



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101351466 B

(45) 授权公告日 2011.08.10

(21) 申请号 200680049927.8

代理人 丁业平 张天舒

(22) 申请日 2006.12.25

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 471/04 (2006.01)

378858/2005 2005.12.28 JP

C07D 471/14 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 37/06 (2006.01)

2008.06.30

A61P 11/06 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

A61P 17/00 (2006.01)

PCT/JP2006/326327 2006.12.25

A61P 25/28 (2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

A61P 35/00 (2006.01)

W02007/077949 EN 2007.07.12

A61P 35/02 (2006.01)

(73) 专利权人 安斯泰来制药株式会社

(56) 对比文件

地址 日本东京

CN 1788403 A, 2006.06.07, 全文.

(72) 发明人 井上隆幸 田中明 中井一夫

审查员 解佳烨

佐佐木弘 高桥史江 白神升平

畑中惠子 中岛丰 向吉耕一郎

滨口寿雄 国川茂辉 东康之

(74) 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理

有限公司 11112

权利要求书 4 页 说明书 170 页

(54) 发明名称

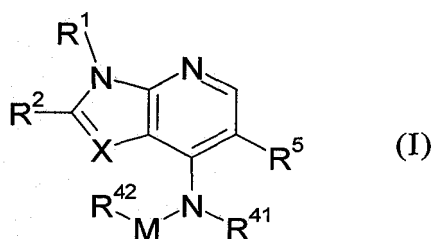
Janus 激酶 3 的杂环抑制剂

(57) 摘要

本发明提供一种化合物,该化合物具有优异的 JAK3 抑制活性,并可用作多种免疫疾病的治疗剂和 / 或预防剂的活性成分,所述多种免疫疾病包括自身免疫性疾病、炎症和过敏性疾病。本发明人对新型的稠合杂环衍生物进行研究,结果发现具有交联结构的化合物具有优异的 JAK3 抑制活性,从而完成本发明。换言之,经证实,本发明的化合物对 JAK3 具有抑制活性,因此其可用作疾病的治疗剂和 / 或预防剂中的活性成分,所述的疾病为由不利的细胞因子信号传导引发的疾病(例如,器官 / 组织移植过程中的排斥反应、自身免疫性疾病、多发性硬化症、类风湿性关节炎、银屑病、哮喘、特应性皮炎、阿尔茨海默氏病和动脉粥样硬化病),或者由异常的细胞因子信号传导引发的疾病(例如癌症和白血病)。

CN 101351466 B

1. 一种由下式 (I) 表示的稠合吡啶化合物或其可药用的盐,



其中:

X 为 N 或 CR³,

M 为 (CH₂)_m; m 为 0 或 1,

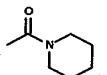
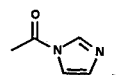

R¹ 为 -H 或为 C₁-C₆ 烷基, 该 C₁-C₆ 烷基可被选自单 C₁-C₆ 烷基氨基或二 C₁-C₆ 烷基氨基和 -O-C₁-C₆ 烷基中的基团取代,


R² 为 -H 或 C₁-C₆ 烷基,

R³ 为 -H 或 C₁-C₆ 烷基, 该 C₁-C₆ 烷基可被选自卤素、单 C₁-C₆ 烷基氨基或二 C₁-C₆ 烷基氨基和环氨基中的基团取代,

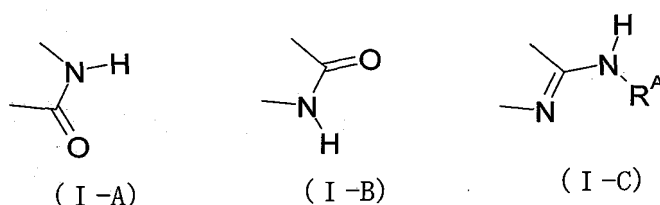
R⁴¹ 为 -H 或可被氰基取代的吡啶基,

R⁴² 为双环或多环的 C₄-C₁₆ 桥联烃基, 或者双环或多环的 C₄-C₁₆ 氮杂桥环烃基, 这二者均可被取代,

R⁵ 为选自氟、氰基、乙酰基、甲氧基羰基、甲酰基、脒氧基羰基、胍氧基羰基、氨基甲酰基、、、甲基、乙烯基、二唑基、噻二唑基中的基团, 这些基团均可被取代,

条件是当 R⁵ 为二唑基或噻二唑基时, X 为 -CR³,

或者 R⁴¹ 和 R⁵ 可以通过特定的官能团相连, 从而形成以下所示的二价基团:



其中 R^A 为 -H 或酰基,

条件是 R⁴² 和 / 或 R⁵ 的定义中的术语“被取代”是指被选自由以下基团组成的组中的一个或多个取代基取代:

(a) 卤素

(b) -OH、-O-R^z、-O- 苯基、-OCO-R^z、-OCONH-R^z、氧代 (= O);

(c) -SH、-S-R^z、-S- 苯基、-S- 杂芳基、-SO-R^z、-SO- 苯基、-SO- 杂芳基、-SO₃H、-SO₂-R^z、-SO₂- 苯基、-SO₂- 杂芳基、可被一个或两个 R^z 基团取代的氨磺酰基;

(d) 可被一个或两个 R^z 基团取代的氨基、-NHCO-R^z、-NHCO- 苯基、-NHCO₂-R^z、-NHCONH₂、-NHCONH-R^z、-NHSO₂-R⁰、-NHSO₂- 苯基、-NHSO₂NH₂、-NO₂、= N-O-R^z

(e) -CHO、-CO-R^z、-CO₂H、-CO₂-R^z、可被一个或两个 R^z 基团取代的氨基甲酰基、-CO- 环氨基、-COCO-R^z、氰基;

(f) R^Z

(g) 可被选自上述 (a) 至 (f) 中描述的基团中的一个或多个基团取代的苯基、5 元或 6 元杂环烷基、5 元或 6 元杂芳基、5 元或 6 元杂环芳基，

上述 (a) 项至 (g) 项中的 R^Z 可包括“氰基、-OH 以及 C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基可被选自 $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-NH-C_1-C_6$ 烷基、 $-CONH-C_1-C_6$ 烷基、5 元或 6 元杂环烷基以及 5 元或 6 元杂芳基中的一种至三种基团取代”，其中所述的杂芳基为吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基或吡咯基，所述杂环烷基为吗啉基、哌啶基、高哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁基、四氢吡喃基或四氢呋喃基，所述环烷基为环丙基或环己基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用的盐，其中 R^{42} 为金刚烷基、双环 [2. 2. 1] 庚基或托烷基，这些基团均可被取代，其中， R^{42} 的定义中的术语“被取代”如权利要求 1 中所定义的那样。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其可药用的盐，其中 R^5 为氨基甲酰基、噁二唑基、噻二唑基、乙酰基，这些基团均可被 NH_2 、羟甲基或 OH 取代，

或者 R^{41} 和 R^5 可以通过特定的官能团相连，从而形成式 (I-A)，

或者 R^{41} 和 R^5 可以通过特定的官能团相连，从而形成式 (I-B)，

或者 R^{41} 和 R^5 可以通过特定的官能团相连，从而形成式 (I-C)，其中 R^A 为可被 C_1-C_6 烷基氧基取代的 $-C(=O)-C(=O)NH-C_1-C_6$ 烷基。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其可药用的盐，其中 R^5 为噁二唑或噻二唑，这两个基团均可被取代，其中 R^5 的定义中的术语“被取代”如权利要求 1 中所定义的那样。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用的盐，其中

X 为 CH，

R^1 为氢，

R^2 为氢或 CH_3 ，

R^{41} 为氢，

R^{42} 为金刚烷基，该金刚烷基可被 OH 取代，

R^5 为可被取代的氨基甲酰基，或可具有 OH 的 $-C(=O)-C_1-C_6$ 烷基，

其中，可取代 R^5 中的氨基甲酰基的取代基如权利要求 1 中所定义的那样。

6. 一种化合物，其选自下列化合物：

1) 4-[(1R, 2R, 4S)-双环 [2. 2. 1] 庚-2-基氨基]-1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶-5-甲酰胺，

2) 4-[(3-外向)-8-(5-氰基吡啶-2-基)-8-氮杂双环 [3. 2. 1] 辛-3-基]氨基]-1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶-5-甲酰胺，

3) rel-4-[(1R, 2S, 3S, 5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基]-1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶-5-甲酰胺，

4) rel-4-[(1R, 2R, 3S, 5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基]-1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶-5-甲酰胺，

5) 4-[(3-外向)-8-(5-硝基吡啶-2-基)-8-氮杂双环 [3. 2. 1] 辛-3-基]氨基]-1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶-5-甲酰胺，

6) rel-(1s, 3R, 4R, 5S)-4-[[5-(5-氨基-1, 3, 4-噻二唑-2-基)-1H-吡咯并 [2, 3-b]

吡啶-4-基]氨基}金刚烷-1-醇,

7) 4-[(3-外向)-8-(6-氰基哒嗪-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺,

8) rel-(1s,3R,4R,5S)-4-({5-[3-(羟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基)金刚烷-1-醇,

9) N-(氰基甲基)-N-甲基-4-(2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)金刚烷-1-甲酰胺,

10) 7-[(5-氰基金刚烷-2-基)氨基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酰胺,

11) rel-(1s,3R,4R,5S)-4-([5-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基}金刚烷-1-醇,

12) 2-羟基-1-(rel-4-[(1R,2R,3S,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙酮,

13) 3-[[4-(3-氧代-3,6-二氢吡唑并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)金刚烷-1-基]氧基}丙腈,

14) rel-N-{1-[(1R,2R,3S,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]-1,6-二氢吡唑并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-N'-(2-甲氧基乙基)乙二酰胺,

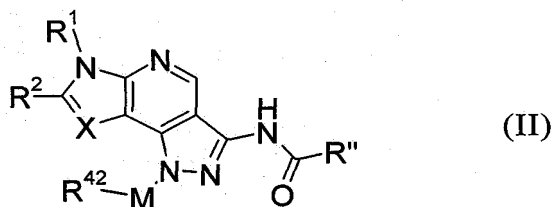
15) rel-N-{1-[(1R,2R,3S,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]-1,6-二氢吡唑并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-N'-甲基乙二酰胺,

16) rel-N-{1-[(1R,2R,3S,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]-1,6-二氢吡唑并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-N'-(反式-4-甲氧基环己基)乙二酰胺,

17) 3-[[4-(2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)金刚烷-1-基]氧基}丙腈。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任意一项所述的化合物或其可药用的盐,所述化合物为具有光学活性的物质和/或为内向-外向异构体。

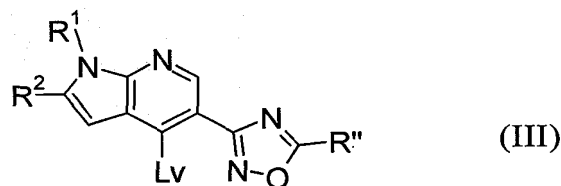
8. 一种制备下式 (II) 所示的化合物或其盐的方法,所述方法是通过将下式 (III) 所示的化合物与由 $R^{42}-M-NH_2$ 所表示的伯胺反应而进行的,其中所述的式 (II) 为:



其中 R^1 、 R^2 、 R^{42} 和 M 如权利要求 1 中所定义的那样;X 为 CH,

R'' 为 $-C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$,

所述的式 (III) 为:



其中 R^1 、 R^2 和 R'' 如上面所定义的那样, 并且 L_v 为离去基团。

9. 根据权利要求 1 至 7 中任意一项所述的化合物或其可药用的盐, 所述化合物用作药物。

10. 根据权利要求 1 至 7 中任意一项所述的化合物或其可药用的盐, 所述化合物用于治疗和 / 或预防人类或动物的疾病, 所述疾病包括器官 / 组织移植过程中的排斥反应、自身免疫性疾病、多发性硬化症、类风湿性关节炎、银屑病、哮喘、遗传性过敏症、阿尔茨海默氏病、肿瘤、浆细胞骨髓瘤和白血病。

11. 一种药物, 其含有权利要求 1 至 7 中任意一项所述的化合物或其可药用的盐作为活性成分。

12. 一种药物, 其含有权利要求 1 至 7 中任意一项所述的化合物或其可药用的盐作为活性成分、并含有可药用的载体或赋形剂。

13. 一种 Janus 激酶 3 (JAK3) 抑制剂, 其包含权利要求 1 至 7 中任意一项所述的化合物或其可药用的盐。

14. 权利要求 1 至 7 中任意一项所述的化合物或其可药用的盐用于制备用于治疗 and / 或预防人类或动物的疾病的药物的用途, 所述疾病包括: 器官 / 组织移植过程中的排斥反应、自身免疫性疾病、多发性硬化症、类风湿性关节炎、银屑病、哮喘、遗传性过敏症、阿尔茨海默氏病、肿瘤、浆细胞骨髓瘤和白血病。

15. 一种产品, 其包含药物组合物和关于该药物组合物的书面说明, 其中所述药物组合物中含有权利要求 1 至 7 中任意一项所述的化合物或其可药用的盐, 所述的书面说明中指出: 化合物 (I) 可以或者应该用于治疗或预防人类或动物的疾病, 所述疾病包括: 器官 / 组织移植过程中的排斥反应、自身免疫性疾病、多发性硬化症、类风湿性关节炎、银屑病、哮喘、遗传性过敏症、阿尔茨海默氏病、肿瘤、浆细胞骨髓瘤和白血病。

Janus 激酶 3 的杂环抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种新型的稠合杂环化合物以及含有这种化合物作为有效成分的药物,具体而言,本发明涉及免疫性疾病治疗剂。

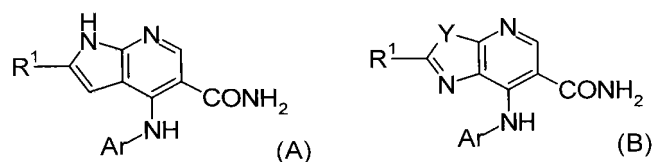
背景技术

[0002] Janus 激酶 3(以下称为 JAK3)是蛋白激酶家族中的成员。虽然该家族中的除了 JAK3 之外的其它激酶在很多组织中都有表达,但是 JAK3 仅在造血细胞中表达。这与 JAK3 通过诸如白介素(以下称为 IL)-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 和 IL-21 之类的多种受体在信号传导方面发挥重要作用相一致,所述的信号传导过程是通过上述的受体与共同的 γ 链发生非共价结合而进行的(参见非专利文献 1 和非专利文献 2)。

[0003] 已经发现 XSCID(X 连锁重度复合性免疫缺陷症)患者群的 JAK3 蛋白的量降低,或者该患者群的共同的 γ 链存在遗传缺损。这表明上述问题是由于免疫抑制作用阻断了 JAK3 依赖性信号传导途径而造成的(参见非专利文献 3 和非专利文献 4)。动物实验表明, JAK3 不仅在 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的成熟方面发挥重要作用,而且对维持 T 细胞的功能也起着重要作用。因此,人们期望可以借助这种机理对免疫应答进行控制,从而治疗与 T 细胞增殖异常有关的疾病(如器官和 / 或组织移植时的排斥反应以及自身免疫性疾病)。

[0004] 另一方面,式 (A) 或式 (B) 所表示的吡咯并吡啶衍生物(参见专利文献 1) 或者咪唑并吡啶衍生物(参见专利文献 2) 是已知具有 JAK3 抑制活性的化合物。

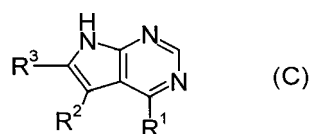
[0005]



[0006] (关于上式中的符号,参见相应的专利申请公开。)

[0007] 此外,式 (C) 所表示的吡咯并嘧啶衍生物(参见专利文献 3、专利文献 4、专利文献 5 和专利文献 6) 也是已知具有 JAK3 抑制活性的化合物。

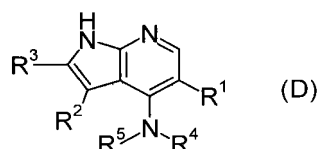
[0008]



[0009] (关于上式中的符号,参见相应的专利申请公开。)

[0010] 此外,式 (D) 所表示的吡咯并吡啶衍生物(参见专利文献 7) 也是已知具有 JAK3 抑制活性的化合物。

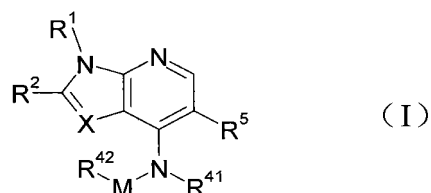
[0011]



- [0012] (关于上式中的符号,参见相应的专利申请公开。)
- [0013] 然而,在上述所有文献中,都没有具体公开本发明的化合物。
- [0014] [非专利文献 1]J. J. O' shea 等, Cell, vol. 109(增刊), S121, 2002
- [0015] [非专利文献 2]K. Ozaki 等, Science, vol. 298, p. 1630, 2002
- [0016] [非专利文献 3]P. Macchi 等, Nature, vol. 377, p. 65, 1995
- [0017] [非专利文献 4]S. M. Russell 等, Science, vol. 270, p. 797, 1995
- [0018] [专利文献 1]WO 2004/099205
- [0019] [专利文献 2]WO 2004/099204
- [0020] [专利文献 3]WO 99/065908
- [0021] [专利文献 4]WO 99/065909
- [0022] [专利文献 5]WO 01/042246
- [0023] [专利文献 6]WO 02/000661
- [0024] [专利文献 7]WO 2006/069080

发明内容

- [0025] 本发明所要解决的问题
- [0026] 本发明的目的是提供一种具有 JAK3 抑制活性的有用的药物组合物,本发明人针对上述目的进行了深入研究,结果发现一种新型的稠合杂环化合物具有优异的 JAK3 抑制活性,从而完成了本发明。
- [0027] 更具体而言,本发明提供下式 (I) 所示的新型稠合杂环化合物或其可药用的盐,并提供含有该化合物的药物组合物,更具体而言,本发明提供起到治疗和 / 或预防自身免疫性疾病、炎症和过敏性疾病的药剂作用的药物组合物。
- [0028] 所述稠合杂环化合物为下式 (I) 所示的稠合吡啶化合物,或其可药用的盐,
- [0029]



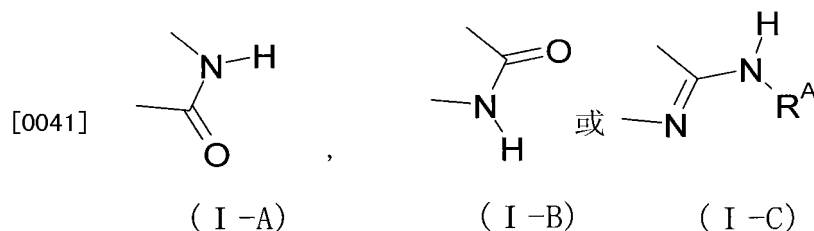
- [0030] 其中
- [0031] X 为 N 或 CR³,
- [0032] M 为 (CH₂)_m; m 为 0 或 1,
- [0033] R¹ 为 -H 或可被取代的低级烷基,
- [0034] R² 为 -H 或可被取代的低级烷基,
- [0035] R³ 为 -H、卤素、或可被取代的低级烷基,
- [0036] R⁴¹ 为 -H 或可被取代的杂芳基,

[0037] R^{42} 为可被取代的桥环基团,

[0038] R^5 为选自卤素、氰基、酰基、酰氨基、低级烷基、低级烯基、-O- 低级烷基、5 元杂环烷基或 6 元杂环烷基、5 元杂环烯基或 6 元杂环烯基以及 5 元杂芳基, 这些基团中的每一个都可被取代,

[0039] 假设当 R^5 为 5 元杂芳基时, X 为 $-CR^3$,

[0040] 或者 R^{41} 和 R^5 可以通过特定的官能团相连, 从而形成如下所示的二价基团:



[0042] 其中 R^A 为 -H 或可被取代的酰基。

[0043] 发明效果

[0044] 本发明的化合物具有 JAK3 抑制活性, 因此其可作用于治疗和 / 或预防以下疾病的药剂中的活性成分, 所述的疾病为由不利的细胞因子信号传导所引发的疾病 (例如, 器官 / 组织移植时的排斥反应、自体免疫性疾病、哮喘、特应性皮炎、阿尔茨海默氏病及动脉粥样硬化病), 或者由异常的细胞因子信号传导所引发的疾病 (例如, 癌症和白血病)。

[0045] 本发明的最佳实施方案

[0046] 由式 (I) 表示的本发明化合物其特征在于具有以下化学结构: 该化合物具有交联的胺, 并且还由 5 元杂环和 6 元杂环稠合形成的骨架 (如在 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶、1H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶或吡啶并 [1,5-a] 嘧啶中所示的骨架); 本发明化合物的特征还在于其具有 JAK3 抑制活性这样的药理作用。

[0047] 下面对本发明进行详细地描述。

[0048] 本说明书中的术语“烷基”为直链或支链的一价基团。

[0049] 本说明书中的术语“低级烷基”为碳原子数为 1-6 的直链或支链烷基, 其可包括 (例如) 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、新戊基以及正己基, 优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基以及异丁基, 并且特别优选为甲基和乙基。

[0050] 本说明书中的术语“低级烯基”为在各个可能的位置上具有双键的碳原子数为 2-6 的直链或支链烯基, 并且可包括 (例如) 亚乙基 (乙烯基)、1- 丙烯基、2- 丙烯基 (烯丙基)、1- 甲基乙烯 -1- 基、1- 丁烯 -1- 基、2- 丁烯 -1- 基、3- 丁烯 -1- 基、1- 甲基 -1- 丙烯 -1- 基、2- 甲基 -1- 丙烯 -1- 基、1- 甲基 -2- 丙烯 -1- 基以及 2- 甲基 -2- 丙烯 -1- 基, 优选为 1- 甲基 -2- 丙烯 -1- 基。

[0051] 术语“卤素”表示氟、氯、溴和碘, 优选为氟。

[0052] 术语“环烷基”为碳原子数为 3-8 的一价非芳香族碳环基团, 并且可部分地具有不饱和键, 或可与苯环稠合。但是, 桥环烃类不包括在内。环烷基可包括 (例如) 环丙基、环丁基、环己基、环庚基、环辛基、环丁烯基、环己烯基、环辛二烯基、茛满基以及四氢萘基, 优选为环己基。

[0053] 术语“杂环烷基”为五元至六元的非芳香族饱和杂环, 该杂环烷基可具有选自氮原子、氧原子和硫原子 (其可被氧化) 中的一个或多个相同或不同的杂原子。杂环烷基可部

分为不饱和的,或者可以与苯环稠合。但是,不包括氮杂桥环烃类在内。所述杂环烷基可包括(例如)氮杂环丙基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噁唑基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、二氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基以及苯并噁嗪基,优选的是二氢噁唑基、噁二唑基、oxadiazolanyl 和呋喃基。

[0054] 术语“杂环烯基”为部分被取代的“杂环烷基”。

[0055] 术语“环氨基”为在“杂环烷基”所限定的基团中 3 元至 8 元的非芳香族环胺,其具有至少一个氮原子,并可具有选自氮原子、氧原子和硫原子(其可被氧化)中的一个或多个相同或不同的杂原子,其中至少一个氮原子成键。但是,不包括氮杂桥环烃类。所述“环氨基”可包括(例如)氮丙啶基、氮丁啶基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吗啉代、硫代吗啉代以及哌嗪基。

[0056] 术语“芳基”为芳香烃基,并且其可包括苯基、萘基以及茚基,优选为碳原子数为 6-10 的芳基,更优选为苯基。

[0057] 术语“杂芳基”为一价的五元或六元芳香族杂环基,其具有选自氮原子、氧原子和硫原子中的一个或多个相同或不同的杂原子,并且可与苯环稠合。“杂芳基”可包括(例如)吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吡啶基、吡唑基、喹啉基和喹唑啉基,优选的是哒嗪基、吡啶基、吡嗪基、噻唑基、吡唑基和硫代噁唑基。

[0058] 术语“桥环基”表示“桥环烃基”和“氮杂桥环烃基”。

[0059] 术语“桥环烃基”为饱和或不饱和的双环或多环桥联烃基,这些烃基具有两个或三个碳原子数为 3-10 的环烷基环。非桥联的环烷基 不包括在内。尤其优选的是双环或多环的碳原子数为 4-16 的桥联烃基。所述桥环烃基可包括(例如)双环 [2. 1. 1] 己基、双环 [2. 2. 1] 庚基、双环 [2. 2. 2] 辛基、双环 [4. 3. 1] 癸基、双环 [3. 3. 1] 壬基、冰片基、冰片烯基、降冰片基、降冰片烯基、6,6-二甲基双环 [3. 1. 1] 庚基、三环丁基以及金刚烷基,优选为金刚烷基或双环 [2. 2. 1] 庚基。

[0060] 术语“氮杂桥环烃基”为饱和或不饱和的双环或多环桥联烃基,其中至少一个成环原子为氮原子。非桥联杂环烷基不包括在内。尤其优选的是双环或多环的碳原子数为 4-16 的氮杂桥联烃基。术语“氮杂桥环烃基”可包括(例如)氮杂降冰片基、奎宁环基、异奎宁环基、托烷基、氮杂双环 [3. 2. 1] 辛基、氮杂双环 [2. 2. 1] 庚基、2-氮杂双环 [3. 2. 1] 辛基、氮杂双环 [3. 2. 1] 辛基、氮杂双环 [3. 2. 2] 壬基、氮杂双环 [3. 3. 0] 壬基以及氮杂双环 [3. 3. 1] 壬基,优选的是托烷基、2-氧杂-5-氮杂双环 [2. 2. 1] 庚-5-基。

[0061] 术语“酰基”表示 $-C(=O)-$ 低级烷基、 $-C(=O)-$ 环烷基、 $-C(=O)-$ 杂环烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)-$ 杂芳基、氨基甲酰基、低级烷基氨基甲酰基、 $-C(=O)-C(=O)-NH-$ 低级烷基、环烷基氨基甲酰基、杂环烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基以及杂芳基氨基甲酰基。术语“低级烷基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”和“杂芳基”的意义如上所述。

[0062] 式 (I) 中的 X 优选为 CH。

[0063] 式 (I) 中的 R^1 优选为 $-H$ 。式 (I) 中的 R^2 优选为 $-H$ 或 CH_3 , 且更优选为 $-H$ 。

[0064] 式 (I) 中的 R^{41} 优选为 $-H$ 。

[0065] 此外,式 (I) 中的 R^{42} 优选为金刚烷基或托烷基,这两种基团均可被 OH 取代。

[0066] 此外,式(I)中的 R^5 优选为氨基甲酰基(其可被取代)或 $-C(=O)-$ 低级烷基(其可具有OH), R^5 更优选为 $-CONH_2$ 或羟乙酰基。作为另一实施方案, R^{41} 和 R^5 通过特定的官能团相连,从而形成上述的环状结构,该环状结构优选为式(I-C)。

[0067] 作为可用作“可被取代”的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{41} 、 R^{42} 和/或 R^5 的取代基,其包括以下(a)项至(g)项中所述的基团:

[0068] (a) 卤素

[0069] (b) $-OH$ 、 $-O-R^Z$ 、 $-O-$ 苯基、 $-OCO-R^Z$ 、 $-OCONH-R^Z$ 、氧代($=O$);

[0070] (c) $-SH$ 、 $-S-R^Z$ 、 $-S-$ 苯基、 $-S-$ 杂芳基、 $-SO-R^Z$ 、 $-SO-$ 苯基、 $-SO-$ 杂芳基、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-R^Z$ 、 $-SO_2-$ 苯基、 $-SO_2-$ 杂芳基、可被一个或两个 R^Z 基团取代的氨磺酰基。

[0071] (d) 可被一个或两个 R^Z 基团取代的氨基、 $-NHCO-R^Z$ 、 $-NHCO-$ 苯基、 $-NHCO_2-R^Z$ 、 $-NHCO_2NH_2$ 、 $-NHCONH-R^Z$ 、 $-NHSO_2-R^0$ 、 $-NHSO_2-$ 苯基、 $-NHSO_2NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=N-O-R^Z$;

