或无取代的 C1-C4 烷基和被取代的单环或双环状的芳香族杂环基组合而成的杂环烷基。其中，作为被取代的杂环烷基、无取代的 C1-C4 烷基和被取代的芳香族杂环基组合而成的杂环烷基、或无取代的 C1-C4 烷基和被取代的单环或双环状的芳香族杂环基组合而成的杂环烷基的碳原子上的取代基，为选自卤原子、 $-(C=O)OH$ 、C1-C4 的烷基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基、C1-C4 的烷氧基和被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基中的至少 1 个取代基。其中优选杂环烷基的烷基部分为无取代的且杂环基部分的碳原子上的取代基为选自卤原子、C1-C4 的烷基和被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基中的至少 1 个取代基。优选的取代基的数目为 1~3 个。此外，作为杂环基内的氮原子被取代时的取代基，为选自 C1-C4 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基和苄氧基羰基中的至少 1 个基团。进一步优选为 C1-C4 的烷基或叔丁氧基羰基。

作为该优选的  $R^4$  的可以被取代的 C6-C14 的芳基的更优选的例子，为无取代的 C6-C10 的芳基或被取代的 C6-C10 的芳基，进一步优选为无取代的苯基或被取代的苯基。其中，作为被取代的 C6-C10 的芳基或被取代的苯基的取代基，为选自卤原子、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、可以被取代的 C1-C8 的烷基、 $-O-(CH_2)_m-W$ 、可以被取代的苯基、可以被取代的杂环基、 $-(C=O)OR^{113}$ 、 $-NR^{114}(C=O)R^{115}$ 、 $-NR^{116}R^{117}$ 、 $-(C=O)NR^{118}R^{119}$  和  $-SO_2NR^{120}R^{121}$  中的 1~3 个取代基。进一步优选为选自卤原子、可以被取代的 C1-C4 的烷基、 $-O-(CH_2)_m-W$  和  $-(C=O)OR^{113}$  中的 1~3 个取代基。进一步优选为 1 个  $-O-(CH_2)_m-W$ 。取代基的数目优选为 1 个。

W 表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C2-C8 烯基、可以被取代的 C2-C8 炔基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的 C6-C10 的芳基或可以被取代的杂环基，此时  $m=0\sim 4$ ；或 W 表示可以被取代的 C1-C8 的烷氧基、 $-NR^{150}R^{151}$  或可以被取代的苯氧基，此时  $m=1\sim 4$ 。其中优选 W 表示氢原子、可以被取代的 C1-C4 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的苯基或可以被取代的单环或双环性的杂环基，此时  $m=0\sim 4$ ；或 W 表示可以被取代的 C1-C4 的烷氧基，此时  $m=1\sim 4$ 。进一步优选 W 表示氢原子或可以被取代的 C1-C4 的烷基，此时  $m=0\sim 4$ ；或 W 表示可以被取代的 C1-C4 的烷氧基，此

时  $m = 1 \sim 4$ 。进一步优选  $W$  表示 C1-C4 的烷基，此时  $m = 0$ ；或  $W$  表示 C1-C4 的烷氧基，此时  $m = 2$ 。

$R^{113} \sim R^{121}$  可以相同或不同，表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C2-C8 烯基、可以被取代的 C2-C8 炔基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基、可以被取代的 C6-C14 的芳基、可以被取代的杂环基、可以被取代的芳烷基或可以被取代的杂环烷基。或者， $R^{116}$  和  $R^{117}$ 、 $R^{118}$  和  $R^{119}$  以及  $R^{120}$  和  $R^{121}$  为烷基时，可以与和它们键合的氮原子一起形成饱和或不饱和的 5~7 元环，进一步地，在该环上，除了和它们键合的氮原子之外还可以含有选自氧原子、氮原子和硫原子中的杂原子 1~2 个。 $R^{113} \sim R^{121}$  可以相同或不同，优选表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的 C6-C14 的芳基。 $R^{113} \sim R^{121}$  可以相同或不同，更优选为氢原子或可以被取代的 C1-C4 的烷基。 $R^{113} \sim R^{121}$  可以相同或不同，进一步优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。

作为该优选的  $R^4$  的可以被取代的杂环基的更优选的例子，为无取代的单环杂环基、无取代的双环状杂环基、被取代的单环杂环基或被取代的双环状杂环基。更优选为无取代的双环状的芳香族杂环基或被取代的双环状的芳香族杂环基。其中，被取代的单环杂环基、被取代的双环状的杂环基或被取代的双环状的芳香族杂环基的取代基为碳原子上的取代基时，作为该取代基，为选自卤原子、-CN、-NO<sub>2</sub>、C1-C8 的烷基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基、C1-C8 的烷氧基、被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷氧基、苯基、单环或双环性的杂环基、-(C=O)OR<sup>122</sup>、-NR<sup>123</sup>R<sup>124</sup> 和 -(C=O)NR<sup>125</sup>R<sup>126</sup> 中的 1~3 个取代基。进一步优选为选自卤原子、C1-C4 的烷基和被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基中的 1~3 个取代基。进一步优选为 1 个 C1-C4 的烷基。取代基的数目优选为 1 个。其中， $R^{123}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基、苯基或苄基，优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。 $R^{124}$  表示氢原子、C1-C8 的烷基、苄基、乙酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基，优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。 $R^{122}$  表示 C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基或苯基，优选为 C1-C4 的烷基。 $R^{125}$  和  $R^{126}$  可以相同或不同，表示氢原子、C1-C8 的烷基、C3-C8 的环烷基、苯基或苄基，优选为氢原子或 C1-C4 的烷基。此外，作为杂环基内的氮原子被取代时的取代基，为选自 C1-C4 的烷基、苄基、乙酰基、

叔丁氧基羰基和苄氧基羰基中的至少 1 个基团。进一步优选为 C1-C4 的烷基或叔丁氧基羰基。

$R^4$  更优选为无取代的苯基、被 1 个  $-O-(CH_2)_m-W$  取代的苯基、无取代的双环性芳香族杂环基、被 C1-C4 的烷基取代的双环性芳香族杂环基或被由 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基取代的双环性芳香族杂环基(其中, W 表示 C1-C4 的烷基(此时  $m=0$ )或 C1-C4 的烷氧基(此时  $m=2$ )。此外, 双环性芳香族杂环基是指在苯基上稠合含有选自 N、O 和 S 中的 1~4 个杂原子的杂环而成的双环状的芳香族杂环基, 优选是指在苯基上稠合含有选自 N、O 和 S 中的 1 个或 2 个杂原子的芳香族杂环而成的双环状的芳香族杂环基)。

$R^4$  进一步优选表示无取代的苯基、被 1 个  $-O-(CH_2)_m-W$  取代的苯基、无取代的双环性芳香族杂环基、被 1 个 C1-C4 的烷基取代的双环性的芳香族杂环基或被 1 个(被 1~9 个卤原子取代的 C1-C4 的烷基)取代的双环性的芳香族杂环基(其中, W 表示 C1-C4 的烷基(此时  $m=0$ )或 C1-C4 的烷氧基(此时  $m=2$ )。此外, 对于双环性的芳香族杂环基, 可以举出 5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、5-苯并咪唑基、6-苯并咪唑基、5-苯并噻吩基、6-苯并噻吩基、5-苯并呋喃基、6-苯并呋喃基、5-吡唑基、6-吡唑基、5-苯并咪唑基、6-苯并咪唑基、5-吡啶基或 6-吡啶基等)。

$R^4$  进一步优选为无取代的苯基、被 1 个  $-O-(CH_2)_m-W$  取代的苯基(其中, W 表示乙基(此时  $m=0$ )或甲氧基(此时  $m=2$ ))、6-吡唑基、2-甲基-苯并噻唑-6-基、5-苯并噻吩基或 2-三氟甲基-苯并咪唑-5-基。

n 优选为 0。

-A-B- 优选为  $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$  或  $-CH=CH-$ , 进一步优选为  $-CH_2-CH_2-$ 。

$R^5$  优选为氢原子或  $-(C=O)R^6$ 。

$R^6$  优选为甲基。

$X^1$  或  $X^2$  优选为 O。

r 优选为 0 或 2。

$Z^1 \sim Z^4$  优选为氢原子。

$R^{11}$  优选为氢原子。

对于本发明中式(2)的  $R^1 \sim R^4$ 、n 和 -A-B-, 也分别优选为与上述式(1)中相同的基团。

对于作为本发明中式(1)的  $R^1 \sim R^4$ 、 $n$  和 -A-B- 的优选例子举出的基团的组合,除了各自定义的基团与上述各自的优选基团的组合或各自优选的基团的组合之外,还可以举出下述 1)~23)。

1) 式(1)中,  $R^1$  为氢原子;  $R^2$  为氢原子;  $R^3$  为可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的杂环基;  $R^4$  为可以被取代的苯基{其中,作为可以被取代的苯基的取代基,为卤原子、-CN、可以被取代的 C1-C8 的烷基或  $-O-(CH_2)_m-W$ 。其中,  $W$  表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的杂环基,此时  $m = 0 \sim 4$ ; 或  $W$  表示可以被取代的 C1-C8 的烷氧基,此时  $m = 2 \sim 4$ };  $n$  为 0; -A-B- 为  $-CH_2-CH_2-$ 。

2) 式(1)中,  $R^1$  为氢原子;  $R^2$  为氢原子;  $R^3$  为可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的杂环基;  $R^4$  为可以被取代的杂环基;  $n$  为 0; -A-B- 为  $-CH_2-CH_2-$ 。

3) 式(1)中,  $R^1$  为氢原子;  $R^2$  为氢原子;  $R^3$  为可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的杂环基;  $R^4$  为可以被取代的苯基{其中,作为可以被取代的苯基的取代基,为卤原子、-CN、可以被取代的 C1-C8 的烷基或  $-O-(CH_2)_m-W$ 。其中,  $W$  表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的杂环基,此时  $m = 0 \sim 4$ ; 或  $W$  表示可以被取代的 C1-C8 的烷氧基,此时  $m = 2 \sim 4$ };  $n$  为 0; -A-B- 为  $-CH_2-CH_2-CH_2-$  或  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 。

4) 式(1)中,  $R^1$  为氢原子;  $R^2$  为氢原子;  $R^3$  为可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的杂环基;  $R^4$  为可以被取代的杂环基;  $n$  为 0; -A-B- 为  $-CH_2-CH_2-CH_2-$  或  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 。

5) 式(1)中,  $R^1$  为氢原子;  $R^2$  为氢原子;  $R^3$  为可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的杂环基;  $R^4$  为可以被取代的苯基{其中,作为可以被取代的苯基的取代基,为卤原子、-CN、可以被取代的 C1-C8 的烷基或  $-O-(CH_2)_m-W$ 。其中,  $W$  表示氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的杂环基,此时  $m = 0 \sim 4$ ; 或  $W$  表示可以被取代的 C1-C8 的烷氧基,此时  $m = 2 \sim 4$ };  $n$  为 0; -A-B- 为  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$  或  $-CH=CH-$ 。

6) 式(1)中,  $R^1$  为氢原子;  $R^2$  为氢原子;  $R^3$  为可以被取代的 C1-C8

的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的杂环基； $R^4$  为可以被取代的杂环基； $n$  为 0；-A-B-为  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

7) 式(1)中， $R^1$  为氢原子； $R^2$  为氢原子； $R^3$  为可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的杂环基； $R^4$  为氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基； $n$  为 0；-A-B-为  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

8) 式(1)中， $R^1$  为氢原子； $R^2$  为氢原子； $R^3$  为可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的杂环基； $R^4$  为氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基； $n$  为 0；-A-B-为  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

9) 式(1)中， $R^1$  为氢原子； $R^2$  为氢原子； $R^3$  为可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基或可以被取代的杂环基； $R^4$  为氢原子、可以被取代的 C1-C8 的烷基、可以被取代的 C3-C8 的环烷基； $n$  为 0；-A-B-为  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

10) 式(1)中， $R^1$  为氢原子； $R^2$  为氢原子； $R^3$  为可以被取代的 C3-C8 的环烷基； $R^4$  为可以被取代的苯基{其中，作为可以被取代的苯基的取代基，为卤原子、可以被取代的 C1-C4 的烷基}； $n$  为 0；-A-B-为  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

11) 式(1)中， $R^1$  为氢原子； $R^2$  为氢原子； $R^3$  为可以被取代的 C3-C8 的环烷基； $R^4$  为可以被取代的苯基{其中，作为可以被取代的苯基的取代基，为  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{W}$ 。其中， $\text{W}$  表示氢原子或可以被取代的 C1-C4 的烷基，此时  $m=0\sim 4$ ；或  $\text{W}$  表示可以被取代的 C1-C4 的烷氧基，此时  $m=2\sim 4$ }； $n$  为 0；-A-B-为  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

12) 式(1)中， $R^1$  为氢原子； $R^2$  为氢原子； $R^3$  为可以被取代的 C3-C8 的环烷基； $R^4$  为可以被取代的芳香族杂环基； $n$  为 0；-A-B-为  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

13) 式(1)中， $R^1$  为氢原子； $R^2$  为氢原子； $R^3$  为可以被取代的饱和杂环基； $R^4$  为可以被取代的苯基{其中，作为可以被取代的苯基的取代基，为卤原子、可以被取代的 C1-C4 的烷基}； $n$  为 0；-A-B-为  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

14) 式(1)中， $R^1$  为氢原子； $R^2$  为氢原子； $R^3$  为可以被取代的饱和杂环基； $R^4$  为可以被取代的苯基{其中，作为可以被取代的苯基的取代基，为  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{W}$ 。其中， $\text{W}$  表示氢原子或可以被取代的 C1-C4 的烷



基, 此时  $m = 0 \sim 4$ ; 或  $W$  表示可以被取代的 C1-C4 的烷氧基, 此时  $m = 2 \sim 4$ ;  $n$  为 0; -A-B-为- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 。

15) 式(1)中,  $R^1$  为氢原子;  $R^2$  为氢原子;  $R^3$  为可以被取代的饱和杂环基;  $R^4$  为可以被取代的芳香族杂环基;  $n$  为 0; -A-B-为- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 。

16) 式(1)中,  $R^1$  为氢原子;  $R^2$  为卤原子;  $R^3$  为可以被取代的饱和杂环基;  $R^4$  为可以被取代的苯基{其中, 作为可以被取代的苯基的取代基, 为卤原子、可以被取代的 C1-C4 的烷基};  $n$  为 0; -A-B-为- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 。

17) 式(1)中,  $R^1$  为氢原子;  $R^2$  为卤原子;  $R^3$  为可以被取代的饱和杂环基;  $R^4$  为可以被取代的苯基{其中, 作为可以被取代的苯基的取代基, 为- $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{-W}$ 。其中,  $W$  表示氢原子或可以被取代的 C1-C4 的烷基, 此时  $m = 0 \sim 4$ ; 或  $W$  表示可以被取代的 C1-C4 的烷氧基, 此时  $m = 2 \sim 4$ };  $n$  为 0; -A-B-为- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 。

18) 式(1)中,  $R^1$  为氢原子;  $R^2$  为卤原子;  $R^3$  为可以被取代的饱和杂环基;  $R^4$  为可以被取代的芳香族杂环基;  $n$  为 0; -A-B-为- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 。

19) 式(1)中,  $R^1$  为氢原子;  $R^2$  为氢原子;  $R^3$  为可以被取代的哌啶基或吡咯烷基;  $R^4$  为可以被取代的苯基{其中, 作为可以被取代的苯基的取代基, 为- $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{-W}$ 。其中,  $W$  表示氢原子或可以被取代的 C1-C4 的烷基, 此时  $m = 0 \sim 4$ ; 或  $W$  表示可以被取代的 C1-C4 的烷氧基, 此时  $m = 2 \sim 4$ 。}或可以被取代的双环性的芳香族杂环基;  $n$  为 0; -A-B-为- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 。

20) 式(1)中,  $R^1$  为氢原子;  $R^2$  为氢原子;  $R^3$  为可以被取代的哌啶基或吡咯烷基;  $R^4$  为可以被取代的芳香族杂环基;  $n$  为 0; -A-B-为- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 。

21) 式(1)中,  $R^1$  为氢原子;  $R^2$  为氢原子;  $R^3$  为无取代的哌啶基或吡咯烷基;  $R^4$  为可以被取代的苯基{其中, 作为可以被取代的苯基的取代基, 为- $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{-W}$ 。其中,  $W$  表示氢原子或可以被取代的 C1-C4 的烷基, 此时  $m = 0 \sim 4$ ; 或  $W$  表示可以被取代的 C1-C4 的烷氧基, 此时  $m = 2 \sim 4$ };  $n$  为 0; -A-B-为- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 。

22) 式(1)中,  $R^1$  为氢原子;  $R^2$  为氢原子;  $R^3$  为被氨基取代的环己基;  $R^4$  为可以被取代的苯基{其中, 作为可以被取代的苯基的取代基, 为- $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{-W}$ 。其中,  $W$  表示氢原子或可以被取代的 C1-C4 的烷基, 此时  $m = 0 \sim 4$ ; 或  $W$  表示可以被取代的 C1-C4 的烷氧基, 此时  $m = 2 \sim$

4}); n 为 0; -A-B-为-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-。

23) 式(1)中, R<sup>1</sup> 为氢原子; R<sup>2</sup> 为氢原子; R<sup>3</sup> 为被氨基取代的环己基; R<sup>4</sup> 为可以被取代的芳香族杂环基; n 为 0; -A-B-为-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-。

对于作为本发明中式(2)的 R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>、n 和-A-B-的优选例子举出的基团的组合, 除了式(1)中的 R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>、n 和-A-B-中定义的基团和上述各自优选的基团的组合、或各自优选的基团的组合之外, 还可以举出上述 1)~23)。

本发明的化合物有时在其分子中存在碱性基团。此时根据需要可以转换为医学上容许的酸加成盐。作为该酸, 可以举出例如, 盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、碳酸等无机酸; 或乙酸、柠檬酸、苹果酸、草酸、酒石酸、乳酸、马来酸、富马酸、甲磺酸等有机酸等。

本发明的化合物有时在其分子中存在酸性基团。此时根据需要可以转换为医学上容许的盐。作为该盐, 可以举出无毒性的阳离子盐, 具体地说, 可以举出, Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>等碱金属离子; Mg<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>等碱土金属离子; Al<sup>3+</sup>、Zn<sup>2+</sup>等金属离子; 或与氨、三乙胺、乙二胺、丙二胺、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吡啶、赖氨酸(Lysine)、胆碱、乙醇胺、N,N-二甲基乙醇胺、4-羟基哌啶、葡萄糖胺、N-甲基葡萄糖胺等有机碱的盐。

通过本发明得到的化合物中存在镜像异构体时, 包括外消旋体和光学活性体。通过本发明得到的化合物中存在至少 2 个手性碳原子时, 包括所有的非对映异构体。通过本发明得到的化合物中存在反式-顺式几何异构体时, 包括反式体或顺式体。

作为本发明的式(1)所示的化合物的例子, 可以举出下述表 A~G 中记载的化合物。

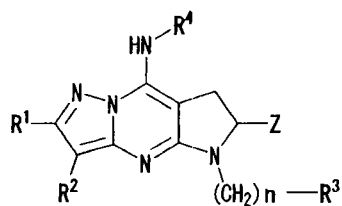
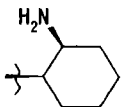
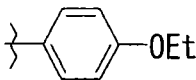
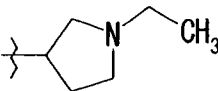
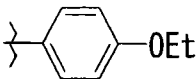
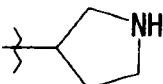
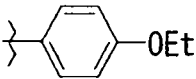
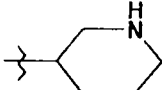
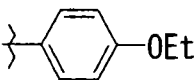
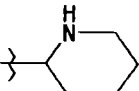
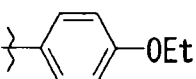
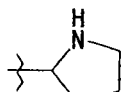
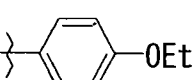
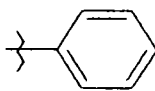
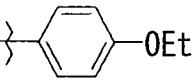
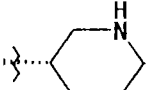
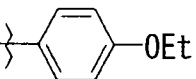
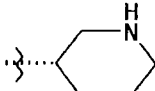
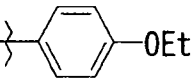
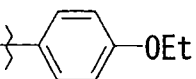
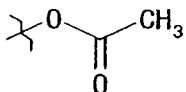
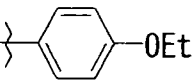
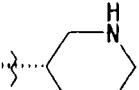
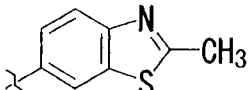
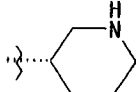
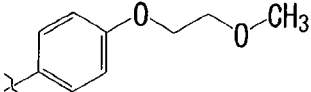
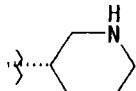
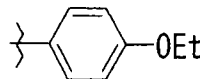
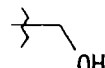
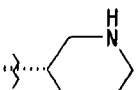
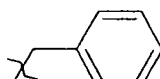
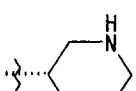
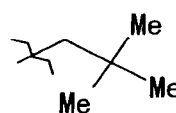
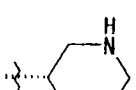
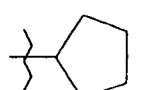
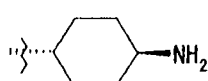
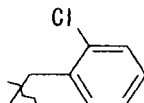
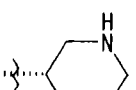
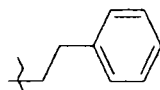
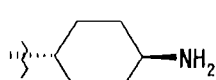
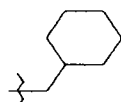
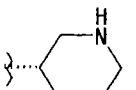
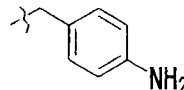
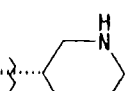
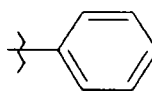
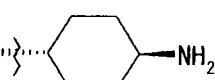
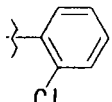
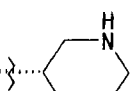
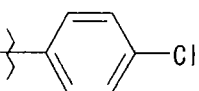


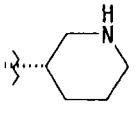
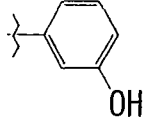
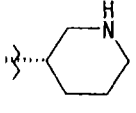
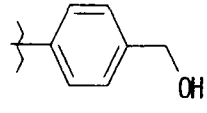
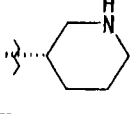
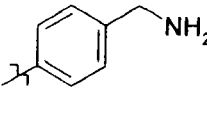
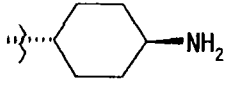
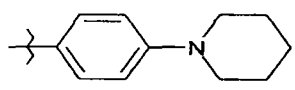
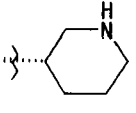
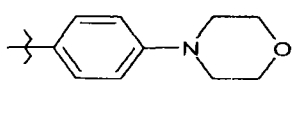
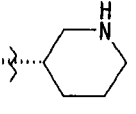
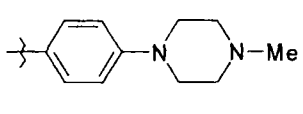
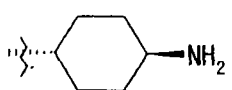
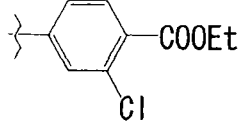
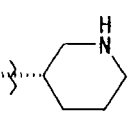
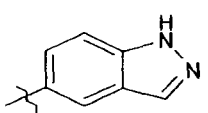
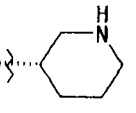
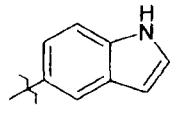
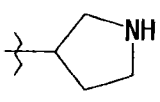
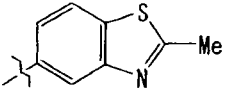
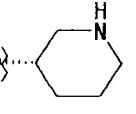
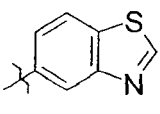
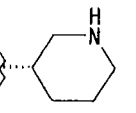
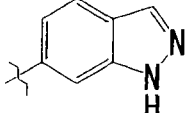
表 A

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	Z
A-001	H	H			0	H
A-002	H	H			0	H
A-003	H	H			0	H
A-004	H	H			0	H
A-005	H	H			0	H
A-006	H	H			1	H
A-007	H	H			0	H
A-008	H	H			0	H
A-009	H	H			0	H
A-010	H	H			0	H

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	Z
A-011	H	H			0	H
A-012	H	H			0	H
A-013	H	H			0	H
A-014	H	H			1	H
A-015	H	H			1	H
A-016	H	H			1	H
A-017	H	H			1	H
A-018	H	F			0	H
A-019	F	F			0	H
A-020	H	H	OH		0	H
A-021	H	H			0	H
A-022	H	H			0	H

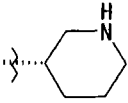
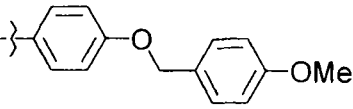
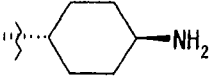
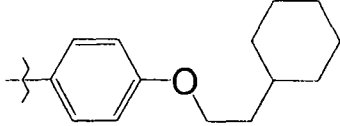
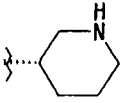
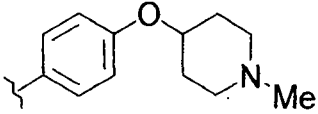
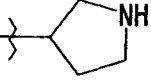
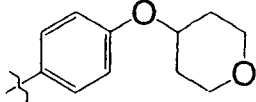
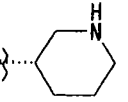
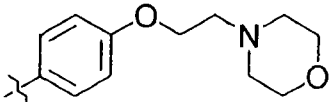
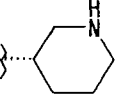
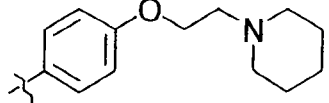
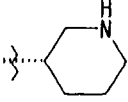
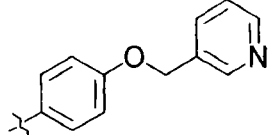
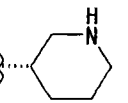
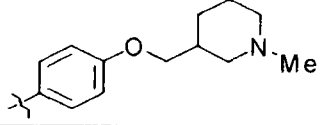
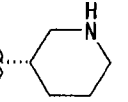
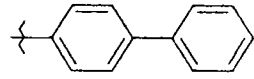
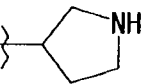
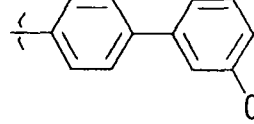
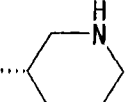
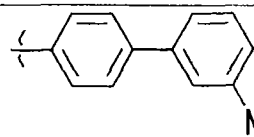
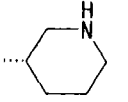
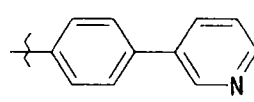
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	Z
A-023	H	H			0	H
A-024	H	H			0	
A-025	H	H			0	H
A-026	H	H			0	H
A-027	H	H			0	H
A-028	H	H			0	H
A-029	H	H			0	H
A-030	H	H			0	H
A-031	H	H			0	H
A-032	H	H			0	H
A-033	H	H			0	H
A-034	H	H			0	H