[0072] (e) $-CHO$ 、 $-CO-R^Z$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-R^Z$ 、可被一个或两个 R^Z 基团取代的氨基甲酰基、 $-CO-$ 环氨基、 $-COCO-R^Z$ 、氰基;

[0073] (f) R^Z

[0074] (g) 可被选自上述(a)至(f)中描述的基团中的一个或多个基团取代的苯基、5元或6元杂环烷基、5元或6元杂芳基、5元或6元杂环芳基。

[0075] 上述(a)项至(g)项中的 R^Z 可包括“氰基、 $-OH$ 以及低级烷基,其中所述低级烷基可被选自 $-O-$ 低级烷基、 $-NH-$ 低级烷基、 $-CONH-$ 低级烷基、5元或6元杂环烷基以及5元或6元杂芳基中的一种至三种基团取代”。

[0076] 根据结构的类型,本发明的化合物可包括几何异构体和互变异构体。此外,本发明的化合物可具有不对称的碳原子。所有这些异构体(包括分离后得到的异构体或这些异构体的混合物)均包含在本发明范围之内。此外,标记化合物(即,通过用放射性同位素或非放射性同位素来取代本发明化合物的一个或多个原子而获得的化合物)也在本发明范围之内。

[0077] 另外,本发明化合物的可药用的前药也包含在本发明的范围内。可药用的前药为具有这样的基团的化合物,其中所述基团通过溶剂分解或在生理条件下可转化为氨基、羟基、羧基等。作为形成这种前药的基团的例子,可列举在Prog. Med., vol. 5, p. 2157-2161, 1985和“医薬品の開発(Development of Medicines)”(Hirokawa Pub. Co., 1990), vol. 7, Molecular Design, p. 163-198中描述的基团。

[0078] 式(I)所示的化合物可形成酸加成盐或碱加成盐。这些盐应当是只可药用的盐。更具体而言,这些盐可包括与无机酸(例如,盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸和磷酸)形成的酸加成盐,以及与有机酸(例如,甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、天冬氨酸和谷氨酸)形成的酸加成盐;与无机碱(例如钠、钾、镁、钙和铝)形成的盐,以及与有机碱(例如甲胺、乙胺、乙醇胺、赖氨酸和鸟氨酸)形成的盐;铵盐等。

[0079] 另外,式(I)所示的化合物的各种水合物、溶剂合物、和多晶态以及它们的盐也包括在本发明范围内。

[0080] 制备方法

[0081] 可利用基于其基本骨架的特性或基于其取代基种类的特性、并采用多种已知的合

成方法来制备本发明的化合物。在制备过程中,根据官能团的种类,在原料或者中间体阶段中采用合适的保护基团来保护相关的官能团,或用某一基团(该基团可容易地转化成为官能团)来替换相关的官能团,这种方法在制备技术中有时是有效的。这种官能团可包括(例如)氨基、羟基以及羧基。用于这种官能团的保护基团可包括在(例如)由 T. W. Greene 和 P. G. Wuts 编著的“Protective Groups in Organic Synthesis(第三版,1999)”中所描述的保护基团,并且只应当根据反应条件的需要来选择并使用这些保护基团中的某个基团。在这种方法中,通过引入保护基团、进行反应后,根据需要除去该保护基团或将该基团转化成为所需基团,来获得所需的成分。

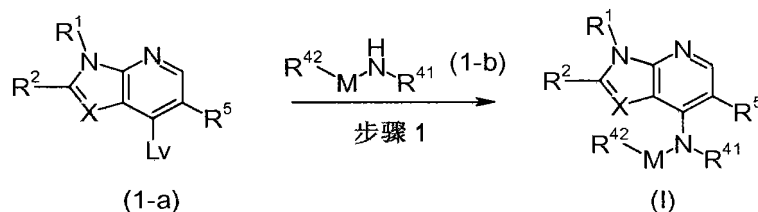
[0082] 此外,如上述使用保护基团的情况一样,可通过在原料或中间体阶段引入特定的基团,或者使用所得到的式(I)所示的化合物进行反应,来制备本发明化合物的前药。可使用本领域的技术人员已知的方法(如常规的酯化、酰胺化和脱水)来进行这种反应。

[0083] 本说明书中所用的缩写如下:

[0084] Pr:制备例编号;Ex:实施例编号;Structure:化学结构;Rf-Syn:所参考的实施例的编号(该编号表示相关化合物的制备方法与该编号所代表的实施例中所述的化合物的制备方法相似);HPLC:高效液相色谱;TLC:薄层色谱;Rf:流速;Data:NMR数据和/或MS数据; $^1\text{H-NMR}$: ^1H -核磁共振;MS:质谱; $(\text{M}+\text{H})^+$: $(\text{M}+\text{H})^+$; $(\text{M}+\text{Na})^+$: $(\text{M}+\text{Na})^+$; $(\text{M}-\text{H})^-$: $(\text{M}-\text{H})^-$ 。

[0085] <第一制法>

[0086]



[0087] [其中 R^1 、 R^2 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^5 、M 和 X 如前文所定义的那样,并且 Lv 为离去基团]

[0088] 在该制法中,式(I-a)所示的具有离去基团的化合物与式(I-b)所示的胺反应,从而制得由式(I)所示的本发明化合物。所述离去基团 Lv 可包括卤素(例如氯和溴);磺酰氧基(如甲磺酰氧基、乙磺酰氧基、苯磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基、对硝基苯磺酰氧基和三氟甲磺酰氧基)等。

[0089] 在步骤 1 中,式(I-a)所示的化合物的离去基团 Lv 被胺取代。在不存在溶剂或存在合适溶剂的条件下,于大气压力下或一定压力下进行上述反应。

[0090] 所述溶剂可包括(例如)芳香烃(例如甲苯和二甲苯);酮(例如丙酮和甲乙酮);醚(例如二乙醚、四氢呋喃(THF)、二噁烷、和二乙氧基乙烷);醇(例如甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、2-丙醇(i-PrOH)、和 1-丁醇(n-BuOH));卤代烃(例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿和四氯化碳);乙腈;非质子溶剂(例如二甲基甲酰胺(DMF)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、N-甲基吡咯烷酮(NMP)和二甲基亚砷(DMSO));水;或这些溶剂的混合物。优选的是,在有碱存在的条件下进行上述反应,并且所述碱可包括(例如)碱性碳酸盐(例如碳酸钠和碳酸钾);碱性碳酸氢盐(例如碳酸氢钠和碳酸氢钾);醇盐(例如甲醇钠、乙醇钠和叔丁醇钾);叔胺(例如三乙胺、三丁胺、和二异丙基乙胺);有机碱(例如 1,8-二氮杂二环

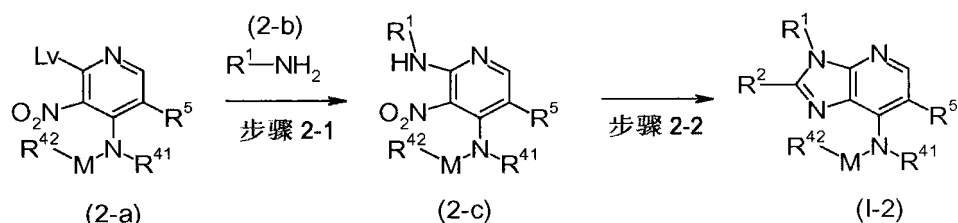
[5.4.0]-十一碳-7-烯、吡啶和卢剔啶)。但是,也可使用过量的化合物(I-b)。虽然该反应温度随原料的种类和反应条件的不同而发生改变,但是通常可在环境温度至溶剂回流温度的温度下进行该反应。通常也可在有碱(如氢氧化钠和碳酸钠)存在的条件下、在对该反应具有惰性的有机溶剂(如N,N-二甲基甲酰胺和N,N-二甲基乙酰胺)中,并在环境温度至加热的条件下进行上述反应。此外,也可将式(I-b)所示的胺的盐用于该反应。

[0091] 此外,也可使用微波辐射进行加热。另外,也可在有碱(如碳酸铯)存在的条件下,通过使用磷试剂(如2-(二叔丁基膦)联苯)和钯催化剂(如醋酸钯)进行偶合反应,来进行上述反应。

[0092] 对于这一反应,可使用本说明书中的制备方法和实施例中所描述的那些方法,或者使用与其相似的方法。因此,可通过使用已知的方法、本领域技术人员所熟知的方法、或者本说明书的参考例或实施例中所描述的方法、或其类似的方法制得式(I-a)所示的化合物。

[0093] <第二制法>

[0094]



[0095] [其中 R^1 、 R^2 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^5 、M和Lv如前文所定义的那样]

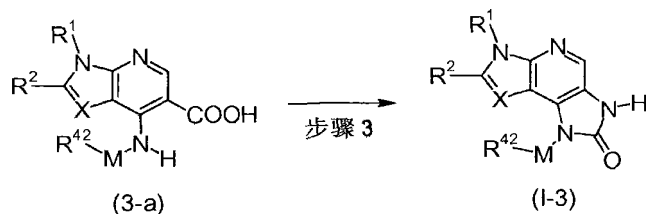
[0096] 在该制法中,将式(2-a)所示的硝基吡啶化合物与式(2-b)所示的胺反应后,处于2位上的离去基团被胺取代,从而获得式(2-c)所示的氨基硝基吡啶化合物。将所获得的化合物用于制备式(I-2)所示的本发明化合物。

[0097] 可将第一制法的步骤1中所用的方法引入步骤2-1中。也可以将式(2-b)所示的胺的盐用于该反应。

[0098] 在步骤2-2中,当 $-R^2$ 为 $-H$ 时,可在酸性催化剂的存在下,通过与原甲酸酯(例如原甲酸乙酯)反应来构建咪唑环。有利的是,在将原甲酸酯用于该反应之前,应将硝基还原。此外,当式(I-2)所示的化合物中的 $-R^2$ 不为 $-H$ 时,合成该化合物所用的方法(例如)可包括以下方法:预先将式(2-c)所示的化合物的氨基进行酰化的方法;用原碳酸四烷基酯或烷基异硫氰酸酯代替原甲酸酯的方法;以及将羧酸或羧酸酐与强酸(如磺酸)反应的方法。可在对该反应具有惰性的溶剂中或在不存在溶剂的条件下,于环境温度至加热条件下、或于加热回流条件下进行这些反应。

[0099] <第三制法>

[0100]



[0101] [其中 R^1 、 R^2 、 R^{42} 、X和M如前文所定义的那样]

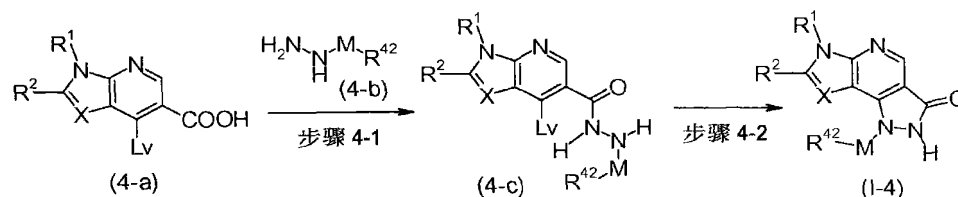
[0102] 在该制法中,将式(3-a)所示的具有羧基的化合物用作原料,以制备式(I-3)所示的本发明化合物。

[0103] 在步骤3中,将式(3-a)所示的化合物的羧基与叠氮化试剂(如叠氮化磷酸二苯酯(DPPA)和叠氮化钠)反应,根据所谓的库尔修斯重排反应来构建咪唑酮环。有利的是,在碱存在的条件下进行该反应。

[0104] 通常可将三乙胺、吡啶等用作所述碱,并且可在环境温度至加热的条件、或在加热回流的条件下进行该反应。

[0105] < 第四制法 >

[0106]



[0107] [其中 R¹、R²、R⁴²、M、X 和 Lv 如前文所定义的那样]

[0108] 在该制法中,将式(4-a)所示的羧酸化合物与式(4-b)所示的胍衍生物反应,从而获得式(4-c)所示的酰胍。由所述酰胍可制得式(I-4)所示的本发明化合物。

[0109] 可采用与式(4-a)所示的化合物和式(4-b)所示的化合物通过酰胺化而发生耦合这样的反应相类似的方法来进行步骤4-1。化合物(4-a)可以以游离酸的形式用于该反应,也可以以其反应衍生物的形式用于该反应。化合物(4-a)的反应衍生物可包括酰卤(例如酰氯和酰溴);常规的酯(例如甲酯、乙酯和苯酯);酰基叠氮化物;与N-羟基苯并三唑(HoBt)、对硝基苯基或N-羟基琥珀酰亚胺形成的活性酯;对称酸酐;与卤代羧酸烷基酯(例如卤代碳酸烷基酯)、新戊酰卤、对甲苯磺酰氯等形成的混合酸酐以及通过与氯磷酸二苯酯或N-甲基吗啉反应而获得的混合酸酐(例如,磷酸型混合酸酐)等。

[0110] 当化合物(4-a)以游离酸的形式进行反应、或者在不将活性酯分离出来的条件下进行反应时,优选使用耦合剂,如二环己基碳二亚胺(DCC)、1,1'-羰基二-1H-咪唑(CDI)、叠氮化磷酸二苯酯(DPPA)、氰基磷酸二乙酯(DEPC)以及1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI HCl)。

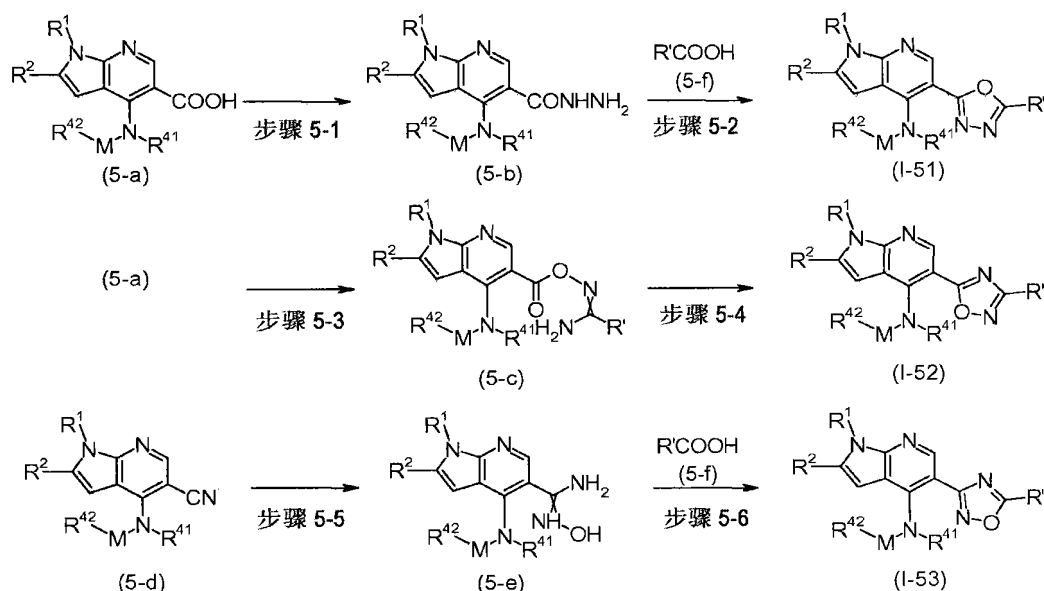
[0111] 通常在对反应呈惰性的有机溶剂(例如卤代烃、芳烃、醚、酯(如乙酸乙酯)、乙腈、DMF和DMSO)中,于冷却条件、或冷却至环境温度的条件、或环境温度至加热的条件下进行该反应,但是反应的条件随所用的反应性衍生物或耦合剂的不同而改变。

[0112] 为了使所述反应顺利进行,有时有利的是,在该反应中使用过量的化合物(4-b),或者在有碱(例如N-甲基吗啉、三甲胺、三乙胺、二异丙基乙胺、N,N-二甲基苯胺、吡啶、4-(N,N-二甲基氨基)吡啶、甲基吡啶、二甲基吡啶)存在的条件下进行该反应。吡啶也可用作溶剂。

[0113] 可将第一制法的步骤1中所用的方法应用到步骤4-2中。

[0114] < 第五制法 >

[0115]



[0116] [其中 R^1 、 R^2 、 R^{41} 、 R^{42} 、和 M 如前文所定义的那样， R' 为合适的取代基。式 (5-f) 所示的羧酸为市售产品，或者可使用市售产品来制备]

[0117] 在步骤 5-2、步骤 5-4 和步骤 5-6 中，进行反应从而在 R^5 处构建噁二唑环。

[0118] 在步骤 5-1 中，进行的是由式 (5-a) 所示的羧酸来合成酰基肼的反应。此外，还可由式 (5-a) 所示的羧酸来合成式 (5-c) 所示的中间体。可将步骤 4-1 中的反应应用到所有这些反应中。

[0119] 在步骤 5-2、步骤 5-4 和步骤 5-6 中，可在环境温度至加热的条件下进行构建噁二唑环的反应。可加入有机碱以促进该反应进行。

[0120] 在步骤 5-5 中，将式 (5-d) 所示的芳香腈化合物与羟胺反应，从而获得式 (5-e) 所示的羟基脒。将所获得的羟基脒与式 (5-f) 所示的羧酸进行反应，从而获得式 (I-53) 所示的本发明化合物。

[0121] 在步骤 5-5 中，在有碱存在的条件下，进行与游离的羟胺或盐酸羟胺的反应，从而制得式 (5-e) 所示的羟基脒。

[0122] 可在对所述反应呈惰性的溶剂中进行该反应。该溶剂可包括（例如）醇（如甲醇 (MeOH)、乙醇 (EtOH) 和 2-丙醇 (i-PrOH)）；芳香烃（如甲苯和二甲苯）；醚（如二乙醚、四氢呋喃 (THF)、二氧六环和二乙氧基乙烷）；卤代烃（如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳）；非质子溶剂（例如，DMF、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮和 DMSO）；水；或这些溶剂的混合物。通常可将醇用于上述反应中。在盐酸羟胺用于上述反应的情况下，优选的是在有碱存在的条件下进行该反应，所述的碱可包括（例如）碱性碳酸盐（如碳酸钠和碳酸钾）；碱性碳酸氢盐（如碳酸氢钠和碳酸氢钾）；醇盐（如甲醇钠、乙醇钠和叔丁醇钾）；叔胺（例如三乙胺和二异丙基乙胺）以及有机碱（例如 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯、吡啶和卢剔啶）。虽然该反应的温度随原料的种类和反应条件的不同而发生改变，但是通常在环境温度至溶剂回流温度的温度下进行该反应。通常可在有碱（如碳酸钠）存在的条件下、在对所述反应呈惰性的有机溶剂（如甲醇）中，并在环境温度至加热的条件下进行该反应。

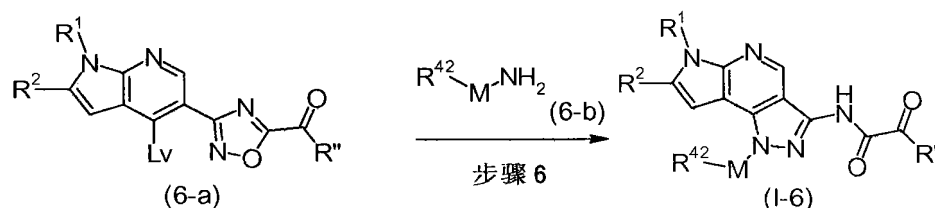
[0123] 步骤 5-6 包括两个阶段：羟基脒的酰化以及随后的成环。可将步骤 4-1 中的中间

体制备方法应用到第一阶段的酰化过程。但是,通常在环境温度至加热的条件、或在加热回流的条件下进行该反应。可在存在或不存在碱的条件下,通过分离并纯化酰基化物、并通过对反应呈惰性的有机溶剂(如乙醇或二噁烷)中加热该酰基化物来进行第二阶段的成环反应。所述碱可包括无机碱(如乙酸钠)或有机碱(如二异丙基乙胺)。上述的由两个阶段构成的反应可以这样来实施:进行常规的酰化反应这样的一种操作,然后对反应混合物直接加热或通过微波照射来进行反应。

[0124] 所述溶剂可包括(例如)芳香族化合物(例如甲苯、二甲苯和吡啶);醚(例如二乙醚、四氢呋喃、二噁烷和二乙氧基乙烷);卤代烃(例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿和四氯化碳);乙腈;非质子溶剂(例如DMF、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、N-甲基吡咯烷酮(NMP)和DMSO);水;或这些溶剂的混合物。虽然该反应的温度随原料的种类和反应条件的不同而发生改变,但是该反应可在环境温度至加热的条件下进行。

[0125] <第六制法>

[0126]



[0127] [其中 R^1 、 R^2 、 R^{42} 、M 和 Lv 如前文所定义的那样; R'' 为合适的取代基]

[0128] 在步骤 6 中,当式 (6-a) 所示的化合物与式 (6-b) 所示的伯胺反应时,在本位取代后,噁二唑环发生开环而构成氨基吡唑啉酮环。可将步骤 1 中所描述的反应条件应用到此处作为反应条件。可在环境温度至回流温度下进行该反应。

[0129] 此外,通过将本领域的技术人员通常所采用的方法(如已知的烷基化、酰基化、取代、氧化、还原、水解、脱保护、卤化和曼尼希反应)进行恰当的组合,可以由上述制得的本发明化合物来制备式 (I) 所示的化合物中的一些化合物。例如,由其中 R^5 为低级烷氧基羰基的本发明化合物来制备 $-R^5$ 为 $-CO_2H$ 的本发明化合物时,可参考“实验化学讲座(Courses in Experimental Chemistry)(第五版,2003)”中所述的方法,利用水解反应来制备。此外,由其中 R^3 和 R^5 都为 $-H$ 的本发明化合物来制备其中 $-R^5$ 为卤素的本发明化合物时,可以参考“实验化学讲座(Courses in Experimental Chemistry)(第五版,2003)”中所述的方法,通过卤化反应来制备。另外,由其中 $-R^3$ 为 $-H$ 的本发明化合物来制备其中 R^3 为低级烷基(该低级烷基被选自单(低级烷基)氨基、二(低级烷基)氨基和环氨基中的基团取代)的本发明化合物时,可以参见以下文献中所述的方法,通过曼尼希反应来制备,其中所述文献为:“实验化学讲座(Courses in Experimental Chemistry)(第五版,2003)”;C. Mannich 等, Arch. Pharm., 1912, 第 250 卷, 第 647 页;J. H. Brewster 等, Org. React., 1953, 第 7 卷, 第 99 页;F. F. Blicke, Org. React., 1942, 第 1 卷, 第 303 页;K. W. Merz 等, Pharmazie, 1956, 第 11 卷, 第 505 页,等等。

[0130] 本领域技术人员通常使用的这些方法不仅可以用于制备本发明化合物,而且还可以用于制备在制备过程中所形成的中间体。这些方法也可以延续至随后的过程中。

[0131] 上述制得的化合物可处于游离的形式,或者使用常规方法进行成盐处理并分离和

纯化为盐的形式。可通过常规的化学操作进行分离和纯化,如萃取、浓缩、蒸发、结晶、过滤、重结晶以及各种色谱法。

[0132] 可通过使用常规方法,利用异构体间的物理化学性质的差别来分离各种异构体。例如,可使用一般的外消旋体拆分法将外消旋体混合物转化为光学纯的异构体,其中所述的外消旋体拆分法例如为借助常规的光学活性酸(如酒石酸)将外消旋体混合物转化成为非对映异构体的盐,并对其进行光学拆分。此外,也可通过(例如)分步结晶或各种色谱法对非对映异构体混合物进行分离。另外,也可使用合适的光学活性物质来制备光学活性化合物。

[0133] 通过进行以下试验来证实本发明化合物的药理活性。

[0134] 试验例 1 :JAK3 抑制试验

[0135] 根据如下所述的 Okimoto 等人的方法进行 JAK3 抑制试验。

[0136] (1) 人 JAK3 的制备

[0137] 纯化后的人 JAK3 激酶域购自 Carna Biosciences 株式会社(位于日本神户市)。其通过下述方法获得。将 His- 标记的蛋白(41kDa) 连接到人 JAK3 蛋白[编号 #NM_000215] 的 796-1124(C- 末端) 片段的 N- 末端,使用杆状病毒表达系统进行表达,然后采用 Ni-NTA 亲和柱色谱法进行纯化。

[0138] (2) JAK3 活性的检测

[0139] 将生物素 -Lyn- 底物 -2(生物素 -XEQED EPEGF YFEWL EPE, X = ε -Acp(购自位于日本大阪的 PEPTIDE INSTITUTE 株式会社)) 和 ATP 用作底物。含有 0.01% 的吐温 20 和 2mM 的 DTT 的 15mM 的 Tris-HCl (pH7.5) 用作测试缓冲液。通常,将 20 μ L 的底物溶液(包含 627nM 的生物素 -Lyn- 底物 -2、20 μ M 的 ATP 和 25mM 的 MgCl₂ 的测试缓冲液)、含有 10 μ L 待测底物的测试缓冲液和 20 μ L 的酶溶液加入孔板中并充分混合。

[0140] 将孔板在环境温度下温育 1 小时后,用洗涤缓冲液(50mM 的 Tris-HCl (pH 7.5)、150mM 的 NaCl 和 0.02% 的吐温 20) 洗涤该孔板,然后将封闭液(包含 0.1% 的牛血清白蛋白的洗涤缓冲液) 加入该孔板中。将所得孔板在环境温度下温育 30 分钟后,除去封闭液并加入 HRP-PY-20 溶液(用封闭液将 HRP-PY-20 稀释 500 倍而获得的溶液)。在环境温度下温育 30 分钟后,洗涤该孔板 4 次并将 TMB 底物溶液(得自 Sigma 公司) 加入该孔板中。在环境温度下温育 4 分钟后,加入 1M 的硫酸以使反应停止。测定在 450nm 处的吸光度作为酶活性。以 IC₅₀ 值来表示测试化合物作为 JAK3 抑制剂的效力。

[0141] 下述 IC₅₀ 值为上述试验中获得的结果。

[0142] 这些试验的结果如表 1 所示。

[0143] 表 1 :本发明化合物的 JAK3 抑制活性

[0144]

实施例	IC ₅₀ (nM)
29	2.3
32	1.9
33	2.1
34	0.17
121	1.1
122	0.43
133	4.4

143	0.69
379	1.2
384	0.28
405	0.65
426	2.3
434	0.86
484	0.31
498	1.3
543	0.33

[0145] 经证实,本发明的化合物对 JAK3 具有抑制活性,并且可用作治疗和 / 或预防以下疾病的药剂中的活性成分,所述的疾病为由不利的细胞因子信号传导引发的疾病(例如,器官 / 组织移植时的排斥反应、自体免疫性疾病、哮喘、特应性皮炎、阿尔茨海默氏病及动脉粥样硬化病),或者由异常的细胞因子信号传导引发的疾病(例如,癌症和白血病)。

[0146] 此外,基于 JAK3 的抑制活性,本发明化合物可用于治疗和 / 或预防下列疾病。

[0147] 包含 JAK3 抑制剂(例如化合物(I))的本发明的药用组合物可用作治疗或预防由不利的细胞因子信号转导所引起的疾病或病症的药物,例如器官 / 组织移植时的排斥反应、自身免疫性疾病、哮喘、特应性皮炎、阿尔茨海默氏病、动脉粥样硬化、肿瘤、骨髓瘤和白血病。其中所述器官 / 组织移植时的排斥反应可列举如下:由器官或组织(例如心、肾、肝、骨髓、皮肤、角膜、肺、胰腺、胰岛、小肠、四肢、肌肉、神经、椎间盘、气管、成肌细胞、软骨等)的移植引起的排斥反应;以及骨髓移植后的移植物抗宿主反应。所述自身免疫性疾病可举如下:类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、桥本甲状腺炎、多发性硬化症、重症肌无力、I 型糖尿病及其并发症等。