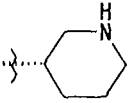
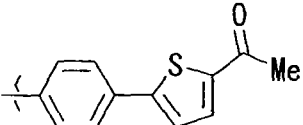
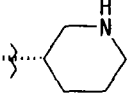
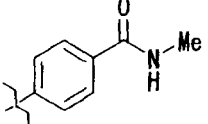
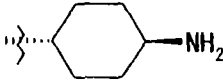
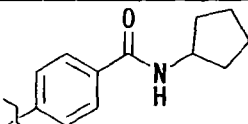
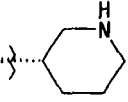
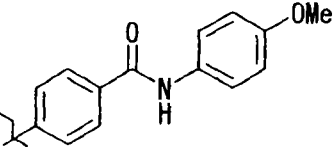
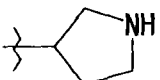
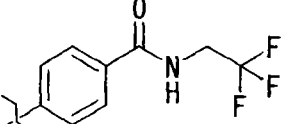
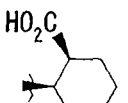
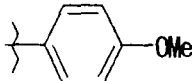
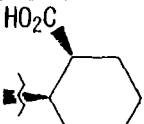
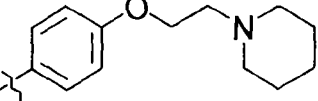
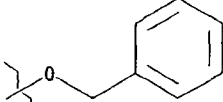
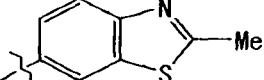
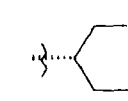
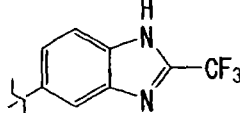
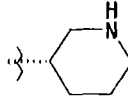
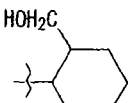
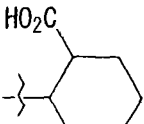
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	Z
A-035	H	H			0	H
A-036	H	H			0	H
A-037	H	H			0	H
A-038	H	H			0	H
A-039	H	H			0	H
A-040	H	H			0	H
A-041	H	H			0	H
A-042	H	H			0	H
A-043	H	H			0	H
A-044	H	H			0	H
A-045	H	H			0	H
A-046	H	H			0	H

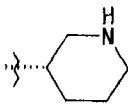
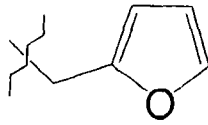
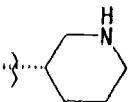
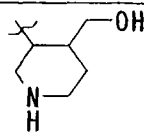
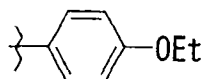
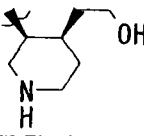
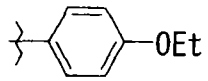
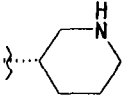
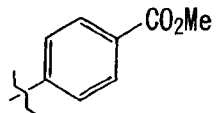
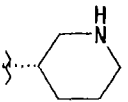
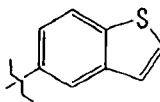
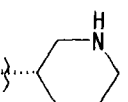
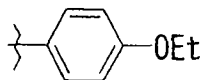
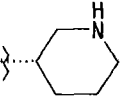
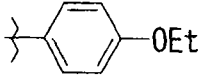
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	Z
A-047	H	H			0	H
A-048	H	H			0	H
A-049	H	H			0	H
A-050	H	H			0	H
A-051	H	H			0	H
A-052	H	H			0	H
A-053	H	H			0	H
A-054	H	H			0	H
A-055	H	H			0	H
A-056	H	H			0	H
A-057	H	H			0	H
A-058	H	H			0	H

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	Z
A-059	H	H			0	H
A-060	H	H			0	H
A-061	H	H			0	H
A-062	H	H			0	H
A-063	H	H			0	H
A-064	H	H			0	H
A-065	H	H			0	H
A-066	H	H			0	H
A-067	H	H			0	H
A-068	H	H			0	H
A-069	H	H			0	H
A-070	H	H			0	H



化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	Z
A-071	H	H			0	H
A-072	H	H			0	H
A-073	H	H			0	H
A-074	H	H			0	H
A-075	H	H			0	H
A-076	H	H			0	H
A-077	H	H			0	H
A-078	H	H			0	H
A-079	H	H			0	H
A-080	H	H			0	H
A-081	H	H			0	H
A-082	H	H			0	H

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	Z
A-083	H	H			0	H
A-084	H	H			0	H
A-085	H	H			0	H
A-086	H	H			0	H
A-087	H	H			0	H
A-088	H	H			0	H
A-089	H	H			0	H
A-090	H	H			0	H
A-091	H	H			0	H
A-092	H	H		H	0	H
A-093	H	H		H	0	H
A-094	H	H		H	0	H

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	Z
A-095	H	H			0	H
A-096	H	H		Me	0	H
A-97	H	H			0	H
A-98	H	H			0	H
A-99	H	H			0	H
A-100	H	H			0	H
A-101	H	Cl			0	H
A-102	H	Br			0	H

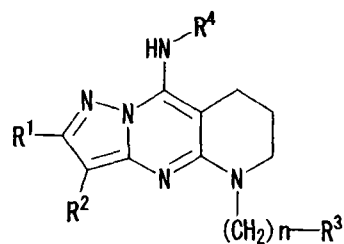
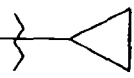
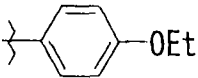
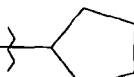
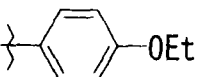
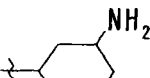
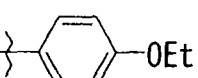
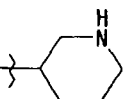
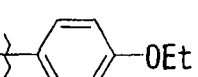
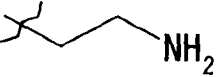
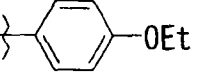

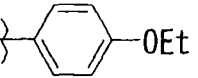

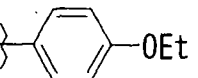
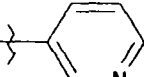
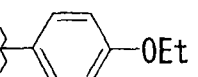
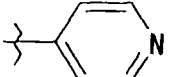
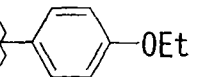
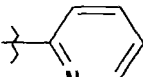
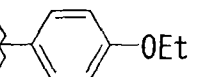
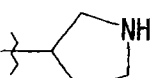
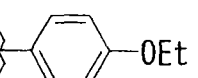
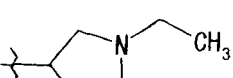
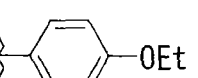
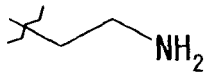
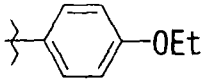
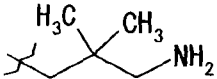
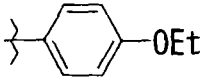
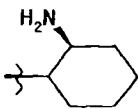
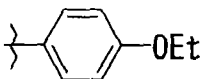
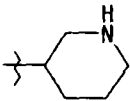
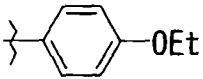
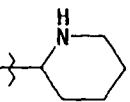
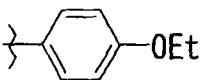
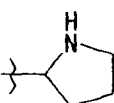
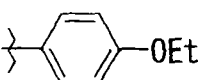
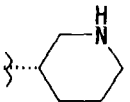
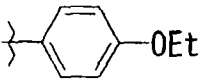
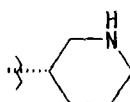
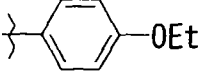
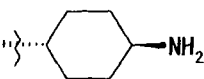
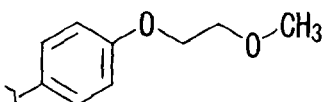
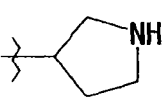
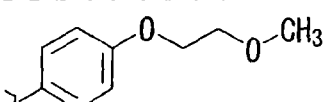
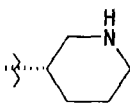
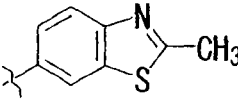
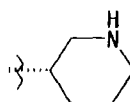
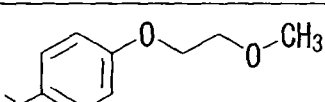
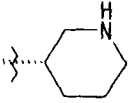
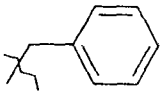
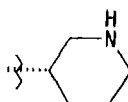
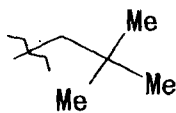
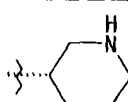
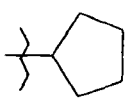
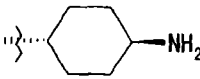
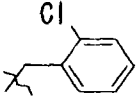
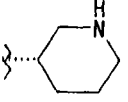
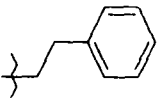
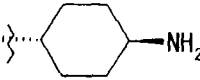
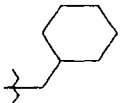
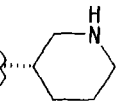
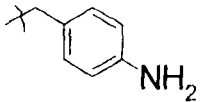
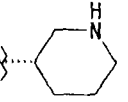
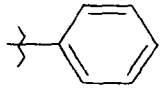

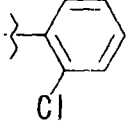
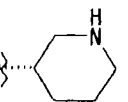
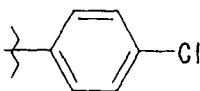
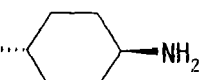
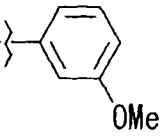
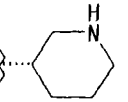
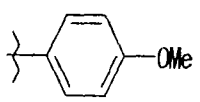


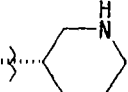
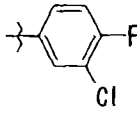
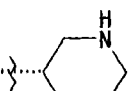
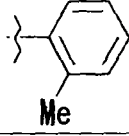
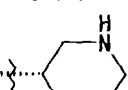
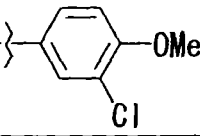
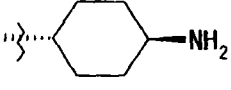
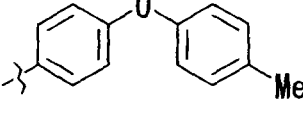
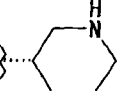
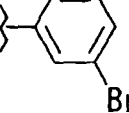
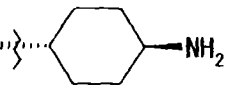
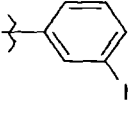
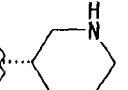
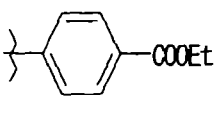
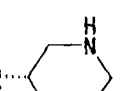
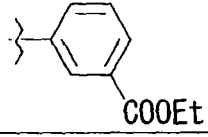
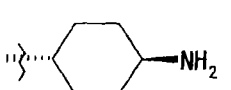
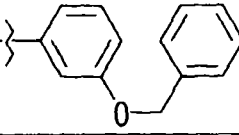
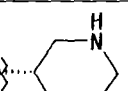
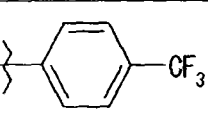
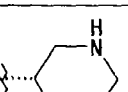
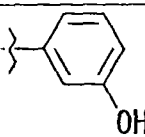
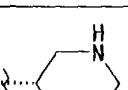
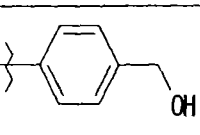
表 B

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
B-001	H	H			0
B-002	H	H			0
B-003	H	H			0
B-004	H	H			0
B-005	H	H			0
B-006	H	H			0
B-007	H	H			0
B-008	H	H			1
B-009	H	H			0
B-010	H	H			0

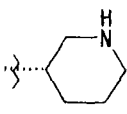
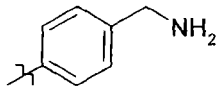
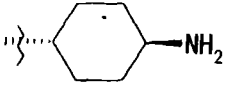
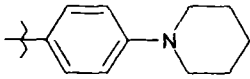
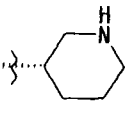
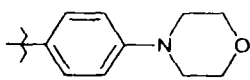
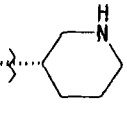
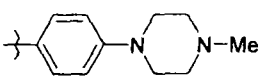
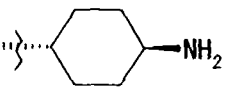
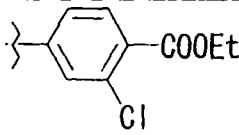
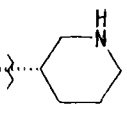
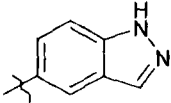
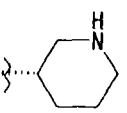
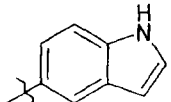
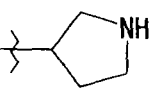
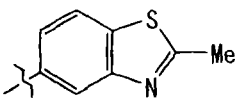
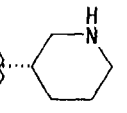
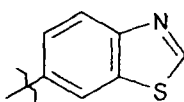
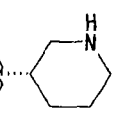
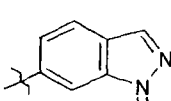
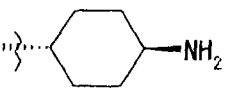
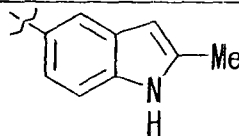
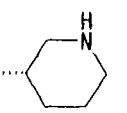
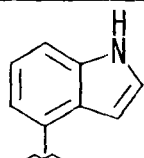
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
B-011	H	H			0
B-012	H	H			0
B-013	H	H			0
B-014	H	H			0
B-015	H	H			1
B-016	H	H			0
B-017	H	H			0
B-018	H	H			1
B-019	H	H			1
B-020	H	H			1
B-021	H	H			0
B-022	H	H			0

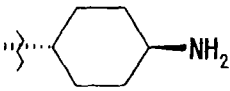
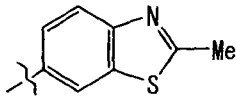
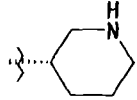
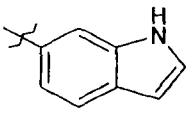
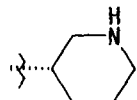
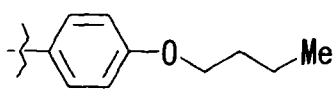
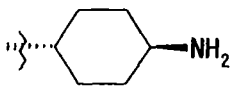
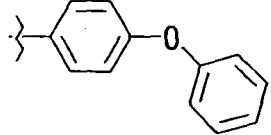
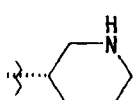
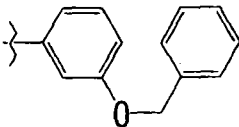
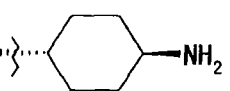
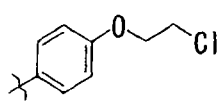
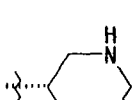
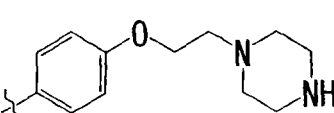
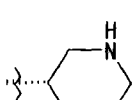
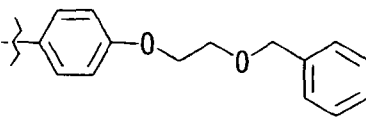
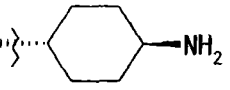
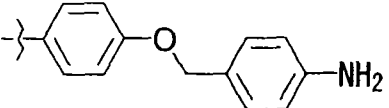
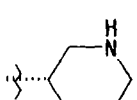
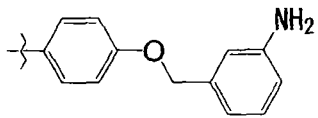
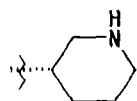
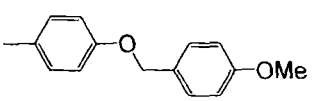
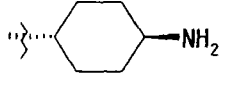
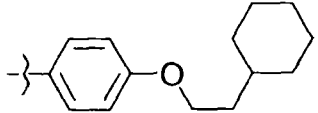
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
B-023	H	H			0
B-024	H	H			0
B-025	H	H			0
B-026	H	H			1
B-027	H	H			1
B-028	H	H			1
B-029	H	F			0
B-030	F	F			0
B-031	H	H			0
B-032	H	H			0
B-033	H	H			0
B-034	H	H			0

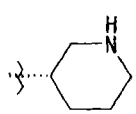
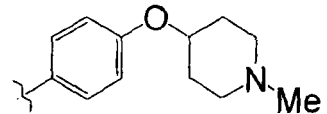
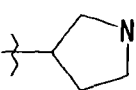
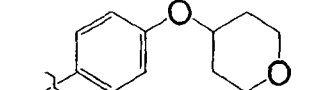
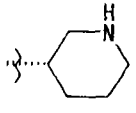
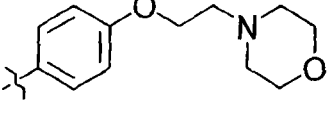
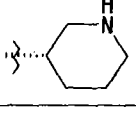
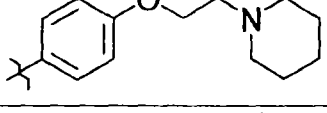
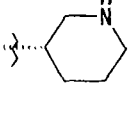
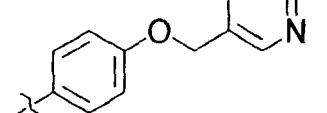
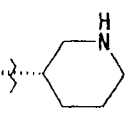
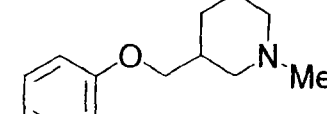
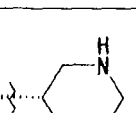
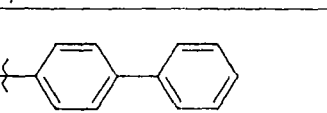
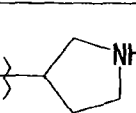
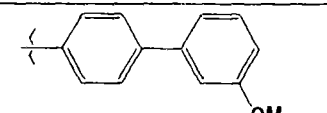
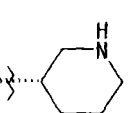
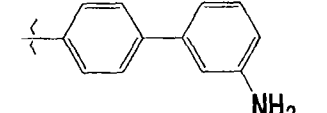
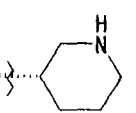
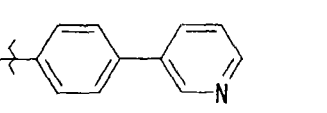
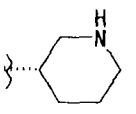
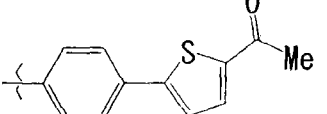
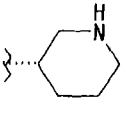
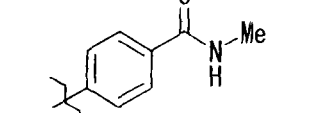
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
B-035	H	H			0
B-036	H	H			0
B-037	H	H			0
B-038	H	H			0
B-039	H	H			0
B-040	H	H			0
B-041	H	H			0
B-042	H	H			0
B-043	H	H			0
B-044	H	H			0
B-045	H	H			0
B-046	H	H			0

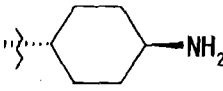
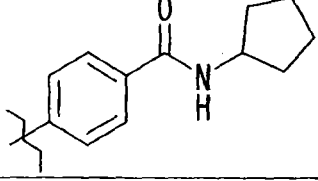
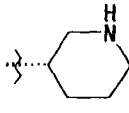
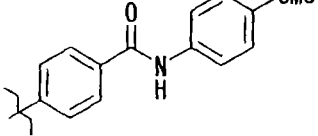
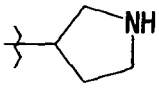
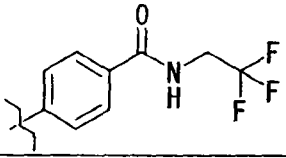
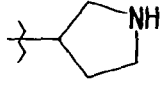
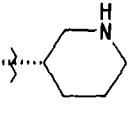
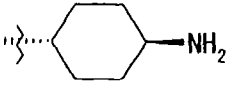
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
B-047	H	H			0
B-048	H	H			0
B-049	H	H			0
B-050	H	H			0
B-051	H	H			0
B-052	H	H			0
B-053	H	H			0
B-054	H	H			0
B-055	H	H			0
B-056	H	H			0
B-057	H	H			0
B-058	H	H			0



化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
B-059	H	H			0
B-060	H	H			0
B-061	H	H			0
B-062	H	H			0
B-063	H	H			0
B-064	H	H			0
B-065	H	H			0
B-066	H	H			0
B-067	H	H			0
B-068	H	H			0
B-069	H	H			0
B-070	H	H			0

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
B-071	H	H			0
B-072	H	H			0
B-073	H	H			0
B-074	H	H			0
B-075	H	H			0
B-076	H	H			0
B-077	H	H			0
B-078	H	H			0
B-079	H	H			0
B-080	H	H			0
B-081	H	H			0
B-082	H	H			0

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
B-083	H	H			0
B-084	H	H			0
B-085	H	H			0
B-086	H	H			0
B-087	H	H			0
B-088	H	H			0
B-089	H	H			0
B-090	H	H			0
B-091	H	H			0
B-092	H	H			0
B-093	H	H			0
B-094	H	H			0

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
B-095	H	H			0
B-096	H	H			0
B-097	H	H			0
B-098	H	H		H	0
B-099	H	H		H	0
B-100	H	H		H	0

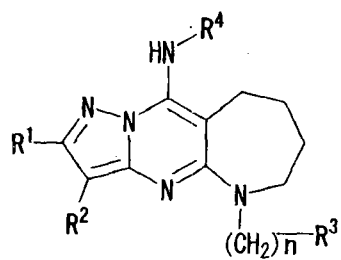
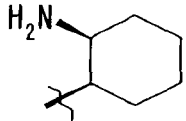
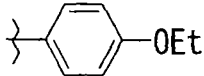
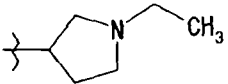
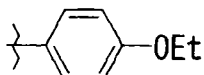
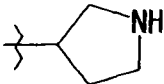
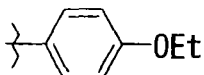
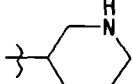
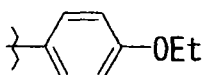
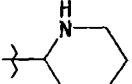
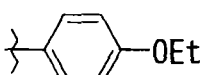
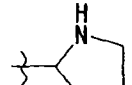
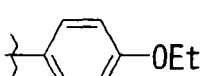
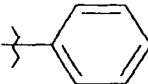
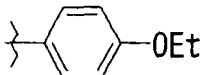
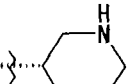
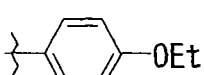
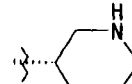
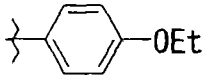
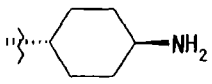
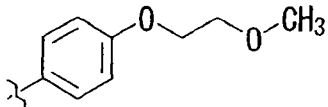
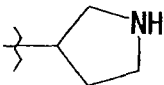
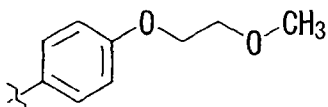
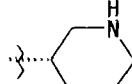
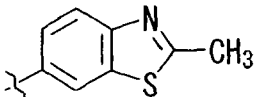
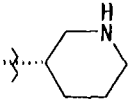
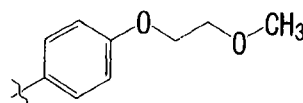
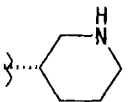
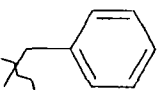
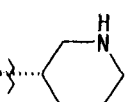
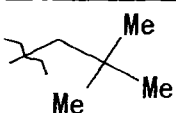
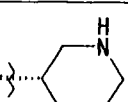
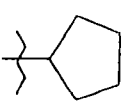
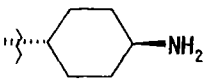
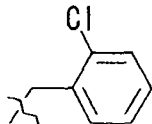
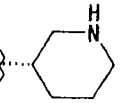
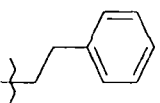
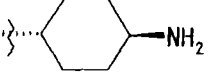
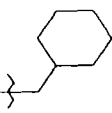
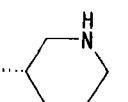
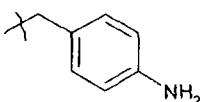
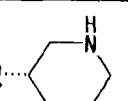
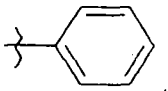
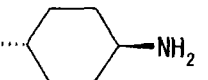
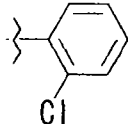
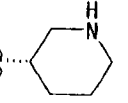
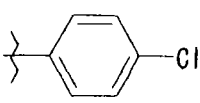
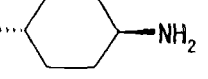
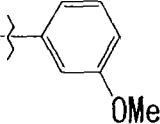
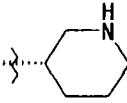
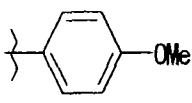
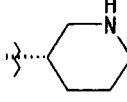
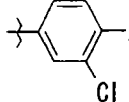
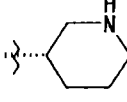
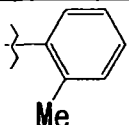
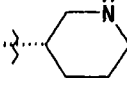
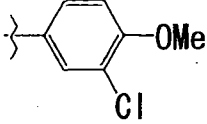
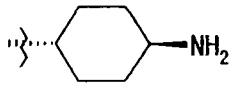
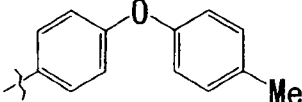
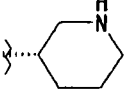
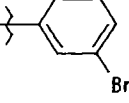
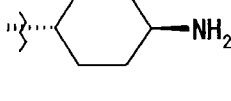
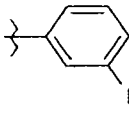
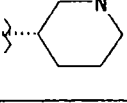
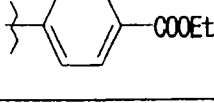
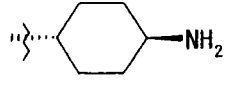
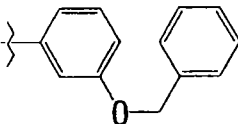
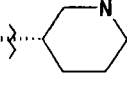
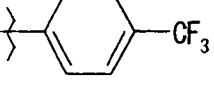
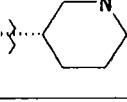
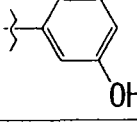
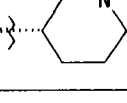
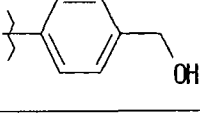


表 C

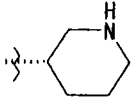
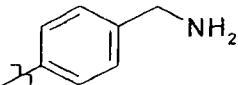
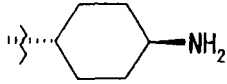
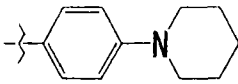
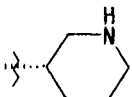
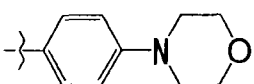
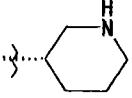
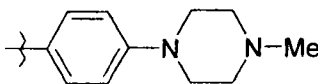
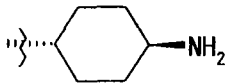
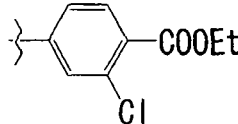
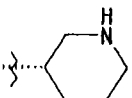
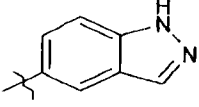
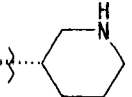
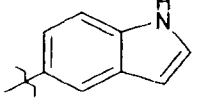
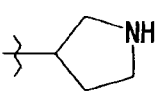
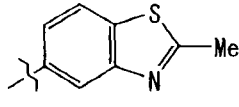
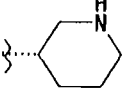
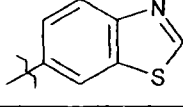
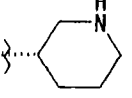
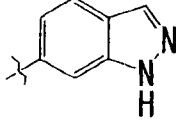
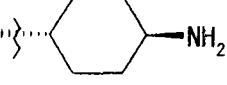
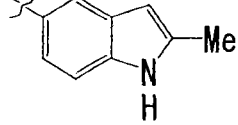
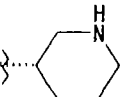
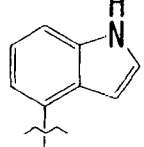
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
C-001	H	H			0
C-002	H	H			0
C-003	H	H			0
C-004	H	H			0
C-005	H	H			0
C-006	H	H			1
C-007	H	H			0
C-008	H	H			0
C-009	H	H			0
C-010	H	H			0

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
C-011	H	H			0
C-012	H	H			0
C-013	H	H			0
C-014	H	H			1
C-015	H	H			1
C-016	H	H			1
C-017	H	H			1
C-018	H	F			0
C-019	F	F			0
C-020	H	H			0
C-021	H	H			0
C-022	H	H			0

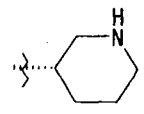
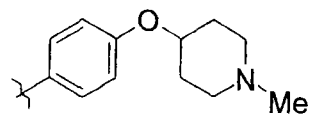
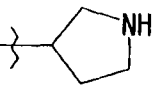
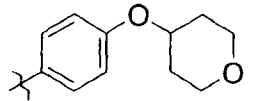
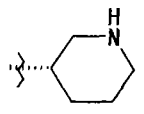
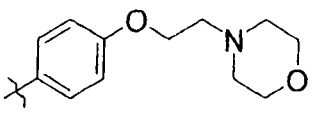
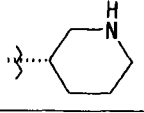
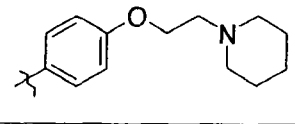
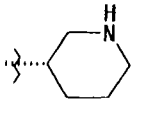
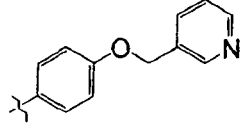
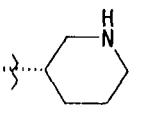
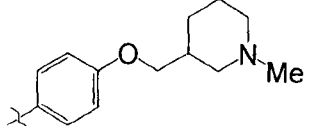
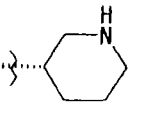
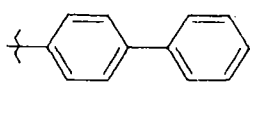
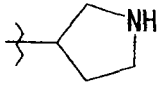
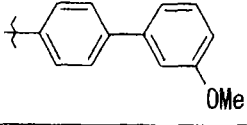
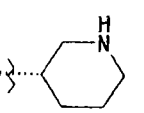
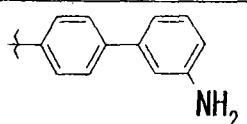
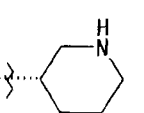
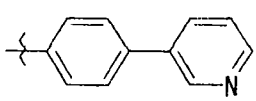
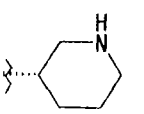
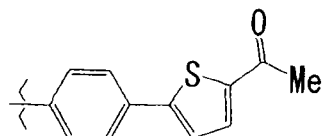
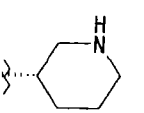
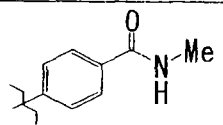
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
C-023	H	H			0
C-024	H	H			0
C-025	H	H			0
C-026	H	H			0
C-027	H	H			0
C-028	H	H			0
C-029	H	H			0
C-030	H	H			0
C-031	H	H			0
C-032	H	H			0
C-033	H	H			0
C-034	H	H			0

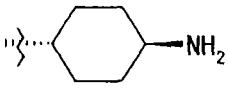
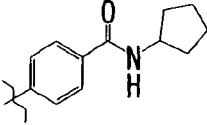
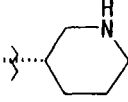
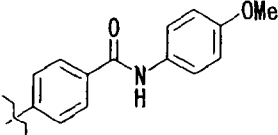
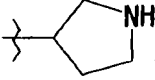
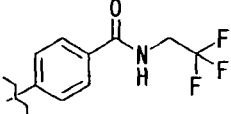
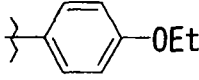
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
C-035	H	H			0
C-036	H	H			0
C-037	H	H			0
C-038	H	H			0
C-039	H	H			0
C-040	H	H			0
C-041	H	H			0
C-042	H	H			0
C-043	H	H			0
C-044	H	H			0
C-045	H	H			0
C-046	H	H			0

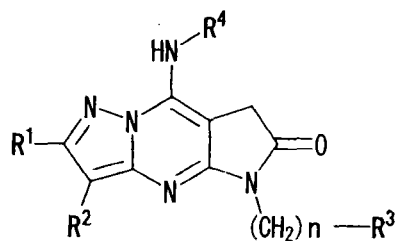


化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
C-047	H	H			0
C-048	H	H			0
C-049	H	H			0
C-050	H	H			0
C-051	H	H			0
C-052	H	H			0
C-053	H	H			0
C-054	H	H			0
C-055	H	H			0
C-056	H	H			0
C-057	H	H			0
C-058	H	H			0

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
C-059	H	H			0
C-060	H	H			0
C-061	H	H			0
C-062	H	H			0
C-063	H	H			0
C-064	H	H			0
C-065	H	H			0
C-066	H	H			0
C-067	H	H			0
C-068	H	H			0
C-069	H	H			0
C-070	H	H			0

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
C-071	H	H			0
C-072	H	H			0
C-073	H	H			0
C-074	H	H			0
C-075	H	H			0
C-076	H	H			0
C-077	H	H			0
C-078	H	H			0
C-079	H	H			0
C-080	H	H			0
C-081	H	H			0
C-082	H	H			0

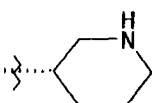
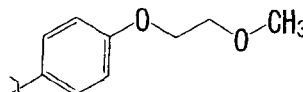
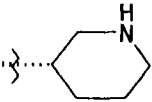
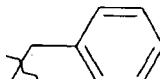
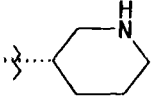
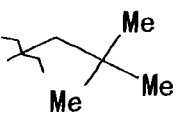
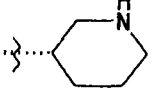
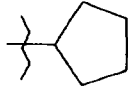
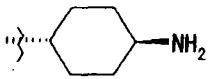
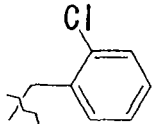
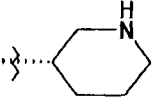
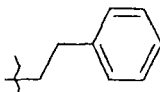
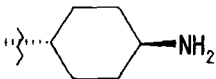
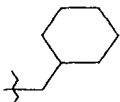
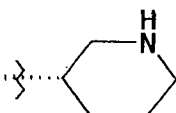
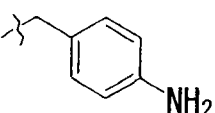
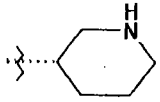
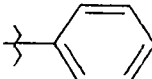
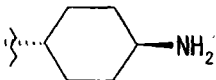
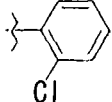
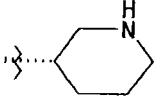
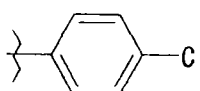
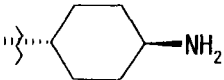
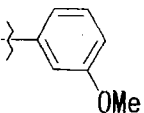
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
C-083	H	H			0
C-084	H	H			0
C-085	H	H			0
C-086	H	H	OH		0



表D

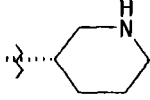
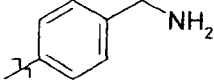
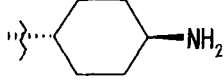
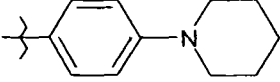
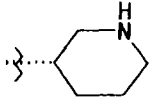
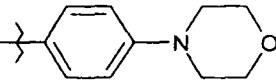
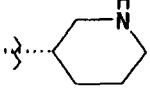
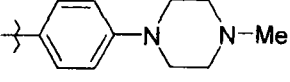
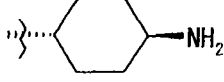
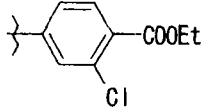
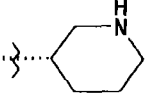
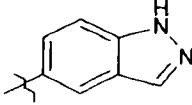
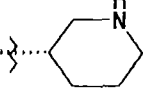
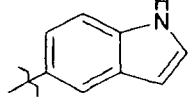
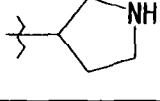
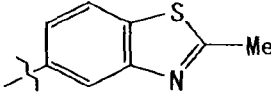
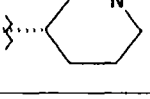
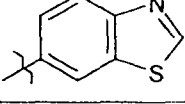
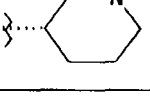
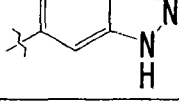
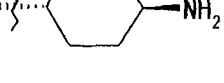
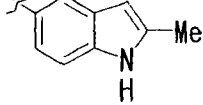
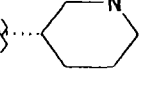
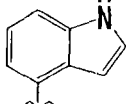
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
D-001	H	H			0
D-002	H	H			1
D-003	H	H			0
D-004	H	H			0
D-005	H	H			1
D-006	H	H			0
D-007	H	H			0
D-008	H	H			0
D-009	H	H			0
D-010	H	H			1

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
D-011	H	H			0
D-012	H	H			0
D-013	H	H			0
D-014	H	H			0
D-015	H	H			0
D-016	H	H			1
D-017	H	H			1
D-018	H	F			0
D-019	F	F			0
D-020	H	H			0
D-021	H	H			0
D-022	H	H			0

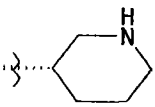
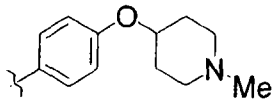
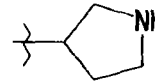
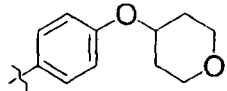
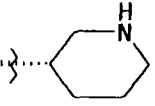
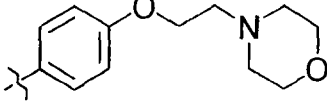
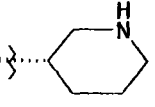
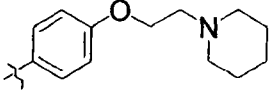
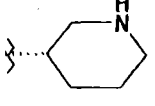
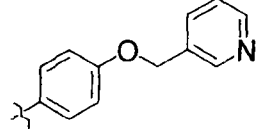
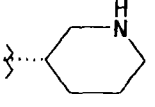
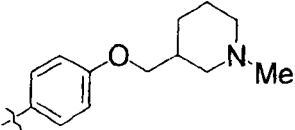
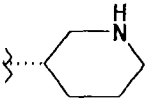
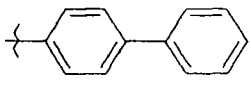
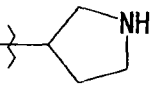
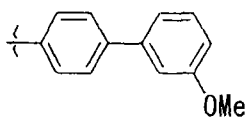
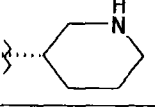
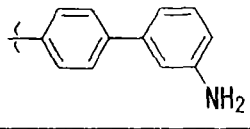
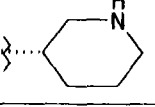
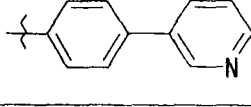
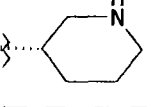
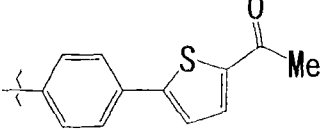
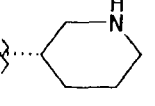
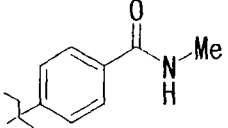
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
D-023	H	H			0
D-024	H	H			0
D-025	H	H			0
D-026	H	H			0
D-027	H	H			0
D-028	H	H			0
D-029	H	H			0
D-030	H	H			0
D-031	H	H			0
D-032	H	H			0
D-033	H	H			0
D-034	H	H			0

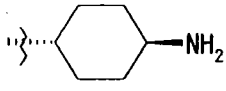
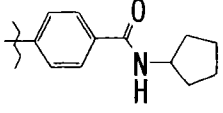
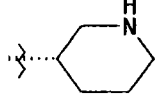
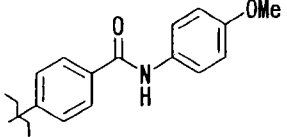
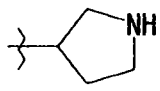
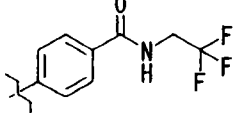
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
D-035	H	H			0
D-036	H	H			0
D-037	H	H			0
D-038	H	H			0
D-039	H	H			0
D-040	H	H			0
D-041	H	H			0
D-042	H	H			0
D-043	H	H			0
D-044	H	H			0
D-045	H	H			0
D-046	H	H			0

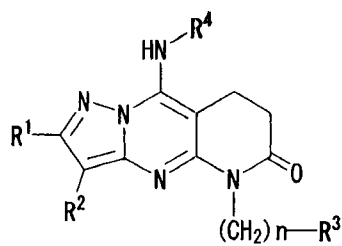


化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
D-047	H	H			0
D-048	H	H			0
D-049	H	H			0
D-050	H	H			0
D-051	H	H			0
D-052	H	H			0
D-053	H	H			0
D-054	H	H			0
D-055	H	H			0
D-056	H	H			0
D-057	H	H			0
D-058	H	H			0

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
D-059	H	H			0
D-060	H	H			0
D-061	H	H			0
D-062	H	H			0
D-063	H	H			0
D-064	H	H			0
D-065	H	H			0
D-066	H	H			0
D-067	H	H			0
D-068	H	H			0
D-069	H	H			0
D-070	H	H			0

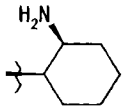
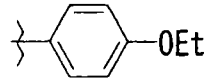
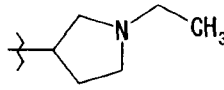
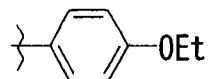
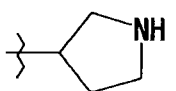
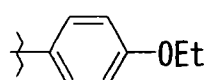
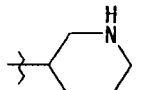
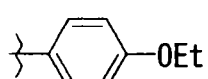
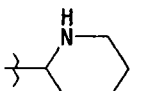
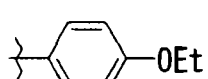
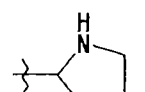
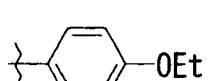
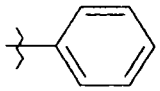
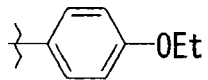
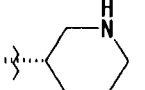
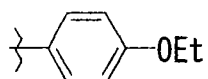
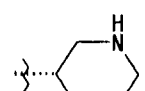
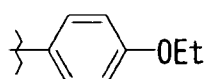
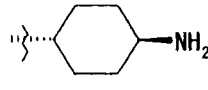
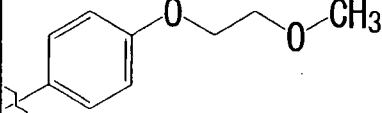
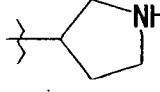
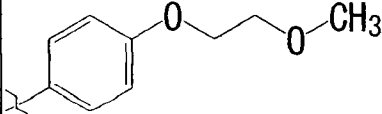
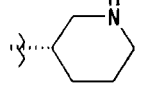
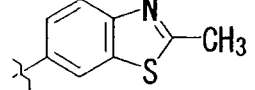
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
D-071	H	H			0
D-072	H	H			0
D-073	H	H			0
D-074	H	H			0
D-075	H	H			0
D-076	H	H			0
D-077	H	H			0
D-078	H	H			0
D-079	H	H			0
D-080	H	H			0
D-081	H	H			0
D-082	H	H			0

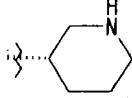
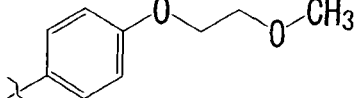
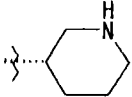
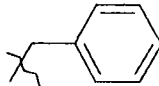
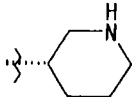
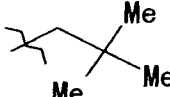
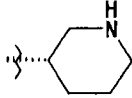
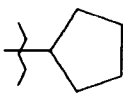
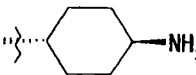
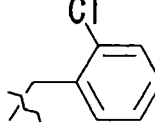
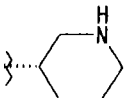
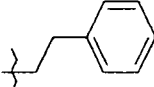
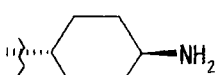
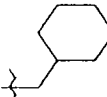
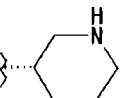
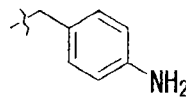
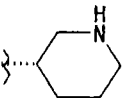
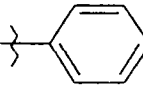
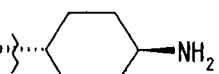
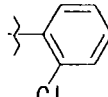
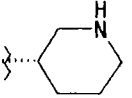
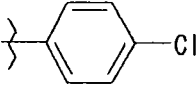
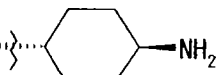
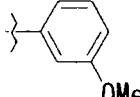
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
D-083	H	H			0
D-084	H	H			0
D-085	H	H			0

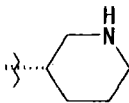
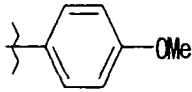
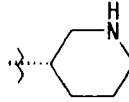
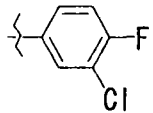
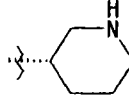
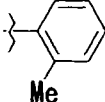
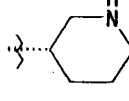
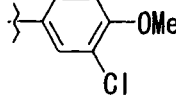
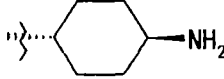
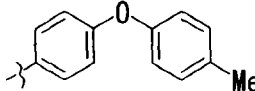
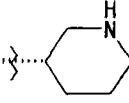
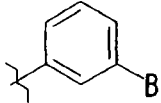
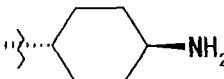
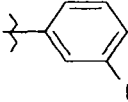
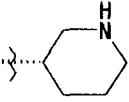
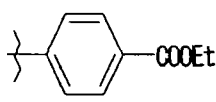
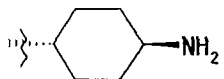
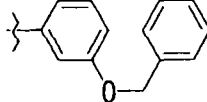
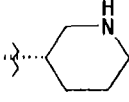
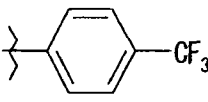
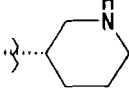
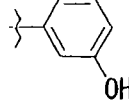
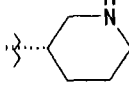
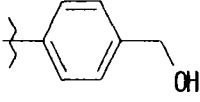


表E

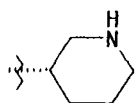
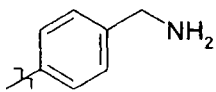
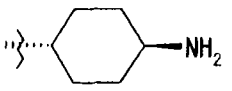
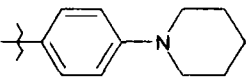
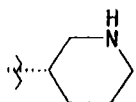
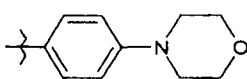
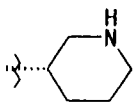
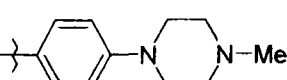
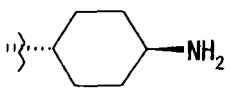
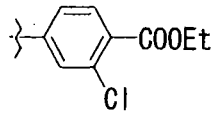
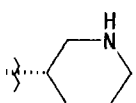
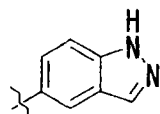
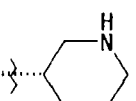
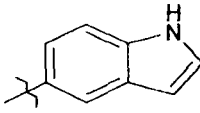
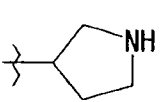
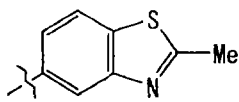
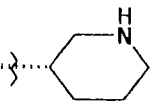
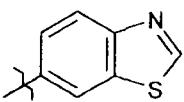
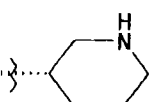
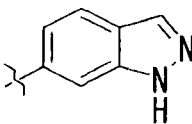
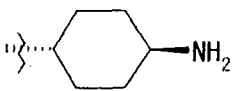
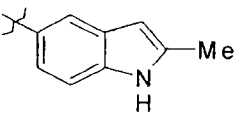
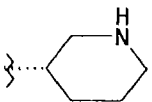
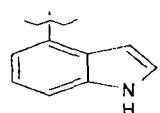
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
E-001	H	H			0
E-002	H	H			0
E-003	H	H			0
E-004	H	H			0
E-005	H	H			0
E-006	H	H			1
E-007	H	H			0
E-008	H	H			0
E-009	H	H			0
E-010	H	H			0

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
E-011	H	H			0
E-012	H	H			0
E-013	H	H			0
E-014	H	H			1
E-015	H	H			1
E-016	H	H			1
E-017	H	H			1
E-018	H	F			0
E-019	F	F			0
E-020	H	H			0
E-021	H	H			0
E-022	H	H			0

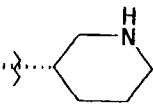
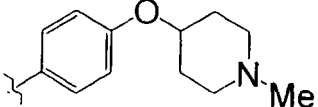
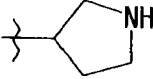
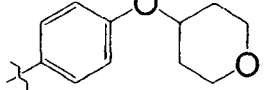
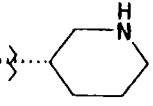
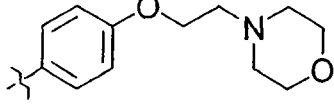
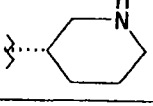
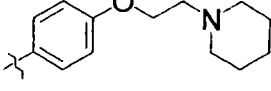
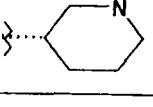
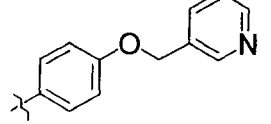
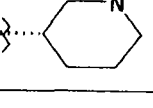
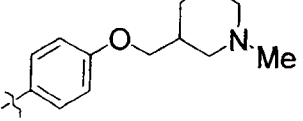
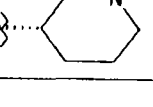
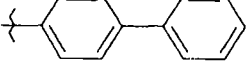
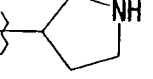
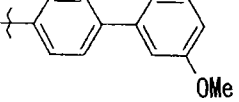
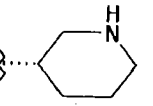
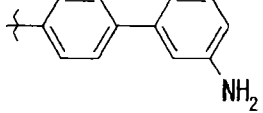
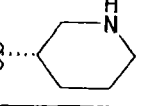
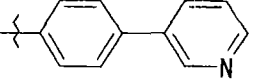
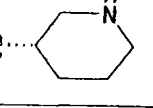
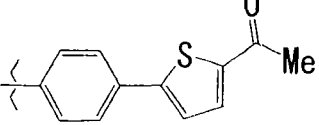
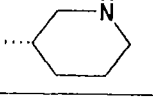
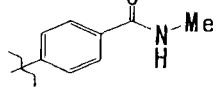
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
E-023	H	H			0
E-024	H	H			0
E-025	H	H			0
E-026	H	H			0
E-027	H	H			0
E-028	H	H			0
E-029	H	H			0
E-030	H	H			0
E-031	H	H			0
E-032	H	H			0
E-033	H	H			0
E-034	H	H			0

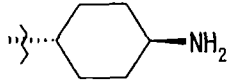
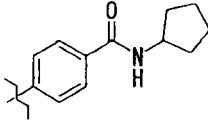
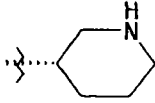
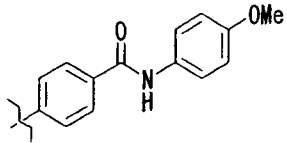
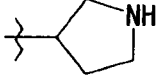
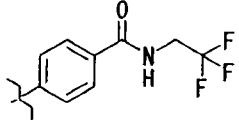
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
E-035	H	H			0
E-036	H	H			0
E-037	H	H			0
E-038	H	H			0
E-039	H	H			0
E-040	H	H			0
E-041	H	H			0
E-042	H	H			0
E-043	H	H			0
E-044	H	H			0
E-045	H	H			0
E-046	H	H			0



化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
E-047	H	H			0
E-048	H	H			0
E-049	H	H			0
E-050	H	H			0
E-051	H	H			0
E-052	H	H			0
E-053	H	H			0
E-054	H	H			0
E-055	H	H			0
E-056	H	H			0
E-057	H	H			0
E-058	H	H			0

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
E-059	H	H			0
E-060	H	H			0
E-061	H	H			0
E-062	H	H			0
E-063	H	H			0
E-064	H	H			0
E-065	H	H			0
E-066	H	H			0
E-067	H	H			0
E-068	H	H			0
E-069	H	H			0
E-070	H	H			0