[0148] 此外,JAK3 抑制剂(例如化合物(I))的药物制剂可用于下列疾病的治疗或预防。

[0149] 所述疾病有:炎症性或高增殖性皮肤病或由免疫系统介导的疾病在皮肤上的临床表现(例如银屑病、异位性皮炎、接触性皮炎、湿疹样皮炎、脂溢性皮炎、扁平苔癣、天疱疮、大疱性类天疱疮、大疱性表皮松解症、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、红斑、皮肤嗜酸性粒细胞增多、红斑狼疮、痤疮、秃斑等);眼的自身免疫性疾病(例如角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、与贝赫切特病有关的色素膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、锥体角膜炎(conic keratitis)、角膜上皮营养不良症、角膜白斑、眼部天疱疮、Mooren 氏溃疡、巩膜炎、Grave's 眼肌瘫痪、Vogt-Koyanagi-Harada 综合征、干燥性角结膜炎(干眼病)、小水疱、虹膜睫状体炎、类肉状瘤病、内分泌性眼病等);可逆性的阻塞性气道疾病[哮喘(例如支气管哮喘、过敏性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘、尘埃性哮喘等)、特别是慢性或顽固性哮喘(例如晚发性哮喘、气道高反应性等)、支气管炎等];粘膜或脉管炎(例如胃溃疡、局部缺血性或血栓形成性血管损伤、局部缺血性肠疾病、肠炎、坏死性肠炎、与热灼伤有关的肠道损伤、白三烯 B4 介导的疾病等);肠道炎症 / 过敏症(例如腹腔疾病、直肠炎、嗜酸性细胞胃肠炎、肥大细胞增生症、Crohn 氏病、溃疡性结肠炎等);在远离胃肠道的部位出现症状表现的与食物有关的过敏性疾病(例如偏头痛、鼻炎、湿疹等);自身免疫性疾病和炎症病症(例如原发性粘膜水肿、自身免疫性萎缩性胃炎、早熟绝经、男性不育、青少年糖尿病、寻常性天疱疮、类天疱疮、交感性眼炎、晶状体引起的眼色素层炎、突发性白细胞减少、慢性活动性肝炎、突发性肝硬变、盘状红斑狼疮、自身免疫性睾丸炎、关节炎(例如关节炎畸形等)、多发性软骨炎等);过敏性结膜炎。

[0150] 因此,本发明的药用组合物可用于治疗和预防肝疾病[例如,免疫原性疾病(例如慢性自身免疫性肝疾病,如自身免疫性肝疾病、原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎等)、部分肝切除、急性肝坏死(例如毒素、病毒性肝炎、休克、缺氧症等引起的坏死)、乙型肝炎、非甲非乙型肝炎、肝硬化、肝衰竭(例如重症肝炎、晚发性肝炎、“慢加急性”肝衰竭(慢性肝病基础上的急性肝衰竭等)等)等]。

[0151] 可以根据标准的药学实践,将 JAK3 抑制剂(例如化合物(I))的药物制剂单独使用或者与一种或多种另外的药剂联合使用,所述 JAK3 抑制剂的药物制剂与所述另外的药剂的给药途径可以相同或不同,并且给药时间可以相同或不同。所述的另外的药剂包括(但不限于)环孢菌素 A、他克莫司、西罗莫司、依维莫司、霉酚酸酯(例如 Cellcept®、Myfortic®等)、硫唑嘌呤、布喹那、来氟米特、鞘氨醇-1-磷酸受体激动剂(例如芬戈莫德、KRP-203 等)、LEA-29Y、抗 IL-2 受体的抗体(例如达利珠单抗等)、抗 CD3 抗体(例如 OKT3 等)、抗 T 细胞免疫球蛋白(例如 AtGam 等)、阿司匹林、CD28-B7 阻断分子(例如 Belatacept、Abatacept 等)、CD40-CD154 阻断分子(例如抗 CD40 抗体等)、蛋白激酶 C 抑制剂(例如 AEB-071 等)、扑热息痛、布洛芬、萘普生、吡罗昔康和抗炎甾体类(例如氢化泼尼松或地塞米松)。

[0152] 可使用载体、赋形剂和其它通常用于药物制剂的添加剂,来制备含有一种或两种或多种式(I)所示的化合物或其可药用盐作为活性成分的药物组合物。

[0153] 可采用片剂、丸剂、胶囊、颗粒剂、散剂、液体制剂等的口服给药的剂型,或者采用静脉注射或肌肉注射、栓剂、透皮剂、经鼻剂、吸入剂等的非经口给药的剂型,来进行治疗给药。应考虑要治疗的各个患者的症状、年龄、性别等以便适当地确定化合物的剂量。通常来说,在口服给药的情况下,成人患者每日服用的化合物剂量为 0.001mg/kg 至 100mg/kg 左右,并将该剂量一次服用或分为 2~4 次服用。在根据症状需要采用静脉给药的情况中,通常来说,成人患者按照每次 0.0001mg/kg 至 10mg/kg 的剂量范围,每日一次至多次给药。另外,在采用吸入剂给药的情况中,通常来说,成人患者按照每次 0.0001mg/kg 至 1mg/kg 的剂量范围,每日一次至多次给药。

[0154] 在本发明中,用于经口给药的固体组合物可以采用片剂、散剂、颗粒剂等剂型。在这种固体组合物中,将一种或一种以上的活性物质与至少一种惰性赋形剂(例如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、羟丙基纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸镁铝等)混合。按照常规方法,组合物中也可以含有惰性添加剂,如润滑剂(如硬脂酸镁)、崩解剂(如羧甲基淀粉钠)和溶解助剂。根据需要,片剂或丸剂也可以被糖衣或者胃溶性或肠溶性包衣剂所包覆。

[0155] 用于经口给药的液体组合物包括可药用的乳液剂、溶液制剂、混悬剂、糖浆剂、或酏剂等,并含有通常可使用惰性稀释剂(例如纯化水、乙醇)。除所述惰性稀释剂以外,该组合物中也可以含有诸如增溶剂、润湿剂、悬浮剂之类的助剂以及甜味剂、矫味剂、芳香剂、防腐剂。

[0156] 用于非经口给药的注射剂包括无菌的水性或非水性溶液制剂、混悬剂、乳剂。用于水性溶液的稀释剂可(例如)包括注射用蒸馏水和生理盐水。用于非水性溶液的稀释剂可(例如)包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(如橄榄油)、醇类(如乙醇)和聚山梨醇酯 80(药

典名)。这样的组合物中还可以含有诸如等渗剂、防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂、稳定剂、溶解助剂之类的添加剂。可以采用通过可截留细菌的过滤器进行过滤、添加杀菌剂或进行光辐射的方法来对所述组合物进行灭菌。此外,也可以将这些组合物制成无菌的固体组合物,在使用前再用无菌水或无菌的注射用溶剂来使其溶解或混悬而使用。

[0157] 诸如吸入剂和经鼻剂之类的经粘膜剂,可以以固体、液体、或半固体的状态使用,并且可以按照以往公知的方法来制备这些经粘膜剂。例如,可以根据需要而添加赋形剂(如乳糖和淀粉)、pH调节剂、防腐剂、表面活性剂、润滑剂、稳定剂和增稠剂等。给药时可以使用合适的吸入或吹送用装置。例如,可以使用计量给药吸入装置等公知的装置或喷雾器,将化合物单独地或作为配方后的混合物粉未来给药。此外,也可以将化合物与可药用的载体组合后,作为溶液或混悬液来给药。干燥粉末吸入器等可以用于单次给药或多次给药,并可以使用干燥粉末或含有粉末的胶囊。另外,也可以采用加压气溶胶喷雾等形式,通过使用适当的抛射剂(例如,氯氟烷烃、氢氟烷烃、或二氧化碳等适当的气体)来给药。

[0158] 外用药物可包括软膏、膏药、霜、凝胶剂、贴剂、喷雾剂、洗液、滴眼剂、眼膏等。这种外用药物含有常用的软膏基剂、洗液基剂、水性或非水性溶液、悬浮液、乳液等。软膏基剂或洗液基剂可包括(例如)聚乙二醇、聚羧乙烯、白凡士林、白蜂蜡、聚氧乙烯氢化蓖麻油、单硬脂酸甘油酯、十八烷醇、十六烷醇、聚桂醇和失水山梨醇倍半油酸酯。

[0159] 实施例

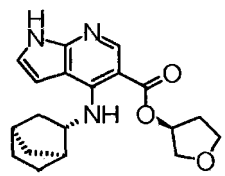
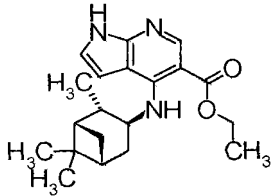
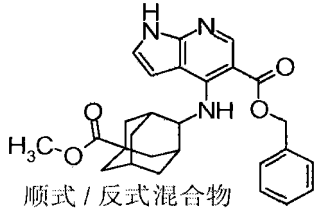
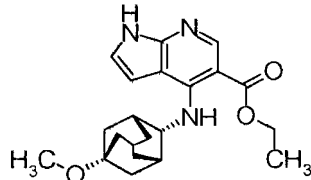
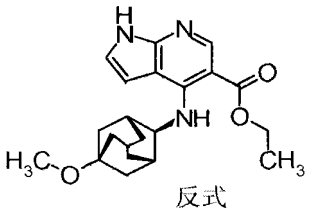
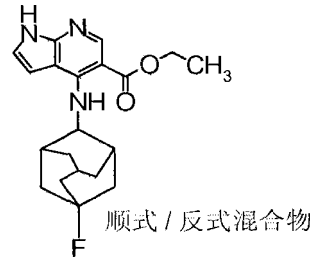
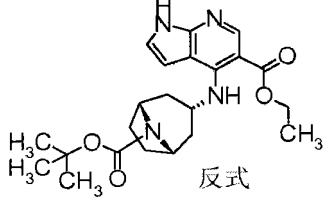
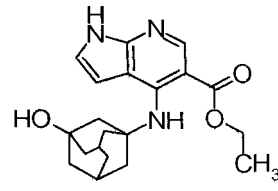
[0160] 虽然以下通过实施例对本发明进行具体说明,但是本发明并不局限于这些实施例。实施例中所用的原料化合物包括新化合物,并且以制备例的形式对由已知化合物制备所述原料化合物的方法进行说明。

[0161] 制备例 1

[0162] 使用相应的原料化合物,根据与实施例 1 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 1-1 至 1-25 中的化合物。

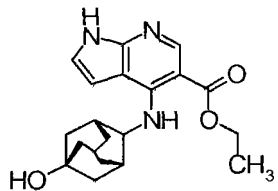
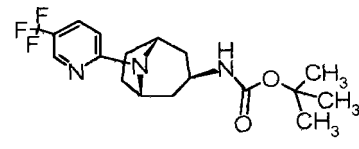
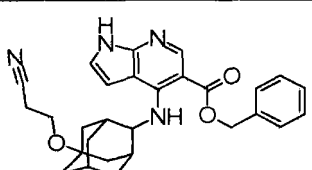
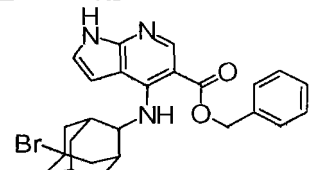
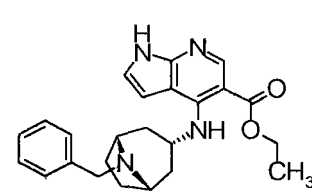
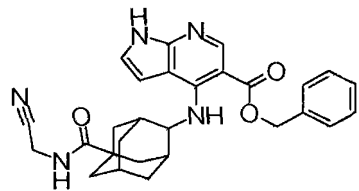
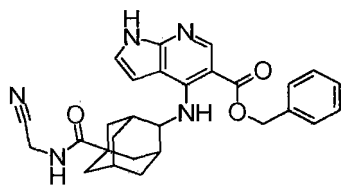
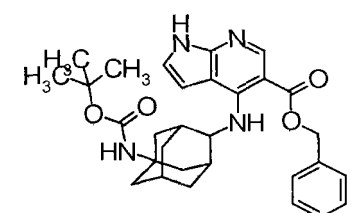
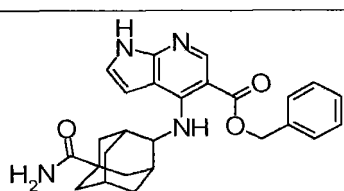
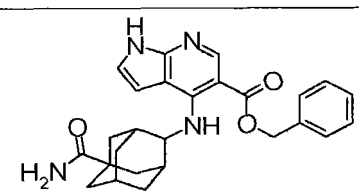
[0163] 表 2

[0164]

制备例	结构	制备例	结构
1-1		1-2	
1-3	 顺式 / 反式混合物	1-4	
1-5	 反式	1-6	 顺式 / 反式混合物
1-7	 反式	1-8	

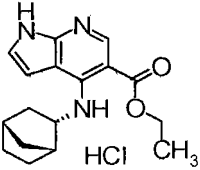
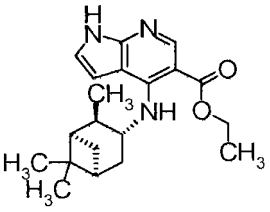
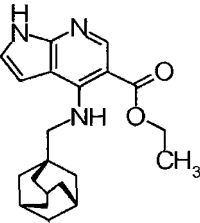
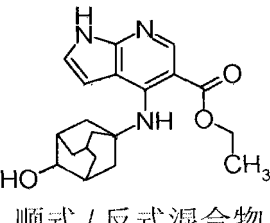
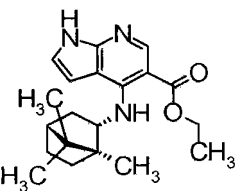
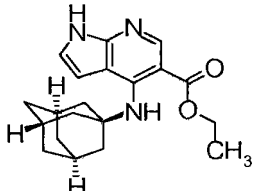
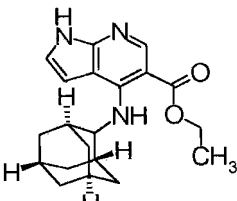
[0165] 表 2(续)

[0166]

制备例	结构	制备例	结构
1-9	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	1-10	
1-11	 <p>顺式或反式未知</p>	1-12	 <p>顺式或反式未知</p>
1-13		1-14	 <p>1-15 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
1-15	 <p>1-14 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	1-16	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
1-17	 <p>1-18 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	1-18	 <p>1-17 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>

[0167] 表 2(续)

[0168]

制备例	结构	制备例	结构
1-19		1-20	
1-21		1-22	 顺式 / 反式混合物
1-23		1-24	
1-25			

[0169] 表 3

[0170]

制备例	数据
1-1	MS :342 (M+H) +
1-2	MS :342 (M+H) +
1-3	MS :460 (M+H) +
1-4	MS :370 (M+H) +
1-5	MS :370 (M+H) +
1-6	MS :358 (M+H) +
1-7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.32(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.43(9H, s), 1.73-1.87 (2H, m), 1.90-2.08(4H, m), 2.18-2.33(2H, m), 4.08-4.18(2H, m), 4.28(2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.37-4.47(1H, m), 6.52-6.57(1H, m), 7.13-7.18(1H, m), 8.56(1H, s), 9.39(1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 11.67(1H, s). MS :415(M+H) +

[0171] 表 3(续)

[0172]

制备例	数据
1-8	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :0.32(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 0.48-3.13(14H, m), 4.26(2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.68(1H, s), 6.71-6.72(1H, m), 7.23-7.24(1H, m), 8.60(1H, s), 9.34(1H, s), 11.69(1H, s). MS :356(M+H) +

[0173]

1-9	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :0.32(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 0.40-0.47(2H, m), 1.9 5-2.17(11H, m), 0.80-0.83(1H, m), 4.26(2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.73(1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$), 6.76(1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}, 3.5\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J = 2.6\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 8.60(1H, s), 9.33 (1H, s), 11.68(1H, s). MS :356(M+H) +
1-10	MS :372(M+H) +
1-11	MS :471(M+H) +
1-12	MS :481(M+H) +
1-13	MS :405(M+H) +
1-14	MS :484(M+H) +
1-15	MS :484(M+H) +
1-16	MS :517(M+H) +
1-17	MS :445(M+H) +
1-18	MS :445(M+H) +
1-19	MS :300(M+H) +
1-20	MS :342(M+H) +
1-21	MS :354(M+H) +
1-22	MS :356(M+H) +
1-23	MS :342(M+H) +
1-24	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.35(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.68-1.77(6H, m), 2.1 0-2.18(9H, m), 4.26(2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 6.75(1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J = 3.4\text{Hz}$), 8.60(1H, s), 9.34(1H, s), 11.67(1H, s). MS :340(M+H) +
1-25	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.32(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.61-2.07(16H, m), 4. 29(2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.48(1H, d, $J = 3.5\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 9.36(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.67(1H, s). MS :340(M+H) +

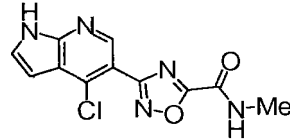
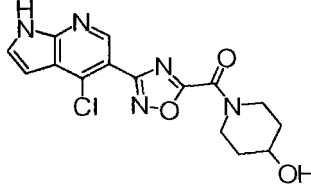
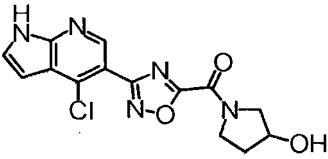
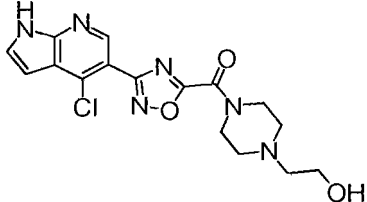
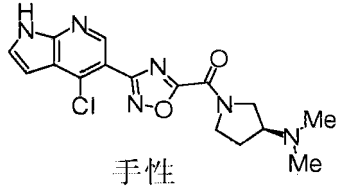
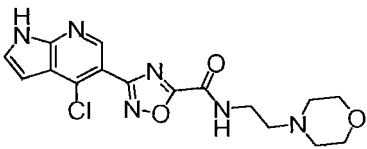
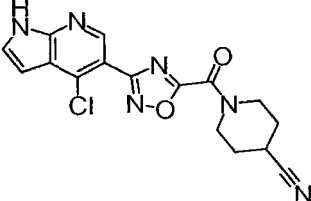
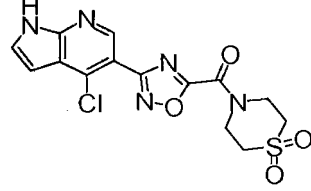
[0174] 制备例 2

[0175] 将 3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-羧酸乙酯 (60mg) 在 1-甲基-2-吡咯烷酮 (0.6ml) 和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.092ml) 中所形成的溶液加入到甘氨酸盐酸盐 (34mg) 中, 并将所得混合物在 70℃ 下搅拌 1 小时。在静置冷却后, 用制备型 HPLC (10mM 的 $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + \text{NH}_3$ (pH = 9.2) = 90 : 10 至 20 : 80) 直接纯化该反应溶液。将活性流份浓缩并干燥至干, 从而获得 3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-N-甲基-1,2,4-噁二唑-5-羧酸酯 (23mg) 的固体。

[0176] 使用相应的原料化合物, 根据与制备例 2 所述的方法相类似的方法, 制备下表中示出的制备例 2-1 至 2-26 中的化合物。

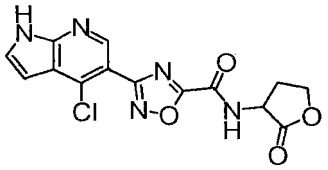
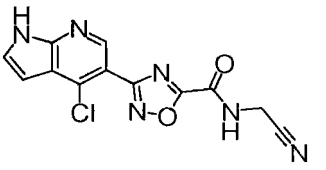
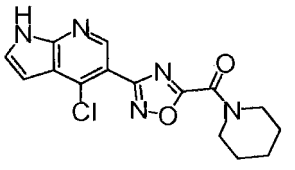
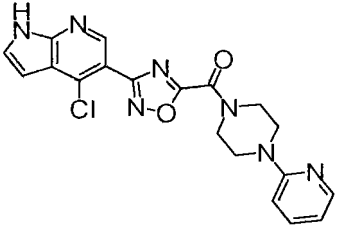
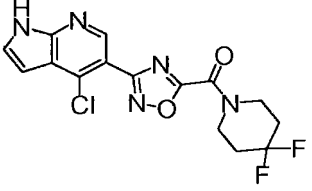
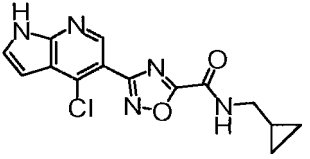
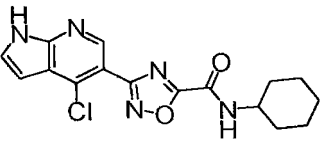
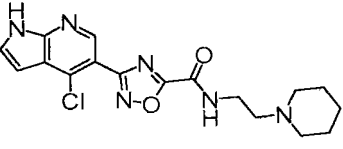
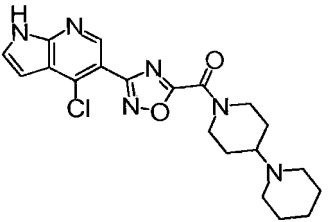
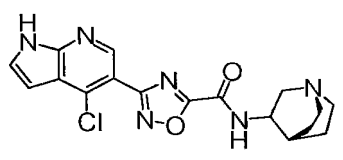
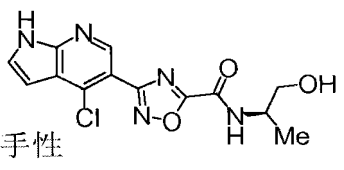
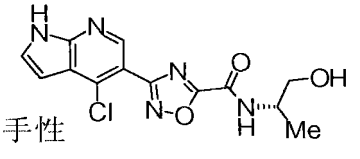
[0177] 表 4

[0178]

制备例	结构	制备例	结构
2		2-1	
2-2		2-3	
2-4	 手性	2-5	
2-6		2-7	

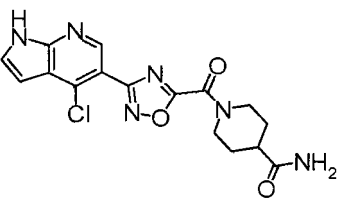
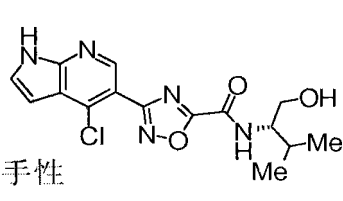
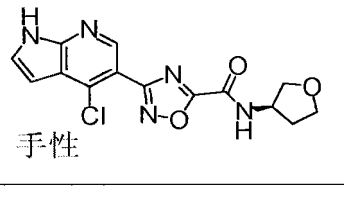
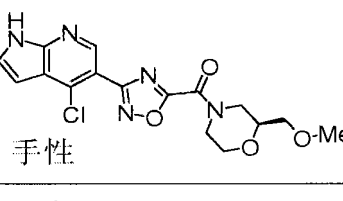
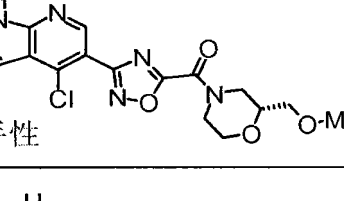
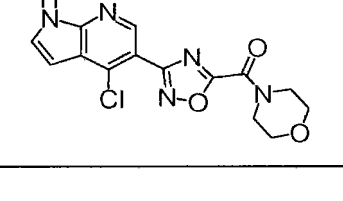
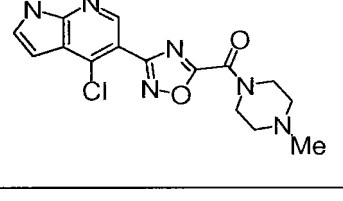
[0179] 表 4(续)

[0180]

制备例	结构	制备例	结构
2-8		2-9	
2-10		2-11	
2-12		2-13	
2-14		2-15	
2-16		2-17	
2-18		2-19	

[0181] 表 4(续)

[0182]

制备例	结构	制备例	结构
2-20		2-21	
2-22		2-23	
2-24		2-25	
2-26			

[0183] 表 5

[0184]

制备例	质谱数据	制备例	质谱数据
2	MS:278(M+H)+	2-1	MS:348(M+H)+
2-2	MS:334(M+H)+	2-3	MS:377(M+H)+
2-4	MS:361(M+H)+	2-5	MS:377(M+H)+
2-6	MS:357(M+H)+	2-7	MS:382(M+H)+
2-8	MS:348(M+H)+	2-9	MS:303(M+H)+
2-10	MS:332(M+H)+	2-11	MS:410(M+H)+
2-12	MS:368(M+H)+	2-13	MS:318(M+H)+
2-14	MS:346(M+H)+	2-15	MS:375(M+H)+
2-16	MS:415(M+H)+	2-17	MS:373(M+H)+
2-18	MS:322(M+H)+	2-19	MS:322(M+H)+
2-20	MS:375(M+H)+	2-21	MS:350(M+H)+
2-22	MS:334(M+H)+	2-23	MS:378(M+H)+
2-24	MS:378(M+H)+	2-25	MS:334(M+H)+
2-26	MS:347(M+H)+		

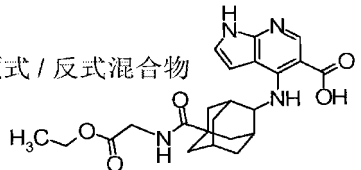
[0185] 制备例 3

[0186] 将 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸苄酯 (55mg)、[(4-氨基-1-金刚烷基)羰基]氨基}乙酸乙酯 (54mg) 和三乙胺 (80 μl) 溶解于 N-甲基-2-吡咯烷酮 (0.55ml)

中,并使用微波反应系统在 180°C 下搅拌 1 小时。向所得反应液中加入乙酸乙酯和水,用乙酸乙酯来萃取该混合物。用饱和盐水洗涤有机层,用硫酸镁干燥,并减压蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法(正己烷:乙酸乙酯)纯化,将所得到的化合物溶解于二噁烷(1.1ml)和甲醇(1.1ml)中,加入 10% 的钨-碳(50% 润湿),并在环境温度和 1 个大气压的条件下进行催化还原反应 4 小时。加入甲醇、二噁烷和 1M 的盐酸,将沉淀的固体溶解并过滤,以除去催化剂。将滤液在减压条件下浓缩,从而获得 4-[(5-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)氨基甲酰基]金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸(18mg)。

[0187] 表 6

[0188]

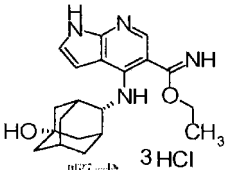
制备例	结构	数据
3	<p>顺式 / 反式混合物</p> 	MS:441(M+H)+

[0189] 制备例 4

[0190] 在 4°C 下,向乙醇(3ml)中小心地加入乙酰氯。将反应液在 4°C 下搅拌 30 分钟。将 4-[(2r,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(50mg)在氯仿(0.5ml)中形成的溶液以及 2M 的盐酸/乙醇溶液(0.5ml)逐滴加入到该反应液中。在环境温度下搅拌该反应溶液 18 小时。在减压下将该反应溶液浓缩,从而获得 4-[(2r,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧亚氨酸乙酯三盐酸盐(75mg)。

[0191] 表 7

[0192]

制备例	结构	数据
4		MS:355(M-3HCl+H)+

[0193] 制备例 5

[0194] 使用相应的原料化合物,根据与实施例 3 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 5-1 至 5-32 中的化合物。

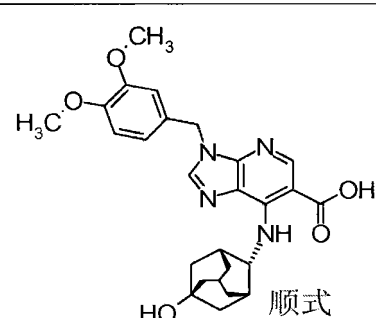

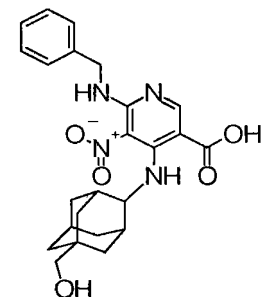
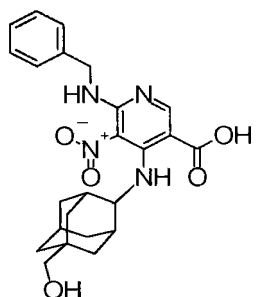
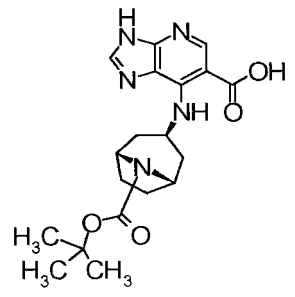