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
E-071	H	H			0
E-072	H	H			0
E-073	H	H			0
E-074	H	H			0
E-075	H	H			0
E-076	H	H			0
E-077	H	H			0
E-078	H	H			0
E-079	H	H			0
E-080	H	H			0
E-081	H	H			0
E-082	H	H			0

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
E-083	H	H			0
E-084	H	H			0
E-085	H	H			0

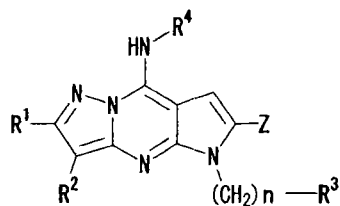
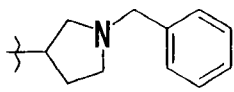
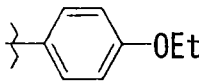
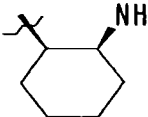
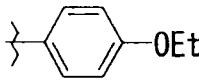
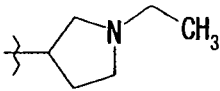
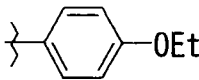
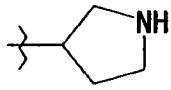
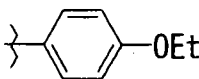
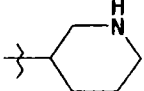
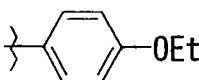
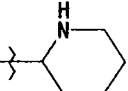
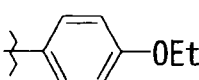
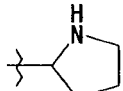
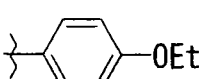
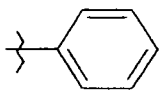
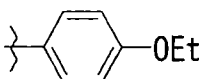
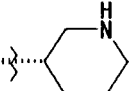
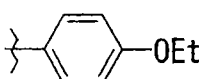
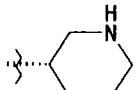
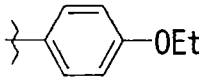
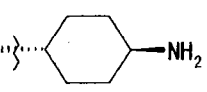
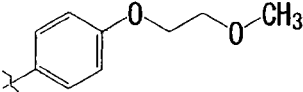
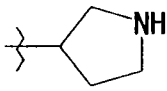
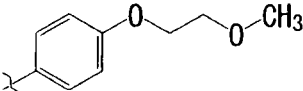
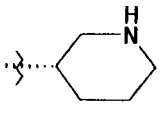
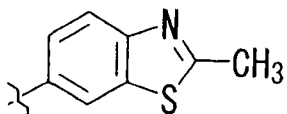
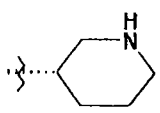
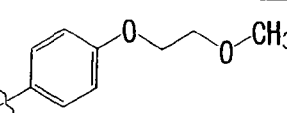
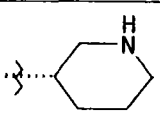
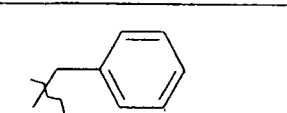
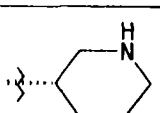
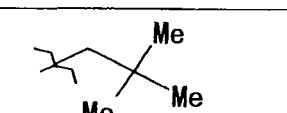
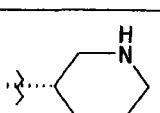
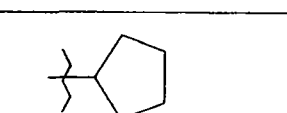
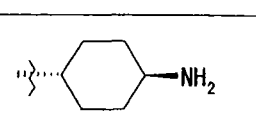
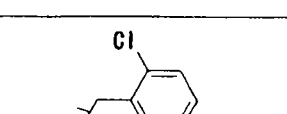
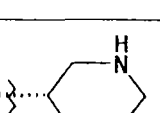
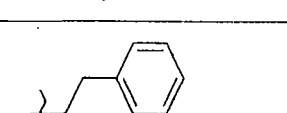
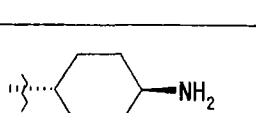
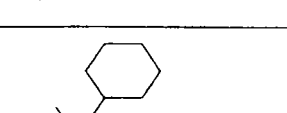
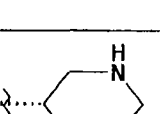
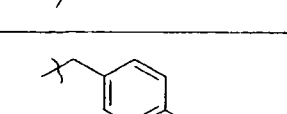
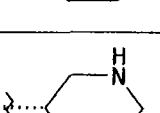
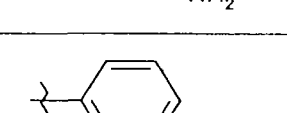
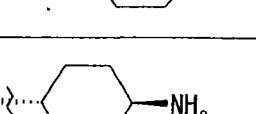
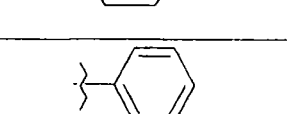
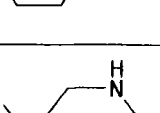
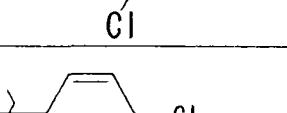
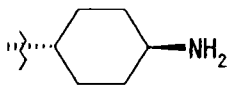
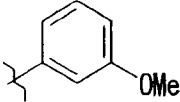
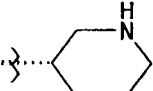
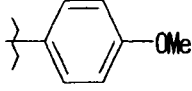
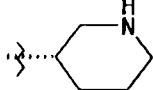
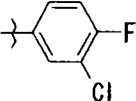
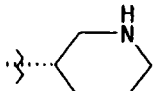
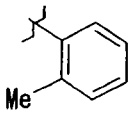
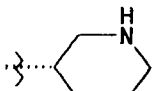
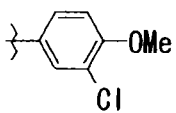
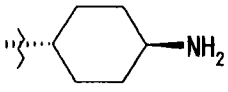
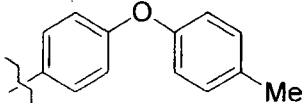
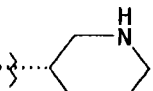
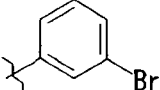
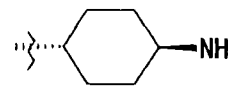
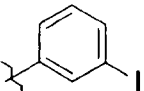
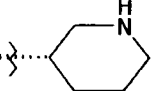
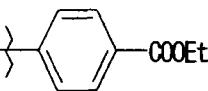
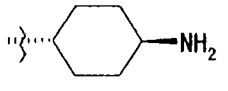
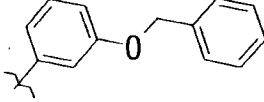
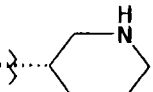
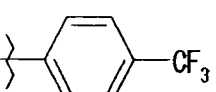
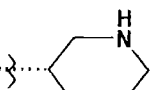
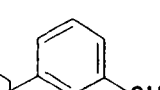


表 F

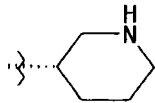
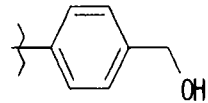
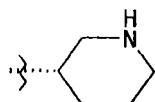
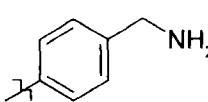
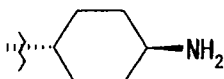
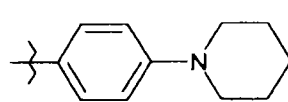
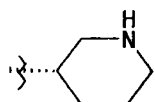
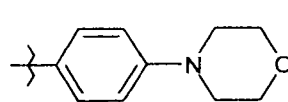
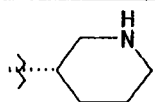
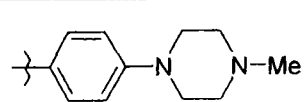
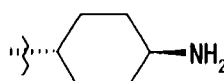
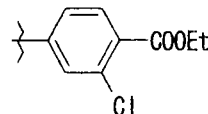
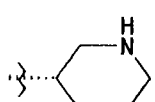
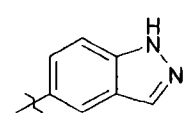
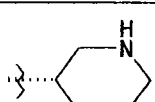
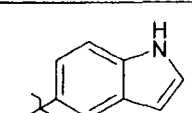
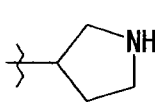
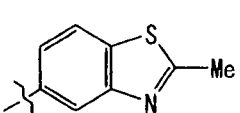
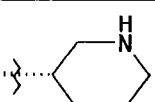
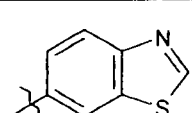
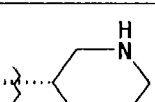
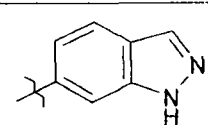
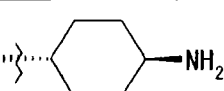
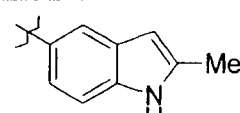
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	Z
F-001	H	H			0	H
F-002	H	H			0	
F-003	H	H			0	H
F-004	H	H			0	H
F-005	H	H			0	H
F-006	H	H			0	H
F-007	H	H			1	H
F-008	H	H			0	H
F-009	H	H			0	H
F-010	H	H			0	H

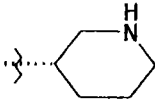
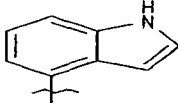
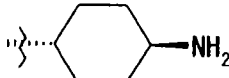
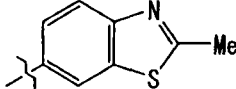
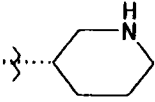
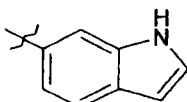
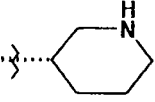
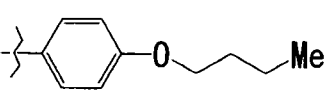
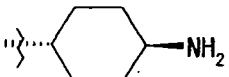
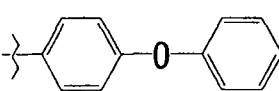
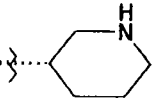
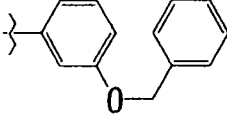
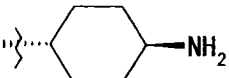
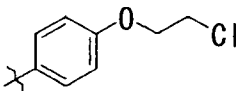
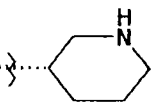
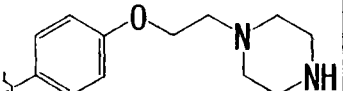
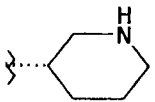
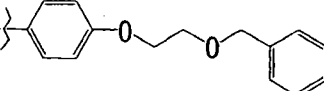
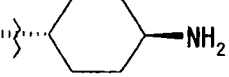
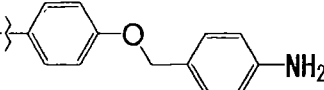
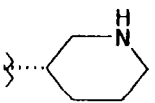
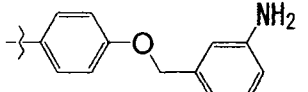
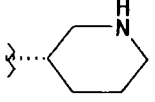
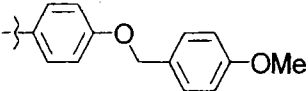
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	Z
F-011	H	H			0	H
F-012	H	H			0	H
F-013	H	H			0	H
F-014	H	H			0	H
F-015	H	H			1	H
F-016	H	H			1	H
F-017	H	H			1	H
F-018	H	H			1	H
F-019	H	F			0	H
F-020	F	F			0	H
F-021	H	H			0	H
F-022	H	H			0	H

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	Z
F-023	H	H			0	H
F-024	H	H			0	H
F-025	H	H			0	H
F-026	H	H			0	H
F-027	H	H			0	H
F-028	H	H			0	H
F-029	H	H			0	H
F-030	H	H			0	H
F-031	H	H			0	H
F-032	H	H			0	H
F-033	H	H			0	H
F-034	H	H			0	H

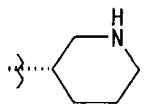
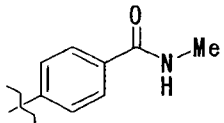
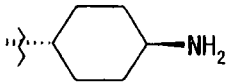
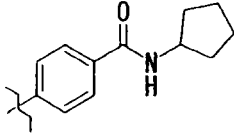
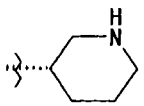
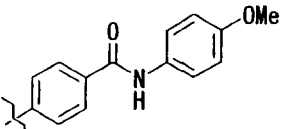
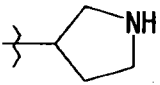
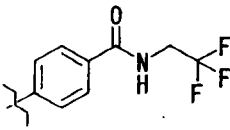
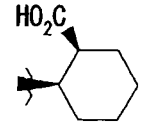
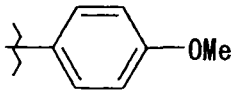
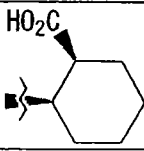
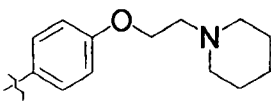
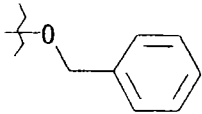
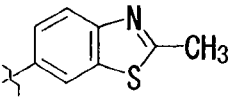
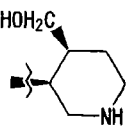
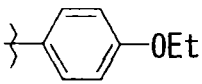
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	Z
F-035	H	H			0	H
F-036	H	H			0	H
F-037	H	H			0	H
F-038	H	H			0	H
F-039	H	H			0	H
F-040	H	H			0	H
F-041	H	H			0	H
F-042	H	H			0	H
F-043	H	H			0	H
F-044	H	H			0	H
F-045	H	H			0	H
F-046	H	H			0	H



化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	Z
F-047	H	H			0	H
F-048	H	H			0	H
F-049	H	H			0	H
F-050	H	H			0	H
F-051	H	H			0	H
F-052	H	H			0	H
F-053	H	H			0	H
F-054	H	H			0	H
F-055	H	H			0	H
F-056	H	H			0	H
F-057	H	H			0	H
F-058	H	H			0	H

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	Z
F-059	H	H			0	H
F-060	H	H			0	H
F-061	H	H			0	H
F-062	H	H			0	H
F-063	H	H			0	H
F-064	H	H			0	H
F-065	H	H			0	H
F-066	H	H			0	H
F-067	H	H			0	H
F-068	H	H			0	H
F-069	H	H			0	H
F-070	H	H			0	H

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	Z
F-071	H	H			0	H
F-072	H	H			0	H
F-073	H	H			0	H
F-074	H	H			0	H
F-075	H	H			0	H
F-076	H	H			0	H
F-077	H	H			0	H
F-078	H	H			0	H
F-079	H	H			0	H
F-080	H	H			0	H
F-081	H	H			0	H
F-082	H	H			0	H

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n	Z
F-083	H	H			0	H
F-084	H	H			0	H
F-085	H	H			0	H
F-086	H	H			0	H
F-87	H	H			0	H
F-88	H	H			0	H
F-89	H	H			0	H
F-90	H	H			0	H

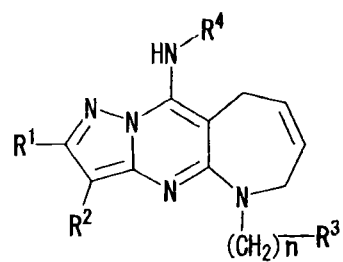
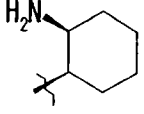
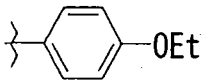
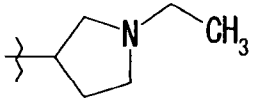
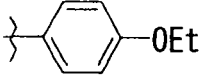
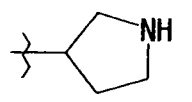
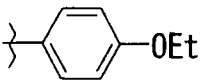
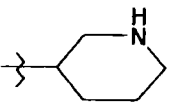
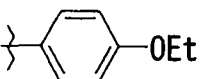
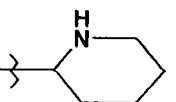
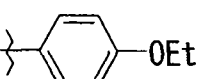
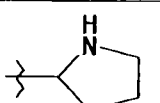
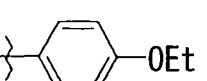
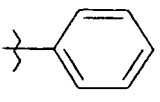
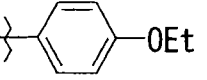
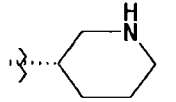
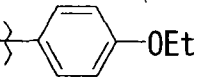
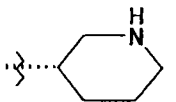
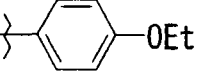
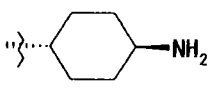
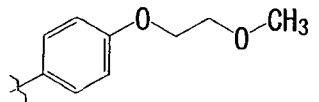
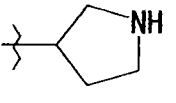
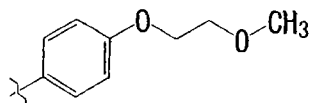
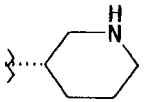
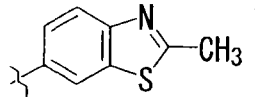
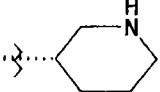
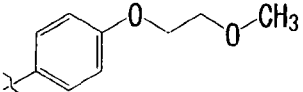
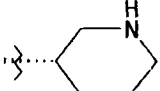
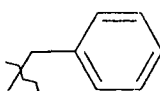
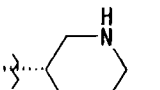
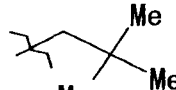
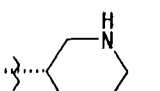
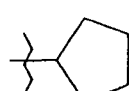
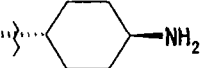
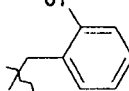
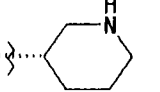
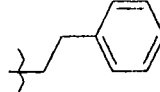
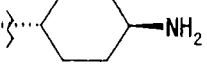
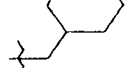
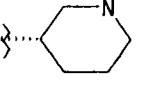
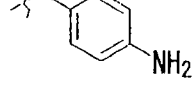
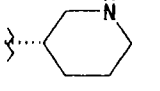
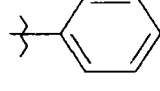
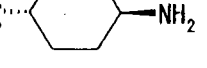
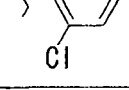
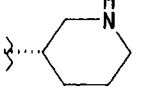
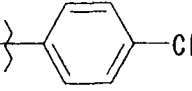
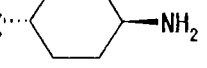
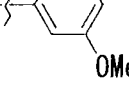
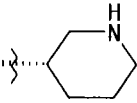
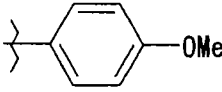
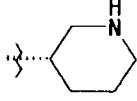
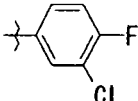
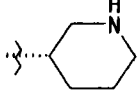
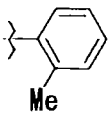
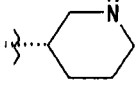
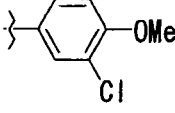
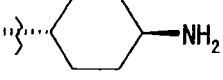
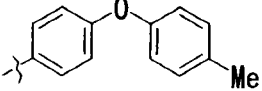
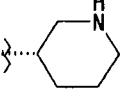
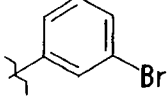
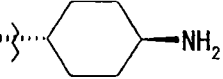
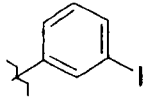
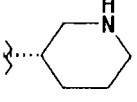
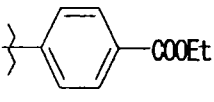
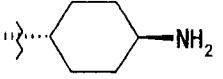
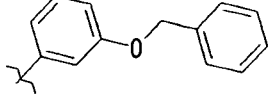
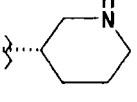
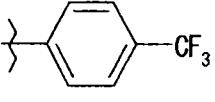
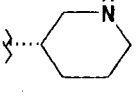
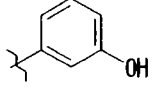
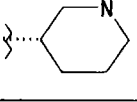
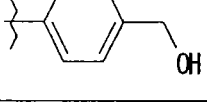


表 G

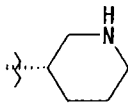
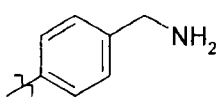
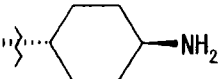
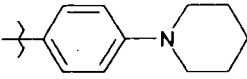
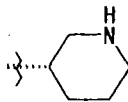
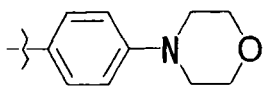
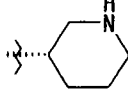
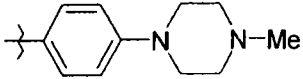
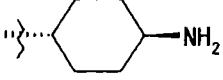
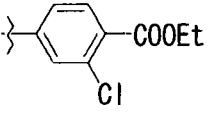
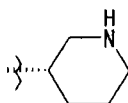
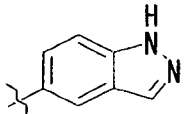
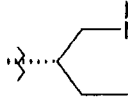
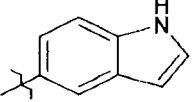
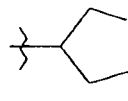
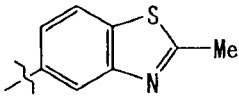
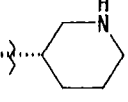
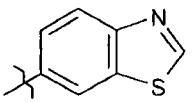
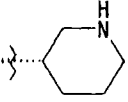
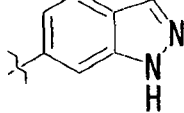
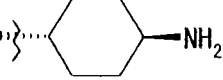
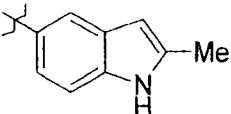
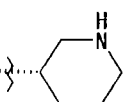
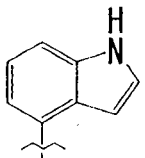
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
G-001	H	H			0
G-002	H	H			0
G-003	H	H			0
G-004	H	H			0
G-005	H	H			0
G-006	H	H			1
G-007	H	H			0
G-008	H	H			0
G-009	H	H			0
G-010	H	H			0

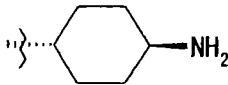
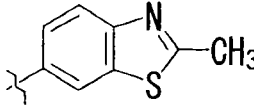
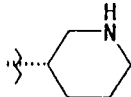
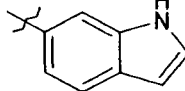
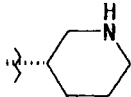
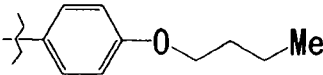
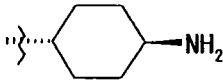
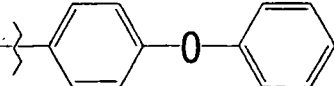
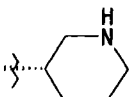
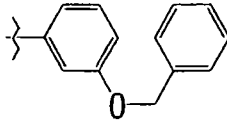
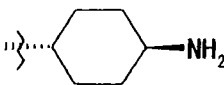
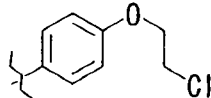
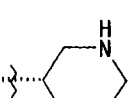
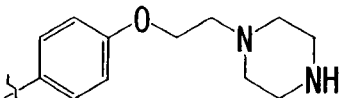
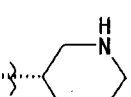
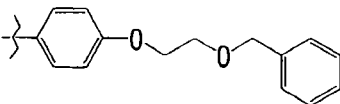
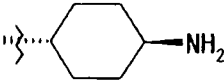
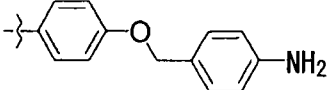
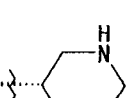
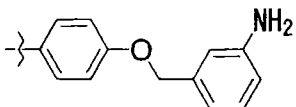
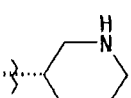
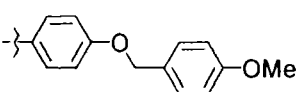
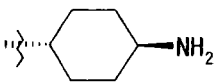
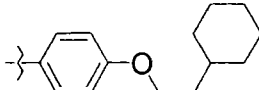
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
G-011	H	H			0
G-012	H	H			0
G-013	H	H			0
G-014	H	H			1
G-015	H	H			1
G-016	H	H			1
G-017	H	H			1
G-018	H	F			0
G-019	F	F			0
G-020	H	H			0
G-021	H	H			0
G-022	H	H			0

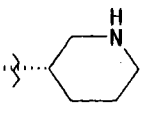
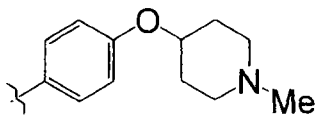
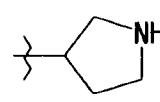
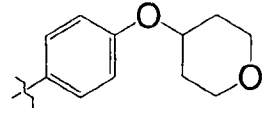
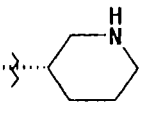
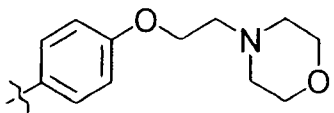
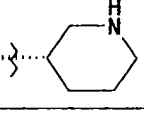
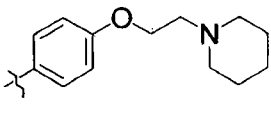
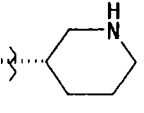
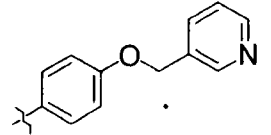
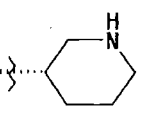
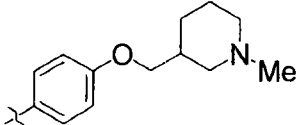
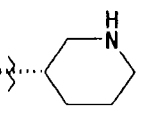
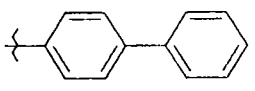
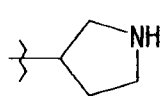
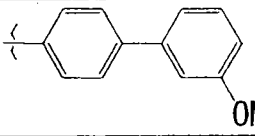
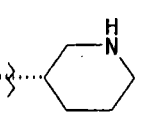
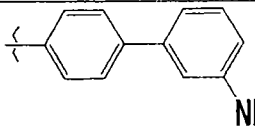
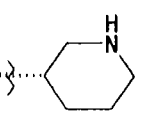
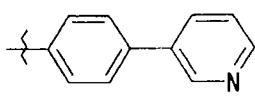
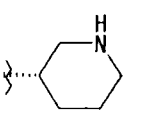
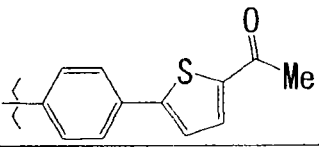
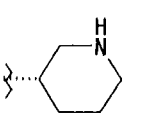
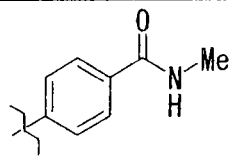
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
G-023	H	H			0
G-024	H	H			0
G-025	H	H			0
G-026	H	H			0
G-027	H	H			0
G-028	H	H			0
G-029	H	H			0
G-030	H	H			0
G-031	H	H			0
G-032	H	H			0
G-033	H	H			0
G-034	H	H			0