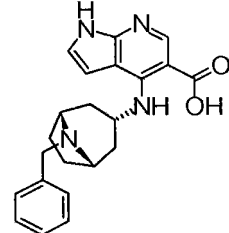
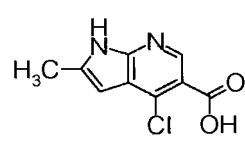
[0195] 表 8

[0196]

制备例	结构	制备例	结构
5-1		5-2	
5-3		5-4	
5-5		5-6	
5-7		5-8	
5-9		5-10	

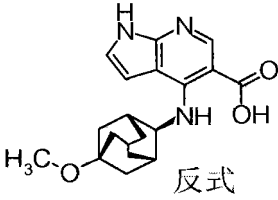
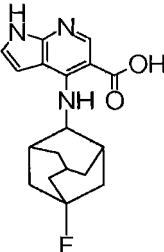
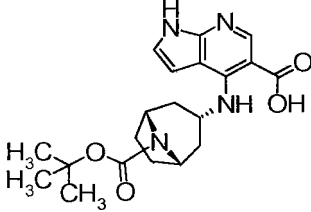
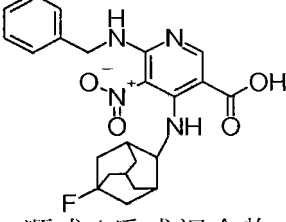


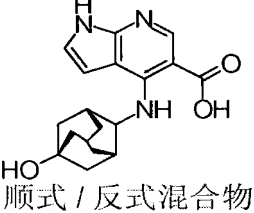
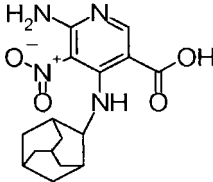
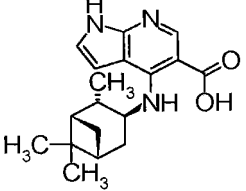
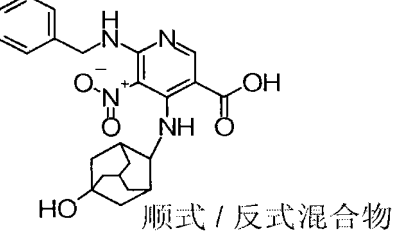
[0197] 表 8(续)

[0198]

制备例	结构	制备例	结构
5-9	 <p>顺式</p>	5-10	 <p>反式</p>
5-11	 <p>5-12 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	5-12	 <p>5-11 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
5-13		5-14	 <p>顺式或反式未知</p>
5-15		5-16	

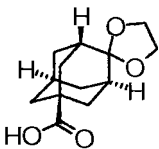
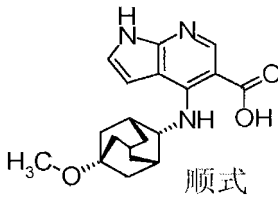
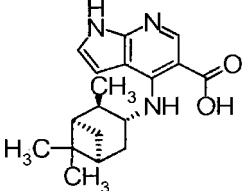
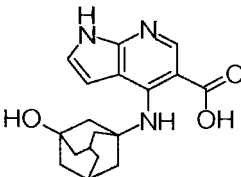
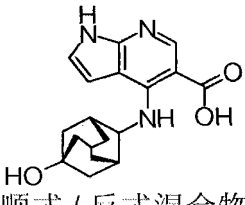
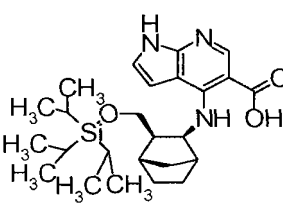
[0199] 表 8(续)

[0200]

制备例	结构	制备例	结构
5-17	 <p>反式</p>	5-18	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
5-19	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	5-20	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
5-21	 <p>顺式</p>	5-22	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
5-23	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	5-24	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
5-25	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	5-26	 <p>顺式 / 反式混合物</p>

[0201] 表 8(续)

[0202]

制备例	结构	制备例	结构
5-27		5-28	
5-29		5-30	
5-31		5-32	

[0203] 表 9

[0204]

制备例	数据
5-1	MS :272 (M+H) +
5-2	MS :272 (M+H) +
5-3	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.60-2.06(14H, m), 4.24(1H, d, J = 7.9Hz), 6.46 (1H, dd, J = 1.3Hz, 3.3Hz), 7.16(1H, dd, J = 2.4Hz, 3.2Hz), 8.52(1H, s), 9.61(1H, s), 11.59(1H, s), 12.33(1H, br) MS :312 (M+H) +
5-4	MS :314 (M+H) +
5-5	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.67-1.75(6H, m), 2.09-2.16(9H, m), 6.71(1H, s), 7.16(1H, s), 8.56(1H, s), 9.76(1H, br), 11.49(1H, s). MS :312 (M+H) +
5-6	MS :326 (M+H) +
5-7	MS :410 (M+Na) +
5-8	MS :329 (M+H) +
5-9	MS :479 (M+H) +
5-10	
5-11	MS :475 (M+Na) +
5-12	
5-13	MS :409 (M+Na) +
5-14	MS :446 (M-H) -

[0205] 表 9 (续)

[0206]

制备例	数据
5-15	MS :377 (M+H) ⁺
5-16	MS :209 (M-H) ⁻
5-17	MS :342 (M+H) ⁺

[0207]

5-18	MS :330 (M+H) ⁺
5-19	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) δ :1.43 (9H, s), 1.70-1.88 (2H, m), 1.88-2.09 (4H, m), 2.14-2.33 (2H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 4.34-4.46 (1H, m), 6.48-6.58 (1H, m), 7.09-7.17 (1H, m), 8.52 (1H, s), 9.67 (1H, d, J = 6.2Hz), 11.62 (1H, s), 12.45 (1H, br). MS :387 (M+H) ⁺
5-20	MS :463 (M+Na) ⁺
5-21	MS :437 (M-H) ⁻
5-22	MS :371 (M+Na) ⁺
5-23	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) δ :1.40-1.46 (2H, m), 1.96-2.15 (11H, m), 2.44-2.55 (1H, m), 3.82 (1H, s), 4.71 (1H, s), 6.72-6.75 (1H, m), 7.19 (1H, t, J = 2.9Hz), 8.56 (1H, s), 9.71 (1H, br), 11.57 (1H, s). MS :328 (M+H) ⁺
5-24	MS :355 (M+Na) ⁺
5-25	MS :314 (M+H) ⁺
5-26	MS :437 (M-H) ⁻
5-27	MS :261 (M+H) ⁺
5-28	MS :342 (M+H) ⁺
5-29	MS :314 (M+H) ⁺
5-30	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) δ :1.48-1.68 (6H, m), 1.98 (6H, s), 2.26 (2H, s), 4.66 (1H, s), 6.68 (1H, dd, J = 5.3Hz, 11.4Hz), 7.2 (1H, dd, J = 2.5Hz, 3.0Hz), 8.57 (1H, s), 9.70 (1H, br), 11.58 (1H, s). MS :328 (M+H) ⁺
5-31	MS :328 (M+H) ⁺
5-32	MS :458 (M+H) ⁺

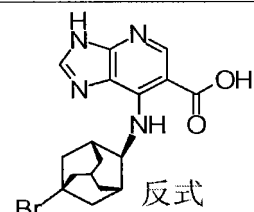
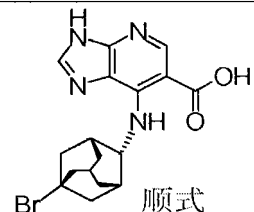
[0208] 制备例 6

[0209] 向 7-[(反式-5-羟基金刚烷-2-基)氨基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸乙酯 (50mg) 中加入 47% 的液态氢溴酸 (0.75ml), 并使用微波反应系统将该混合物在 120°C 下搅拌 1 小时。该反应溶液冷却后, 用碳酸钾溶液调节 pH 值至 5, 并通过过滤收集所得到的固体, 用水洗涤, 从而获得 7-[(反式-5-溴金刚烷-2-基)氨基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸 (44mg)。

[0210] 使用相应的原料化合物, 根据与制备例 6 所述的方法相类似的方法, 制备下表中示出的制备例 6-1 中的化合物。

[0211] 表 10

[0212]

制备例	结构	数据	制备例	结构	数据
6		MS: 391, 393 (M+H) ⁺	6-1		MS: 391, 393 (M+H) ⁺

[0213] 制备例 7

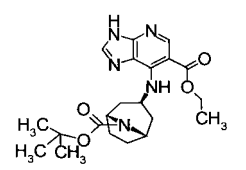
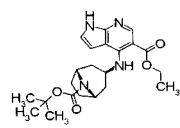
[0214] 将由 7-[(3-外向)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基氨基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸乙酯 (400mg)、二碳酸二叔丁酯 (203mg)、三乙胺 (130 μ l)、二噁烷 (4ml) 和水 (4ml) 构成的混合物在环境温度下搅拌 1 小时。用乙酸乙酯 (5ml) 和水 (20ml) 稀释该混合

物。通过过滤收集所得的沉淀物 (7-[(3-外向)-8-(叔丁氧基羰基)-8-氮杂双环 [3.2.1] 辛-3-基]氨基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸乙酯 (200mg)。用乙酸乙酯 (50ml) 稀释该滤液,并用乙酸乙酯进行萃取。用盐水洗涤该有机萃取物,用硫酸钠干燥,并且浓缩。通过用乙酸乙酯/正己烷进行重结晶,得到 7-[(3-外向)-8-(叔丁氧基羰基)-8-氮杂双环 [3.2.1] 辛-3-基]氨基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸乙酯 (100mg) 的白色固体。

[0215] 使用相应的原料化合物,根据与实施例 64 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 7-1 中的化合物。

[0216] 表 11

[0217]

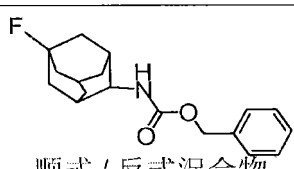
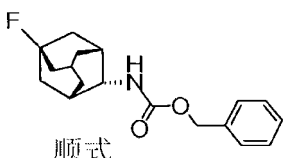
制备例	结构	数据	制备例	结构	数据
7		MS: 416 (M+H) ⁺	7-1		MS: 415 (M+H) ⁺

[0218] 制备例 8

[0219] 使用相应的原料化合物,根据与实施例 44 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 8-1 至 8-3 中的化合物。

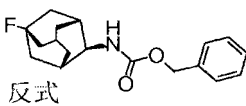
[0220] 表 12

[0221]

制备例	结构	数据	制备例	结构	数据
8-1	 顺式/反式混合物	MS: 326 (M+Na) ⁺	8-2	 顺式	MS: 326 (M+Na) ⁺

[0222] 表 12(续)

[0223]

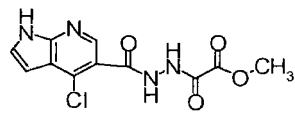
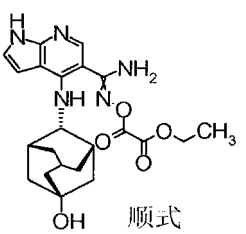
制备例	结构	数据
8-3	 反式	MS:326(M+Na)+

[0224] 制备例 9

[0225] 使用相应的原料化合物,根据与实施例 10 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 9-1 至 9-2 中的化合物。

[0226] 表 13

[0227]

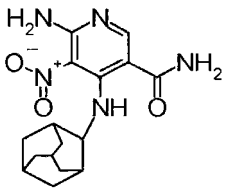
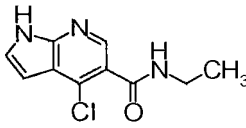
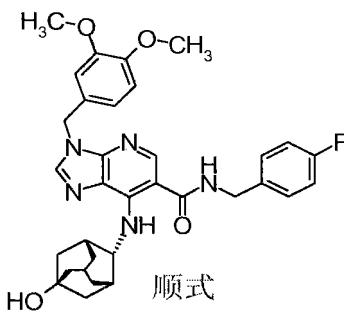
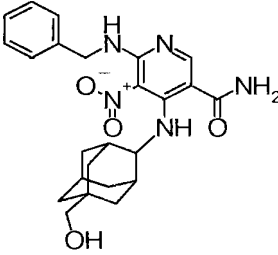
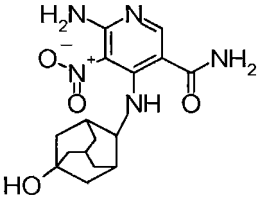
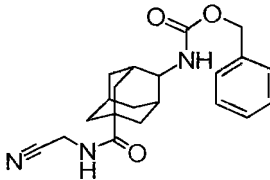
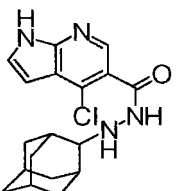
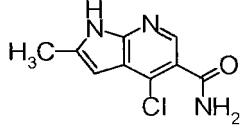
制备例	结构	数据
9-1		MS:319(M+Na)+
9-2	 顺式	MS:424(M-H ₂ O+H)+

[0228] 制备例 10

[0229] 使用相应的原料化合物,根据与实施例 4 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 10-1 至 10-18 中的化合物。

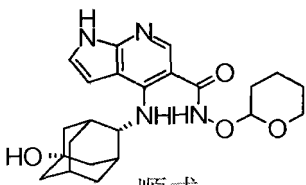
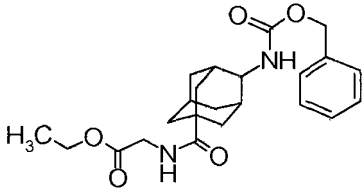


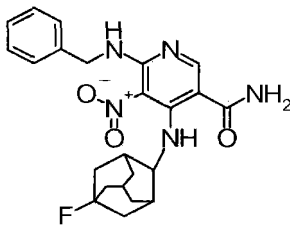
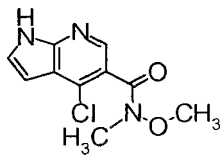
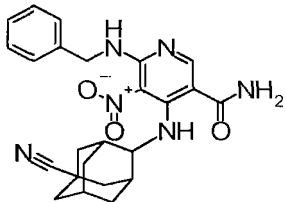
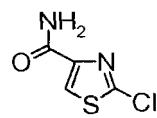
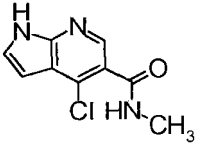
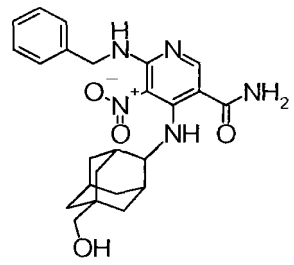
[0230] 表 14

[0231]

制备例	结构	制备例	结构
10-1		10-2	
10-3	 顺式	10-4	 10-18 的非对映异构体 顺式或反式未知
10-5	 顺式 / 反式混合物	10-6	 顺式或反式未知
10-7		10-8	

[0232] 表 14(续)

[0233]

制备例	结构	制备例	结构
10-9	 <p>顺式</p>	10-10	 <p>顺式或反式未知</p>
10-11		10-12	 <p>顺式</p>
10-13	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	10-14	
10-15	 <p>顺式或反式未知</p>	10-16	
10-17		10-18	 <p>10-4 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>

[0234] 表 15

[0235]

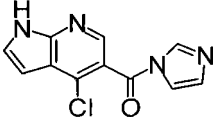
制备例	数据
10-1	MS :332 (M+H) +
10-2	MS :246 (M+Na) +
10-3	MS :586 (M+H) +
10-4	MS :452 (M+H) +
10-5	MS :370 (M+Na) +
10-6	MS :368 (M+H) +
10-7	¹ H-NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.39-1.45 (2H, m), 1.65-1.86 (8H, m), 1.94- 1.97 (2H, m), 2.15-2.20 (2H, m), 3.08-3.11 (1H, m), 5.05-5.08 (1H, m), 6.55-6.57 (1H, m), 7.66-7.68 (1H, m), 8.19 (1H, s), 9.85 (1H, d, J = 6.8Hz), 12.20 (1H, brs). MS :367 (M+Na) +
10-8	MS :232 (M+Na) +
10-9	MS :427 (M+H) +
10-10	MS :415 (M+H) +
10-11	MS :233 (M+Na) +
10-12	MS :474 (M+Na) +
10-13	MS :462 (M+Na) +
10-14	MS :262 (M+Na) +
10-15	MS :447 (M+H) +
10-16	
10-17	MS :232 (M+Na) +
10-18	MS :452 (M+H) +

[0236] 制备例 11

[0237] 在环境温度下,向 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸(350mg)在 N,N-二甲基甲酰胺(4ml)中所形成的溶液中顺次加入 N,N-羰基二咪唑(289mg)和甘氨酸甲酯盐酸盐(447mg)。将所得混合物在环境温度下搅拌 2 小时。向反应溶液中加入水。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,并进行干燥,从而获得 4-氯-5-(1H-咪唑-1-基羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(325mg)的白色固体。

[0238] 表 16

[0239]

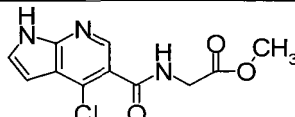
制备例	结构	数据
11		MS: 247(M+H)+,245(M-H)-

[0240] 制备例 12

[0241] 在环境温度下,向 4-氯-5-(1H-咪唑-1-基羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(300mg)在 N,N-二甲基甲酰胺(3ml)中所形成的溶液中,加入 N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(0.64ml)和甘氨酸甲酯盐酸盐(305mg)。将所得混合物快速升温至 60°C,并在 60°C 下搅拌 2 小时。在向反应溶液中加入水后,将该混合物搅拌 1 小时。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,并进行干燥,从而获得 N-[(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)羰基]甘氨酸甲酯(267mg)的白色固体。

[0242] 表 17

[0243]

制备例	结构	数据
12		MS: 290(M+Na)+

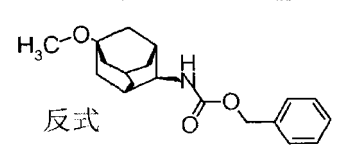
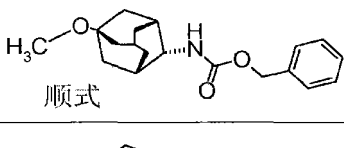
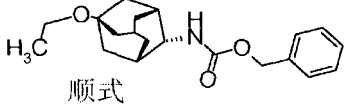
[0244] 制备例 13

[0245] 向 REL-[(1R,2S,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基甲酸苄酯(1.3g)在二氯乙烷(13ml)中所形成的溶液中,加入三甲基氧鎢四氟硼酸盐(1.28g)、2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶(2.21g)。将反应溶液回流 3 小时。将反应溶液在减压条件下浓缩,加入乙酸乙酯,并过滤出不溶物。向滤液中加入水,并用乙酸乙酯萃取该混合物。用饱和盐水洗涤有机层,用无水硫酸镁干燥,并过滤。在减压条件下浓缩滤液。残余物用硅胶柱色谱法(正己烷:乙酸乙酯=19:1至7:3)纯化,从而获得 REL-[(1R,2S,3S,5S)-5-甲氧基金刚烷-2-基]氨基甲酸苄酯(540mg)的无色油状物。

[0246] 使用相应的原料化合物,根据与制备例 13 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 13-1 至 13-2 中的化合物。

[0247] 表 18

[0248]

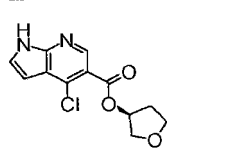
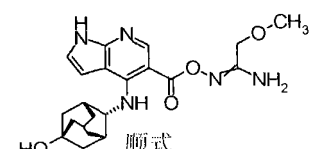
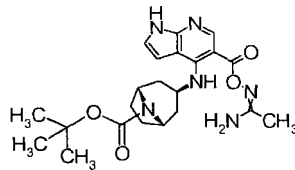
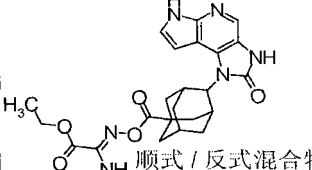
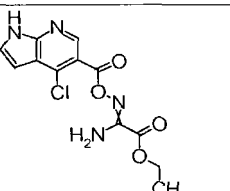
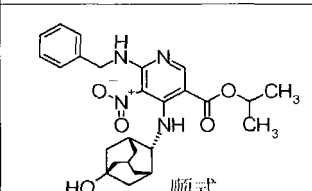
制备例	结构	数据
13	 反式	MS:338(M+Na)+
13-1	 顺式	MS:338(M+Na)+
13-2	 顺式	MS:352(M+Na)+

[0249] 制备例 14

[0250] 使用相应的原料化合物,根据与实施例 12 至实施例 14 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 14-1 至 14-6 中的化合物。

[0251] 表 19

[0252]

制备例	结构	制备例	结构
14-1		14-2	 顺式
14-3		14-4	 顺式 / 反式混合物
14-5		14-6	 顺式

[0253] 表 20

[0254]

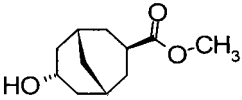
制备例	数据
14-1	MS :267 (M+H)+
14-2	MS :414 (M+H)+
14-3	MS :443 (M+H)+
14-4	MS :467 (M+H)+
14-5	MS :333 (M+Na)+
14-6	MS :481 (M+H)+

[0255] 制备例 15

[0256] 向 (3- 外向, 7- 内向) -7- 羟基双环 [3. 3. 1] 壬 -3- 羧酸 (700mg) 在甲醇 (14ml) 中所形成的溶液中, 逐滴加入浓硫酸 (2ml), 并将该反应溶液回流 1 小时。向该反应溶液中加入水, 并用乙酸乙酯萃取该混合物。分别用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 并过滤。将滤液在减压条件下浓缩, 从而获得 (3- 外向, 7- 内向) -7- 羟基双环 [3. 3. 1] 壬 -3- 羧酸甲酯 (730mg)。

[0257] 表 21

[0258]

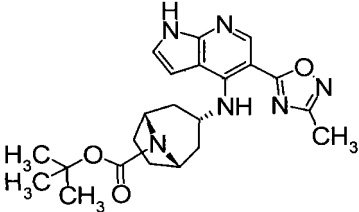
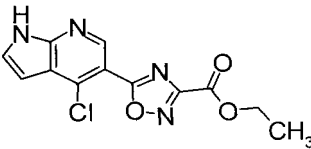
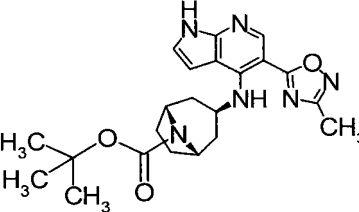
制备例	结构	数据
15		MS:221(M+Na)+

[0259] 制备例 16

[0260] 使用相应的原料化合物, 根据与实施例 28 所述的方法相类似的方法, 制备下表中示出的制备例 16-1 至 16-3 中的化合物。

[0261] 表 22

[0262]

制备例	结构	制备例	结构
16-1		16-2	
16-3			

[0263] 表 23

[0264]

制备例	数据
16-1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.44 (9H, s), 1.77-2.39 (8H, m), 2.42 (3H, s), 4.09-4.20 (2H, m), 4.48-4.57 (1H, m), 6.61-6.66 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 8.57 (1H, s), 9.16 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 11.81 (1H, s). MS : 425 (M+H) +
16-2	MS : 315 (M+Na) +
16-3	MS : 425 (M+H) +

[0265] 制备例 17

[0266] 使用相应的原料化合物,根据与实施例 29 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 17 中的化合物。

[0267] 表 24

[0268]

制备例	结构	数据
17		MS:301(M+Na)+

[0269] 制备例 18

[0270] 使用相应的原料化合物,根据与实施例 30 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 18-1 至制备例 18-5 中的化合物。

[0271] 表 25

[0272]

制备例	结构	制备例	结构
18-1		18-2	
18-3		18-4	
18-5			

[0273] 表 26

[0274]

制备例	数据
18-1	MS :315 (M+Na)+
18-2	MS :287 (M+Na)+
18-3	MS :424 (M+H)+
18-4	MS :291 (M+Na)+
18-5	MS :468 (M+H)+

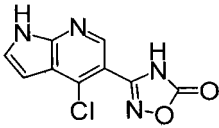
[0275] 制备例 19

[0276] 在 4℃下,向 4-氯-N'-羟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧基脒(4-chloro-N'-hydroxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxyimidamide)(100mg)在N,N-二甲基甲酰胺(1ml)所形成的溶液中,加入吡啶(58 μl)和氯甲酸2-乙基己酯(92 μl)。将该

反应溶液在环境温度下搅拌 2 小时。向该反应溶液中加入水。通过过滤收集沉淀物,并将该沉淀物溶于二甲苯 (2ml) 中。将该反应溶液在 160°C 下搅拌 3 小时。向该反应溶液中加入水,并通过过滤收集沉淀物,从而获得 3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 (63mg) 的白色固体。

[0277] 表 27

[0278]

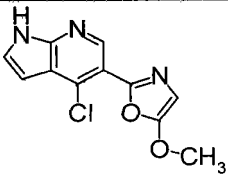
制备例	结构	数据
19		MS:235(M-H)-

[0279] 制备例 20

[0280] 在环境温度下,向 N-[(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)羰基]甘氨酸甲酯 (167mg) 在氯仿 (5ml) 中所形成的溶液中,加入五氧化二磷 (886mg),并将该混合物回流 18 小时。将反应溶液冷却,并加入到饱和的碳酸氢钠水溶液中。用乙酸乙酯萃取该反应溶液。用水洗涤有机层。用硫酸镁干燥该有机层,并过滤。在减压条件下将滤液浓缩。用薄层硅胶柱色谱法 (氯仿:甲醇 = 15 : 1) 纯化所得的残余物,从而获得甲基 4-氯-5-(5-甲氧基-1,3-噁唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (45mg) 的微黄白色固体。

[0281] 表 28

[0282]

制备例	结构	数据
20		MS:250(M+H)+

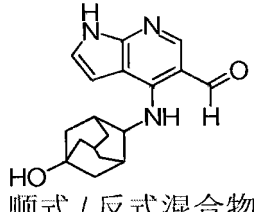

[0283] 制备例 21

[0284] 在 -78°C 下,向 4-[5-羟基金刚烷-2-基]氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈 (150mg) 在四氢呋喃 (3ml) 中所形成的溶液中,加入 1.01M 的二异丁基氢化铝 / 甲苯溶液 (1.93ml)。将反应溶液在环境温度下搅拌 18 小时。在用冰冷却的条件下,向反应溶液中加入 1M 盐酸,并将该混合物搅拌 30 分钟。用氯仿萃取该混合物,并用水洗涤。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。将滤液在减压条件下浓缩,从而获得 4-[5-羟基金刚烷-2-基]氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛 (100mg) 的浅黄色无定形物质。

[0285] 使用相应的原料化合物,根据与制备例 21 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 21-1 中的化合物。

[0286] 表 29

[0287]

制备例	结构	数据	制备例	结构	数据
21	 顺式 / 反式混合物	MS: 312 (M+H) ⁺	21-1	 顺式	MS: 312 (M+H) ⁺


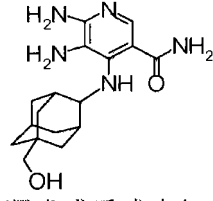

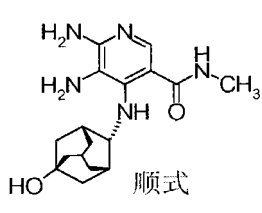
[0288] 制备例 22

[0289] 在环境温度下,向由 6-(苄基氨基)-1-(5-羟基金刚烷-2-基)-7-硝基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (68mg) 和甲醇 (1ml) 构成的混合物中,加入甲酸铵 (197mg) 和 10% 的钨-炭 (50%润湿) (33mg)。将该混合物回流 5 小时。待混合物冷却后,通过过滤除去催化剂。将母液浓缩,从而获得 6,7-二氨基-1-(5-羟基金刚烷-2-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (54mg)。