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
G-035	H	H			0
G-036	H	H			0
G-037	H	H			0
G-038	H	H			0
G-039	H	H			0
G-040	H	H			0
G-041	H	H			0
G-042	H	H			0
G-043	H	H			0
G-044	H	H			0
G-045	H	H			0
G-046	H	H			0



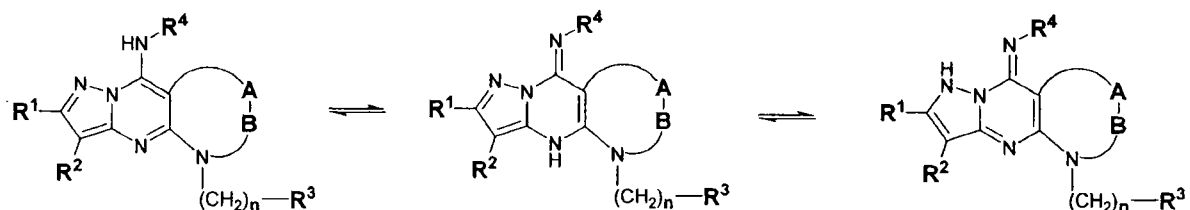
化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
G-047	H	H			0
G-048	H	H			0
G-049	H	H			0
G-050	H	H			0
G-051	H	H			0
G-052	H	H			0
G-053	H	H			0
G-054	H	H			0
G-055	H	H			0
G-056	H	H			0
G-057	H	H			0
G-058	H	H			0

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
G-059	H	H			0
G-060	H	H			0
G-061	H	H			0
G-062	H	H			0
G-063	H	H			0
G-064	H	H			0
G-065	H	H			0
G-066	H	H			0
G-067	H	H			0
G-068	H	H			0
G-069	H	H			0
G-070	H	H			0

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
G-071	H	H			0
G-072	H	H			0
G-073	H	H			0
G-074	H	H			0
G-075	H	H			0
G-076	H	H			0
G-077	H	H			0
G-078	H	H			0
G-079	H	H			0
G-080	H	H			0
G-081	H	H			0
G-082	H	H			0

化合物序号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
G-083	H	H			0
G-084	H	H			0
G-085	H	H			0
G-086	H	H		H	0
G-087	H	H		Me	0
G-88	H	H		H	0
G-089	H	H		H	0

上式(1)所示的吡唑并嘧啶衍生物，例如存在下式表示的互变异构体。



(式中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、n和-A-B-，如上式(1)中所定义)

这些互变异构体也在本发明的范围内。

作为本发明的式(2)所示的化合物的例子，可以举出对应于上述表A~G中记载的R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、n和-A-B-的化合物。

本发明的化合物可以通过下述方法合成。各式中，R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>、-A-B-

和 n 如式(1)的定义。此外，化学式中记载的作为条件的试剂或溶剂等如本文所记载只不过是举例。本文中或表中的取代基、试剂或溶剂的缩写分别如下所示。

Me: 甲基

Et: 乙基

<sup>i</sup>Pr: 异丙基

<sup>t</sup>Bu: 叔丁基

Cy: 环己基

Ms: 甲磺酰基

BOC: 叔丁氧基羰基

TBS: 叔丁基二甲基甲硅烷基

TBAF: 氟化四正丁基铵

TFA: 三氟乙酸

HATU: O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯  
(tetramethyluronium hexafluorophosphate)

Dess-Martin Periodinane: 1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰  
(benziodoxol)-3(1H)-酮

DMAP: 4-N,N-二甲基氨基吡啶

NMO: N-甲基吗啉 N-氧化物

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

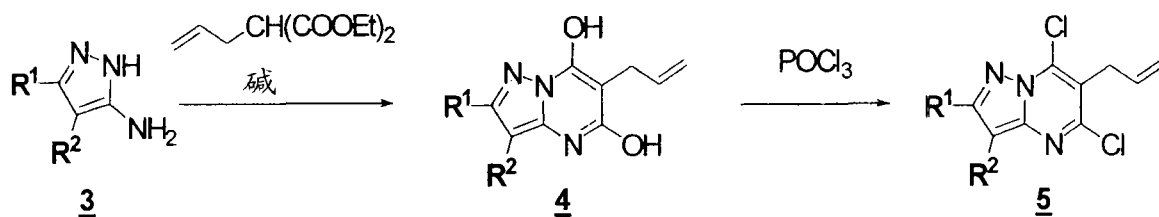
THF: 四氢呋喃

PTLC: 制备薄层色谱

Grubbs 试剂: 苯亚甲基(三环己基膦)二氯钨]

NBS: N-溴代琥珀酰亚胺

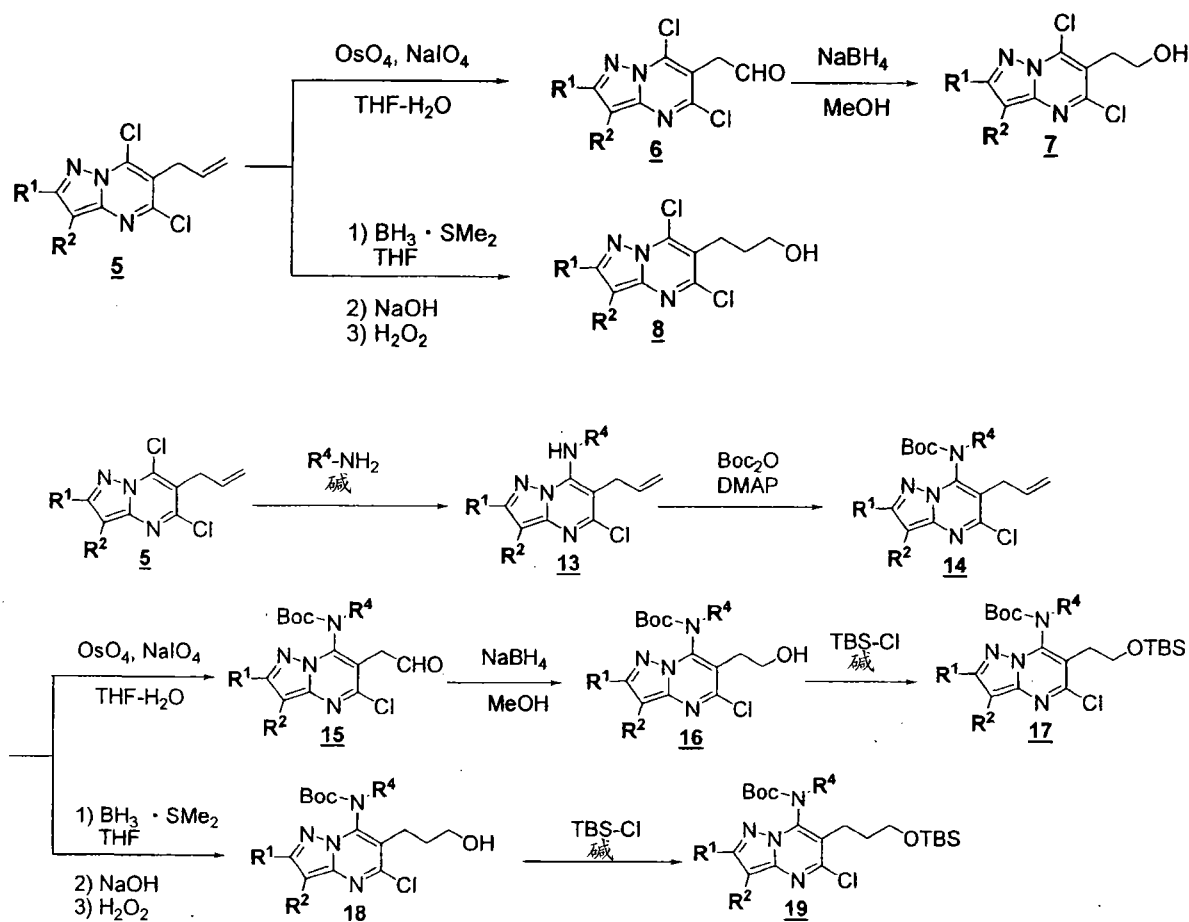
NCS: N-氯代琥珀酰亚胺



1) 式(4)所示的化合物，可以通过在适当的有机溶剂(例如，乙醇或

甲醇)中,在从室温到加热回流的条件下,使式(3)所示的化合物在碱(例如,乙醇钠或甲醇钠)的存在下与烯丙基丙二酸二酯反应来得到。(参考文献: J. Med. Chem., 1976, 19, 296.和 J. Med. Chem., 1977, 20, 296.)

2) 式(5)所示的化合物,可以通过在适当的有机溶剂(例如,乙腈)中或无溶剂下,在从室温到加热回流的条件下,使式(4)所示的化合物在适当的碱(例如二甲基苯胺)存在下或非存在下与卤化剂(例如磷酰氯)反应来得到。



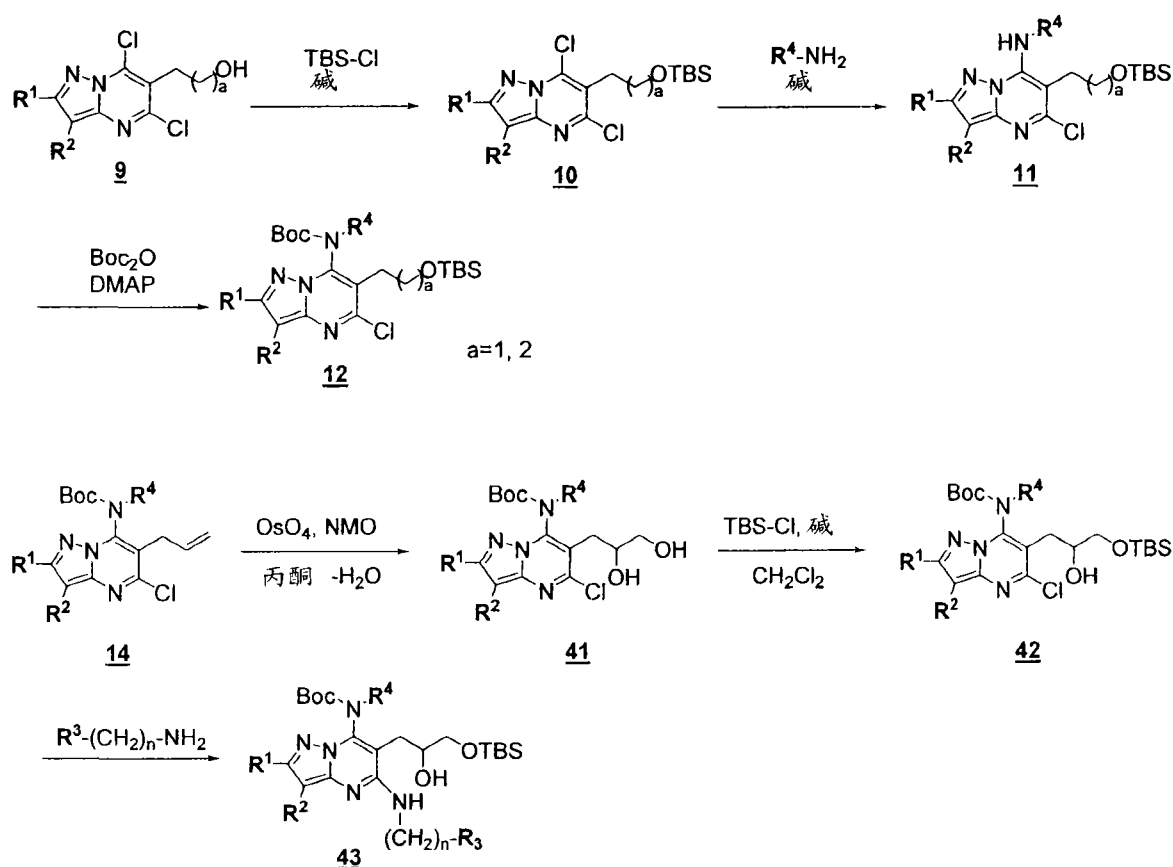
3) 式(6)或(15)所示的化合物,可以分别通过在适当的溶剂(例如,THF-水混合溶剂)中,在0℃~室温的范围内使式(5)或(14)所示的化合物在氧化条件(例如,高碘酸钠和四氧化钼)下反应来得到。

4) 式(7)或(16)所示的化合物,可以分别通过在适当的有机溶剂(例如,乙醇或甲醇)中,在0℃~40℃的温度范围内使式(6)或(15)所示的化合物与还原剂(例如,硼氢化钠)反应来得到。

5) 式(8)或(18)所示的化合物,可以分别通过在适当的有机溶剂(例

如, THF)中, 在  $0^{\circ}\text{C}$  ~ 室温的范围内使式(5)或(14)所示的化合物与硼烷试剂(例如, 硼烷-甲硫醚配位化合物)反应, 然后在氢氧化钠水溶液中与过氧化氢水反应来得到。

6) 式(10)、(17)、(19)或(42)所示的化合物, 可以分别通过在适当的有机溶剂(例如, 二氯甲烷或 DMF)中, 在  $0^{\circ}\text{C}$  ~  $40^{\circ}\text{C}$  的温度范围内使式(9)、(16)、(18)或(41)所示的化合物在碱(例如三乙胺或咪唑)的存在下与叔丁基氯二甲基硅烷反应来得到。(参考图书: Protective Groups in Organic Synthesis, 3版、John Wiley & Sons Inc.)



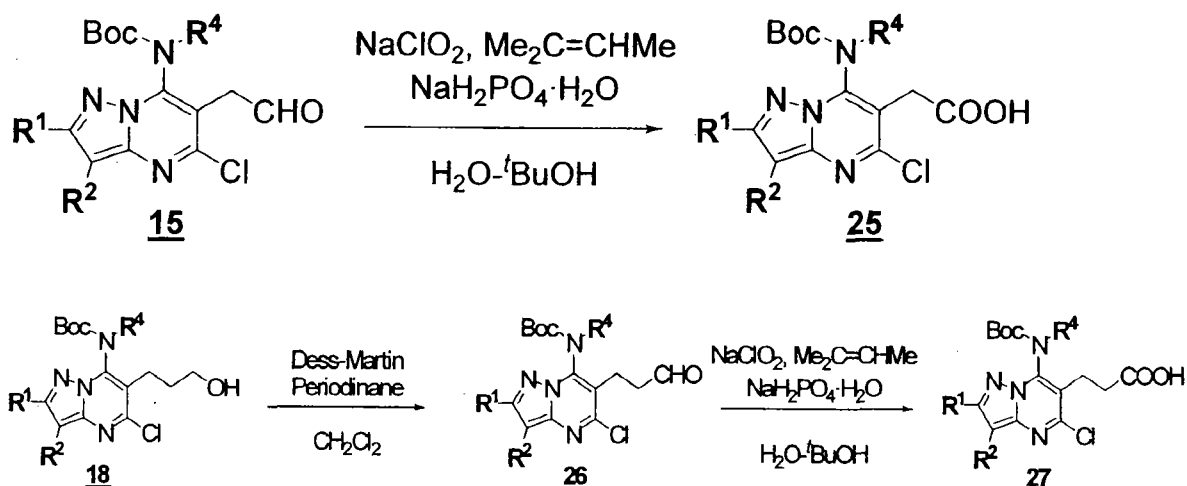
7) 式(11)或(13)所示的化合物, 可以分别通过在适当的有机溶剂(例如, 2-丙醇、DMF、THF 或 DMF-THF 混合溶剂)中, 在从室温到加热回流的条件下使式(10)或(5)所示的化合物在碱(例如三乙胺或氢氧化钠)的存在下与式  $\text{R}^4\text{NH}_2$  所示的胺化合物反应来得到。

8) 式(41)所示的化合物, 可以通过在适当的溶剂(例如, 丙酮-水混合溶剂)中, 在  $0^{\circ}\text{C}$  ~ 室温的范围内使式(14)所示的化合物在氧化条件(例如, 四氧化锇和 N-甲基吗啉 N-氧化物)下反应来得到。(参考文献:

Tetrahedron Lett.,1973(1976)和 Org. Synth. Collective Volume 6, 342)

9) 式(12)或(14)所示的化合物,可以分别通过在适当的有机溶剂(例如,1,4-二噁烷)中,在从室温到加热回流的条件下使式(11)或(13)所示的化合物在碱(例如,三乙胺和4-N,N-二甲基氨基吡啶)的存在下与二碳酸二叔丁酯反应来得到。(参考图书:Protective Groups in Organic Synthesis, 3版、John Wiley & Sons Inc.)

10) 式(25)或(27)所示的化合物,可以分别通过在适当的溶剂(例如,叔丁醇-水混合溶剂)中,在0℃~室温的范围内使式(15)或(26)所示的化合物在氧化条件(例如,在2-甲基-2-丁烯和磷酸二氢钠的存在下的亚氯酸钠)下反应来得到。

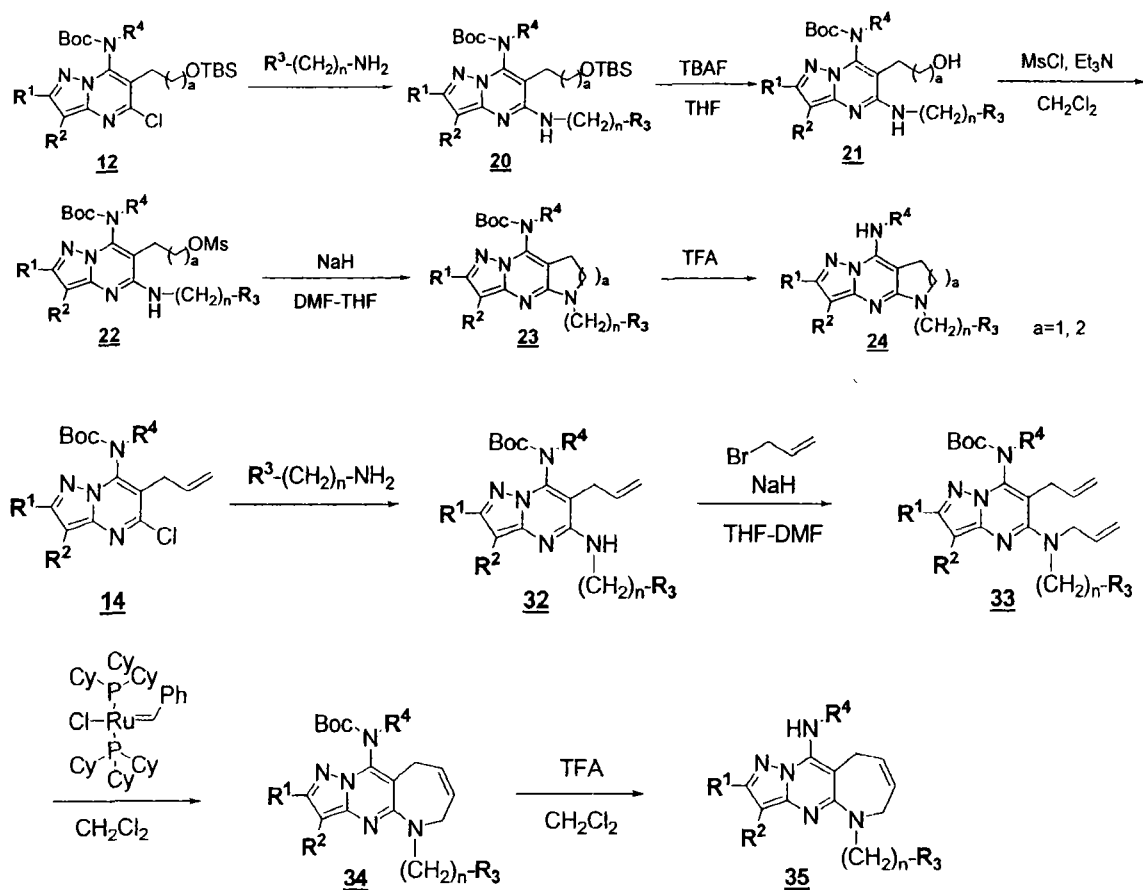


11) 式(26)所示的化合物,可以通过在适当的有机溶剂(例如,二氯甲烷)中,在0℃~室温的范围内使式(18)所示的化合物与氧化剂[例如,Dess-Martin Periodinane 即1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮]反应来得到。(参考文献:J. Org. Chem., 48, 4155, (1983)、J. Am. Chem. Soc., 113, 7277(1991))。

12) 式(20)、(32)或(43)所示的化合物,可以分别通过在适当的有机溶剂(例如,乙腈)中或无溶剂下,在从室温到加热回流的条件下使式(12)、(14)或(42)所示的化合物与式R<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>所示的胺化合物反应来得到。(式R<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>所示的化合物的R<sup>3</sup>上含有无保护的伯胺时,分别根据上述方法使式(12)、(14)或(42)所示的化合物与式R<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>所示的化合物反应后,在适当的有机溶剂(例如,1,4-二噁烷或二氯甲烷)

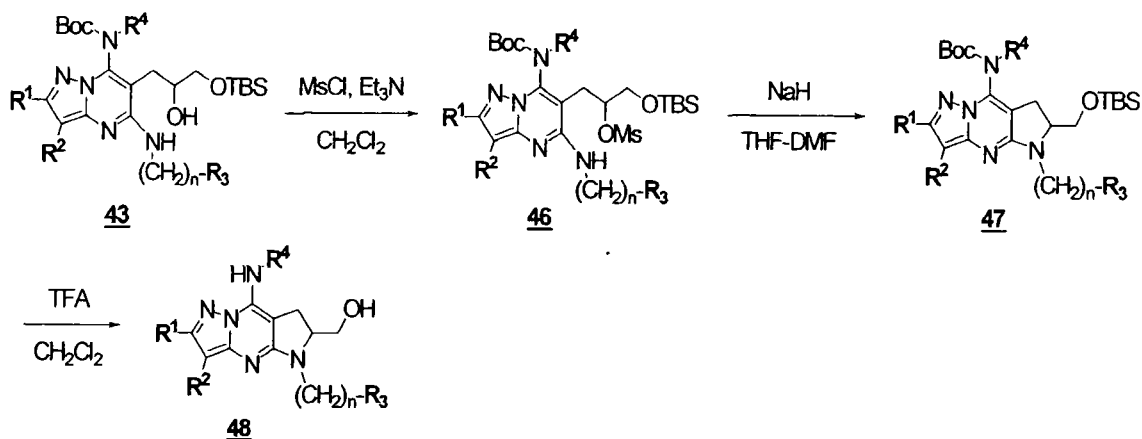


中, 在从室温到加热回流的条件下使  $R^3$  所含有的  $NH_2$  基在碱(例如, 三乙胺和 4-N,N-二甲基氨基吡啶)的存在下与二碳酸二叔丁酯反应, 由此得到用叔丁氧基羰基保护的化合物, 将该化合物称为式(20)、(32)或(43)所示的化合物)



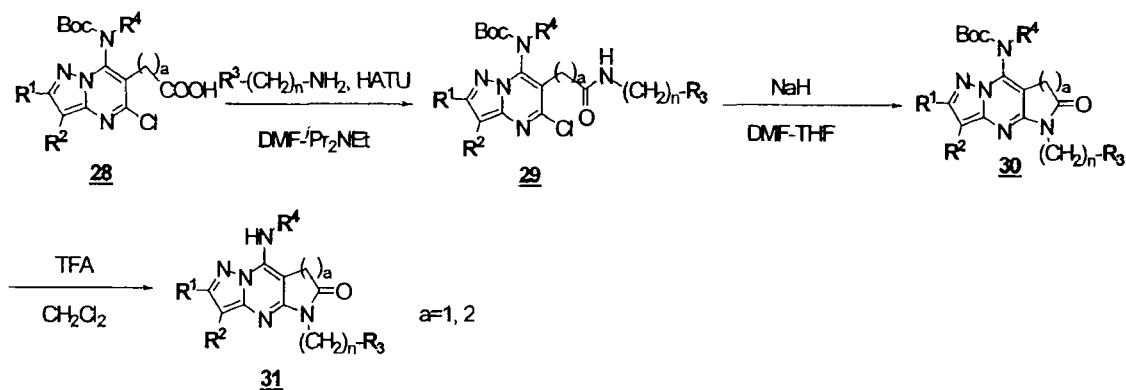
13) 式(21)所示的化合物, 可以通过在适当的有机溶剂(例如, THF)中, 在  $0^\circ C \sim$  室温的范围内, 使式(20)所示的化合物与氟化物离子试剂(氟化四正丁基铵)反应来得到。(参考图书: Protective Groups in Organic Synthesis, 3版、John Wiley & Sons Inc.)

14) 式(22)或(46)所示的化合物, 可以分别通过在适当的有机溶剂(例如, 二氯甲烷)中, 在  $0^\circ C \sim$  室温的范围内, 使式(21)或(43)所示的化合物在碱(例如, 三乙胺)的存在下与甲磺酰化剂(例如, 甲磺酰氯)反应来得到。(参考图书: Protective Groups in Organic Synthesis, 3版、John Wiley & Sons Inc.)



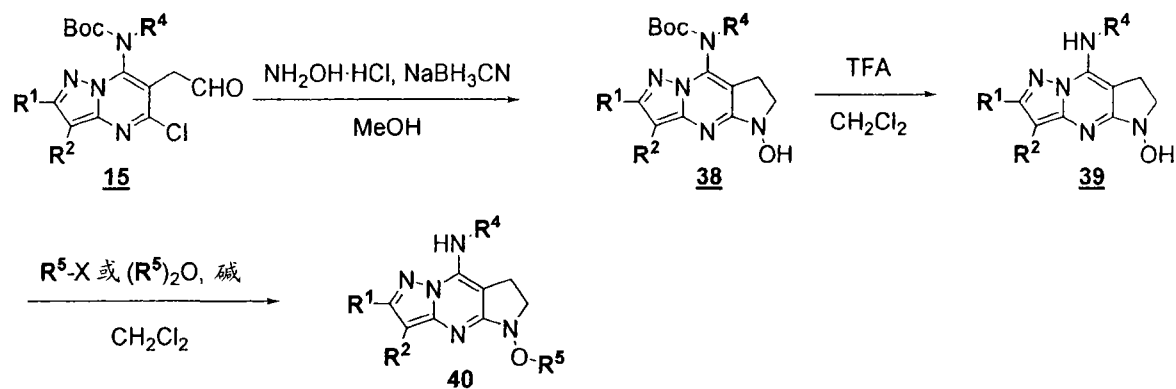
15) 式(23)或(47)所示的化合物, 可以分别通过在适当的有机溶剂(例如, DMF、THF 或 DMF-THF 混合溶剂)中, 在  $0^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$  的温度范围内, 使式(22)或(46)所示的化合物与碱(例如氢化钠)反应来得到。

16) 式(29)所示的化合物, 可以通过在适当的有机溶剂(例如, DMF)中, 在  $0^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$  的范围内, 使式(28)所示的化合物在肽缩合剂[例如, O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯]和碱(例如, 二异丙基乙基胺)的存在下与式  $\text{R}^3\text{-(CH}_2)_n\text{-NH}_2$  所示的胺化合物反应来得到。



17) 式(30)所示的化合物, 可以通过在适当的有机溶剂(例如, DMF、THF 或 DMF-THF 混合溶剂)中, 在  $0^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$  的温度范围内, 使式(29)所示的化合物与碱(例如氢化钠)反应来得到。

18) 式(38)所示的化合物, 可以通过在适当的有机溶剂(例如, 甲醇、乙醇)中, 在从  $0^\circ\text{C}$  到加热回流的条件下, 使式(15)所示的化合物在还原剂(例如, 氰基硼氢化钠)的存在下与羟胺反应来得到。

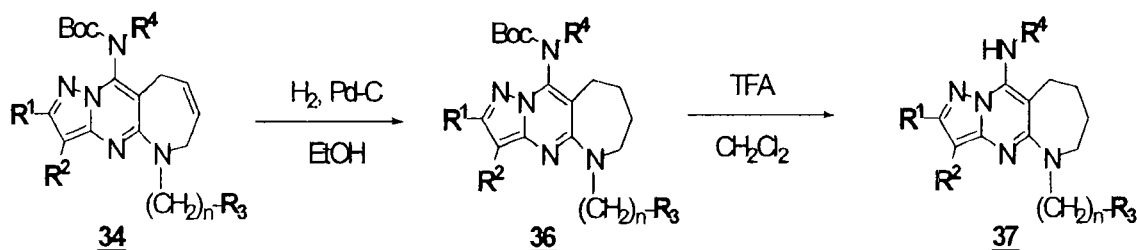


19) 式(40)所示的化合物, 可以通过在适当的有机溶剂(例如, 二氯甲烷)中, 在  $0^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$  的温度范围内, 使式(39)所示的化合物在碱(例如, 三乙胺)的存在下与适当的反应试剂(例如, 乙酸酐)反应来得到。

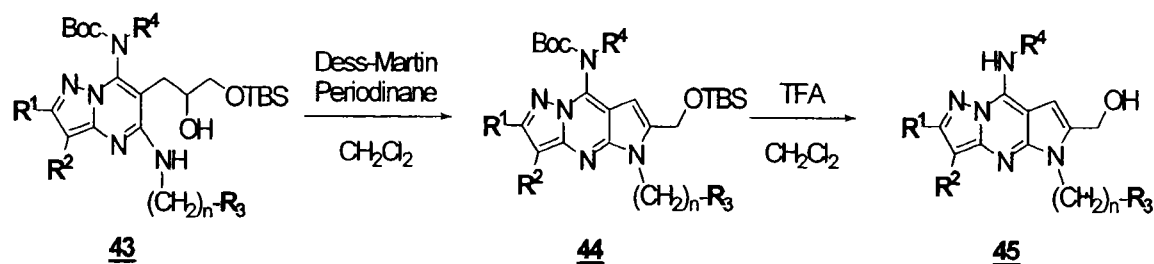
20) 式(33)所示的化合物, 可以通过在适当的有机溶剂(例如, DMF、THF 或 DMF-THF 混合溶剂)中, 在  $0^{\circ}\text{C} \sim 70^{\circ}\text{C}$  的温度范围内, 使式(32)所示的化合物在碱(例如, 氢化钠)的存在下与烯丙基化试剂(例如, 烯丙基溴)反应来得到。

21) 式(34)所示的化合物, 可以通过在适当的有机溶剂(例如, 甲苯)中, 在  $0^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$  的温度范围内, 使式(33)所示的化合物与烯烃复分解催化剂[例如 Grubbs 催化剂即苯亚甲基(三环己基膦)二氯钨]反应来得到。(参考文献: Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, 176.)

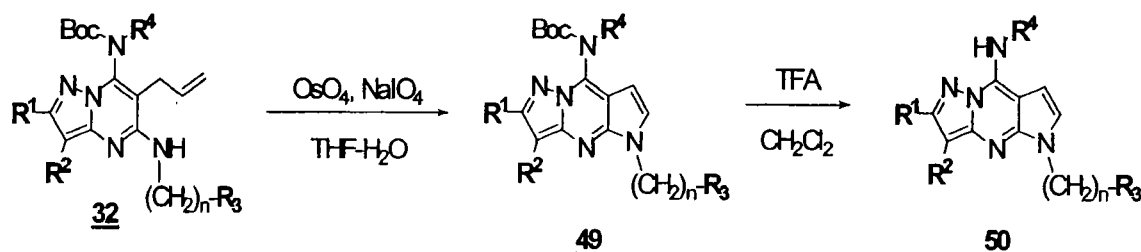
22) 式(36)所示的化合物, 可以通过在适当的有机溶剂(例如, 甲醇、乙醇、1,4-二噁烷-乙醇混合溶剂)中, 在室温下, 使式(34)所示的化合物在钨催化剂(例如, 钨-碳)的存在下与氢反应来得到。



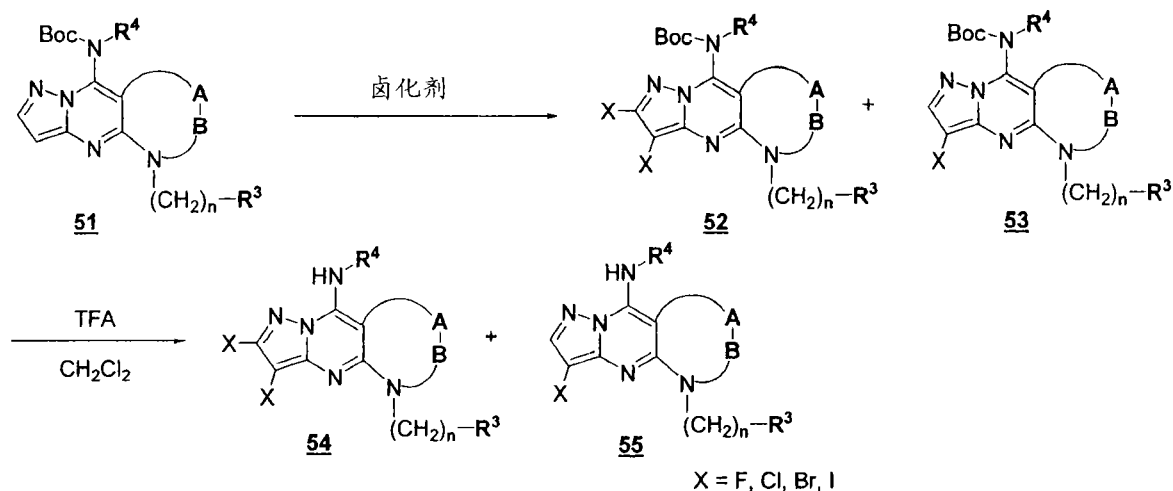
23) 式(44)所示的化合物, 可以通过在适当的有机溶剂(例如, 二氯甲烷)中, 在  $0^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$  的温度范围内, 使式(43)所示的化合物与氧化剂[例如, Dess-Martin Periodinane 即 1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮]反应来得到。



24) 式(49)所示的化合物, 可以通过在适当的有机溶剂(例如, THF-水混合溶剂)中, 在  $0^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$  的温度范围内, 使式(32)所示的化合物在氧化条件(例如, 高碘酸钠和四氧化锇)下反应来得到。

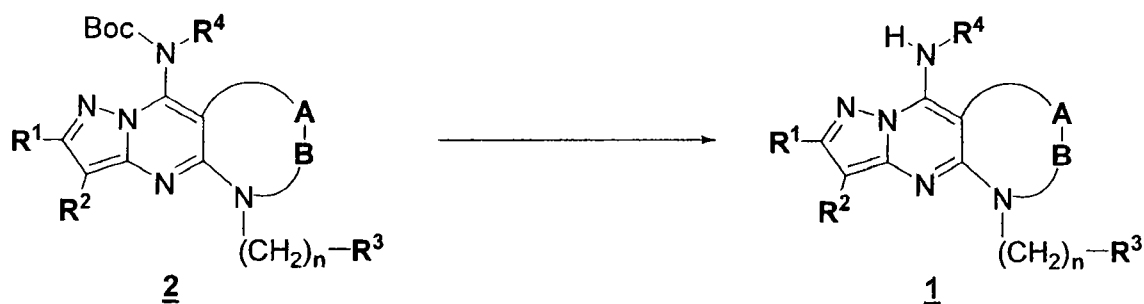


25) 式(52)或(53)所示的化合物, 可以通过在适当的有机溶剂(例如, DMF、二氯甲烷或 THF)中, 在  $0^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$  的温度范围内, 使式(51)所示的化合物与亲电子的卤化剂(例如, 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸盐)、N-溴代琥珀酰亚胺或 N-氯代琥珀酰亚胺)反应来得到。(参考文献: J. Chem. Soc. Perkin 1, 1996, 2069)



26) 式(1)所示的化合物, 可以通过在适当的有机溶剂(例如, 二氯

甲烷)中, 在 0℃ ~ 室温的范围内, 使式(2)所示的化合物与酸(例如, 三氟乙酸)反应来得到。(参考图书: Protective Groups in Organic Synthesis, 3 版、John Wiley & Sons Inc.)



27) 式(45)或(48)所示的化合物, 可以分别通过在适当的有机溶剂(例如, 二氯甲烷)中, 在 0℃ ~ 室温的温度范围内, 使式(44)或(47)所示的化合物与酸(例如, 三氟乙酸)反应来得到。

含有本发明的化合物或医学上容许的盐作为有效成分的制剂, 使用通常用于制剂中的载体或赋形剂、其它的添加剂来制备。作为制剂用的载体或赋形剂, 可以为固体或液体的任意一种, 可以举出例如, 乳糖、硬脂酸镁、淀粉、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、橄榄油、芝麻油、可可油脂、乙二醇等或其它常用的物质。给药可以为通过片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、液体制剂等进行的口服给药; 或通过点滴或肌肉注射等注射剂、栓剂、透皮等进行的非口服给药中的任意一种方式。

作为本发明的 MAPKAP-K2 抑制剂有用的疾病, 可以举出神经变性和/或神经学疾病(包括痴呆)、败血症、自身免疫性疾病、破坏性骨病、炎症性肠疾病、牛皮癣、糖尿病、癌症、缺血再灌注损伤、血管发育异常、恶病质、肥胖症、血管生成、哮喘或慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 等。

此外, 对于自身免疫性疾病, 具体地说, 可以举出类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、青年期类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、移植物抗宿主病、糖尿病或克罗恩氏(Crohn)病等。

本发明的化合物的给药量, 虽然根据疾病的种类、给药途径、患者的年龄和性别以及疾病的程度不同而不同, 但是通常成人每人为 1 ~ 500mg/天。

## 实施例

下文基于具体的实施例对本发明进行说明。但是本发明不被这些实施例所限定。

下述实施例中，各化合物所带的化合物序号对应于上述表 A ~ G 中作为优选的具体例子所举出的化合物所带的化合物序号。所分离的新化合物的结构通过  $^1\text{H-NMR}$  和/或使用具有电子喷雾源的单一四极装置 (single quadrupole instrumentation) 的质量分析或其它适当的分析方法来确认。

对于  $^1\text{H-NMR}$  光谱(400MHz、DMSO- $\text{D}_6$  或  $\text{CDCl}_3$ )，示出其化学位移( $\delta$ : ppm)和耦合常数(J: Hz)。对于质量分析的结果，以 M+H 即作为化合物分子质量(M)与质子(H)相加的值所观测的测定值表示。此外，“HPLC 保留时间”表示在下述分析条件下的 HPLC 分析中的化合物的保留时间(单位：分钟)。

HPLC(高效液相色谱)条件

测定系统：Hewlett-Packard 1100HPLC

色谱柱：Cadenza CD-C18(Intact)100mm $\times$ 4.6mm(内径)

柱温：40 $^\circ\text{C}$

[HPLC 条件 A]

溶剂：A:  $\text{H}_2\text{O}$ /乙腈 = 95/5

0.05%TFA(三氟乙酸)

B:  $\text{H}_2\text{O}$ /乙腈 = 5/95

0.05%TFA(三氟乙酸)

流速：1.0mL/分钟

梯度：

0 ~ 1 分钟、溶剂 B: 10% 溶剂 A: 90%

1 ~ 13 分钟、溶剂 B: 10% $\rightarrow$ 70% 溶剂 A: 90% $\rightarrow$ 30%

13 ~ 14 分钟、溶剂 B: 70% $\rightarrow$ 100% 溶剂 A: 30% $\rightarrow$ 0%

14 ~ 16 分钟、溶剂 B: 100% 溶剂 A: 0%

16 ~ 19 分钟、溶剂 B: 100% $\rightarrow$ 10% 溶剂 A: 0% $\rightarrow$ 90%

## [HPLC 条件 B]

溶剂: A: H<sub>2</sub>O/乙腈 = 95/5  
0.05%TFA(三氟乙酸)

B: H<sub>2</sub>O/乙腈 = 5/95  
0.05%TFA(三氟乙酸)

流速: 1.0mL/分钟

梯度:

0~1 分钟、溶剂 B: 1% 溶剂 A: 99%

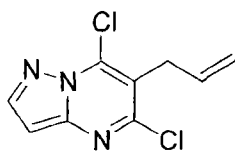
1~13 分钟、溶剂 B: 1%→55% 溶剂 A: 99%→45%

13~14 分钟、溶剂 B: 55%→100% 溶剂 A: 45%→0%

14~16 分钟、溶剂 B: 100% 溶剂 A: 0%

16~19 分钟、溶剂 B: 100%→1% 溶剂 A: 0%→99%

参考例 1. 6-烯丙基-5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶的合成

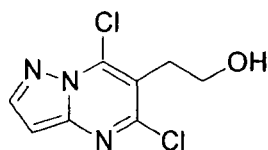


室温下向乙醇钠(7.8g, 0.11mol)的乙醇(0.2L)溶液加入 3-氨基吡唑(5.0g, 0.6mol)和二乙基烯丙基丙二酸酯(12mL, 0.61mol)。将其加热回流 24 小时后, 返回室温后蒸馏除去溶剂。将该残渣溶解于水(150mL)中, 用乙酸乙酯洗涤。向该水层加入 6mol/L 盐酸水溶液调成酸性, 通过过滤收集所生成的沉淀物。减压下干燥该过滤物, 得到 6-烯丙基 5,7-二羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶(9.3g)。

将上述二羟基物悬浮于磷酸氯(0.21kg)中, 120℃下搅拌 5 小时后, 蒸馏除去过量的磷酸氯。向该残渣加入碳酸氢钠水溶液进行中和, 用乙酸乙酯提取混合物。收集所提取的乙酸乙酯层, 用饱和食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂, 残渣用柱色谱(15%乙酸乙酯-己烷)纯化, 得到标题化合物(5.2g, 40%收率, 2 步)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ (ppm) : 8.19 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.2Hz, 1H), 5.98-5.88 (m, 1H), 5.20-5.13 (m, 2H), 3.72 (dt, J=6.1Hz, 1.6Hz, 2H) .

### 参考例 2. 2-(5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-乙醇的合成

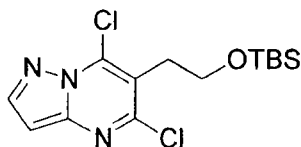


在冰冷却下向 6-烯丙基-5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶(1.82g, 7.89mmol)的四氢呋喃(24mL)-水(6mL)混合溶液加入高碘酸钠(5.12g, 23.9mmol)和四氧化钼(2.5w/v%, 叔丁醇, 3mL, 0.23mmol)。室温下将反应混合物搅拌 3 小时后, 加入亚硫酸钠水溶液。用乙酸乙酯提取混合物, 依次用碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤有机层后, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂, 得到 5,7-二氯 6-(2-氧代-乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶。

将上述醛化合物(1.82mmol)溶解于甲醇(27mL)中, 在冰冷却下加入硼氢化钠(302mg, 7.98mmol)。将反应混合物搅拌 30 分钟后, 加入氯化铵水溶液。用乙酸乙酯提取混合物, 用饱和食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂, 残渣用柱色谱(15%乙酸乙酯-己烷)纯化, 得到标题化合物(617mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.17 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 3.90 (t, 2H), 3.21 (t, 2H) .

### 参考例 3. 6-[2-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-乙基]-5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶的合成

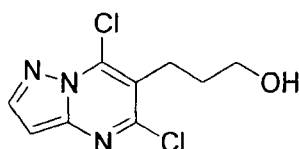


向 2-(5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-乙醇(640mg, 2.77mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液加入三乙胺(3.86mL, 27.7mmol)和叔丁基氯二甲基硅烷(1.25g, 8.31mmol), 室温下搅拌 16 小时。反应结束后, 加入氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯提取。收集所提取的乙酸乙酯层, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂, 残渣用柱色谱(15%乙酸乙酯-己烷)纯化, 得到标题化合物(1.04g)。



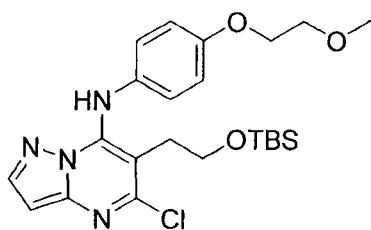
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.17 (s,  $J = 2.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.70 (d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.91 (dd,  $J = 13.2\text{ Hz}$ , 6.3Hz, 2H), 3.24 - 3.19 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

#### 参考例 4. 3-(5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-丙烷-1-醇的合成



在冰冷却下用 30 分钟向 6-烯丙基 5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶(5.8g, 25mmol)的四氢呋喃(85mL)溶液加入硼烷-甲硫醚复合物(2mol/L 四氢呋喃溶液, 20mL, 41mmol)。室温下将其搅拌 1 小时后, 再次用冰冷却, 用 20 分钟加入 1mol/L 氢氧化钠水溶液(40mL), 加入过氧化氢(30%水溶液, 3mL), 搅拌 1 小时。反应结束后, 用乙酸乙酯提取反应混合物。乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤后, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后, 蒸馏除去溶剂。残渣用柱色谱(25-50%乙酸乙酯-己烷)纯化, 得到标题化合物(3.4g, 31%收率)。

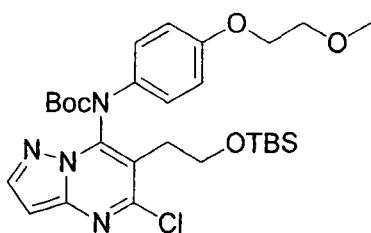
#### 参考例 5. {6-[2-(叔丁基二甲基硅烷氧基)乙基]-5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]胺的合成



向 6-[2-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-乙基]-5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶(512mg, 1.49mmol)的异丙醇(3.0mL)溶液加入三乙胺(836  $\mu\text{L}$ , 5.96mmol)和 4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基胺(299mg, 1.79mmol), 85 $^{\circ}\text{C}$ 下加热搅拌。反应结束后, 浓缩溶剂, 加入碳酸氢钠, 用乙酸乙酯提取。收集所提取的乙酸乙酯层用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后进行浓缩, 得到标题化合物。

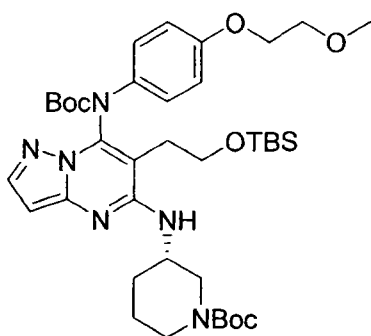
#### 参考例 6. {6-[2-(叔丁基二甲基硅烷氧基)乙基]-5-氯吡唑并[1,5-a]

### 嘧啶-7-基}[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]氨基甲酸叔丁酯的合成



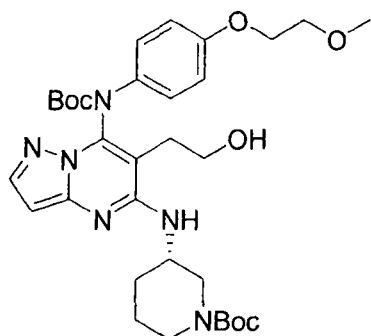
向{6-[2-(叔丁基二甲基硅烷氧基)乙基]-5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}[4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]胺(570mg, 1.20mmol)的1,4-二噁烷(7.0mL)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(515  $\mu$ L, 2.24mmol)和N,N-二甲基氨基吡啶(35.2mg, 0.29mmol), 40 $^{\circ}$ C加热搅拌。反应结束后, 浓缩溶剂, 加入碳酸氢钠, 用二氯甲烷提取。收集所提取的二氯甲烷层用饱和食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后进行浓缩, 得到标题化合物。

参考例 7. (S)-3-{7-{叔丁氧基羰基-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]氨基}-6-[2-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



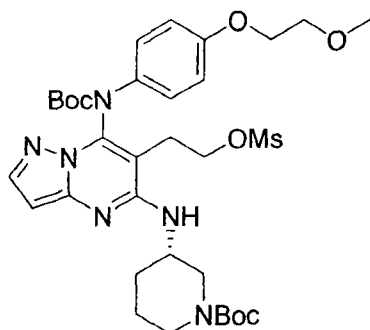
向{6-[2-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-乙基]-5-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-[4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯(570mg, 1.20mmol)的乙腈(5mL)溶液加入(S)-3-氨基-1-叔丁氧基羰基哌啶(1.51g), 85 $^{\circ}$ C下搅拌48小时。浓缩反应液, 用柱色谱(35%乙酸乙酯-己烷)纯化, 得到标题化合物(204mg)。

参考例 8. (S)-3-[7-{叔丁氧基羰基-[4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-氨基}-6-(2-羟基乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯



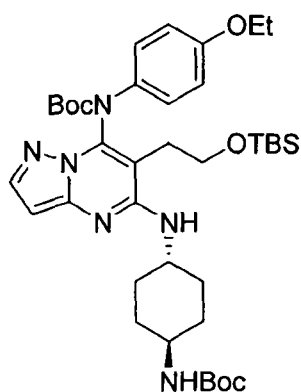
向(S)-3-{7-[叔丁氧基羰基-[4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-氨基]-6-[2-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-乙基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯(193mg, 0.261mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液加入氟化四丁基铵(474  $\mu$ L, 0.474mmol), 室温下搅拌 1.5 小时。反应结束后, 加入氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯提取。收集所提取的乙酸乙酯层, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后进行浓缩, 得到标题化合物(233mg)。

参考例 9. (S)-3-[7-{叔丁氧基羰基-[4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-氨基}-6-(2-甲磺酰氧基-乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



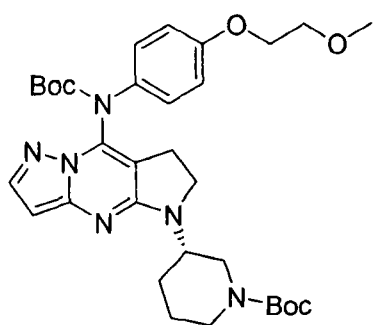
向(S)-3-[7-{叔丁氧基羰基-[4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-氨基}-6-(2-羟基乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(216mg, 0.345mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入三乙胺(480  $\mu$ L, 3.45mmol)和甲磺酰氯(80  $\mu$ L, 1.04mmol), 室温下搅拌 30 分钟。反应结束后, 加入氯化铵水溶液, 用二氯甲烷提取。收集二氯甲烷层用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后进行浓缩, 得到标题化合物(258mg)。

参考例 10. {5-(4-叔丁氧基羰基氨基-环己基氨基)6-[2-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-(4-乙氧基苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



向{5-(4-氨基-环己基氨基)-6-[2-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-乙基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-(4-乙氧基苯基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.08mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液中加入三乙胺(33  $\mu$ L, 0.24mmol)、二碳酸二叔丁酯(32mg, 0.16mmol)和 N,N-二甲基氨基吡啶(2mg, 0.02mmol), 室温下进行搅拌。反应结束后, 加入氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯提取。收集所提取的乙酸乙酯层, 用饱和食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后进行浓缩, 得到标题化合物。

实施例 1. (S)-3-(8-{叔丁氧基羰基-[4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-氨基}-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基(s-indacen-5-yl))-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成

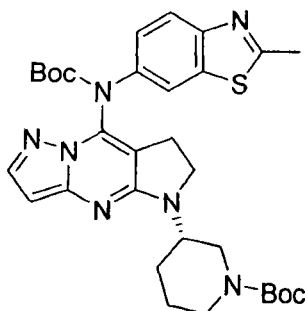


向(S)-3-[7-{叔丁氧基羰基-[4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-氨基}-6-(2-甲磺酰氧基-乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(162mg, 0.231mmol)的四氢呋喃(5mL)-N,N-二甲基甲酰胺(1.8mL)溶液中加入氢氧化钠(添加有 40%的矿物油)(22mg, 0.55mmol), 室温下搅拌 30 分钟。反应结束后, 加入氯化铵水溶液, 用二氯甲烷提取。收集二氯甲烷层用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后进行浓缩, 得到标题化合物。

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 15.42 分钟

ESI/MS: 610.15(M + H, C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>)

实施例 2. (S)-3-(8-[叔丁氧基羰基-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)氨基]-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成

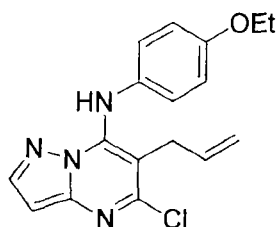


使用(S)-3-[7-{叔丁氧基羰基-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)}-氨基]-6-(2-甲磺酰氧基-乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯，通过与实施例 1 相同的方法合成标题化合物。

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 15.55 分钟

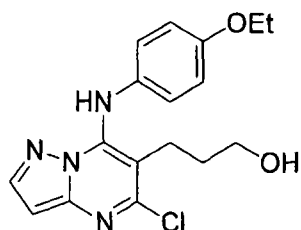
ESI/MS: 606.10(M + H, C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub>)

参考例 11. (6-烯丙基-5-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-(4-乙氧基苯基)-胺的合成



向 6-烯丙基 5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶(5.98g)的异丙醇(52mL)溶液中加入三乙胺(12.7mL)和氨基苯乙醚(4.30g)，40℃下将混合物搅拌 5 小时。反应结束后，蒸馏除去溶剂，加入饱和碳酸氢钠水溶液，用乙酸乙酯提取。收集所提取的乙酸乙酯层用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后进行浓缩，得到标题化合物(8.62g)。

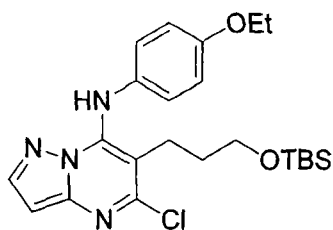
参考例 12. 3-[5-氯-7-(4-乙氧基苯基氨基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]-丙烷-1-醇的合成



向3-(5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-丙烷-1-醇(224mg, 0.910mmol)的异丙醇溶液(3mL)中加入三乙胺(253  $\mu$ L, 1.82mmol)和氨基苯乙醚(128  $\mu$ L, 1.00mmol), 40 $^{\circ}$ C下将混合物搅拌5小时。反应结束后, 蒸馏除去溶剂, 加入碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯提取。收集所提取的乙酸乙酯层用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后进行浓缩, 其残渣用柱色谱(30%乙酸乙酯-己烷)纯化, 得到标题化合物(212mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.17 (s, 1H), 7.98 (d,  $J=2.2$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.48 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 4.05 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.33 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.44 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H) .