[0290] 使用相应的原料化合物,根据与制备例 22 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 22-1 至制备例 22-3 中的化合物。

[0291] 表 30

[0292]

制备例	结构	制备例	结构
22	 顺式或反式未知	22-1	 顺式或反式未知
22-2	 顺式 / 反式混合物	22-3	 顺式

[0293] 表 31

[0294]

制备例	数据
22	MS :316 (M+H) ⁺
22-1	MS :332 (M+H) ⁺
22-2	MS :320 (M+H) ⁺
22-3	MS :332 (M+H) ⁺

[0295] 制备例 23

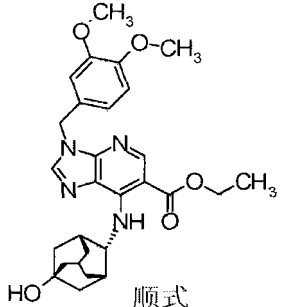
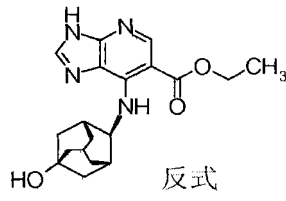
[0296] 向 6-[(3,4-二甲氧基苄基)氨基]-4-[(顺式-5-羟基金刚烷-2-基)氨基]-5-硝基烟酸乙酯 (2.73g) 在乙醇 (40ml) 的悬浮液中,加入 10% 的钨-炭 (50%润湿) (550mg)。在氢气气氛下,于 80°C 进行催化还原反应 5 小时。待反应溶液冷却至环境温度后,将催化剂过滤掉,并用二噁烷洗涤,在减压条件下将溶剂蒸发。向残余物中加入原甲酸三乙

酯 (17ml) 和浓盐酸 (864 μ l), 并在环境温度下搅拌该混合物过夜。用饱和的碳酸氢钠水溶液将该反应溶液中和, 并用乙酸乙酯和四氢呋喃进行萃取。用饱和盐水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 并进行过滤。在减压条件下将滤液蒸发。残余物用硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇) 纯化, 从而获得 3-(3,4-二甲氧基苄基)-7-[(顺式-5-羟基金刚烷-2-基)氨基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸乙酯 (2.17g)。

[0297] 使用相应的原料化合物, 根据与制备例 23 所述的方法相类似的方法, 制备下表中示出的制备例 23-1 中的化合物。

[0298] 表 32

[0299]

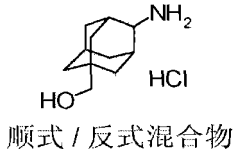
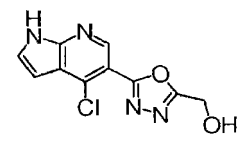
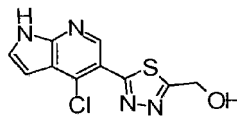
制备例	结构	数据	制备例	结构	数据
23		MS: 507 (M+H) ⁺	23-1		MS: 357 (M+H) ⁺

[0300] 制备例 24

[0301] 使用相应的原料化合物, 根据与实施例 35 所述的方法相类似的方法, 制备下表中示出的制备例 24-1 至制备例 24-3 中的化合物。

[0302] 表 33

[0303]

制备例	结构	数据	制备例	结构	数据
24-1		MS: 182 (M+H) ⁺	24-2		MS: 299 (M+Na) ⁺
24-3		MS: 273 (M+Na) ⁺			

[0304] 制备例 25

[0305] 向 N-叔丁氧羰基-去甲托品酮 (N-Boc-nortropinone) (1.38g)、苄胺 (0.803ml) 和乙酸 (0.35ml) 在二氯甲烷 (10ml) 和 1,2-二氯乙烷 (32ml) 所形成的溶液中, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.95g)。将该混合物在环境温度下搅拌 2 小时。向反应混合物中加入苄胺 (0.201ml) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (649mg), 并将该混合物在 50°C 下搅拌 3.5 小时。此外, 向反应混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (649mg), 并且在 50°C 下搅拌 3 小时。在减压条件下将反应溶剂蒸发。向残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液和 1M 氢氧化钠水溶液, 以将残余物碱化。用乙酸乙酯萃取该残余物。分别用饱和碳酸氢钠水溶液、水以及饱和盐水

洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,并进行过滤。在减压条件下将滤液蒸发。残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇)纯化,从而获得 3-(苄基氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-氨基甲酸叔丁酯(1.78g)的白色固体。

[0306] 使用相应的原料化合物,根据与制备例 25 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 25-1 至制备例 25-8 中的化合物。

[0307] 表 34

[0308]

制备例	结构	制备例	结构
25		25-1	
			25-8 的非对映异构体 顺式或反式未知
25-2		25-3	
	顺式 / 反式混合物		顺式 / 反式混合物

[0309] 表 34(续)

[0310]

制备例	结构	制备例	结构
25-4		25-5	
	顺式 / 反式混合物		顺式或反式未知
25-6		25-7	
25-8			
	25-1 的非对映异构体 顺式或反式未知		

[0311] 表 35

[0312]

制备例	数据
25	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.35-1.66 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.86-2.22 (6H, m), 3.00 (1H, dd, $J = 6.0, 6.0\text{Hz}$), 3.78 (2H, s), 4.04-4.28 (2H, m), 7.20-7.38 (5 H, m)
25-1	MS :423, 425 (M+H) +
25-2	MS :383 (M+Na) +
25-3	MS :357 (M+H) +
25-4	MS :311 (M+H) +
25-5	MS :320, 322 (M+H) +
25-6	MS :327 (M+Na) +
25-7	MS :258 (M+H) +
25-8	MS :423, 425 (M+H) +

[0313] 制备例 26

[0314] 使用相应的原料化合物, 根据与实施例 50 所述的方法相类似的方法, 制备下表中示出的制备例 26-1 至制备例 26-2 中的化合物。

[0315] 表 36

[0316]

制备例	结构	数据	制备例	结构	数据
26-1		MS: 301 (M+Na)+	26-2		MS: 317 (M+Na)+

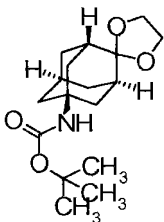
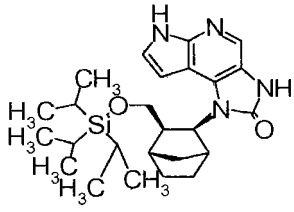
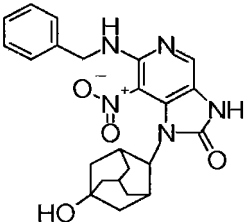
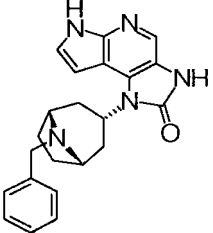
[0317] 制备例 27

[0318] 向 REL-(1' R, 3' S, 5' S, 7' S)-5' H-螺 [1,3-二氧戊环-2,2'-三环 [3.3.1.1~3,7~] 癸烷]-5'-羧酸 (100mg) 在甲苯 (1ml) 中所形成的溶液中, 加入叠氮化磷酸二苯酯 (99 μ l) 和三乙胺 (64 μ l)。在 110°C 下将该混合物搅拌 2 小时。待该反应溶液冷却至环境温度后, 加入水, 并用乙酸乙酯进行萃取。用盐水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 并进行过滤。在减压条件下蒸发滤液。将残余物溶解于 N, N-二甲基乙酰胺 (1ml) 中, 并向其中加入叔丁醇钾 (49mg)。将该混合物在环境温度下搅拌过夜。向反应溶液中加入水, 并用乙酸乙酯萃取该混合物。用饱和盐水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 并进行过滤。在减压条件下蒸发滤液。残余物用硅胶柱色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯) 纯化, 从而获得 REL-(1' R, 3' S, 5' S, 7' S)-5' H-螺 [1,3-二氧戊环-2,2'-三环 [3.3.1.1~3,7~] 癸烷]-5'-基氨基甲酸叔丁酯 (40mg)。

[0319] 使用相应的原料化合物, 根据与制备例 27 所述的方法相类似的方法, 制备下表中示出的制备例 27-1 至制备例 27-3 中的化合物。

[0320] 表 37

[0321]

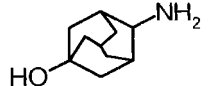
制备例	结构	数据	制备例	结构	数据
27		MS: 332 (M+Na)+	27-1		MS: 455 (M+H)+
27-2	 顺式或反式未知	MS: 436 (M+H)+	27-3		MS: 374 (M+H)+

[0322] 制备例 28

[0323] 在用冰冷却的条件下,向浓硫酸(175ml)中逐滴加入70%的硝酸(20ml),并在10℃或更低的温度下缓慢加入2-金刚烷胺盐酸盐(25g)。将该混合物升温至环境温度,并搅拌2小时。将反应溶液倒入冰水中,用6M的氢氧化钠水溶液中和该混合物,并用二氯甲烷萃取四次。合并有机层,用无水硫酸镁干燥,并在减压条件下浓缩,从而获得4-氨基金刚烷-1-醇(17.7g)。

[0324] 表 38

[0325]

制备例	结构	数据
28	 顺式 / 反式混合物	MS:168(M+H)+

[0326] 制备例 29

[0327] 将由4-[[3-外向(羟甲基)双环[2.2.1]庚基-2-外向]氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸乙酯(54mg)、三异丙基氯硅烷(52μl)、咪唑(17mg)和N,N-二甲基甲酰胺(0.3ml)构成的混合物在环境温度下搅拌2小时。用乙酸乙酯(20ml)将该反应溶液稀释,并将其倒入饱和碳酸氢钠水溶液(15ml)中。用乙酸乙酯(15ml)萃取该混合物2次,并用盐水(20ml)洗涤萃取物,用无水硫酸钠进行干燥,并过滤。将滤液浓缩。残余物用硅胶柱色谱法(正己烷:乙酸乙酯)纯化,从而获得4-[[3-外向(三异丙基硅烷基)氧基]甲基]双环[2.2.1]庚基-2-外向]氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸乙酯(76mg)的浅棕色固体。

[0328] 表 39

[0329]

制备例	结构	数据
29		MS:486(M+H)+

[0330] 制备例 30

[0331] 在用冰水浴冷却的同时,在氮气气氛下向 4-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (0.85g) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (8.5ml) 中所形成的溶液中,加入 60% 的悬浮于油中的 NaH(245mg)。在环境温度下将反应溶液搅拌 1 小时,并在冰水浴中再次冷却。向反应溶液中缓慢地逐滴加入三异丙基氯硅烷 (1.3ml),并在 10 分钟或更长的时间内加完。在环境温度下将反应溶液搅拌 3 小时,并用乙酸乙酯 (30ml) 将其稀释。分别用饱和碳酸氢钠水溶液 (30ml) 和盐水 (20ml) 洗涤该溶液。用无水硫酸镁将该溶液脱水,并在减压条件下蒸发。残余物用硅胶柱色谱法 (正己烷) 纯化,从而获得 4-氯-2-甲基-1-(三异丙基硅烷基)-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1.45g) 的无色透明液体。

[0332] 表 40

[0333]

制备例	结构	数据
30		MS:323(M+H)+

[0334] 制备例 31

[0335] 使用相应的原料化合物,根据与实施例 19 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 31-1 至制备例 31-2 中的化合物。

[0336] 表 41

[0337]

制备例	结构	数据	制备例	结构	数据
31-1		MS: 272 (M+H)+	31-2		MS: 287 (M+H)+

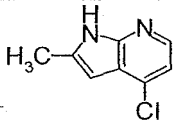
[0338] 制备例 32

[0339] 将由 4-氯-2-甲基-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (4.73g)、碳酸钾 (6.4g)、甲醇 (45ml) 和水 (15ml) 构成的混合物于 90°C 下搅拌 2 小时。待该混合物冷却后,

将所得的针状结晶过滤出,并用水洗涤,从而获得 4-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1.85g)。

[0340] 表 42

[0341]

制备例	结构	数据
32		MS:167(M+H)+

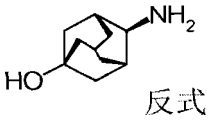
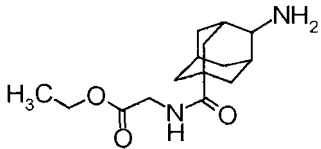
[0342] 制备例 33

[0343] 向 REL-[(1R,2S,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基甲酸苄酯 (5.5g) 在甲醇 (55ml) 中所形成的溶液中,加入 10% 的钯-炭 (50% 润湿) (1.1g),并在氢气气氛和环境温度的条件下将该混合物搅拌 3 小时。在用 C 盐 (celite) 除去 10% 的钯-炭后,在减压条件下将滤液浓缩,从而获得 REL-(1S,3R,4S,5S)-4-金刚烷胺-1-醇 (3.8g)。

[0344] 使用相应的原料化合物,根据与制备例 33 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 33-1 至 33-11 中的化合物。

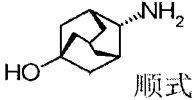
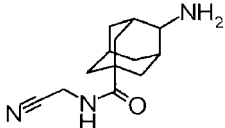
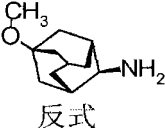
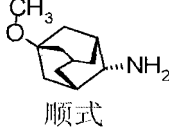
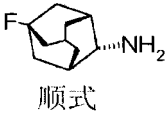
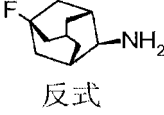
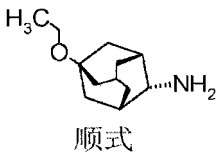
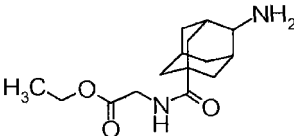
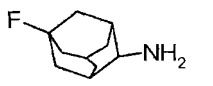
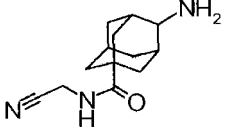
[0345] 表 43

[0346]

制备例	结构	制备例	结构
33	 反式	33-1	 33-9 的非对映异构体 顺式或反式未知

[0347] 表 43 (续)

[0348]

制备例	结构	制备例	结构
33-2	 顺式	33-3	 33-11 的非对映异构体 顺式或反式未知
33-4	 反式	33-5	 顺式
33-6	 顺式	33-7	 反式
33-8	 顺式	33-9	 33-1 的非对映异构体 顺式或反式未知
33-10	 顺式 / 反式混合物	33-11	 33-3 的非对映异构体 顺式或反式未知

[0349] 表 44

[0350]

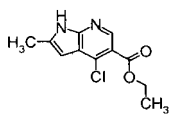
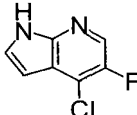
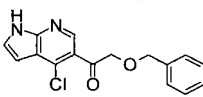
制备例	数据	制备例	数据
33	MS :168 (M+H) ⁺	33-1	MS :281 (M+H) ⁺
33-2	MS :168 (M+H) ⁺	33-3	MS :234 (M+H) ⁺
33-4	MS :182 (M+H) ⁺	33-5	MS :182 (M+H) ⁺
33-6	MS :170 (M+H) ⁺	33-7	MS :170 (M+H) ⁺
33-8	MS :196 (M+H) ⁺	33-9	MS :281 (M+H) ⁺
33-10	MS :170 (M+H) ⁺	33-11	MS :234 (M+H) ⁺

[0351] 制备例 34

[0352] 使用相应的原料化合物,根据与实施例 21 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 34-1 至 34-3 中的化合物。

[0353] 表 45

[0354]

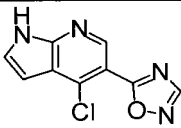
制备例	结构	数据	制备例	结构	数据
34-1		MS: 261 (M+Na)+	34-2		MS: 171 (M+H)+
34-3		MS: 323 (M+H)+			

[0355] 制备例 35

[0356] 向 5-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸乙酯 (350mg) 在乙醇 (3.5ml) 中所形成的溶液中, 加入 1M 氢氧化钠水溶液 (1.79ml), 并将该反应溶液在 50°C 下搅拌 3 小时。将该反应溶液冷却至 4°C, 并加入 1M 盐酸, 以将该溶液酸化。用由氯仿和甲醇 (4 : 1) 构成的混合液萃取该混合物, 并用水洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 随后进行过滤。在减压条件下将滤液浓缩, 从而获得 4-氯-5-(1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (215mg) 的白色固体。

[0357] 表 46

[0358]

制备例	结构	数据
35		MS:219(M-H)+

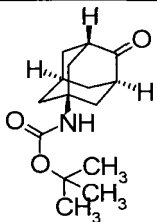
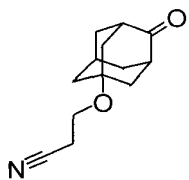
[0359] 制备例 36

[0360] 将 REL-(1' R, 3' S, 5' S, 7' S)-5' H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-三环[3.3.1.1~3,7~]癸烷]-5'-基氨基甲酸叔丁酯 (420mg) 溶解于四氢呋喃 (4.2ml) 和水 (4.2ml) 中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (516mg), 并将该混合物在 60°C 下搅拌 4 小时。在减压条件下将该反应溶液蒸发, 并加入饱和碳酸氢钠水溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物。用饱和盐水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 并在减压条件下进行蒸发。残余物用硅胶柱色谱法 (正己烷 : 乙酸乙酯) 纯化, 从而获得 (顺式-4-氧代金刚烷-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (120mg)。

[0361] 使用相应的原料化合物, 根据与制备例 36 所述的方法相类似的方法, 制备下表中示出的制备例 36-1 中的化合物。

[0362] 表 47

[0363]

制备例	结构	数据	制备例	结构	数据
36		MS: 288 (M+H)+	36-1		MS: 220 (M+H)+

[0364] 制备例 37

[0365] 向 2-[(1R,2R,4S)-双环[2.2.1]庚-2-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (1.4g) 在四氢呋喃 (28ml) 和乙醇 (28ml) 中所形成的反应溶液中,加入 80%的胍一水合物水溶液 (1.1ml),并将该混合物回流 3 小时。待该反应溶液冷却至环境温度后,通过过滤除去不溶物。在减压条件下将滤液浓缩,以减少溶剂的含量。向残余物中加入二氯甲烷,并用 1M 氢氧化钠水溶液洗涤该混合物,用无水硫酸镁干燥,并在减压条件下进行蒸发。向该残余物中加入甲醇,通过加入 4M 盐酸/二噁烷溶液将该混合物转化为盐酸盐,在减压条件下浓缩,并干燥至干,从而获得 (1R,2R,4S)-双环[2.2.1]庚烷-2-胺盐酸盐 (0.6g)。

[0366] 使用相应的原料化合物,根据与制备例 37 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 37-1 中的化合物。

[0367] 表 48

[0368]

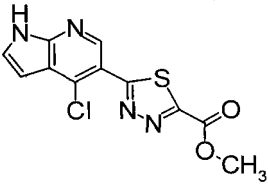
制备例	结构	数据	制备例	结构	数据
37	 HCl	MS: 112 (M+H)+	37-1		MS: 198 (M+H)+

[0369] 制备例 38

[0370] 在冰浴冷却的条件下,向 (2-[[4-氯-6-(甲基氨基)-5-乙烯基吡啶-3-基]羰基]胍基)(氧代)乙酸甲酯 (450mg) 在四氢呋喃 (7ml) 和二噁烷 (7ml) 中所形成的悬浮液中,加入五硫化二磷 (383mg)。在环境温度下将该混合物搅拌 5 小时后,向该反应混合物中加入四氢呋喃 (10ml) 和五硫化二磷 (190mg)。在环境温度下将该混合物搅拌 2 小时后,向该反应溶液中加入水,并用氢氧化钠水溶液将其 pH 值调至约为 10,并用乙酸乙酯萃取该溶液。用硫酸镁干燥有机层,并进行过滤。在减压条件下浓缩滤液。残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇)纯化,从而获得 5-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-羧酸甲酯 (90mg)。

[0371] 表 49

[0372]

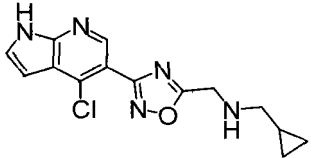
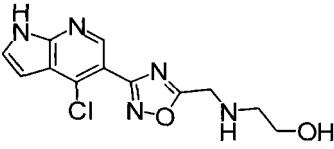
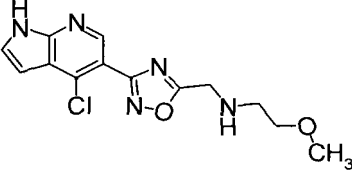
制备例	结构	数据
38		MS:317(M+H)+

[0373] 制备例 39

[0374] 使用相应的原料化合物,根据与实施例 45 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 39-1 至 39-4 中的化合物。

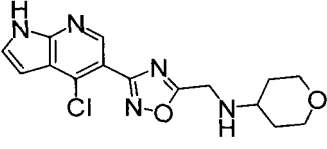
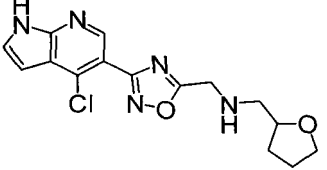
[0375] 表 50

[0376]

制备例	结构	数据
39		MS:304(M+H)+,326(M+Na)+
39-1		MS:316(M+Na)+
39-2		MS:330(M+Na)+

[0377] 表 50(续)

[0378]

制备例	结构	数据
39-3		MS:356(M+Na)+
39-4		MS:356(M+Na)+

[0379] 制备例 40

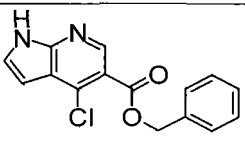
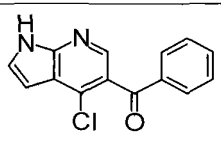
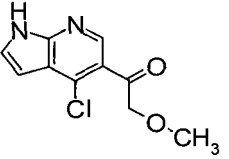
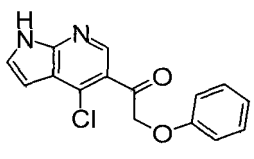
[0380] 在氮气气氛和 -78°C 下,向 4-氯-1-(三异丙基硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.26g)在四氢呋喃(16ml)中所形成的反应溶液中,逐滴加入仲丁基锂(14.6ml)。在将该

混合物于相同温度下搅拌 30 分钟后,在 -78°C 下将氯甲酸苄酯 (2.1ml) 在四氢呋喃 (16ml) 中形成的溶液逐滴加入上述反应混合物中。此外,将该反应溶液在 -78°C 下搅拌 15 分钟,用饱和氯化铵水溶液 (12ml) 中和,并用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层,用硫酸镁干燥,并在减压条件下进行蒸发。将残余物溶解于四氢呋喃 (17ml) 中,加入 1M 四丁基氟化铵 / 四氢呋喃溶液 (16.9ml),并在环境温度下搅拌该混合物 3 小时。向该反应溶液中加入乙酸乙酯和水,用乙酸乙酯萃取该混合物。用饱和盐水洗涤有机层,用硫酸镁干燥,并在减压条件下进行蒸发。残余物用硅胶柱色谱法 (正己烷:乙酸乙酯) 纯化,从而获得 4-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-羧酸苄酯 (690mg)。

[0381] 使用相应的原料化合物,根据与制备例 40 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 40-1 至 40-3 中的化合物。

[0382] 表 51

[0383]

制备例	结构	制备例	结构
40		40-1	
40-2		40-3	

[0384] 表 52

[0385]

制备例	数据
40	$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 5.40 (2H, s), 6.6 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.35-7.39 (3 H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 3.5\text{Hz}$), 8.75 (1H, s), 12.42 (1H, br). MS: (+): 297
40-1	MS: 279 (M+Na) +
40-2	MS: 247 (M+H) +
40-3	MS: 285 (M-H) -

[0386] 制备例 41

[0387] 向 100ml 的金属密封管中加入搅拌棒、4-[(3-外向)-8-苄基-8-氮杂双环 [3.2.1] 辛-3-基]氨基}-6-氯-5-烟酸乙酯 (1.5g)、28% 氨水溶液 (4.6ml) 和乙醇 (7.5ml)。将管密封,并在 90°C 下搅拌 2 小时。待反应溶液冷却后,用甲醇 (20ml) 将其稀释,并在减压条件下进行蒸发。将残余物用乙酸乙酯-甲醇重结晶,从而获得 6-氨基-4-[(3-外向)-8-苄基-8-氮杂双环 [3.2.1] 辛-3-基]氨基}-5-烟酸乙酯 (1.3g) 的黄色固体。

[0388] 使用相应的原料化合物,根据与制备例 41 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 41-1 中的化合物。

[0389] 表 53

[0390]

制备例	结构	数据	制备例	结构	数据
41		MS: 426 (M+H)+	41-1		MS: 361 (M+H)+
41-1		MS:361 (M+H)+			

[0391] 制备例 42

[0392] 使用相应的原料化合物,根据与实施例 7 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 42-1 至 42-26 中的化合物。

[0393] 表 54

[0394]

制备例	结构	制备例	结构
42-1		42-2	
42-3		42-4	
42-5		42-6	

[0395]

42-7		42-8	
42-9		42-10	

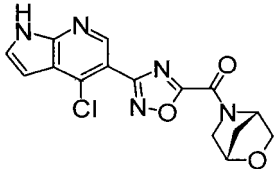
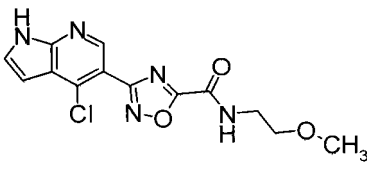
[0396] 表 54(续)

[0397]

制备例	结构	制备例	结构
42-11		42-12	
42-13		42-14	
42-15		42-16	
42-17		42-18	
42-19		42-20	
42-21		42-22	
42-23		42-24	

[0398] 表 54(续)

[0399]

制备例	结构	制备例	结构
42-25		42-26	

[0400] 表 55

[0401]

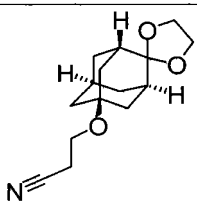
制备例	数据
42-1	MS :348 (M+H) ⁺
42-2	MS :377 (M+H) ⁺
42-3	MS :316 (M+Na) ⁺
42-4	MS :370 (M+H) ⁺
42-5	MS :384 (M+Na) ⁺
42-6	MS :335 (M+H) ⁺
42-7	MS :375 (M+H) ⁺
42-8	MS :322 (M+H) ⁺
42-9	MS :308 (M+H) ⁺
42-10	MS :314 (M+Na) ⁺
42-11	MS :384 (M+Na) ⁺
42-12	MS :286 (M+Na) ⁺
42-13	MS :384 (M+Na) ⁺
42-14	MS :358 (M+Na) ⁺
42-15	MS :358 (M+Na) ⁺
42-16	MS :398 (M+Na) ⁺
42-17	MS :404 (M+Na) ⁺
42-18	MS :412 (M+Na) ⁺
42-19	MS :398 (M+Na) ⁺
42-20	MS :286 (M+Na) ⁺
42-21	MS :418 (M+Na) ⁺ , 394 (M-H) ⁻
42-22	MS :300 (M+Na) ⁺
42-23	MS :369 (M+Na) ⁺
42-24	MS :286 (M+Na) ⁺
42-25	MS :346 (M+H) ⁺
42-26	MS :322 (M+H) ⁺ , 344 (M+Na) ⁺ , 320 (M-H) ⁻

[0402] 制备例 43

[0403] 使用相应的原料化合物,根据与实施例 41 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 43 中的化合物。

[0404] 表 56

[0405]