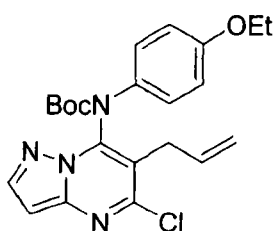
参考例 13. {6-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-丙基]-5-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-(4-乙氧基苯基)-胺的合成



在冰冷却下向[6-(3-羟基-丙基)-5-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-(4-乙氧基苯基)-胺(1.43g, 4.12mmol)的二氯甲烷(14mL)溶液中加入三乙胺(861  $\mu$ L, 6.18mmol)、叔丁基氯二甲基硅烷(808mg, 5.36mmol), 室温下搅拌16小时。反应结束后, 加入1mol/L盐酸, 用乙酸乙酯提取反应混合物。依次用碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤乙酸乙酯层后, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂, 残渣用柱色谱(10-15%乙酸乙酯-己烷)纯化, 得到标题化合物(2.03g, 100%收率)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.08 (s, 1H), 7.98 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.90 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.47 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 4.04 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.30 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 2.45 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.55 (m, 2H), 1.44 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 0.84 (s, 9H), -0.03 (s, 9H).

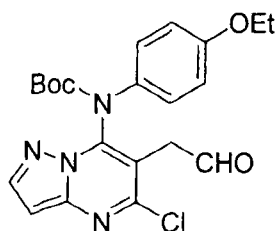
参考例 14. (6-烯丙基-5-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-(4-乙氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯的合成



向(6-烯丙基-5-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-(4-乙氧基苯基)-胺(8.62g)的 1,4-二噁烷(130mL)溶液中加入二叔丁氧基甲酸酯(11.4g)和 N,N-二甲基氨基吡啶(0.80g), 室温下搅拌 2 小时。反应结束后, 蒸馏除去溶剂, 残渣用柱色谱(10%乙酸乙酯-己烷)纯化, 得到标题化合物(10.49g, 93%收率)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.16 (s, 1H), 7.18 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 6.83 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 2H), 6.69 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 5.64 (s, 1H), 5.00 (td,  $J=15.4\text{Hz}$ , 4.2Hz, 2H), 3.99 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.44 (m, 2H), 1.39 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.26 (s, 9H).

参考例 15. [5-氯-6-(2-氧代-乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-(4-乙氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯的合成

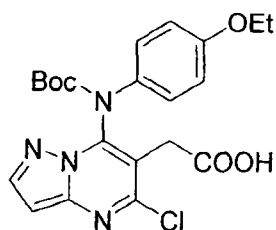


在冰冷却下向(6-烯丙基-5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶7-基)-(4-乙氧基苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g, 3.5mmol)的四氢呋喃(12mL)-水(3mL)混合溶液中

加入高碘酸钠(2.3mg, 10.5mmol)和四氧化钒(2.5w/v%, 叔丁醇, 1.8mL, 0.15mmol)。室温下将反应混合物搅拌5小时后, 加入亚硫酸钠水溶液。用乙酸乙酯提取混合物, 依次用碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤有机层后, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂, 残渣用柱色谱(20%乙酸乙酯-己烷)纯化, 得到标题化合物(895mg, 2.08mmol, 59%收率)。

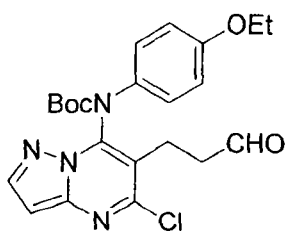
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 9.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.14 (dt,  $J=9.8\text{Hz}$ ,  $2.9\text{Hz}$ , 2H), 6.81 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 6.73 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 3.98 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.84 (d,  $J=37.3\text{Hz}$ , 1H), 1.56 (s, 2H), 1.38 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) .

参考例 16. {7-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-5-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-乙酸的合成



向[5-氯-6-(2-氧代-乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-(4-乙氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯(431mg, 1.0mmol)的水(0.5mL)-叔丁醇(5mL)混合溶液中加入磷酸二氢钠(1.56g, 10mmol)、2-甲基-2-丁烯(1.1mL, 10mmol)和亚氯酸钠(181mg, 2.0mmol), 室温下搅拌4小时。反应结束后加入水, 用乙酸乙酯提取, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂, 得到标题化合物(468mg)。

参考例 17. [5-氯-6-(3-氧代-丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-(4-乙氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯的合成



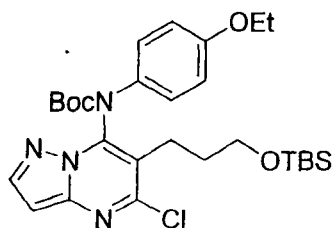
在冰冷却下向[5-氯-6-(3-羟基丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-(4-乙氧



基苯基)-氨基甲酸叔丁酯(155mg, 0.346mmol)的二氯甲烷(1.7mL)溶液中加入 Dess-Martin periodinane(152mg, 0.381mmol)。室温下搅拌 16 小时后,用硅藻土过滤,浓缩滤液。其残渣用柱色谱(10-20%乙酸乙酯-己烷)纯化,得到标题化合物(117mg, 76%收率)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 9.68 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.15 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 6.81 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 6.69 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 3.98 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.03 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.39 (t, 3H), 1.26 (s, 9H)。

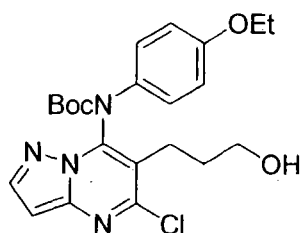
参考例 18. {6-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-丙基]-5-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-(4-乙氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯的合成



向{6-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-丙基]-5-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-(4-乙氧基苯基)-胺(1.89g, 4.12mmol)的 1,4-二噁烷(13mL)溶液中加入三乙胺(861  $\mu\text{L}$ , 6.18mmol)、二碳酸二叔丁酯(1.08g, 4.84mmol)和 N,N-二甲基氨基吡啶(50.3mg, 0.412mmol), 室温下搅拌 2 小时。反应结束后,加入氯化铵水溶液,用乙酸乙酯提取。收集乙酸乙酯层,依次用碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂,残渣用柱色谱(10%乙酸乙酯-己烷)纯化,得到标题化合物(2.03g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.13 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 6.80 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.66 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 3.98 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.62 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.38 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.26 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.064 (s, 6H)。

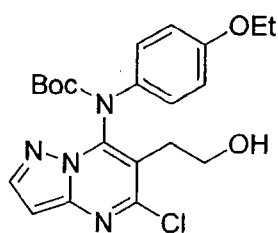
参考例 19. [5-氯-6-(3-羟基丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-(4-乙氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯的合成



在冰冷却下用 30 分钟向(6-烯丙基-5-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-(4-乙氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯(3.0g, 7.0mmol)的四氢呋喃(23mL)溶液加入硼烷-甲硫醚复合物(2mol/L 四氢呋喃溶液, 5.6mL, 23mmol)。接着在室温下搅拌 2 小时后, 再次用冰冷却, 用 20 分钟加入 1mol/L 氢氧化钠水溶液(11.2mL, 11.2mmol), 加入过氧化氢(30%水溶液, 0.81mL, 8.4mmol)后, 搅拌 1 小时。反应结束后, 用乙酸乙酯提取反应混合物。用饱和食盐水洗涤乙酸乙酯层后, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后, 蒸馏除去溶剂。残渣用柱色谱(20%乙酸乙酯-己烷)纯化, 得到标题化合物(2.02g, 65%收率)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.15 (s, 1H), 7.19 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 6.82 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 6.68 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 3.99 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.64 (J=6.0 Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.39 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.26 (s, 9H) .

参考例 20. [5-氯-6-(2-羟基乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-(4-乙氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯的合成



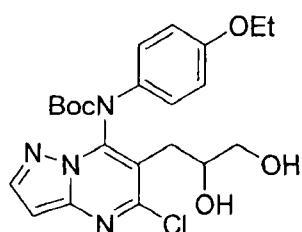
在冰冷却下向(6-烯丙基-5-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-(4-乙氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯(1.5g, 3.5mmol)的四氢呋喃(12mL)-水(3mL)混合溶液中加入高碘酸钠(2.3g, 10.5mmol)和四氧化钒(2.5w/v%, 叔丁醇, 1.8mL, 0.15mmol)。室温下将反应混合物搅拌 5 小时后, 加入亚硫酸钠水溶液。用乙酸乙酯提取混合物, 依次用碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤有机层后, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂, 得到[5-

氯-6-(2-氧代-乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-(4-乙氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯。

将上述产物溶解于甲醇(6mL)中,在冰冷却下加入硼氢化钠(0.14g, 3.5mmol)。将反应混合物搅拌 30 分钟后,加入氯化铵水溶液。用乙酸乙酯提取混合物,用饱和食盐水洗涤,用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后,蒸馏除去溶剂,残渣用柱色谱(15%乙酸乙酯-己烷)纯化,得到标题化合物(1.0g)。

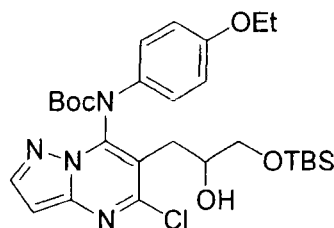
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm): 8.17 (s, 1H), 7.20 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.83 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.70 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 3.99 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.80 (br, 1H), 3.58 (br, 1H), 3.00 (br, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.39 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H)。

参考例 21. [5-氯-6-(2,3-二羟基丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-(4-乙氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯的合成



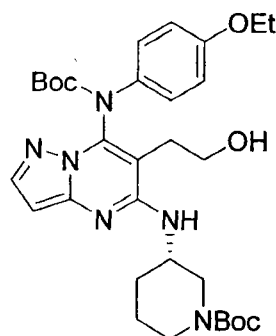
在冰冷却下向(6-烯丙基-5-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-(4-乙氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 2.33mmol)的丙酮(11mL)-水(22mL)混合溶液中加入 N-甲基吗啉 N-氧化物(327mg, 2.79mmol)和四氧化锇(2.5w/v%, 叔丁醇, 1.46mL, 0.116mmol)。然后升温至室温,搅拌 16 小时。反应结束后,加入亚硫酸钠水溶液,用乙酸乙酯提取。收集乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤,用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂,残渣用柱色谱(50%乙酸乙酯-己烷)纯化,得到标题化合物(947mg)。

参考例 22. {6-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-羟基-丙基]-5-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-(4-乙氧基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯的合成



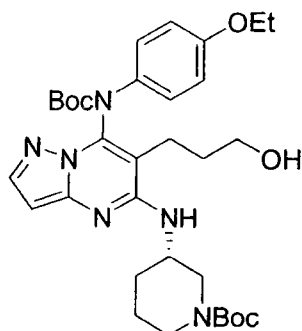
向[5-氯-6-(2,3-二羟基丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-(4-乙氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯(500mg, 1.08mmol)的二氯甲烷(3.6mL)溶液中加入三乙胺(300  $\mu$ L, 2.16mmol)、叔丁基氯二甲基硅烷(195mg, 1.30mmol)和N,N-二甲基吡啶(13mg, 0.108mmol)。室温下将反应液搅拌5小时后,加入1mol/L盐酸水溶液,用乙酸乙酯提取。收集所提取的乙酸乙酯层,依次用碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤后,用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂,残渣用柱色谱纯化,得到标题化合物(503mg)。

参考例 23. (S)-3-[7-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6-(2-羟基乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



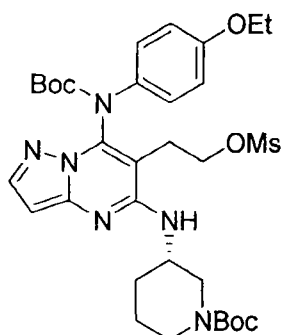
90℃下将[5-氯-6-(2-羟基乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-(4-乙氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯(300mg)和(S)-3-氨基-1-叔丁氧基羰基哌啶(900mg)的混合物搅拌16小时。向该混合物加入1mol/L盐酸,用乙酸乙酯提取。依次用碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤乙酸乙酯层后,用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂,得到标题化合物。

参考例 24. (S)-3-[7-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6-(3-羟基丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



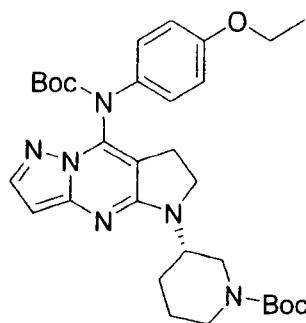
向(S)-3-[7-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6-(3-叔丁基二甲基硅烷氧基丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(13.3mg)的四氢呋喃(1.3mL)溶液加入氟化四丁基铵(1mol/L 四氢呋喃溶液, 26  $\mu$  L), 室温下搅拌 3 小时。反应结束后, 混合物用 PTLC(50%乙酸乙酯-己烷)纯化, 得到标题化合物(7.7mg)。

参考例 25. (S)-3-[7-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6-(2-甲磺酰氧基乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



在冰冷却下向(S)-3-[7-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6-(2-羟基乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.693mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入三乙胺(290  $\mu$  L, 2.08mmol)和甲磺酰氯(80  $\mu$  L, 1.04mmol), 搅拌 30 分钟。反应结束后, 加入 1mol/L 盐酸, 用乙酸乙酯提取混合物, 依次用碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤有机层后, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂, 得到标题化合物。

实施例 3. (S)-3-[8-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成

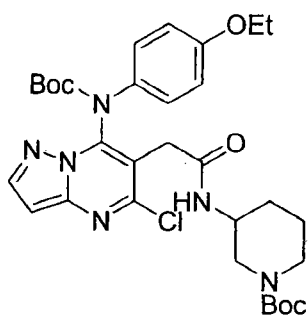


在冰冷却下向(S)-3-[7-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6-(2-甲磺酰氧基乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.693mmol)的四氢呋喃(3mL)-N,N-二甲基甲酰胺(1mL)混合溶液中加入氢氧化钠(添加有40%的矿物油)(55mg),将反应混合物搅拌2小时。反应结束后,加入水,用乙酸乙酯提取混合物。用饱和食盐水洗涤乙酸乙酯层,用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂,以粗纯化物的形式得到标题化合物。对粗纯化物不进行纯化而将其用于后续反应中。

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 15.92 分钟

ESI/MS: 579.20(M + H, C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>)

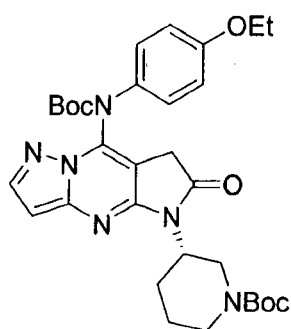
参考例 26. (S)-3-(2-{7-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-5-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-乙酰基氨基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



向{7-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-5-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-乙酸(10.3mg, 0.023mmol)和(S)-3-氨基-1-叔丁氧基羰基哌啶(9.2mg, 0.046mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)混合溶液中加入二异丙基乙胺(50 μL)和O-(7-苯并三唑-1-基)N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(13.1mg, 0.0345mmol),室温下搅拌16小时。向反应溶液中加入氯化铵水溶液,用乙酸乙酯提取其混合物,用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂,残渣用PTLC(50%乙酸乙酯-己烷)纯化,得到标题化合物(10.8mg)。

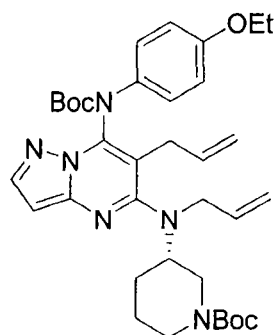
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.16 (s, 1H), 7.22 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 6.92 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 6.69 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 3.97 (q,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.92 (m, 1H), 3.57-3.07 (m, 6H), 2.47-2.31 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H).

实施例 4. (S)-3-{8-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6-氧代-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



向(S)-3-(2-{7-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-5-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-乙酰基氨基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.3mg)的四氢呋喃(0.3mL)-N,N-二甲基甲酰胺(0.1mL)混合溶液中加入氯化钠(添加有40%的矿物油)(10mg)。室温下搅拌1小时。向反应溶液中加入氯化铵水溶液,用乙酸乙酯提取。用硫酸钠干燥乙酸乙酯层。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂,得到标题化合物。

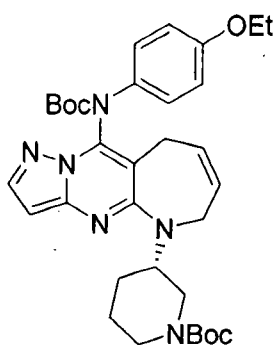
参考例 27. (S)-3-(烯丙基-{6-烯丙基-7-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基}-氨基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



0°C下向(S)-3-{6-烯丙基-7-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯(100mg, 0.168mmol)的四

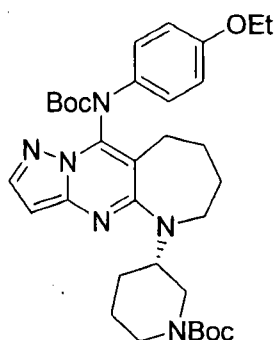
氢吡喃(0.6mL)和 N,N-二甲基甲酰胺的混合溶液中加入氢氧化钠和烯丙基溴, 70℃下搅拌 5 小时。向该混合溶液加入水用乙酸乙酯提取。收集乙酸乙酯层用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂, 得到标题化合物(102mg)。

实施例 5. (S)-3-{10-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6,9-二氢-1,4,5,10a-四氮杂-环七[f]茛-5-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



向(S)-3-(烯丙基-{6-烯丙基-7-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基}-氨基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯(28.5mg, 0.035mmol)的甲苯(0.7mL)溶液加入 Grubbs 催化剂(8.4mg, 0.0103mmol), 40℃下搅拌 16 小时。然后蒸馏除去溶剂, 残渣用 PTLC(30%乙酸乙酯-己烷)纯化, 得到标题化合物(10mg)。

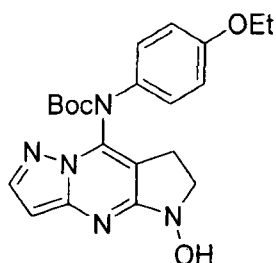
实施例 6. (S)-3-{10-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6,7,8,9-四氢-1,4,5,10a-四氮杂-环庚[f]茛-5-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



在钨-碳(15mg)的存在下、乙醇(1.2mL)中, 于氢气氛围下对(S)-3-{10-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6,9-二氢-1,4,5,10a-四氮杂-环庚[f]茛-5-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯(12.5mg)进行加氢。反应结束后, 通过过滤除去钨-碳, 浓缩滤液, 得到标题化合物。



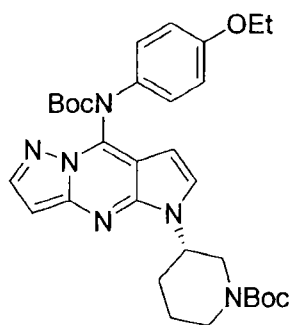
实施例 7. (4-乙氧基苯基)-(5-羟基-6,7-二氢-5H-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-8-基)-氨基甲酸叔丁酯的合成



向[5-氯-6-(2-氧代-乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-(4-乙氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 2.3mmol)和羟胺盐酸盐(0.81g, 11.6mmol)的甲醇(30mL)溶液中加入氰基硼氢钠(0.73g, 11.6mmol), 50℃下加热 16 小时。向反应溶液中加入碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯提取。收集乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂, 得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.85 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (dd,  $J=2.2\text{Hz}$ , 6.8Hz, 2H), 6.80 (dd,  $J=2.2\text{Hz}$ , 6.6Hz, 2H), 6.26 (d, 1H), 3.97 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.79 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.71 (br, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.26 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

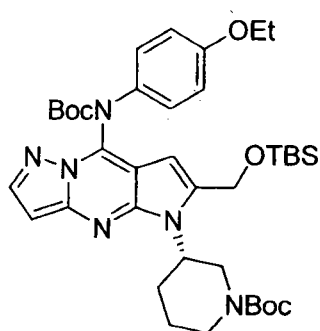
实施例 8. (S)-3-{8-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



向(S)-3-{6-烯丙基-7-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯(375mg, 0.632mmol)的四氢呋喃(3.2mL)-水(0.8mL)的混合溶液中加入高碘酸钠(405mg, 1.89mmol)和四氧化钬(2.5w/v%叔丁醇溶液; 793  $\mu\text{L}$ , 0.063mmol)并进行搅拌。反应

结束后，加入亚硫酸钠水溶液，用乙酸乙酯提取。收集所提取的乙酸乙酯层，用饱和食盐水洗涤，用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂，得到标题化合物。

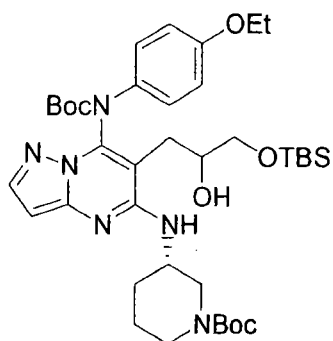
实施例 9. (S)-3-[8-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6-(叔丁基二甲基硅烷氧基甲基)-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



0°C下向(S)-3-{7-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-羟基丙基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯(28.6mg, 0.0495mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液中加入 Dess-Martin periodinane(25.2mg, 0.0594mmol)，然后升温至室温搅拌3小时。反应结束后，浓缩反应液，其残渣用PTLC(30%乙酸乙酯-己烷)纯化，得到标题化合物(14.5mg)。

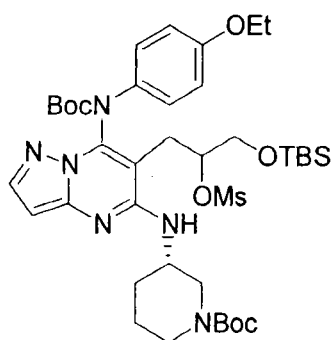
$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.05 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.26 (dt,  $J=9.8\text{Hz}$ ,  $2.8\text{Hz}$ , 2H), 6.74 (dt,  $J=9.8\text{Hz}$ ,  $2.8\text{Hz}$ , 2H), 6.40 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.04 (s, 1H), 4.66 (d,  $J=12.9\text{Hz}$ , 1H), 4.58 (d,  $J=13.4\text{Hz}$ , 1H), 4.19-4.02 (m, 2H), 3.90 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.84 (br, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.30 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.28 (s, 9H), 0.83 (s,  $J=13.0\text{Hz}$ , 9H), 0.02 (d,  $J=16.8\text{Hz}$ , 6H).

参考例 28. (S)-3-[7-{叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基}-6-{3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-羟基丙基}-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



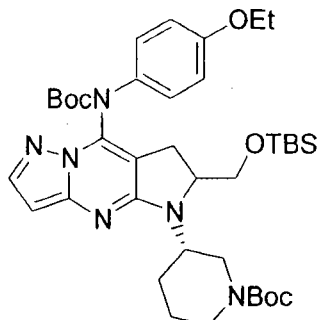
使用{6-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-羟基丙基]-5-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-(4-乙氧基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯, 通过与参考例7相同的方法合成标题化合物。

参考例 29. (S)-3-[7-{叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基}-6-{3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-甲磺酰氧基-丙基}-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



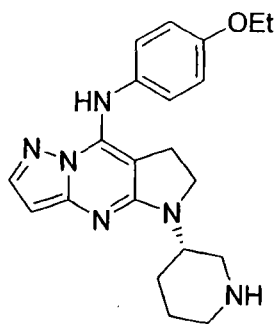
使用(S)-3-[7-{叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基}-6-{3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-羟基丙基}-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯, 通过与参考例25相同的方法合成标题化合物。

实施例 10. (S)-3-[8-{叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基}-6-(叔丁基二甲基硅烷氧基甲基)-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



使用(S)-3-[7-{叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基}-6-{3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-甲磺酰氧基-丙基}-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯, 通过与实施例1相同的方法合成标题化合物。

实施例 11. (S)-(4-乙氧基苯基)-(5-哌啶-3-基-6,7-二氢-5H-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-8-基)-胺(化合物序号: A-008)的合成



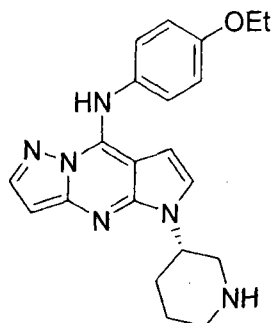
在冰冷却下向(S)-3-{8-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.693mmol)二氯甲烷(4mL)溶液中加入三氟乙酸(2mL), 自然升温至室温, 搅拌 16 小时。反应结束后, 将反应混合物注入碳酸氢钠水溶液中, 用乙酸乙酯提取该混合物。用饱和食盐水洗涤乙酸乙酯层, 用硫酸钠干燥, 进行过滤, 蒸馏除去溶剂。残渣用 PTLC{10%(2mol/L 氨/甲醇)-二氯甲烷}纯化, 得到标题化合物(97.0mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.74 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (s, 1H), 7.17 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.99 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.06 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 4.05 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.43 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.67 (t, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.30 (t, 2H), 1.79 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.44 (t, 3H) .

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 7.30 分钟

ESI/MS: 379.15(M + H,  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ )

实施例 12. (S)-(4-乙氧基苯基)-(5-哌啶-3-基-5H-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-8-基)-胺(化合物序号: F-001)的合成



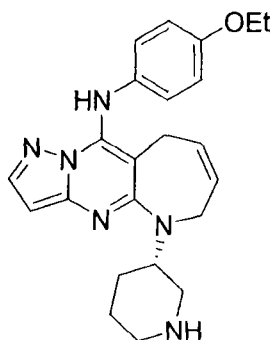
使用(S)-3-{8-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯,通过与实施例 11 相同的方法合成标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.30 (br, 1H), 8.04 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (dd,  $J=2.2\text{Hz}$ , 6.6Hz, 2H), 6.99 (dd,  $J=2.2\text{Hz}$ , 6.6Hz, 2H), 6.82 (d,  $J=3.9\text{Hz}$ , 1H), 6.31 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 5.42 (d,  $J=3.9\text{Hz}$ , 1H), 4.70 (m, 1H), 4.10 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.33 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.13 - 1.67 (m, 4H), 1.47 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 7.91 分钟

ESI/MS: 377.14(M+H,  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_1$ )

实施例 13. (S)-(4-乙氧基苯基)-(5-哌啶-3-基-6,9-二氢-5H-1,4,5,10a-四氮杂-环庚[f]茛-10-基)-胺(化合物序号: G-001)的合成



使用(S)-3-{10-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6,9-二氢-1,4,5,10a-四氮杂-环庚[f]茛-5-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯,通过与实施例 11

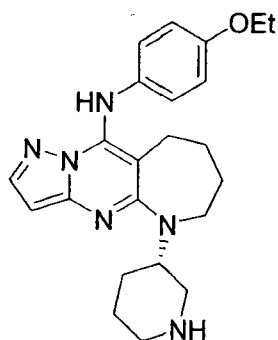
相同的方法合成标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.81 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (s, 1H), 7.02 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.85 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.16 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 5.71 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.02 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.82 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.98 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 2.74 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 2.55 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.42 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H).

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 9.17 分钟

ESI/MS: 405.04(M + H,  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_1$ )

实施例 14. (S)-(4-乙氧基苯基)-(5-哌啶-3-基-6,7,8,9-四氢-5H-1,4,5,10a-四氮杂-环庚[f]茚-10-基)-胺(化合物序号: C-001)的合成



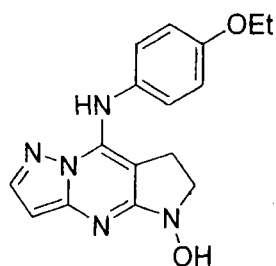
使用(S)-3-{10-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6,7,8,9-四氢-1,4,5,10a-四氮杂-环庚[f]茚-5-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯, 通过与实施例 11 相同的方法合成标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.76 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (s, 1H), 7.03 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.85 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 6.06 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 4.59 (m, 1H), 4.03 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.38 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.66 (t,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 2.56 (m, 1H), 2.17 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 5H), 1.42 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 8.59 分钟

ESI/MS: 407.12(M + H,  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_1$ )

实施例 15. 8-(4-乙氧基苯基氨基)-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯

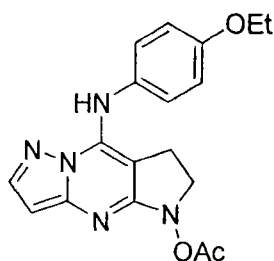
并二茛-5-醇(化合物序号: A-020)的合成

使用(4-乙氧基苯基)-(5-羟基-6,7-二氢-5H-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-8-基)-氨基甲酸叔丁酯, 通过与实施例 11 相同的方法合成标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.84 (d,  $J=2$ , 2Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.16 (dd,  $J=2.2$ Hz, 6.6Hz, 2H), 6.90 (dd,  $J=2.2$ Hz, 6.6Hz), 6.26 (d,  $J=2.2$ Hz, 1H), 4.05 (q,  $J=7.1$ Hz, 2H), 3.53 (t,  $J=7.6$ Hz, 2H), 2.23 (t,  $J=7.6$ Hz, 2H), 1.44 (t,  $J=7.1$ Hz, 3H) .

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 7.74 分钟

ESI/MS: 312.15(M + H,  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ )

实施例 16. 8-(4-乙氧基苯基氨基)-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基酯(化合物序号: A-021)的合成

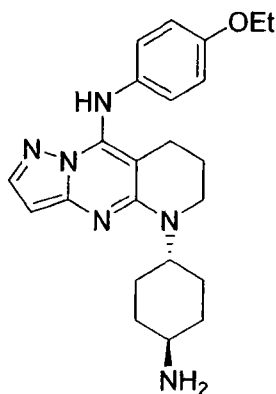
向 8-(4-乙氧基苯基氨基)-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-醇 (2.8mg) 的二氯甲烷(0.5mL)溶液中加入三乙胺(50  $\mu\text{L}$ )和乙酸酐(50  $\mu\text{L}$ )。室温下搅拌 30 分钟后, 浓缩溶剂, 其残渣用 PTLC(70%乙酸乙酯-己烷)纯化, 得到标题化合物(2.3mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.93 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.19 (dd,  $J=2.2\text{Hz}$ , 6.6Hz, 2H), 6.91 (dd,  $J=2.2\text{Hz}$ , 6.6Hz, 2H), 6.35 (d, 1H), 4.06 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.58 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.36 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.57 (s, 3H), 1.45 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 10.8 分钟

ESI/MS: 354.06(M + H,  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$ )

实施例 17. [5-(4-氨基环己基)-5,6,7,8-四氢-1,4,5,9a-四氮杂-环戊[b]萘-9-基]-(4-乙氧基苯基)-胺(化合物序号: B-002)的合成



使用[5-(4-叔丁氧基羰基氨基-环己基)-5,6,7,8-四氢-1,4,5,9a-四氮杂-环戊[b]萘-9-基]-(4-乙氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯,通过与实施例 11 相同的方法合成标题化合物。

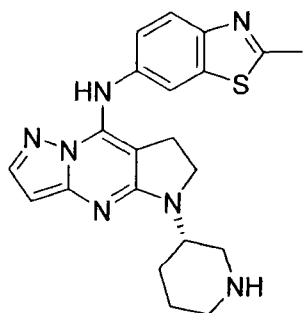
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.75 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (s, 1H), 7.01 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.85 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.03 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 4.95 (m, 1H), 4.02 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.21 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (m, 1H), 2.10 (t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 2.00 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.53 (m, 2H), 1.42 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H).

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 7.2 分钟

ESI/MS: 407.34(M + H,  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_1$ )

实施例 18. (S)-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-(5-哌啶-3-基-6,7-二氢-5H-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-8-基)-胺(化合物序号: A-022)的合成





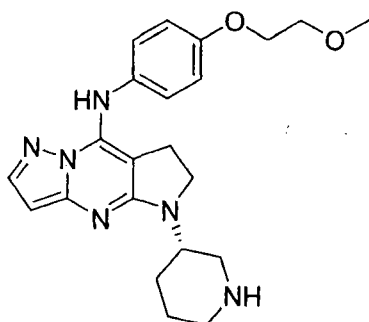
使用(S)-3-(8-{叔丁氧基羰基-[4(2-甲基-苯并噻唑-6-基)]-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯, 通过与实施例 11 相同的方法合成标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 10.63 (s, 2H), 9.71 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 2H), 7.82 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 2H), 7.41 (dd,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2.2Hz, 1H), 6.42 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.68 (t,  $J=11.3\text{Hz}$ , 1H), 3.72 (dq,  $J=31.1\text{Hz}$ , 9.0Hz, 2H), 3.48 - 3.34 (m, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.39 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 2.08 - 1.79 (m, 4H).

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 6.19 分钟

ESI/MS: 406.10(M + H,  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_1$ )

实施例 19. (S)-[4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-(5-哌啶-3-基)-6,7-二氢-5H-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-8-基)-胺(化合物序号: A-023)的合成



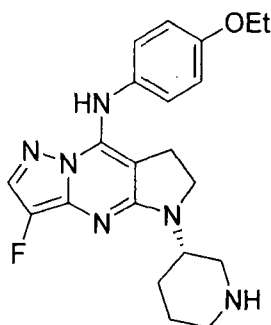
使用(S)-3-(8-{叔丁氧基羰基-[4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-氨基}-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯, 通过与实施例 11 相同的方法合成标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 10.93 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.86 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.26 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.00 (dd,  $J=9.6\text{Hz}$ , 2.8Hz, 2H), 6.39 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.67 (t,  $J=11.8\text{Hz}$ , 1H), 4.17 (t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 2H), 3.80 (dd,  $J=5.4\text{Hz}$ , 3.7Hz, 2H), 3.71 (dq,  $J=28.4\text{Hz}$ , 6.8Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.48-3.30 (m, 3H), 3.04 (m, 1H), 2.37 (t, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 2.08-1.79 (m, 4H).

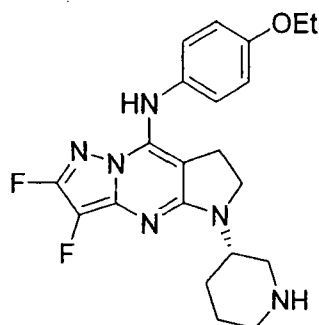
HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 6.19 分钟

ESI/MS: 409.15(M + H,  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$ )

实施例 20. (S)-(4-乙氧基苯基)-(3-氟-5-哌啶-3-基-6,7-二氢-5H-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-8-基)-胺(化合物序号: A-018)和(S)-(2,3-二氟-5-哌啶-3-基-6,7-二氢-5H-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-8-基)-(4-乙氧基苯基)-胺(化合物序号: A-019)的合成



化合物序号: A-018



化合物序号: A-019

在冰冷却下, 向(S)-3-{8-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯(78mg, 0.14mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(1.3mL)溶液中加入 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸盐)(38.3mg, 0.108mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(1.4mL)溶液, 室温下搅拌 4 天。反应结束后, 加入 0.2mol/L 盐酸, 用乙酸乙酯提取反应混合物。依次用碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤乙酸乙酯层后, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂。在其中加入二氯甲烷(3.0mL)和三氟乙酸(0.3mL), 室温下搅拌。减压下, 蒸馏除去溶剂, 残渣用制备 HPLC 纯化得到标题化合物。

(S)-(4-乙氧基苯基)-(3-氟-5-哌啶-3-基-6,7-二氢-5H-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-8-基)-胺(化合物序号: A-018)

收量: 7.6mg

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 8.50 分钟

ESI/MS: 397.08(M + H, C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>1</sub>)

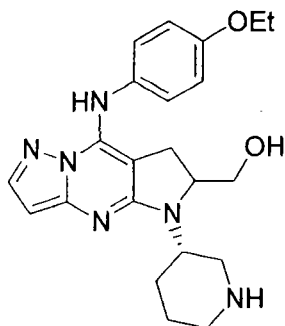
(S)-(2,3-二氟-5-哌啶-3-基-6,7-二氢-5H-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-8-基)-(4-乙氧基苯基)-胺(化合物序号: A-019)

收量: 14.9mg

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 10.23 分钟

ESI/MS: 415.07(M + H, C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>1</sub>)

实施例 21. (S)-{8-(4-乙氧基-苯基氨基)-5-哌啶-3-基-6,7-二氢-5H-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-6-基}-甲醇(化合物序号: A-024)的合成

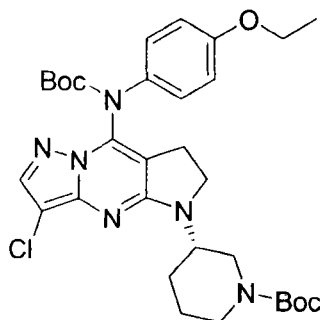


使用(S)-3-[8-{叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基}-6-(叔丁基二甲基硅烷氧基甲基)-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯, 通过与实施例 11 相同的方法合成标题化合物。

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 6.41 分钟

ESI/MS: 409.10(M + H, C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>)

实施例 22. (S)-3-{3-氯-8-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成

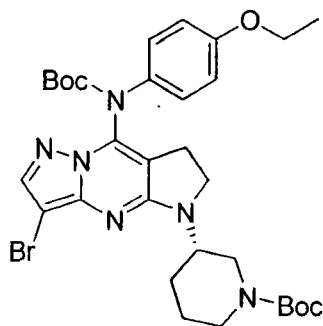


室温下向(S)-3-{8-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯(12.5mg, 0.0216mmol)的四氢呋喃(2.0mL)溶液中加入 N-氯代琥珀酰亚胺(15.3mg, 0.114mmol), 室温下搅拌 1 小时。反应结束后, 加入硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯提取反应混合物。依次用水和饱和食盐水洗涤乙酸乙酯层后, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂, 得到标题化合物。

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 16.69 分钟

ESI/MS: 613.10(M + H, C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>)

实施例 23. (S)-3-{3-溴-8-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成

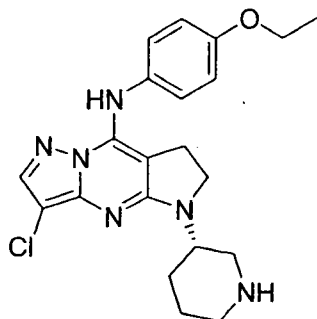


在冰冷却下向(S)-3-{8-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯(20.0mg, 0.0346mmol)的四氢呋喃(2.0mL)溶液中加入 N-溴代琥珀酰亚胺(31.4mg, 0.176mmol), 搅拌 10 分钟。反应结束后, 加入硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯提取反应混合物。依次用水和饱和食盐水洗涤乙酸乙酯层后, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂, 残渣用柱色谱(30% 乙酸乙酯-己烷)纯化, 得到标题化合物(16.8mg)。

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 16.79 分钟

ESI/MS: 657.05、659.10(M + H, C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>)

实施例 24. (S)-(4-乙氧基苯基)-(3-氯-5-哌啶-3-基-6,7-二氢-5H-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-8-基)-胺(化合物序号: A-101)的合成

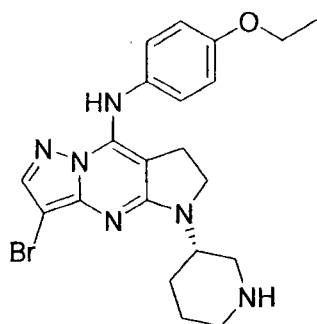


使用(S)-3-{3-氯-8-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯, 通过与实施例 11 相同的方法合成标题化合物。

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 9.82 分钟

ESI/MS: 413.05(M + H, C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>1</sub>)

实施例 25. (S)-(4-乙氧基苯基)-(3-溴-5-哌啶-3-基-6,7-二氢-5H-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-8-基)-胺(化合物序号: A-102)的合成

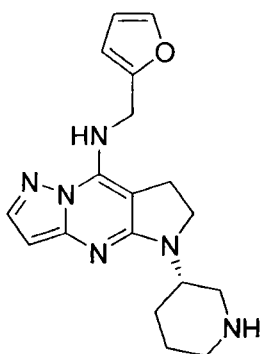


使用(S)-3-{3-溴-8-[叔丁氧基羰基-(4-乙氧基苯基)-氨基]-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯, 通过与实施例 11 相同的方法合成标题化合物。

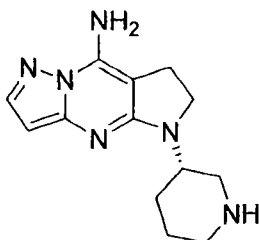
HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 10.04 分钟

ESI/MS: 456.95、459.00(M + H, C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>1</sub>)

实施例 26. (S)-咪喃 2-基-(5-哌啶-3-基-6,7-二氢-5H-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-8-基)-胺(化合物序号: A-095)和(S)-5-哌啶-3-基-6,7-二氢-5H-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-8-基-胺(化合物序号: A-092)的合成



化合物序号: A-095



化合物序号: A-092

在冰冷却下向(S)-3-{8-[叔丁氧基羰基-咪喃 2-基甲基氨基]-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯(60.0mg, 0.111mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入三氟乙酸(1.0mL), 自然升温至室温, 搅拌 4 小时, 减压下浓缩反应混合物。残渣用制备 HPLC 纯化得到 2 种标题化合物。

\*(化合物序号: A-095)

收量: 18.0mg

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 5.40 分钟

ESI/MS: 338.95(M + H, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>1</sub>)

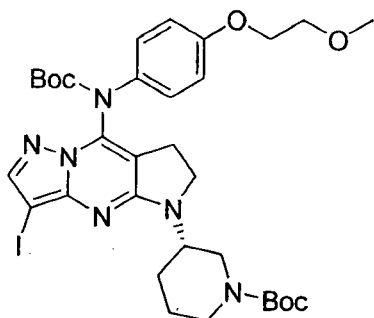
\*(化合物序号: A-092)

收量: 13.4mg

HPLC 保留时间(HPLC 条件 B): 2.51 分钟

ESI/MS: 259.00(M + H, C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>1</sub>)

实施例 27. (S)-3-(3-碘-8-[叔丁氧基羰基-{4-(2-甲氧基乙氧基)苯基}-氨基]-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成

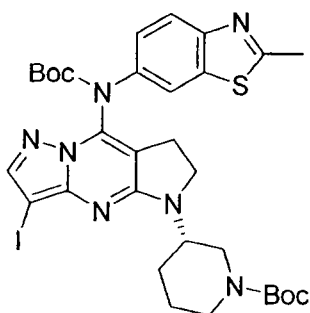


室温下向(S)-3-(8-[叔丁氧基羰基-{4-(2-甲氧基乙氧基)苯基}-氨基]-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯(110.6mg, 0.182mmol)的四氢呋喃(1.5mL)溶液中加入 N-碘代琥珀酰亚胺(49.1mg, 0.218mmol), 搅拌 3 小时。反应结束后, 用乙酸乙酯提取反应混合物。依次用水和饱和食盐水洗涤乙酸乙酯层后, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂, 残渣用柱色谱(30%乙酸乙酯-己烷)纯化, 得到标题化合物(118.9mg)。

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 16.48 分钟

ESI/MS: 735.24(M + H, C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>IN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>)

实施例 28. (S)-3-[3-碘-8-{叔丁氧基羰基-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-氨基}-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



室温下向(S)-3-[8-{叔丁氧基羰基-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-氨基}-6,7-二氢-1,4,5,8a-四氮杂-s-苯并二茛-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(97.6mg, 0.161mmol)的四氢呋喃(1.5mL)溶液加入 N-碘代琥珀酰亚胺(43.5mg,

0.193mmol), 搅拌 3 小时。反应结束后, 用乙酸乙酯提取反应混合物。依次用水和饱和食盐水洗涤乙酸乙酯层后, 用硫酸钠干燥。滤去硫酸钠后蒸馏除去溶剂, 残渣用柱色谱(30%乙酸乙酯-己烷)纯化, 得到标题化合物(109.7mg)。

HPLC 保留时间(HPLC 条件 A): 16.68 分

ESI/MS: 732.18(M + H, C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>IN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S)

#### 实施例 29

下表 H 所举出的化合物, 是根据实施例 11 ~ 21 以及 24 ~ 26 所述的各种方法, 使用相对应的起始原料和试剂来合成的。分配于表 H 的各化合物的化合物序号, 对应于在上述表 A ~ G 中作为具体例子举出的化合物序号。所分离的新化合物的结构通过 <sup>1</sup>H-NMR 和/或使用具有电子喷雾源的单一四极装置(single quadrupole instrumentation)的质量分析或其它适当的分析方法来确定。

对于质量分析的结果, 以 M + H 即作为化合物分子质量(M)与质子(H)相加的值所观测的测定值表示。此外, “HPLC 保留时间”表示在上述 HPLC 条件 A 或 B 的条件下进行的 HPLC 分析中的化合物的保留时间(单位: 分钟)。“HPLC 条件”表示此时的 HPLC 分析条件。



表 H

化合物序号	ESI/MS M+H	HPLC 保留时间 (分钟)	HPLC 条件
A-001	379.30	7.22	A
A-002	393.18	6.75	A
A-003	393.18	6.78	A
A-004	393.18	7.20	A
A-005	339.16	6.44	A
A-006	353.18	6.25	A
A-007	381.17	8.60	A
A-009	379.22	6.42	A
A-010	455.22	8.27	A
A-011	393.25	7.82	A
A-012	393.20	7.95	A
A-013	365.20	6.87	A
A-014	393.12	6.74	A
A-015	393.12	7.84	A
A-016	379.09	7.78	A
A-017	386.10	11.25	A
A-025	349.15	6.13	A
A-026	329.20	6.89	A
A-027	327.20	5.69	B
A-032	335.05	6.03	A
A-058	375.10	5.02	A
A-091	443.10	5.84	A
A-096	273.10	1.55	B
A-099	393.05	6.65	A
A-100	391.00	9.28	A
B-001	393.12	8.81	A
B-003	407.28	9.12	A
B-004	366.30	11.14	A
B-005	380.32	11.74	A
B-006	394.29	10.24	A
B-007	381.30	8.56	A
B-009	368.31	9.66	A
B-010	382.27	10.18	A
B-011	350.32	9.72	A
B-012	378.31	11.13	A
B-013	407.28	7.72	A
B-014	393.31	7.84	A
B-015	367.27	6.77	A
B-016	469.32	11.31	A
B-017	393.31	6.91	A
B-018	401.30	8.77	A
B-019	401.24	7.86	A
B-020	401.17	8.64	A
B-021	379.00	7.88	A
B-022	407.06	9.10	A
D-001	393.15	6.94	A
D-002	407.08	7.78	A
D-003	353.11	7.22	A
D-004	393.12	7.97	A
D-005	407.15	8.16	A
D-006	407.08	8.36	A
D-007	469.06	10.19	A
E-001	407.12	8.84	A
F-002	407.25	8.08	A

### 实施例 30

[测定 MAPKAP-K2 酶活性抑制的常规测定方法]

(化合物溶液的制备)

将化合物溶解于 DMSO 中制成浓度为 20mmol/L, 于 -20℃ 下保存。用 DMSO 依次稀释该保存液, 制备必要范围的 200 倍浓度溶液。进一步用水将其稀释成 1:20, 制备必要范围的 10 倍浓度溶液, 每 50 μL 的反应使用 5 μL 的各溶液。通过所有化合物的连续稀释将最终 DMSO 浓度维持于 0.5%。虽然在最终浓度范围 100 μmol/L ~ 0.03 μmol/L 内进行化合物的常规试验, 但是有时根据其活性以更低的浓度进行试验。

## (MAPKAP-K2 酶活性测定)

向受试化合物的 5%DMSO 溶液 5  $\mu$ L 中加入肽基质溶液 25  $\mu$ L 后 [基质肽 60  $\mu$ mol/L、ATP 20  $\mu$ mol/L、Tris 缓冲液 60mmol/L(pH7.5)、EGTA 0.2mmol/L、 $\beta$ -巯基乙醇 0.2%、乙酸镁 20mmol/L、 $[\gamma$ -<sup>33</sup>P]ATP 0.1  $\mu$ Ci(比放射活性约为 110TBq/mmol)], 进一步加入 20  $\mu$ L 的 MAPKAP-K2 酶溶液开始反应 [重组人 MAPKAP-K2 10mU、Tris 缓冲液 50mmol/L(pH7.5)、EGTA 0.1mmol/L、 $\beta$ -巯基乙醇 0.1%、BSA0.1%]。室温下反应 30 分钟后, 加入 50  $\mu$ L 的 200mmol/L 磷酸停止反应, 进一步使 90  $\mu$ L 的反应混合液吸附在 multiscreen PH plate (Millipore)上, 用 100mmol/L 磷酸洗涤。将板干燥后, 加入 30  $\mu$ L 的 MicroScint<sup>TM</sup>-O (Perkin-Elmer), 进一步通过闪烁计数器测定 cpm 决定抑制活性。基质肽为 Lys-Lys-Leu-Asn-Arg-Thr-Leu-Ser-Val-Ala。

(注释)

$$\% \text{对照} = (X-B)/(Tot-B) \times 100$$

$$\% \text{抑制} = 100 - \% \text{对照}$$

X = 受试化合物孔的每分钟计数

B = 不含酶的孔的每分钟计数

Tot = 仅有 DMSO 溶剂而不含受试化合物的孔的每分钟计数

(MAPKAP-K2 抑制活性的计算)

IC50 值 = 50%抑制时的化合物浓度

表 A ~ G 的化合物对于 MAPKAP-K2 的有效性如下表 I 所示。

(对于表中的活性强度, + + + 表示 IC50 值 < 10  $\mu$ mol/L、+ + 表示 10  $\mu$ mol/L IC50 值 < 50  $\mu$ mol/L、+ 表示 50  $\mu$ mol/L IC50 值 < 100  $\mu$ mol/L。

表 J

化合物序号	活性强度	化合物序号	活性强度
A-001	+++	A-092	+++
A-002	+++	A-095	+++
A-003	++	A-096	+++
A-004	+	A-099	+++
A-005	+++	A-100	+++
A-006	+++	B-001	+++
A-007	+	B-002	+++
A-008	+++	B-003	++
A-009	+++	B-007	+
A-010	++	B-013	+
A-012	++	B-014	+++
A-013	+++	B-015	++
A-014	+	B-016	++
A-018	+++	B-017	+++
A-019	++	B-018	+
A-020	+++	B-021	+++
A-022	+++	B-022	++
A-023	+++	C-001	+++
A-024	+++	D-001	++
A-025	+++	D-002	+
A-026	+++	D-003	+
A-027	+++	D-006	++
A-032	+++	F-001	+++
A-058	+++	F-002	++
A-091	+++	G-001	+++

### 工业实用性

本发明的化合物作为 MAPKAP-K2 抑制剂是有用的。

此外，通过使用本发明的化合物作为有效成分，提供新型的 MAPKAP-K2 抑制剂或神经变性和/或神经学疾病(包括痴呆)、炎症性疾病、败血症、自身免疫性疾病、破坏性骨病、糖尿病、癌症、缺血再灌注损伤、血管发育异常、恶病质、肥胖症、血管生成、哮喘或慢性阻塞性肺疾病(COPD)的新型治疗剂或治疗方法。

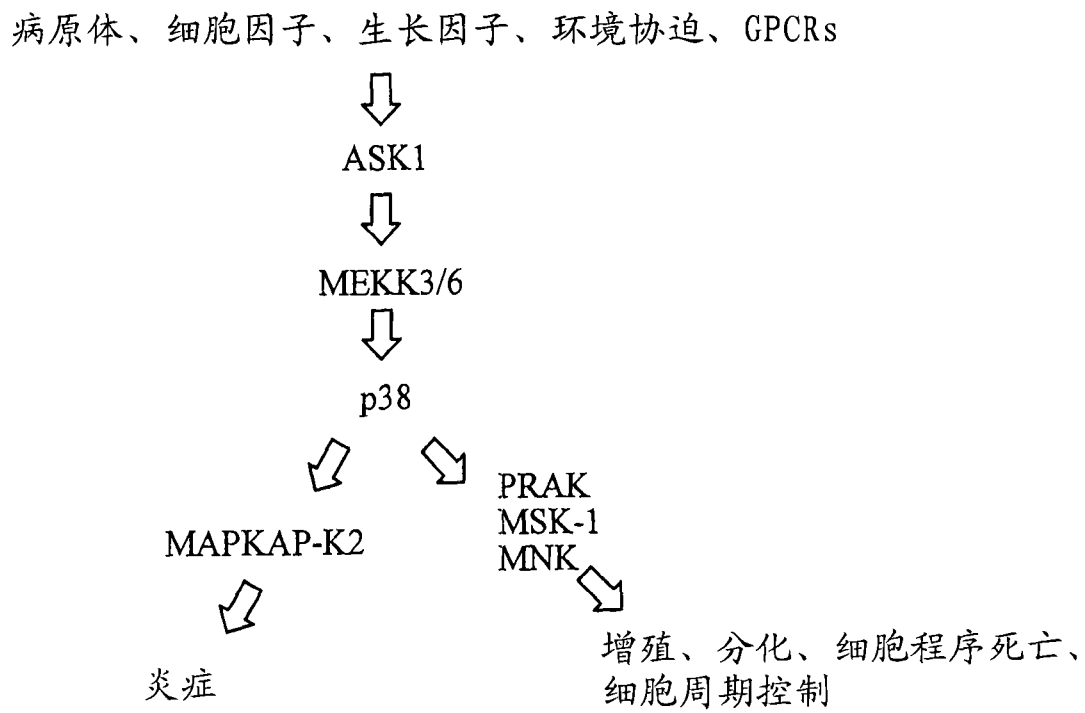


图 1