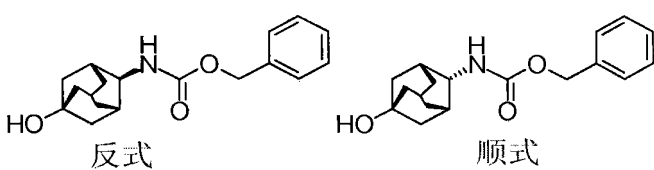
制备例	结构	数据
43		MS:264(M+H)+

[0406] 制备例 44

[0407] 在用冰冷却的条件下,向 4-氨基金刚烷-1-醇 (8.9g) 在四氢呋喃 (89ml) 中所形成的溶液中,顺次逐滴地加入苄氧基碳酰氯 (7.6ml) 和 1M 氢氧化钠水溶液 (53.4ml),并在冰冷却下将该混合物搅拌 3 小时。将该反应溶液倒入硫酸氢钾水溶液中,并用乙酸乙酯萃取所得的混合物。用饱和盐水洗涤有机层,用无水硫酸镁干燥,并在减压条件下蒸发。残余物用硅胶柱色谱法 (正己烷:乙酸乙酯=1:1 至 1:3) 纯化,从而获得 REL-[(1R,2S,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基甲酸苄酯 (6.2g) 和 REL-[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基甲酸苄酯 (5.3g)。

[0408] 表 57

[0409]

制备例	结构	数据
44	 反式 顺式	MS: 324(M+Na)+ 324(M+Na)+

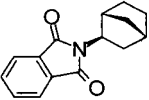
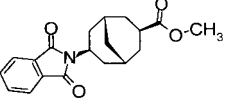
[0410] 制备例 45

[0411] 在用冰冷却的条件下,向 (1R,2S,4S)-双环 [2.2.1] 庚烷-2-醇 (1.0g) 在四氢呋喃 (10ml) 中所形成的溶液中逐滴加入邻苯二甲酰亚胺 (1.4g) 和三苯基膦 (12.6g) 以及偶氮二羧酸二乙酯 (1.5ml)。将该混合物升温至环境温度,并搅拌 24 小时。在减压条件下将反应溶液浓缩,并将残余物用硅胶柱色谱法 (正己烷:乙酸乙酯=100:0 至 95:5) 纯化,从而获得 2-[(1R,2R,4S)-双环 [2.2.1] 庚-2-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (1.4g) 的无色固体。

[0412] 使用相应的原料化合物,根据与制备例 45 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 45-1 中的化合物。

[0413] 表 58

[0414]

制备例	结构	数据	制备例	结构	数据
45		MS: 264 (M+Na)+	45-1		MS: 350 (M+Na)+

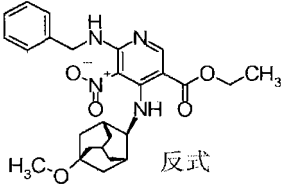
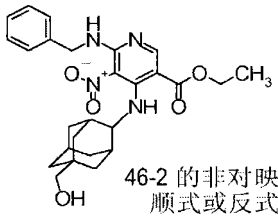
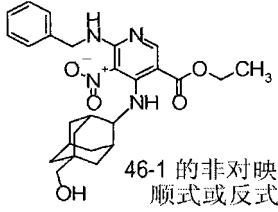
[0415] 制备例 46

[0416] 在氮气气氛下,将由 6-氯-4-{[5-甲氧基金刚烷-2-基]氨基}-5-烟酸乙酯 (635mg)、苄胺 (253 μl)、二异丙基乙胺 (270 μl) 和 2-丙醇 (3ml) 构成的混合物进行微波辐射,并在 90°C 下加热 30 分钟。待反应溶液冷却后,用乙酸乙酯 (20ml) 将反应溶液稀释,并将其倒入 1/2 饱和的氯化铵水溶液 (20ml) 中。用乙酸乙酯 (20ml) 将该混合物萃取两次,用盐水 (30ml) 洗涤,用无水硫酸镁脱水,并在减压条件下进行浓缩。残余物用硅胶柱色谱法 (正己烷:乙酸乙酯) 纯化,从而获得 6-苄基氨基-4-{[5-甲氧基金刚烷-2-基]氨基}-5-烟酸乙酯 (550mg) 的橙色固体。

[0417] 使用相应的原料化合物,根据与制备例 46 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 46-1 至制备例 46-2 中的化合物。

[0418] 表 59

[0419]

制备例	结构	数据
46	 反式	MS:481(M+H)+
46-1	 46-2 的非对映异构体 顺式或反式未知	MS:481(M+H)+
46-2	 46-1 的非对映异构体 顺式或反式未知	MS:481(M+H)+

[0420] 制备例 47

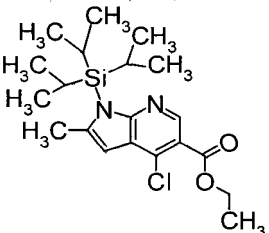
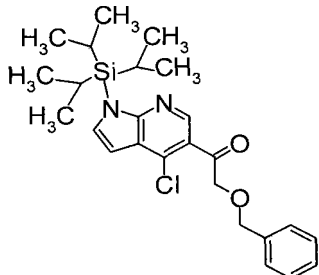
[0421] 在氮气气氛下,将 4-氯-2-甲基-1-(三异丙基硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (525mg) 在四氢呋喃 (10ml) 中所形成的溶液冷却至 -78°C,并向该反应混合物中逐滴加

入 0.99M 的仲丁基锂 / 环己烷溶液 (4.1ml)。于 -78°C 下将该混合物搅拌后, 逐滴加入氯甲酸乙酯 (389 μl)。将反应溶液在 -78°C 下搅拌 30 分钟, 加入饱和氯化铵水溶液 (20ml), 并使其温度回升至环境温度。将该反应溶液转移至分液漏斗中, 并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 并在减压条件下进行蒸发。残余物用硅胶柱色谱法 (正己烷) 纯化, 从而获得 4-氯-2-甲基-1-(三异丙基硅烷基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-羧酸乙酯 (645mg) 的无色粘性液体。

[0422] 使用相应的原料化合物, 根据与制备例 47 所述的方法相类似的方法, 制备下表中示出的制备例 47-1 的化合物。

[0423] 表 60

[0424]

制备例	结构	数据
47		MS:417(M+Na)+
47-1		

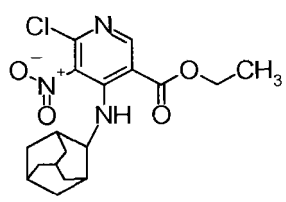
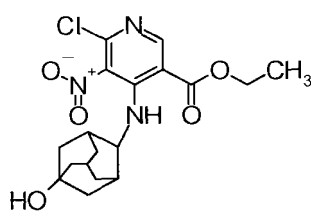
[0425] 制备例 48

[0426] 在氮气气氛下, 将由 4,6-二氯-5-硝基烟酸乙酯 (1g)、2-金刚烷胺盐酸盐 (708mg)、二异丙基乙胺 (1.3ml) 和 2-丙醇 (4ml) 构成的混合物进行微波辐照, 并在 90°C 下加热 10 分钟。待反应溶液冷却后, 用乙酸乙酯 (20ml) 将反应溶液稀释, 并将其倒入 1/2 饱和的氯化铵水溶液 (20ml) 中。用乙酸乙酯 (20ml) 将该混合物萃取两次, 用盐水 (30ml) 洗涤, 用无水硫酸镁脱水, 并在减压条件下进行蒸发。残余物用硅胶柱色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯) 纯化, 从而获得 4-(2-金刚烷基氨基)-6-氯-5-烟酸乙酯 (1.23g) 的橙色固体。

[0427] 使用相应的原料化合物, 根据与制备例 48 所述的方法相类似的方法, 制备下表中示出的制备例 48-1 至制备例 48-5 中的化合物。


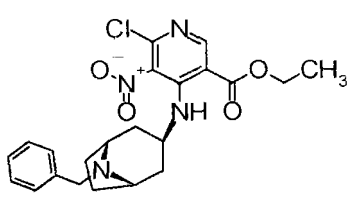
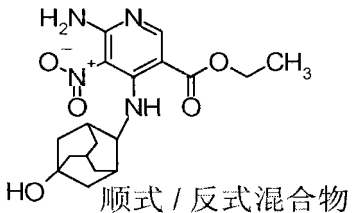
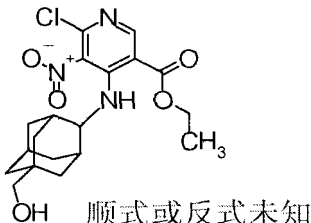
[0428] 表 61

[0429]

制备例	结构	制备例	结构
48		48-1	 顺式 / 反式混合物

[0430] 表 61 (续)

[0431]

制备例	结构	制备例	结构
48-2	 反式	48-3	
48-4	 顺式 / 反式混合物	48-5	 顺式或反式未知

[0432] 表 62

[0433]

制备例	数据
48	MS : 380 (M+H) +
48-1	MS : 396 (M+H) +
48-2	MS : 410 (M+H) +
48-3	MS : 445 (M+H) +
48-4	MS : 377 (M+H) +
48-5	MS : 410 (M+H) +

[0434] 制备例 49

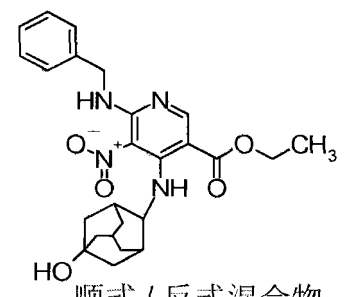
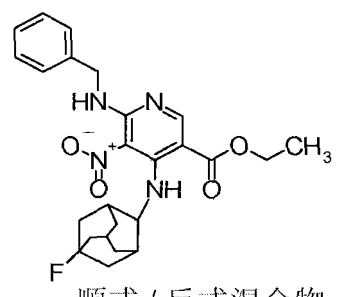
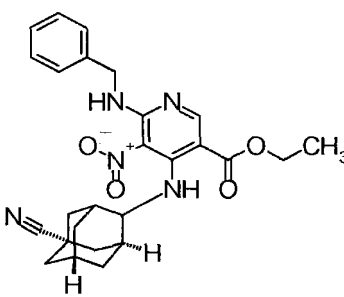
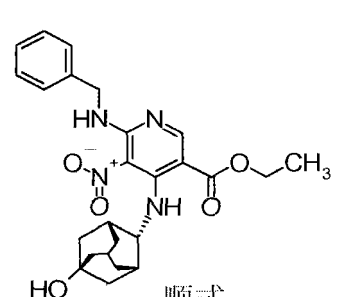
[0435] 在氮气气氛下, 将由 4,6-二氯-5-硝基烟酸乙酯 (333mg)、4-氨基-1-金刚烷醇 (200mg)、二异丙基乙胺 (219 μ l) 和异丙醇 (1ml) 构成的混合物进行微波辐射, 并在 90°C 下加热 10 分钟。待反应溶液冷却后, 将苄胺 (157 μ l) 加入到该反应溶液中, 并将该混合物再次进行微波辐射, 且在 90°C 下加热 10 分钟。待反应溶液冷却后, 用乙酸乙酯 (20ml) 将反应溶液稀释, 并将其倒入 1/2 饱和的氯化铵水溶液 (20ml) 中, 用乙酸乙酯 (20ml) 萃取两次, 用盐水 (30ml) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并过滤。在减压条件下将滤液蒸发。残余物用硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇) 纯化, 从而获得 6-(苄基氨基)-4-[(5-羟基-2-金刚烷基)氨基]-烟酸乙酯 (515mg) 的橙色固体。

[0436] 使用相应的原料化合物, 根据与制备例 49 所述的方法相类似的方法, 制备下表中

示出的制备例 49-1 至制备例 49-5 中的化合物。

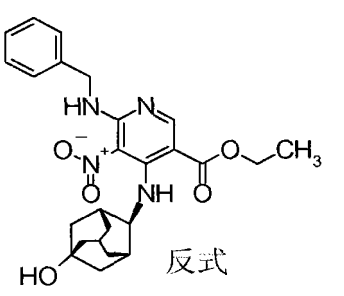
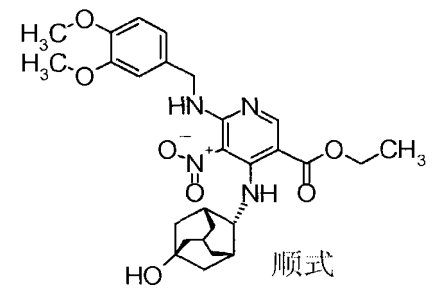
[0437] 表 63

[0438]

制备例	结构	制备例	结构
49	 顺式 / 反式混合物	49-1	 顺式 / 反式混合物
49-2	 顺式或反式未知	49-3	 顺式

[0439] 表 63 (续)

[0440]

制备例	结构	制备例	结构
49-4	 反式	49-5	 顺式

[0441] 表 64

[0442]

制备例	数据
49	MS : 467 (M+H) ⁺
49-1	MS : 469 (M+H) ⁺
49-2	MS : 476 (M+H) ⁺
49-3	MS : 467 (M+H) ⁺
49-4	
49-5	MS : 527 (M+H) ⁺

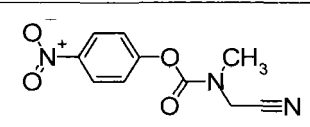
[0443] 制备例 50

[0444] 使用相应的原料化合物, 根据与实施例 10 所述的方法相类似的方法, 制备下表

中示出的制备例 50 中的化合物。

[0445] 表 65

[0446]

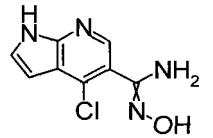
制备例	结构
50	

[0447] 制备例 51

[0448] 使用相应的原料化合物,根据与实施例 28 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 51 中的化合物。

[0449] 表 66

[0450]

制备例	结构	数据
51		MS:211(M+H)+

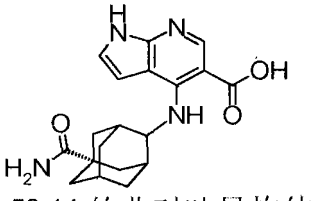
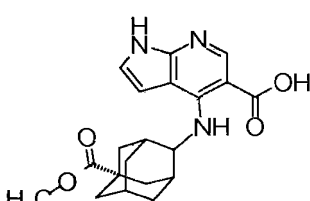
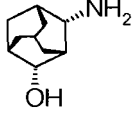

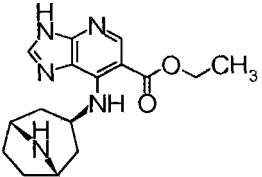
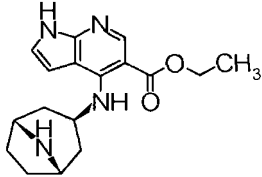
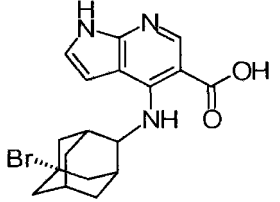
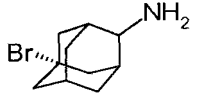
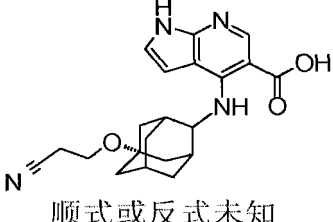
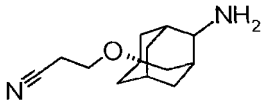
[0451] 制备例 52

[0452] 向 4-[(5-氨基甲酰基金刚烷-2-基)氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸苯酯 (183mg) 在甲醇 (5ml) 和 1,4-二噁烷 (5ml) 中所形成的溶液中,加入 10% 的钯-炭 (50% 润湿) (40mg), 并在氢气气氛下氢化 5 小时。将所得沉淀物溶解于四氢呋喃, 并过滤掉催化剂。将滤液在真空下蒸发, 从而得到 4-[(5-氨基甲酰基金刚烷-2-基)氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸 (117mg)。

[0453] 使用相应的原料化合物,根据与制备例 52 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 52-1 至制备例 52-17 中的化合物。

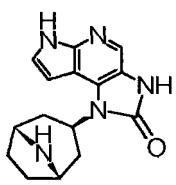
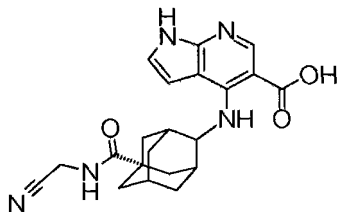
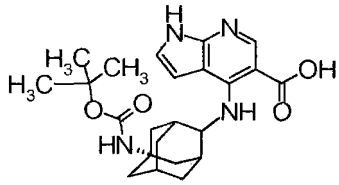
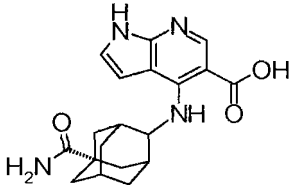
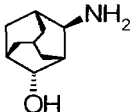
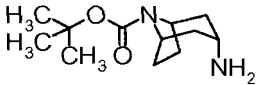
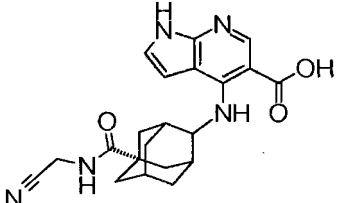
[0454] 表 67

[0455]

制备例	结构	制备例	结构
52-1	 <p>52-14 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	52-2	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
52-3		52-4	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
52-5		52-6	
52-7	 <p>顺式或反式未知</p>	52-8	 <p>顺式或反式未知</p>
52-9	 <p>顺式或反式未知</p>	52-10	 <p>顺式 / 反式混合物</p>

[0456] 表 67(续)

[0457]

制备例	结构	制备例	结构
52-11		52-12	 53-17 的非对映异构体 顺式或反式未知
52-13	 顺式或反式未知	52-14	 53-1 的非对映异构体 顺式或反式未知
52-15		52-16	
52-17	 53-12 的非对映异构体 顺式或反式未知		

[0458] 表 68

[0459]

制备例	数据
52-1	MS :355 (M+H) ⁺
52-2	MS :370 (M+H) ⁺
52-3	MS :168 (M+H) ⁺ .
52-4	MS :267 (M+H) ⁺
52-5	MS :316 (M+H) ⁺
52-6	MS :313 (M-H) ⁻

[0460] 表 68 (续)

[0461]

制备例	数据
52-7	MS :390, 392 (M+H) ⁺
52-8	MS :230, 232 (M+H) ⁺
52-9	MS :381 (M+H) ⁺

[0462]

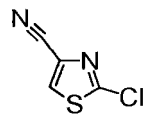
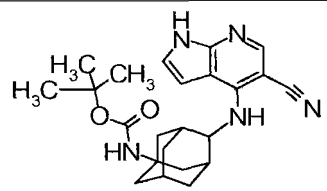
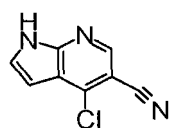
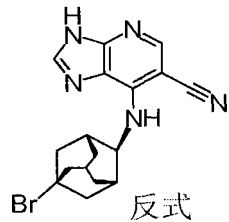
52-10	MS :221 (M+H) +
52-11	MS :284 (M+H) +
52-12	MS :394 (M+H) +
52-13	MS :427 (M+H) +
52-14	MS :355 (M+H) +
52-15	MS :168 (M+H) +.
52-16	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ :1.46 (9H, s), 1.61-2.29 (10H, m), 3.33 (1H, dd, J = 6.2, 6.2Hz), 4.06-4.29 (2H, m) MS :227 (M+H) +
52-17	MS :394 (M+H) +

[0463] 制备例 53

[0464] 使用相应的原料化合物,根据与实施例 16 所述的方法相类似的方法,制备下表中示出的制备例 53-1 至制备例 53-4 中的化合物。

[0465] 表 69

[0466]

制备例	结构	制备例	结构
53-1		53-2	 顺式 / 反式混合物
53-3		53-4	 反式

[0467] 表 70

[0468]

制备例	结构
53-1	MS :143 (M-H) -
53-2	MS :430 (M+Na) +
53-3	MS :176 (M-H) -
53-4	MS :372, 374 (M+H) +

[0469] 实施例 1

[0470] 在环境温度下,向 5-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-N-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺 (18mg) 在 1-甲基-2-吡咯烷酮 (0.18ml) 中所形成的溶液中,加入 N,N-二丁基-1-丁烷胺 (0.046ml) 和顺式-(1S,3R,4R,5S)-4-氨基金刚烷-1-醇 (32.5mg)。将该混合物快速加热至 150℃,并搅拌 2 小时。在证实原料化合物已耗尽后,将残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=97:3 至 85:15)纯化,从而获得顺式-5-(4-[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-N-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺 (19.8mg) 的白色固体。

[0471] 实施例 2

[0472] 将 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺 (39mg) 在 1-甲基-2-吡咯烷酮 (0.6ml)、三乙胺 (0.056ml) 中所形成的溶液以及碘化钠 (3mg),加入到 1-[(1S,2R,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基]甲烷胺 (61mg) 中,并将该混合物在 130℃ 下搅拌 17 小时。

待反应混合物静置冷却后,向反应混合物中加入N,N-二甲基甲酰胺(0.3ml)和水(0.1ml),并且使该反应混合物溶解。使用制备型HPLC(10mM的 $\text{NH}_4\text{HCO}_3+\text{NH}_3$ (pH = 9.2) : CH_3CN = 98 : 2至30 : 70)直接纯化该反应混合物。将活性流份浓缩并干燥至干,从而获得4-([[(1S,2R,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(33.5mg)的固体。

[0473] 实施例 3

[0474] 向4-(2-氧代-3,6-二氢吡唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)-金刚烷-1-羧酸甲酯(40mg)在甲醇(0.4ml)和二噁烷(0.4mg)中所形成的悬浮液中,加入1M氢氧化钠水溶液(0.22ml),并将该悬浮液回流2小时。将反应溶液的温度降至环境温度,并用1M盐酸水溶液和pH为4的缓冲液将pH调至5,在减压条件下将反应溶液蒸发。通过过滤收集所得固体,并用水洗涤,从而得到4-(2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)-金刚烷-1-羧酸(32mg)。

[0475] 实施例 4

[0476] 4-(2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)-金刚烷-1-羧酸(50mg)悬浮于N,N-二甲基甲酰胺(1ml)中。向该悬浮液中顺次加入氨基乙腈盐酸盐(17mg)、1-羟基苯并三唑(28mg)、二异丙基乙胺(62 μ l)和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐(41mg),并在环境温度下将混合物搅拌过夜。向该反应溶液中加入乙酸乙酯和水,萃取有机层。用饱和盐水洗涤有机层,用硫酸镁进行干燥,并在减压条件下蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇)纯化,从而获得N-(氰甲基)-4-(2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)金刚烷-1-甲酰胺(23mg)。

[0477] 实施例 5

[0478] 向3-甲基苯甲酸(22.4mg)在1-甲基-2-吡咯烷酮(0.6ml)中所形成的溶液中,加入4-[(3-外向)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(42.8mg)和1-羟基苯并三唑(22.3mg)。另外加入1M的1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺/1-甲基-2-吡咯烷酮溶液(0.225ml),并将该混合物在50℃下搅拌4小时。反应溶液冷却后,通过制备型HPLC系统(10mM的 $\text{NH}_4\text{HCO}_3+\text{NH}_3$ (pH = 9.2) : CH_3CN = 98 : 2至30 : 70)直接纯化该反应溶液。将活性流份浓缩并干燥至干,从而获得4-[(3-外向)-8-(3-甲基苯甲酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(34.8mg)的固体。

[0479] 实施例 6

[0480] 向2-氨基乙醇(18.6mg)在1-甲基-2-吡咯烷酮(0.6ml)中所形成的溶液中,加入顺式-4-([(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸(41mg)和1-羟基苯并三唑(18.6mg)。此外,加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺/1-甲基-2-吡咯烷酮溶液(0.188ml),并且将该混合物在60℃下搅拌6小时。反应溶液冷却后,通过制备型HPLC(10mM的 $\text{NH}_4\text{HCO}_3+\text{NH}_3$ (pH = 9.2) : CH_3CN = 98 : 2至30 : 70)将该反应溶液直接纯化。将活性流份浓缩并干燥至干,从而获得4-[(2r,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-N-(2-羟乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(22.9mg)的固体。

[0481] 实施例 7

[0482] 在环境温度下,向3-(4-([(2r,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,

3-b] 吡啶-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-羧酸乙酯 (25mg) 在 1-甲基-2-吡咯烷酮 (0.25ml) 中所形成的溶液中,加入 2-哌嗪-1-基乙醇 (8.5mg)。将该混合物快速升温至 50°C,并搅拌 0.5 小时。在证实起始化合物已消耗掉后,将残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=96:4 至 87:13)纯化,从而获得顺式-(1S,3R,4R,5S)-4-[[5-(5-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]羰基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基}金刚烷-1-醇 (22.6mg) 的微黄白色固体。

[0483] 实施例 8

[0484] 向甲胺盐酸盐 (4.7mg) 在 1-甲基-2-吡咯烷酮 (0.3ml) 中所形成的溶液中,加入顺式-5-(4-[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-羧酸乙酯 (14.8mg) 和二异丙基胺 (0.0183ml),并将该混合物在 90°C 下搅拌 6 小时。反应溶液冷却后,通过制备型 HPLC 系统 (10mM 的 $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + \text{NH}_3$ (pH = 9.2) : CH_3CN = 90 : 10 至 20 : 80) 将该反应溶液直接纯化。将活性流份浓缩并干燥至干,从而获得 5-(4-[(2r,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-N-甲基-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (6.74mg) 的固体。

[0485] 实施例 9

[0486] 在环境温度下,向顺式-5-(4-[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-N-哌啶-4-基-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺二盐酸盐 (20mg) 在 1-甲基-2-吡咯烷酮 (0.25ml) 中所形成的溶液中,加入 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.025ml) 和乙酸酐 (0.043ml),并将该混合物搅拌 1 小时。残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=99:1 至 89:11)纯化,从而获得顺式-N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-5-(4-[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (7.8mg) 的微黄白色固体。

[0487] 实施例 10

[0488] 向 1-(5-氨基金刚烷-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮二盐酸盐 (15mg) 中加入二氯甲烷-甲醇和饱和碳酸氢钠水溶液,萃取有机层。用硫酸镁将有机层干燥,并进行过滤。在减压条件下将滤液进行蒸发。将残余物悬浮于二氯甲烷 (7.5ml) 中,并加入三乙胺 (13 μ l) 和丙酰氯 (4 μ l)。将该混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应溶液通过 NH 硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇)纯化,从而获得 N-[4-(2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)-金刚烷-1-基]丙酰胺 (2mg)。

[0489] 实施例 11

[0490] 在环境温度下,向顺式-4-[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸 (30mg) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (0.21ml) 中所形成的溶液中,顺次加入 N,N'-羰基二咪唑 (22.3ml) 和 2M 的二甲胺/甲醇溶液 (0.183ml)。将该混合物在环境温度下搅拌 18 小时。向该反应溶液中加入水,并将反应溶液过滤。用水洗涤固体残余物,并干燥。用薄层硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=10:1)纯化残余物,从而获得顺式-4-[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (18mg) 的浅黄白色固体。

[0491] 实施例 12

[0492] 向 REL-4-[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸(25mg)在N,N-二甲基甲酰胺(0.4ml)中所形成的悬浮液中,加入碳酸钾(15.8mg)和1-氯丙酮(0.0073ml),并将该混合物在环境温度下搅拌5小时。将该反应溶液用乙酸乙酯稀释,用水以及饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并过滤。将滤液在减压条件下蒸发。残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇)纯化,从而获得REL-4-[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸-2-氧代丙基酯(25mg)的白色固体。

[0493] 实施例 13

[0494] 向 REL-4-[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸(45mg)、乙酰胺肟(acetamide oxime)(25.5mg)以及1-羟基苯并三唑(27.9mg)在N,N-二甲基甲酰胺(1.08ml)中所形成的悬浮液中,加入三乙胺(0.077ml)和N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(39.5mg)。将该混合物在60℃下搅拌2小时。将该反应溶液用氯仿和乙醇稀释,用饱和盐水洗涤,并用无水硫酸钠干燥,并过滤。将滤液在减压条件下蒸发。残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇)纯化,从而获得REL-(1Z)-N'-[(4-[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)羰基]氧基]乙脒(38.9mg)的白色粉末。

[0495] 实施例 14

[0496] 在环境温度下,向顺式-4-[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸(30mg)在N,N-二甲基甲酰胺(0.9ml)中所形成的溶液中,先后加入N,N'-羰基二咪唑(83mg)、N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(0.018ml)和碳酸-胍(1:2)(82.5mg)。此外,在加入1-甲基-2-吡咯烷酮(0.3ml)后,将该混合物迅速升温至60℃,并搅拌5小时。将该混合物在减压条件下蒸发,并干燥。用碱性薄层硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=6:1)纯化残余物,从而获得顺式-N-(二氨基亚甲基)-4-[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(18.1mg)的浅黄色白色固体。

[0497] 实施例 15

[0498] 在环境温度下,向顺式-4-[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸(80mg)在1-甲基-2-吡咯烷酮(0.8ml)中所形成的溶液中,先后加入(0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸酯)(HATU)(139mg)、N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(0.17ml)和盐酸氨基脒(32.7mg)。将该混合物在环境温度下搅拌3小时。向该反应混合物中加入乙酸乙酯和二异丙醚,并将该混合物过滤。用乙酸乙酯-二异丙醚洗涤固体残余物,并将其干燥,从而获得顺式-2-[(4-[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)羰基]氨基脒(90mg)的黄色白色固体。

[0499] 实施例 16

[0500] 将4-(2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)-金刚烷-1-甲酰胺(70mg)悬浮在N,N-二甲基甲酰胺(1ml)内,并在用冰冷却的条件下向所得悬浮液中加入2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪(37mg)。将该混合液在环境温度下搅拌4小时。向反应溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并将通过过滤收集所得固体,用水和乙酸乙酯洗

涤,从而得到 4-(2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)-金刚烷-1-腈(30mg)。

[0501] 实施例 17

[0502] 在用冰冷冷却的同时,向 5-(4-[(2r,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(30mg)在四氢呋喃(1ml)中所形成的溶液中,加入吡啶(37 μ l)和三氟乙酸酐(64 μ l),并将该反应混合物在环境温度下搅拌 30 分钟。向反应溶液中加入水,通过过滤收集沉淀物,并将其溶解于四氢呋喃(1ml)中。在用冰冷冷却的条件下,向反应溶液中加入 1M 氢氧化钠水溶液(0.114ml),并将该反应溶液在环境温度下搅拌 1 小时。用氯仿萃取反应溶液,并用水洗涤。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。将滤液在减压条件下浓缩。残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=100:0至90:10)纯化,从而获得 5-(4-[(2r,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-腈(5mg)的白色固体。

[0503] 实施例 18

[0504] 将 [4-(2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)-金刚烷-1-基]氨基甲酸叔丁酯(118mg)悬浮于二噁烷(1.2ml)中。加入 4M 盐酸/二噁烷(0.7ml),并将该混合物在环境温度下搅拌过夜。向反应溶液中加入乙酸乙酯,通过过滤收集所得固体,并用乙酸乙酯洗涤,从而获得 1-(5-金刚烷-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮二盐酸盐(108mg)。

[0505] 实施例 19

[0506] 向 3-(3,4-二甲氧基苄基)-N-(4-氟苄基)-7-[(5-羟基金刚烷-2-基)氨基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酰胺(170mg)中加入三氟乙酸(1.7ml),并将该混合物在环境温度下搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠水溶液中和该反应溶液,并用乙酸乙酯和四氢呋喃进行萃取。用饱和盐水洗涤有机层,用硫酸镁干燥,并进行过滤。在减压条件下将滤液蒸发。残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇)纯化,从而获得 N-(4-氟苄基)-7-[(5-羟基金刚烷-2-基)氨基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酰胺(31mg)。

[0507] 实施例 20

[0508] 在环境温度下,向 4-[(2r,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(35mg)在乙醇(0.525ml)中所形成的溶液中,加入 2M 的盐酸/乙醇溶液(0.205 ml)。将该反应溶液在环境温度下搅拌 2 小时。向该反应溶液中加入乙酸乙酯,并通过过滤收集沉淀物,从而获得 N-羟基-4-[(2r,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐(18mg)的白色固体。

[0509] 实施例 21

[0510] 向 3-[(三异丙基硅烷基)氧基]甲基}双环[2.2.1]庚-2-基]-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(45mg)在四氢呋喃(0.15ml)中所形成的溶液中,加入 1M 四丁基氟化铵/四氢呋喃溶液(297 μ l),并将该混合物在环境温度下搅拌过夜。在减压条件下将滤液蒸发。残余物用硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇)纯化,从而获得 1-[3-(羟甲基)双环[2.2.1]庚-2-基]-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(14.8mg)的白色固体。向 REL-4-[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]

氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-碳酰肼在1-甲基-2-吡咯烷酮(1ml)中所形成的溶液中,加入原甲酸三乙酯(340 μ l)和对甲苯磺酸一水合物(5.6mg)。在120 $^{\circ}$ C下搅拌30分钟后,加入原甲酸三乙酯(340 μ l)和对甲苯磺酸一水合物(5.6mg)。将该混合物在120 $^{\circ}$ C下搅拌40分钟后,用20%的氯仿/甲醇溶液萃取该反应溶液,并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。在减压条件下蒸发滤液。残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇)纯化,从而获得REL-(1S,3R,4S,5S)-4-[[1-(二乙氧基甲基)-5-(1,3,4-噁唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基}金刚烷-1-醇(28mg)和REL-(1S,3R,4S,5S)-4-[[5-(1,3,4-噁唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基}金刚烷-1-醇(70mg)。

[0511] 实施例 22

[0512] 采用HPLC((NH₄)HCO₃水溶液-氨水溶液(pH=9.2):乙腈)来分离N-(氰甲基)-4-(2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)金刚烷-1-羧酸酯的顺式和反式异构体的混合物,从而获得峰的保留时间较短的流份(8mg)和峰的保留时间较长的流份(15mg)。

[0513] 实施例 23

[0514] 将4-(金刚烷-1-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸(17mg)和三乙胺(15 μ l)溶解于二噁烷(0.5ml)中。在120 $^{\circ}$ C下进行搅拌的条件下,向该混合物中加入叠氮化磷酸二苯酯(DPPA)(18 μ l)。将该混合物在同样的温度下搅拌2小时,并冷却至环境温度。通过过滤收集所获得的固体,并用乙腈洗涤,从而获得(金刚烷-1-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(11mg)。

[0515] 实施例 24

[0516] 向由5,6-二氨基-4-{顺式-5-羟基金刚烷-2-基}氨基}-N-甲基烟酰胺(9mg)和原甲酸三乙酯(0.15ml)构成的混合物中,加入浓盐酸(5 μ l),并将该混合物在90 $^{\circ}$ C下加热3小时。待该反应溶液冷却后,用乙酸乙酯(10ml)稀释反应溶液,并加入饱和碳酸氢钠水溶液(10ml)。萃取有机层,用硫酸镁干燥,并进行浓缩。残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇)纯化,从而获得7-[[顺式-5-羟基金刚烷-2-基]氨基}-N-甲基-3H-咪唑并[4,5-d]吡啶-6-甲酰胺(0.5mg)的浅黄色固体。

[0517] 实施例 25

[0518] 将乙酸酐(897 μ l)和甲酸(342 μ l)的混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。待该混合物冷却后,逐滴加入4-(2-金刚烷基氨基)-6-氨基-5-烟酰胺(200mg)在二氯甲烷(1ml)中所形成的溶液。将该反应混合物在环境温度下搅拌1小时,并在50 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。待该反应混合物冷却后,将其在减压条件下蒸发。向残余物中加入乙醇(2ml)、四氢呋喃(1ml)和水(1ml)。随后,向该反应物中加入铁粉(169mg)和氯化铵(16mg)。将该混合物在120 $^{\circ}$ C搅拌6小时。待混合物冷却后,将其在减压条件下蒸发。向残余物中加入饱和氢氧化钠水溶液(10ml),并用乙酸乙酯萃取该混合物。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。将滤液在减压条件下浓缩。残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇)纯化,从而获得7-(2-金刚烷基氨基)-3H-咪唑并[4,5-d]吡啶-6-甲酰胺(110mg)的白色固体。

[0519] 实施例 26

[0520] 向由6-(苄基氨基)-4-[[顺式-5-羟基金刚烷-2-基]氨基]-5-烟酸异丙酯

(90mg)、甲酸铵 (236mg) 和甲醇构成的混合物中,加入 10%的钨-炭 (50%润湿) (40mg),并在回流的条件下搅拌该混合物 5 小时。待该反应混合物冷却后,将其过滤,以除去催化剂。将滤液在减压条件下浓缩。向残余物中加入原甲酸三乙酯 (0.6ml) 和浓盐酸 (31 μ l),并在环境温度下搅拌该混合物 3 小时。用乙酸乙酯 (20ml) 将该反应混合物稀释后,加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20ml)。萃取有机层,用硫酸镁将其干燥,并过滤。将滤液在减压条件下浓缩。残余物用硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇) 纯化,从而获得 REL-7-[(1R,2S,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基}-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸异丙酯 (45mg) 的白色固体。

[0521] 实施例 27

[0522] 向 4-[(5-羟基金刚烷-2-基)氨基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-腈 (100mg) 在甲醇 (3ml) 中所形成的溶液中加入盐酸羟胺 (34mg) 和碳酸氢钠 (82mg),并将该反应溶液在 90°C 下搅拌 18 小时。将反应溶液在减压条件下浓缩,并将残余物用硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇 = 100 : 0 至 90 : 10) 纯化,从而获得 N'-羟基-4-[(2r,5s)-羟基金刚烷-2-基]氨基}-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-羧基脒 (32mg) 的白色固体,并获得 N'-羟基-4-[(2s,5r)-羟基金刚烷-2-基]氨基}-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-羧基脒 (35mg) 的白色固体。

[0523] 实施例 28

[0524] 将 REL-(1Z)-N'-{[(4-[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基)羰基]氧基}乙脒 (16.2mg) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (0.4ml) 中所形成的溶液于 160°C 下搅拌 3 小时,随后在 165°C 下搅拌 1 小时。将该反应混合物用乙酸乙酯稀释,用 10%氯化钠水溶液、水 (3 次) 和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并在真空下蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇 = 15 : 1) 纯化,从而获得 REL-(1S,3R,4R,5S)-4-[[5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基]氨基]金刚烷-1-醇 (6.0mg) 的橙色晶体。

[0525] 实施例 29

[0526] 向 REL-4-[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基}-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-碳酰肼在 1-甲基-2-吡咯烷酮 (1ml) 中所形成的溶液中,加入原甲酸三乙酯 (340 μ l) 和对甲苯磺酸一水合物 (5.6mg)。将该混合物在 120°C 下搅拌 30 分钟后,加入原甲酸三乙酯 (340 μ l) 和对甲苯磺酸一水合物 (5.6mg)。将该混合物在 120°C 下搅拌 40 分钟后,用 20%的氯仿/甲醇溶液萃取反应溶液,并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。在减压条件下浓缩滤液。残余物用硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇) 纯化,从而获得 REL-(1S,3R,4R,5S)-4-[[1-(二乙氧基甲基)-5-(1,3,4-噁唑-2-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基]氨基]金刚烷-1-醇 (28mg) 和 REL-(1S,3R,4R,5S)-4-[[5-(1,3,4-噁唑-2-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基]氨基]金刚烷-1-醇 (70mg)。

[0527] 实施例 30

[0528] 向 N'-羟基-4-[(2r,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基}-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-羧基脒 (45mg) 在二氯甲烷 (0.45ml) 中所形成的溶液中,加入吡啶 (32 μ l) 和乙酸酐 (19 μ l)。将反应溶液在环境温度下搅拌 2 小时。再向反应溶液中加入吡啶 (32 μ l) 和乙酸酐 (19 μ l),并将该反应溶液在 60°C 下搅拌 2 小时。再向反应溶液中加入吡啶 (0.5ml),并将该反应混合物在 90°C 下搅拌 16 小时。用氯仿萃取反应溶液,并用水洗涤。用硫酸镁干燥有

机层,并过滤。在减压条件下将滤液浓缩。残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=100:0至90:10)纯化,从而获得(1s,4r)-4-[[5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基}金刚烷-1-醇(10mg)的白色固体。

[0529] 实施例 31

[0530] 在用冰冷却的同时,向N'-羟基-4-[(2r,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧基脒(25mg)在N,N-二甲基甲酰胺(0.5ml)中所形成的溶液中,加入吡啶(9 μ l)和氯甲酸2-乙基己酯(14 μ l)。将反应溶液在环境温度下搅拌2小时。向该反应溶液中加入水。用氯仿萃取该混合物,并用水洗涤。用硫酸镁干燥该有机层,并过滤。在减压条件下浓缩滤液。将残余物溶解于N,N-二甲基甲酰胺(0.5ml)和二甲苯(0.5ml)中,并将该反应溶液在150℃下搅拌2小时。待反应溶液冷却至环境温度后,通过过滤收集沉淀物,并用少量乙酸乙酯洗涤,从而获得(1s,4r)-4-(3-氨基吡啶并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)金刚烷-1-醇(8mg)的白色固体。

[0531] 实施例 32

[0532] 在环境温度下,向3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-N-(2-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺(35mg)在1-甲基-2-吡咯烷酮(0.35ml)中所形成的溶液中,加入N,N-二丁基-1-丁胺(0.078ml)和顺式-(1S,3R,4R,5S)-4-氨基金刚烷-1-醇(36mg)。将混合物快速升温至190℃,并搅拌1小时。在证实起始化合物已消耗完之后,将水加入到该反应溶液中,并将溶液过滤。用水洗涤固体残余物,并将其干燥。固体残余物用薄层硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=12:1)纯化,从而获得顺式-N-{1-[(1R,2R,3S,5s)-5-羟基金刚烷-2-yl]-1,6-二氢吡啶并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-N'-(2-甲氧基乙基)乙二酰胺(18.1mg)的微黄白色固体。

[0533] 实施例 33

[0534] 向3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-N-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺(14.2mg)在1-甲基-2-吡咯烷酮(0.142ml)中所形成的溶液中,加入N,N-二丁基-1-丁胺(0.0487ml)和顺式-(1S,3R,4R,5S)-4-氨基金刚烷-1-醇(25.7mg)。使用微波反应系统,将该混合物在200℃下搅拌100分钟。待反应溶液冷却后,采用制备型HPLC系统(10mM的NH₄HCO₃+NH₃(pH=9.2):CH₃CN=95:5至20:80)直接纯化该反应溶液。浓缩活性流份,从而获得顺式-N-{1-[(1R,2R,3S,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]-1,6-二氢吡啶并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-N'-甲基乙二酰胺(11.1mg)的固体。

[0535] 实施例 34

[0536] 向4-[(2r,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(60mg)在甲苯(0.6ml)中所形成的悬浮液中,加入氨基硫脒(35.5mg)和三氟乙酸(0.15ml),并将该混合物在70℃下搅拌6小时。再次向该混合物中加入氨基硫脒(35.5mg)和三氟乙酸(0.15ml),并将该混合物在90℃下搅拌51小时。再加入氨基硫脒(17.8mg),并将该混合物在90℃下搅拌48小时。用饱和碳酸氢钠水溶液将该反应溶液碱化,并用乙酸乙酯进行萃取。用水以及饱和盐水洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,并在减压条件下蒸发。残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇)纯化,从而获得(1s,4r)-4-[[5-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基}金刚烷-1-醇(8.3mg)的白色固体。

[0537] 实施例 35

[0538] 在用冰冷却的同时,向 5-[4-(2-氧代-3,6-二氢咪唑并[2,3-b]吡啶-1(2H)-基)-金刚烷-1-基]-1,2,4-噁二唑-3-羧酸乙酯(30mg)在四氢呋喃(1ml)中所形成的溶液中加入氢化锂铝(10mg),并在环境温度下将该混合物搅拌 1 小时。向反应溶液中加入 1M 氢氧化钠水溶液。在环境温度下将该混合物搅拌 30 分钟,并用氯仿进行萃取。将有机层用硫酸镁干燥,过滤,并将滤液在减压条件下浓缩。残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇)纯化,从而获得 1-[5-[3-(羟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]金刚烷-2-基]-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(3mg)。

[0539] 实施例 36

[0540] 向 4-{[(2r,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(27mg)在乙醇(0.5ml)中所形成的溶液中,加入 10%的钨-炭(30mg)和 2M 的盐酸/乙醇溶液(0.5ml)。在氢气气氛下,于 60°C 下搅拌该反应溶液 3 小时。用 C 盐过滤掉催化剂,并在减压条件下将滤液浓缩,从而获得(1s,4r)-4-[[5-(氨甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基]金刚烷-1-醇三盐酸盐(37mg)的白色固体。

[0541] 实施例 37

[0542] 在环境温度下,向 1-(4-{[(2r,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙酮(20mg)在四氢呋喃(2.5ml)中所形成的溶液中,加入氢化锂铝(19.4mg)。此外,在环境温度下将该混合物搅拌 2 小时。在证实起始化合物已消耗完之后,向该反应溶液中先后加入水(19 μl)、2M 的氢氧化钠水溶液(19 μl)和水(57 μl)。用 C 盐过滤除去沉淀的固体,并用四氢呋喃洗涤。在减压条件下将滤液浓缩,并将残余物用薄层硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=4:1)纯化,从而获得(1s,4r)-4-[[5-(1-羟乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基]金刚烷-1-醇(9.1mg)。

[0543] 实施例 38

[0544] 向 4-{[(3-外向)-8-(5-硝基吡啶-2-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(25mg)在甲醇(0.5ml)中所形成的溶液中,加入甲酸铵(38.6mg)和钨-炭(50%润湿)(1.3mg),并在回流的条件下将该混合物加热 5 小时。待混合物冷至环境温度后,通过 C 盐过滤除去不溶物,并用甲醇洗涤。在减压条件下将滤液浓缩,并将残余物用薄层硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=4:1)纯化,从而获得 4-{[(3-外向)-8-(5-氨基吡啶-2-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(12mg)。

[0545] 实施例 39

[0546] 向 N'-(5-溴代金刚烷-2-基)-4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-碳酰肼(200mg)在 1-甲基-2-吡咯烷酮(1.5ml)中所形成的溶液中,加入三乙胺(0.2ml),并使用微波反应系统将该反应溶液于 200°C 下搅拌 2 小时。待反应溶液冷却后,向其中加入水,并用氯仿萃取该混合物。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。在减压条件下将滤液浓缩。残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇)纯化,从而获得 1-(5-溴代金刚烷-2-基)-1,6-二氢吡唑并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-3(2H)-酮(91mg)。

[0547] 实施例 40

[0548] 向 4-{[(2R,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈

(50mg) 在由甲苯 (1.5ml) 和 N, N' - 二甲基甲酰胺 (1.5ml) 构成的混合物中的溶液中, 加入叠氮化钠 (105mg) 和三乙胺盐酸盐 (223mg), 并将该混合物在 100°C 下搅拌 3 小时。向该反应混合物中加入叠氮化钠 (210mg) 和三乙胺盐酸盐 (446mg), 并将该混合物在 100°C 下搅拌 3.5 小时。用由二氯甲烷: 甲醇 (10 : 1) 构成的混合溶剂稀释该反应溶液, 分离出有机层。此外, 用由二氯甲烷: 甲醇 (= 10 : 1) 构成的混合物萃取水层三次。合并所获得的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 并过滤。在减压条件下浓缩滤液。用制备型 TLC (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1) 纯化残余物, 从而获得 REL-(1S, 3R, 4R, 5S)-4-{{5-(2H-四唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基}金刚烷-1-醇 (35 mg) 的固体。

[0549] 实施例 41

[0550] 向 4-[(5-溴代金刚烷-2-基)氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺 (52mg) 中加入氰乙醇 (250 μ l) 和三乙胺 (56 μ l), 并使用微波反应系统将该混合物在 150°C 下搅拌 20 分钟。使反应溶液冷却, 并通过硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇) 纯化。将所得的流份在减压条件下浓缩, 并加入水。通过过滤收集所得固体, 从而获得 4-[[5-(2-氰基乙氧基)金刚烷-2-基]氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺 (16mg)。

[0551] 实施例 42

[0552] 在用冰冷却的条件下, 向 4-({5-[5-(三氯甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基)金刚烷-1-醇 (80mg) 在 1-甲基-2-吡咯烷酮 (1.6ml) 中所形成的溶液中, 加入乙胺/甲醇溶液 (2.0M) (1.7ml)。在环境温度下将反应溶液搅拌 5 小时。向反应溶液中加入乙酸乙酯、四氢呋喃和水。用由四氢呋喃和乙酸乙酯构成的混合溶剂萃取该混合物, 并用饱和盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 并过滤。在减压条件下浓缩滤液。残余物通过硅胶 (NH 硅胶) 柱色谱法 (氯仿: 甲醇 = 100 : 0 至 91 : 9) 纯化, 从而获得 4-({5-[5-(乙氨基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基)金刚烷-1-醇 (50mg) 的黄色固体。

[0553] 实施例 43

[0554] 将 4-[(5-羟基金刚烷-2-基)氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺 (100mg) 溶解于 45% 的 HBr 水溶液 (0.5ml) 中, 并将该混合物回流 1.5 小时。将反应溶液冷却, 通过过滤收集所获得的固体, 并用水洗涤。将所获得的固体溶解于二氯甲烷和甲醇中, 并通过硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇) 纯化, 从而获得 4-[(5-溴代金刚烷-2-基)氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺 (85mg)。

[0555] 实施例 44

[0556] 将 (5-羟基金刚烷-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮 (92mg) 悬浮于二氯甲烷中, 并向其中加入三氟化二乙氨基硫 (DAST)。在环境温度下将该混合物搅拌 1 小时。向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯。通过过滤收集所获得的固体, 并用二异丙基乙基醚洗涤, 从而获得 (5-氟代金刚烷-2-基)-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮 (34mg)。

[0557] 实施例 45

[0558] 在环境温度下, 向顺式-(1S, 3R, 4R, 5S)-4-{{5-(2H-四唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基}金刚烷-1-醇 (55mg) 在 1-甲基-2-吡咯烷酮 (0.65ml) 中所形成的溶液中, 加入 N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺 (0.11ml) 和碘甲烷 (0.015ml), 并

在环境温度下将该混合物搅拌 4 小时。残余物用硅胶柱色谱法（氯仿：甲醇 = 99 : 1 至 90 : 10）纯化，从而获得作为主要产物的顺式-(1S, 3R, 4R, 5S)-4-[[5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基]金刚烷-1-醇 (19.5mg)（采用 TLC（氯仿-甲醇 = 10 : 1）时所获得的 Rf 值较大），并获得作为次要产物的顺式-(1S, 3R, 4R, 5S)-4-[[5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基]金刚烷-1-醇 (4.5mg)（采用 TLC（氯仿-甲醇 = 10 : 1）时所获得的 Rf 值较小），所获得的主要产物和次要产物均为微黄白色的固体。

[0559] 实施例 46

[0560] 向 2-氯烟腈 (56.7mg) 和 4-[(3-外向)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺 (58.4mg) 在 1-甲基-2-吡咯烷酮 (0.6ml) 中所形成的溶液中，加入三乙胺 (0.057ml) 和碘化钠 (3mg)，并将该混合物在 130°C 下搅拌 10 小时。在使反应混合物冷却后，将 1-甲基-2-吡咯烷酮 (0.3ml) 加入该反应混合物中，从而使反应混合物溶解。通过制备型 HPLC (10mM 的 $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + \text{NH}_3$ (pH = 9.2) : CH_3CN = 98 : 2 至 60 : 40) 将该混合物直接纯化。将活性流份浓缩，并干燥至干，从而获得 4-[(3-外向)-8-(3-氰基吡啶-2-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺 (10.1mg) 的固体。

[0561] 实施例 47

[0562] 向 4-[(3-外向)-8-(5-氨基吡啶-2-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺 (11mg) 在甲醇/二氯甲烷中所形成的溶液中，加入福尔马林水溶液 (0.022ml)，并将该混合物在环境温度下搅拌 0.5 小时。另加入三乙氧基硼氢化钠 (30.9mg)，并将该混合物在环境温度下搅拌 16 小时。向该反应溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液，并将该混合物在环境温度下搅拌 30 分钟，然后用氯仿-甲醇进行萃取。将萃取液浓缩，并将所获得的黄色油状物用薄层硅胶柱色谱法（氯仿：甲醇 = 7 : 1）纯化，从而获得 4-[(3-外向)-8-(5-(二甲氨基)吡啶-2-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺 (5.2mg) 的微黄白色固体。

[0563] 实施例 48

[0564] 向 4-[(3-内向)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺二盐酸盐 (25mg) 在 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 (0.5ml) 中所形成的溶液中，加入三乙胺 (0.029ml)。此外，在用冰冷却的同时，加入甲磺酰氯 (0.0059ml)。在环境温度下搅拌该混合物 1 小时之后，加入稀释的碳酸氢钠水溶液，并搅拌该混合物。通过过滤收集沉淀的白色固体，用水洗涤，并干燥，从而获得 4-[(3-内向)-8-(甲磺酰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺 (14.1mg) 的白色固体。

[0565] 实施例 49

[0566] 向 1-[(3-外向)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮 (12mg) 在 N,N-二甲基乙酰胺 (0.48ml) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (0.24ml) 中所形成的溶液中，加入 N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺 (0.015ml) 和 6-氯烟腈 (11.7mg)。将该混合物迅速加热至 90°C，并且搅拌 12 小时。在证实起始化合物已消耗完之后，将反应溶液在减压条件下蒸发，并干燥。固体残余物用薄层硅胶柱色谱法（氯仿：甲醇 = 8 : 1）纯化，从而获得 6-[(3-外向)-3-(2-氧代-3,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯

并 [2,3-b] 吡啶 -1(2H)-基)-8-氮杂双环 [3.2.1] 辛 -8-基] 烟腈 (5.2mg) 的微黄白色固体。

[0567] 实施例 50

[0568] 在用冰冷却的条件下,向 3-(4-[(2r,5s)-5-羟基金刚烷 -2-基]氨基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -5-基)-1,2,4-噁二唑 -5-羧酸乙酯 (80mg) 在四氢呋喃 (3.2ml) 中所形成的溶液中加入 3M 的甲基碘化镁 / 二乙醚溶液 (0.315ml),并将该反应溶液在环境温度下搅拌 16 小时。在用冰冷却的条件下,继续向反应溶液中加入 3M 的甲基碘化镁 / 二乙醚溶液 (0.189ml)。将该反应溶液在环境温度下搅拌 16 小时。在用冰冷却的条件下,向反应溶液中加入水,并将该混合物在同样的温度下搅拌 15 分钟。向该反应溶液中加入氯仿和饱和氯化铵水溶液。用氯仿萃取该混合物,并用饱和盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。在减压条件下浓缩该滤液。残余物用硅胶柱色谱法 (氯仿:甲醇 = 100:0 至 90:10) 纯化,从而获得 REL-[(1S,3R,4R,5S)-4-({5-[5-(1-羟基-1-甲基乙基)-1,2,4-噁二唑 -3-基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基}氨基)金刚烷 -1-醇 (15mg) 的白色固体。

[0569] 实施例 51

[0570] 向 4-[(3-外向)-8-(5-溴代嘧啶 -2-基)-8-氮杂双环 [3.2.1] 辛 -3-基]氨基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -5-甲酰胺 (22.2mg) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (0.67ml) 和 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 (0.67ml) 中所形成的溶液中,加入四(三苯基膦)合钯 (0) (5.8mg) 和二氰基锌 (17.7mg)。使用微波反应系统于 160°C 下进行反应 1 小时。向反应溶液中加入二氯甲烷,并将该混合物过滤。用二氯甲烷洗涤固体残余物,并干燥。该固体残余物用薄层硅胶柱色谱法 (氯仿:甲醇 = 8:1) 纯化,从而获得 4-[(3-外向)-8-(5-氰基嘧啶 -2-基)-8-氮杂双环 [3.2.1] 辛 -3-基]氨基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -5-甲酰胺 (15mg) 的微黄白色固体。

[0571] 实施例 52

[0572] 在 5°C 下,向 4-[(2r,5s)-5-羟基金刚烷 -2-基]氨基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -5-腈 (30mg) 在四氢呋喃 (0.6ml) 中所形成的溶液中,加入二异丁基氢化铝 (0.99M 的甲苯溶液) (0.49ml)。将混合物于 5°C 下搅拌 2 小时,并继续在环境温度下搅拌 3 小时。在 5°C 下,向反应溶液中加入 6M 的盐酸水溶液 (0.09ml)。将该混合物于环境温度下搅拌 0.5 小时。加入固体氢氧化钠 (23.3mg) 和硫酸镁,并将该混合物在环境温度下搅拌 0.5 小时。通过 C 盐过滤除去不溶物,并用四氢呋喃洗涤。将滤液在减压条件下蒸发,并用薄层硅胶柱色谱法 (氯仿:甲醇 = 9:1) 纯化,从而获得 4-[(2r,5s)-5-羟基金刚烷 -2-基]氨基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -5-甲醛 (18mg) 的微黄白色固体。

[0573] 实施例 53

[0574] 向 4-[(2r,5s)-5-羟基金刚烷 -2-基]氨基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -5-甲醛 (20mg) 在乙醇 (0.6ml) 中所形成的溶液中,加入吡啶 (0.052ml) 和 O-甲基羟胺盐酸盐 (32.1mg),并在回流条件下将混合物加热 6 小时。在反应溶液冷却至室温后,将其在减压条件下蒸发,干燥,并通过薄层硅胶柱色谱法 (氯仿:甲醇 = 10:1) 纯化,从而获得 4-[(2r,5s)-5-羟基金刚烷 -2-基]氨基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -5-甲醛 O-甲基脎 (11mg) 的微黄白色固体。

[0575] 实施例 54

[0576] 向乙酸 (0.8ml) 中加入吡咯烷 (0.013ml) 和低聚甲醛 (5.72mg), 并将该混合物在 60°C 下搅拌 5 分钟。在 60°C 下, 向该反应溶液中加入顺式 -4-[[(1R, 2R, 3S, 5S) -5- 羟基金刚烷 -2- 基] 氨基] -1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -5- 甲酰胺 (40.0mg), 并将该混合物在 60°C 下搅拌 2 小时。将该反应溶液在减压条件下蒸发, 并加入甲苯和 N- 乙基 -N- 异丙基丙烷 -2- 胺, 使该混合物共沸。将固体残余物通过 NH 薄层硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇 = 10 : 1) 纯化, 从而获得顺式 -4-[[(1R, 2R, 3S, 5S) -5- 羟基金刚烷 -2- 基] 氨基] -3- (吡咯烷 -1- 基甲基) -1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -5- 甲酰胺 (10.8mg) 的微黄白色固体。

[0577] 实施例 55

[0578] 向 4-[[(2r, 5s) -5- 羟基金刚烷 -2- 基] 氨基] -1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -5- 甲酰胺 (40mg) 在四氢呋喃 (1ml) 中所形成的溶液中, 加入 (三苯基膦) 乙酸甲酯 (methyl (triphenylphosphoranylidene) acetate) (56mg), 并将该反应溶液在 80°C 下搅拌 16 小时。再向反应溶液中加入 (三苯基膦) 乙酸甲酯 (43mg), 并将该反应溶液在 90°C 下搅拌 3 小时。再次向反应溶液中加入 (三苯基膦) 乙酸甲酯 (129mg), 并将该反应溶液在 90°C 下搅拌 16 小时。将反应溶液在减压条件下浓缩, 并将残余物通过硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇 = 100 : 0 至 90 : 10) 纯化, 从而获得 (2E) -3- (4-[[(2r, 5s) -5- 羟基金刚烷 -2- 基] 氨基] -1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -5- 基) 丙烯酸 甲酯 (7mg) 的黄色固体。

[0579] 实施例 56

[0580] 在环境温度下, 向顺式 -4-[[(1R, 2R, 3S, 5S) -5- 羟基金刚烷 -2- 基] 氨基] -1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -5- 甲酰胺 (50mg) 在 N, N- 二甲基甲酰胺 (0.6ml) 中所形成的溶液中, 加入 1- 氯 -2, 5- 吡咯烷二酮 (18.4mg)。将该混合物在环境温度下搅拌 2 小时后, 向该反应溶液中加入水, 并过滤该溶液。用水洗涤固体残余物, 并干燥。用薄层硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇 = 4 : 1) 纯化该固体残余物, 从而获得顺式 -3- 氯 -4-[[(1R, 2R, 3S, 5S) -5- 羟基金刚烷 -2- 基] 氨基] -1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -5- 甲酰胺 (5mg) 的微黄白色固体。

[0581] 实施例 57

[0582] 向 N' - 羟基 -4-[[(2r, 5s) -5- 羟基金刚烷 -2- 基] 氨基] -1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -5- 羧基脒 (30mg) 在乙酸 (0.5ml) 中所形成的溶液中, 加入乙酸酐 (11 μ l), 并将该反应溶液在环境温度下搅拌 30 分钟。向反应溶液中加入 10% 的钨 - 炭 (10mg), 并在氢气气氛和 50°C 的条件下, 将该混合物搅拌 3 小时。待反应溶液冷却至室温后, 通过 C 盐过滤除去催化剂。在减压条件下将滤液浓缩, 并在搅拌的条件下, 用乙腈洗涤残余物。通过过滤收集沉淀物, 从而获得 4-[[(2r, 5s) -5- 羟基金刚烷 -2- 基] 氨基] -1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -5- 羧基脒乙酸酯 (20mg) 的黄色固体。

[0583] 实施例 58

[0584] 在环境温度下, 向顺式 -4-[[(1R, 2R, 3S, 5S) -5- 羟基金刚烷 -2- 基] 氨基] -1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -5- 羧酸 (30mg) 在 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮 (0.18ml) 中所形成的溶液中, 加入吡啶盐酸盐 (10.6mg)。使用微波反应系统, 使该反应在 200°C 下进行 1 小时。向反应溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并用乙酸乙酯萃取该混合物, 随后用水洗涤。用硫酸镁干燥萃取液, 并过滤。将滤液在减压条件下浓缩。残余物用薄层硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇 = 10 : 1) 纯化, 从而获得顺式 -[[(1S, 3R, 4R, 5S) -4- (1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -4- 基氨

基) 金刚烷-1-醇 (14.1mg) 的微黄白色固体。

[0585] 实施例 59

[0586] 向顺式-4-{[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸 (30mg) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (0.1ml) 中所形成的溶液中,加入 N,N'-羰基二咪唑 (29.7mg),并将该混合物在 60°C 下搅拌 0.5 小时。向反应混合物中加入甲磺酰胺 (17.4mg) 和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) (0.027ml)。再次将反应溶液在 60°C 下搅拌 3 小时之后,将其在减压条件下浓缩。将残余物用薄层硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=4:1)纯化,从而获得顺式-4-{[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基}-N-(甲磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺 (7.8mg) 的微黄白色固体。

[0587] 实施例 60

[0588] 在环境温度下,向顺式-4-{[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺 (75mg) 在四氢呋喃 (0.5ml) 和甲醇 (0.375ml) 中所形成的溶液中,加入 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺 (1.54ml)。在加热回流的条件下将该混合物搅拌 1 小时后,将反应混合物冷却至环境温度,并搅拌 1 小时。通过过滤收集沉淀的固体,洗涤并干燥,从而获得顺式-N-[(二甲基氨基)亚甲基]-4-{[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺 (70mg) 的白色固体。

[0589] 实施例 61

[0590] 将顺式-2-[(4-{[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)羰基]氨基脲 (30mg) 在由二甲苯 (0.45ml) 和乙酸 (0.45ml) 的混合物中所形成的溶液在 120°C 下搅拌 3 小时。另外,加入 1-甲基-2-吡咯烷酮 (0.45ml),并将该混合物在 150°C 下搅拌 4 小时。在减压条件下将反应溶液浓缩,并干燥。将残余物用薄层硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=10:1)纯化,从而获得作为产物的顺式-5-(4-{[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮 (5.6mg) (采用 TLC(氯仿-甲醇=10:1)时所获得的 Rf 值较大),并获得作为另一产物的顺式-5-(4-{[(1R,2R,3S,5S)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮 (8.9mg) (采用 TLC(氯仿-甲醇=10:1)时所获得的 Rf 值较小),所获得的这些产物都为微黄白色固体。

[0591] 实施例 62

[0592] 向 4-{[(2r,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧基亚氨酸乙酯三盐酸盐 (75mg) 在乙醇 (1ml) 中所形成的溶液中,加入 1,2-乙二胺 (0.11ml),并将反应溶液在 120°C 下搅拌 2 小时。在减压条件下浓缩反应溶液,并且将残余物用 NH-硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=100:0 至 95:5)纯化,从而获得 (1s,4r)-4-[[5-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基]金刚烷-1-醇 (17mg) 的白色固体。

[0593] 实施例 63

[0594] 向 4-{[(2r,5s)-5-羟基金刚烷-2-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧基亚氨酸乙酯三盐酸盐 (150mg) 在乙醇 (1.5ml) 中所形成的溶液中,加入 2-氨基乙醇 (78 μl) 和三乙胺 (0.225ml),并将反应溶液在 110°C 下搅拌 2 小时。将反应溶液冷却至室温并过滤,将滤液在减压条件下浓缩。残余物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=100:0 至

90 : 10) 纯化。在搅拌的条件下用乙酸乙酯洗涤所获得的固体,并通过过滤进行收集,从而获得 (1s, 4r)-4- {[5-(4,5-二氢-1,3-噁唑-2-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基] 氨基} 金刚烷-1-醇 (5mg) 的白色固体。

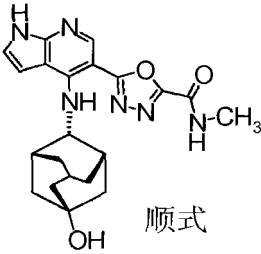
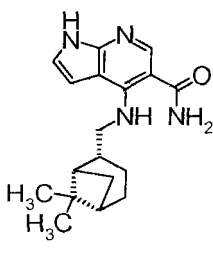
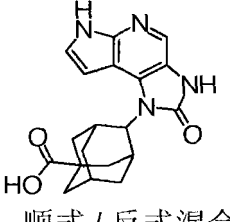
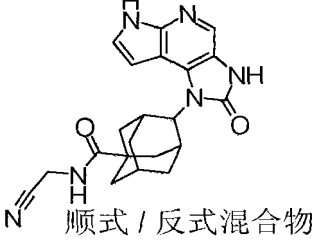
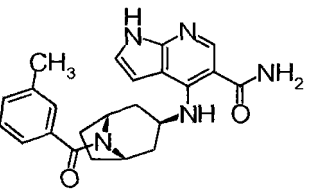
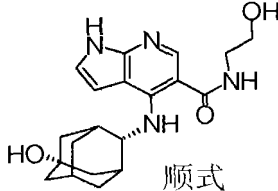
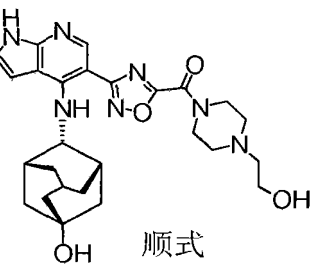
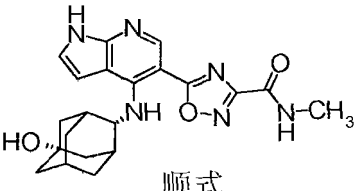
[0595] 实施例 64

[0596] 将 4-[(5-羟基金刚烷-2-基)氨基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-腈 (200mg) 和雷尼镍加入到乙醇 (5ml) 中,并在氢气气氛和 60℃ 的条件下将该反应溶液搅拌 8 小时。用 C 盐过滤掉催化剂。将滤液在减压条件下浓缩。将残余物溶解于二噁烷 (3ml) 中,并加入 1M 的氢氧化钠水溶液 (0.65ml)。在环境温度下,向反应溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (0.22ml),并将该混合物搅拌 16 小时。用氯仿萃取该反应溶液,并用水洗涤。用硫酸镁干燥有机层,并过滤。将滤液在减压条件下浓缩。残余物用硅胶柱色谱法 (氯仿 : 甲醇 = 100 : 0 至 90 : 10) 纯化,从而获得 ({4-[(5-羟基金刚烷-2-基)氨基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基} 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (40mg) 的浅黄色固体。

[0597] 根据上述的制备方法、本领域技术人员熟知的方法或这些方法的变化方法来制备下表 71 中所示的化合物。表 71 和表 72 示出了上述实施例中所述化合物的结构和物理化学数据,并且还示出了制备这些化合物的方法。


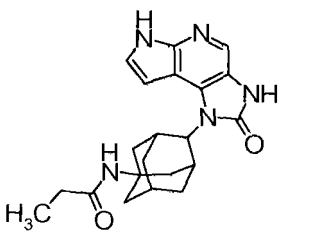


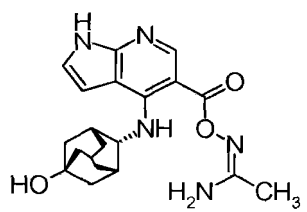
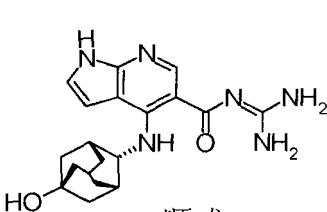

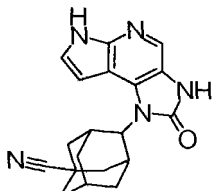
[0598] 表 71

[0599]

实施例	结构	实施例	结构
1	 <p>顺式</p>	2	
3	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	4	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
5		6	 <p>顺式</p>
7	 <p>顺式</p>	8	 <p>顺式</p>

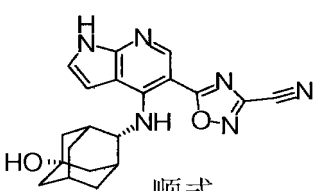
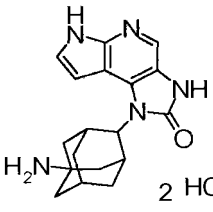
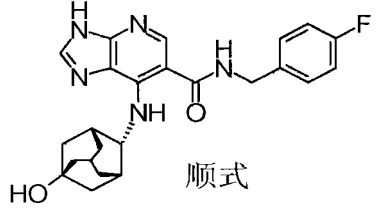
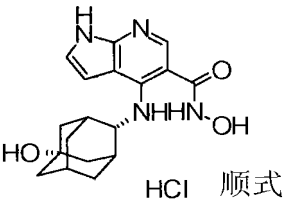
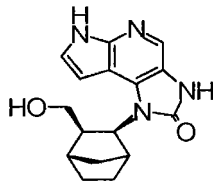
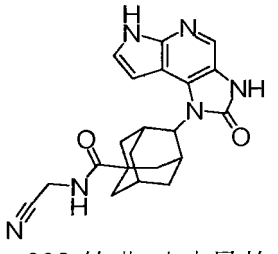
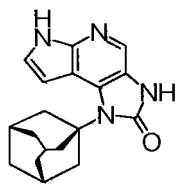
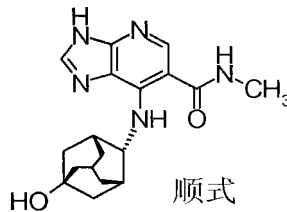
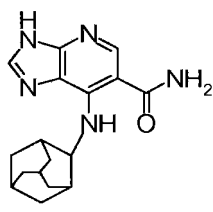
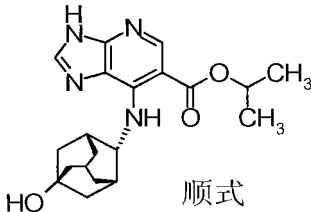
[0600] 表 71 (续)

[0601]

实施例	结构	实施例	结构
9	 <p>顺式</p>	10	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
11	 <p>顺式</p>	12	 <p>顺式</p>
13	 <p>顺式</p>	14	 <p>顺式</p>
15	 <p>顺式</p>	16	 <p>365 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>


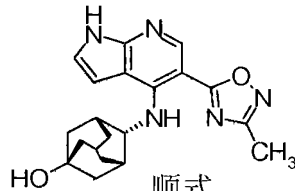
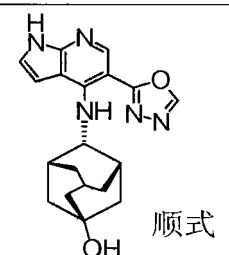
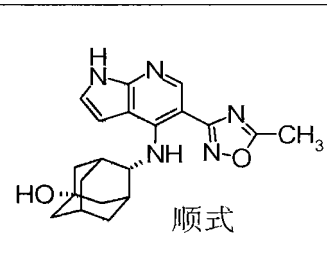
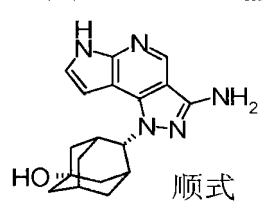
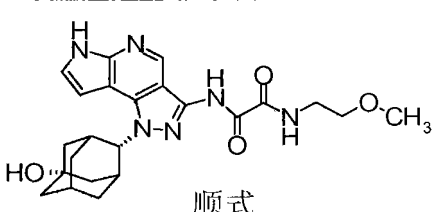
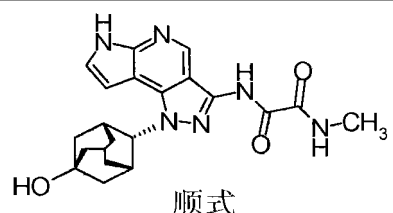
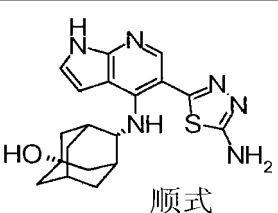
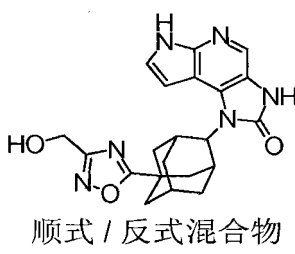

[0602] 表 71 (续)

[0603]

实施例	结构	实施例	结构
17	 <p>顺式</p>	18	 <p>2 HCl 顺式 / 反式混合物</p>
19	 <p>顺式</p>	20	 <p>HCl 顺式</p>
21		22	 <p>382 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
23		24	 <p>顺式</p>
25		26	 <p>顺式</p>


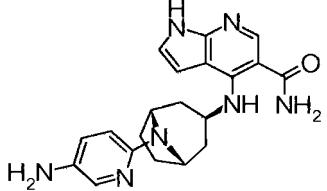
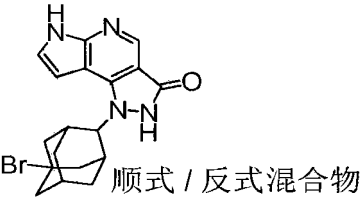
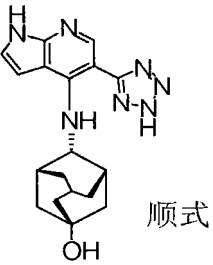
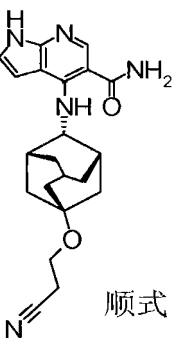
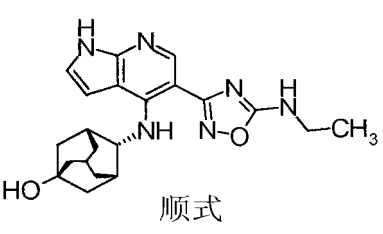
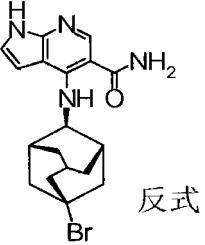

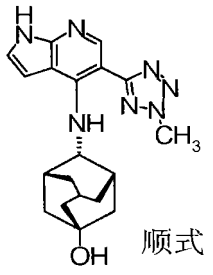
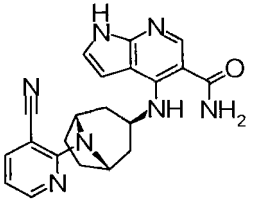
[0604] 表 71(续)

[0605]

实施例	结构	实施例	结构
27	 <p>顺式</p>	28	 <p>顺式</p>
29	 <p>顺式</p>	30	 <p>顺式</p>
31	 <p>顺式</p>	32	 <p>顺式</p>
33	 <p>顺式</p>	34	 <p>顺式</p>
35	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	36	 <p>顺式</p>

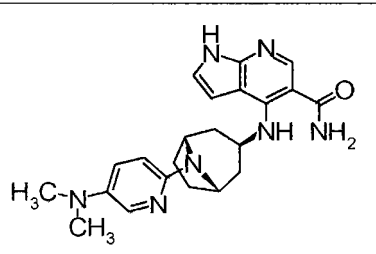
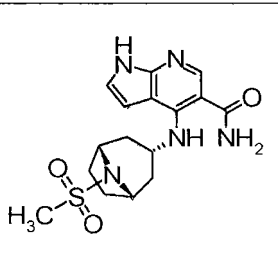
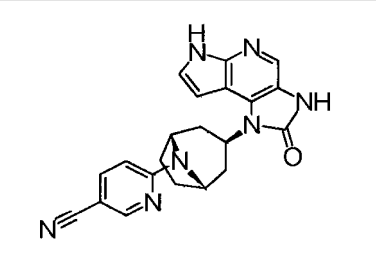

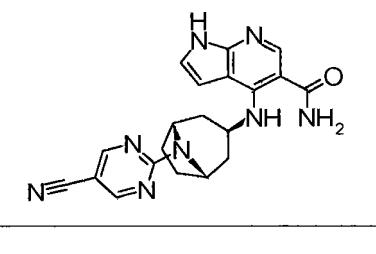
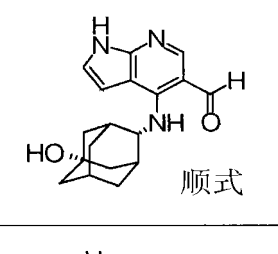

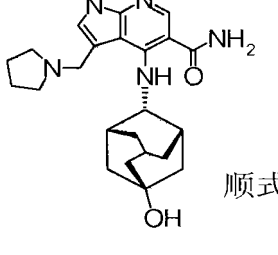
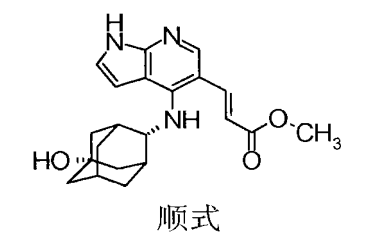

[0606] 表 71(续)

[0607]

实施例	结构	实施例	结构
37	 顺式	38	
39	 顺式 / 反式混合物	40	 顺式
41	 顺式	42	 顺式
43	 反式	44	 顺式
45	 顺式	46	

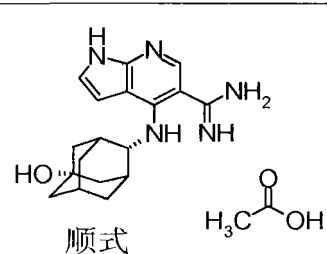


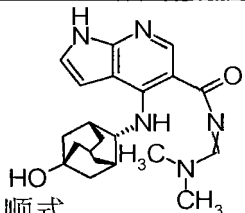
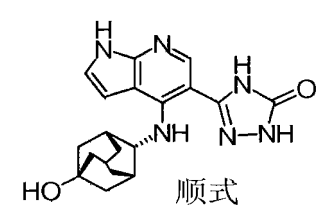
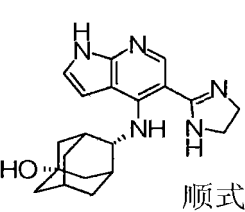
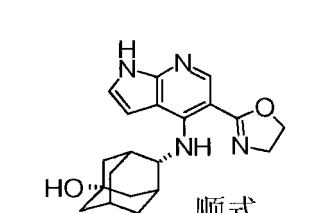
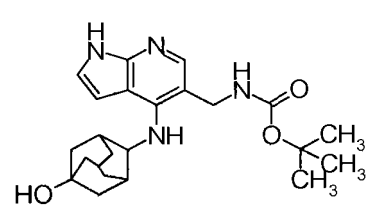
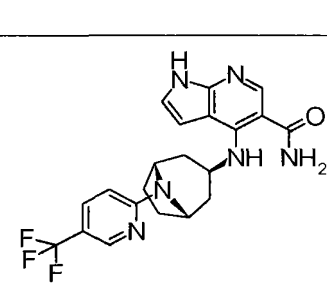
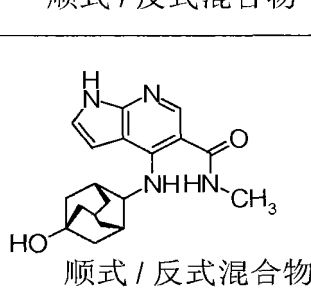
[0608] 表 71(续)

[0609]

实施例	结构	实施例	结构
47		48	
49		50	 顺式
51		52	 顺式
53	 顺式	54	 顺式
55	 顺式	56	 顺式

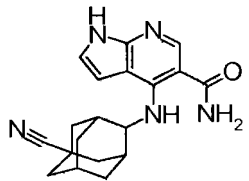
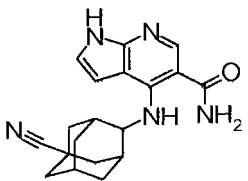
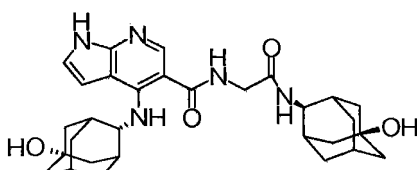
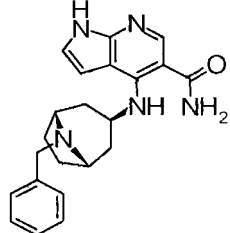
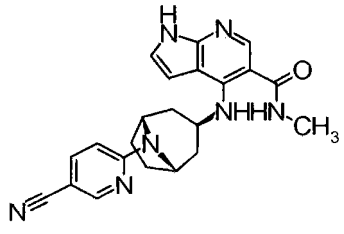
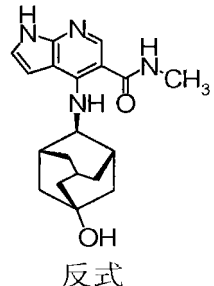


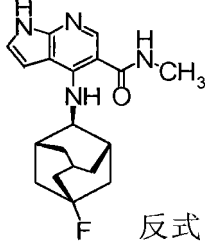

[0610] 表 71(续)

[0611]

实施例	结构	实施例	结构
57	 <p>顺式</p>	58	 <p>顺式</p>
59	 <p>顺式</p>	60	 <p>顺式</p>
61	 <p>顺式</p>	62	 <p>顺式</p>
63	 <p>顺式</p>	64	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
65		66	 <p>顺式 / 反式混合物</p>

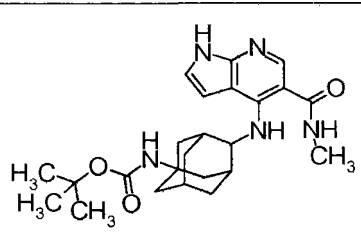
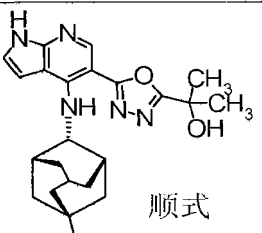
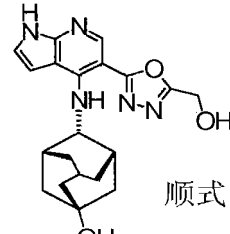

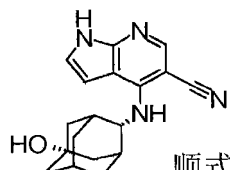
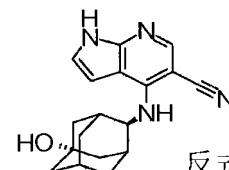
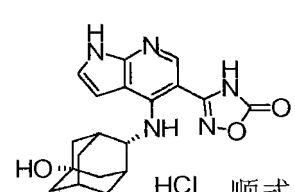
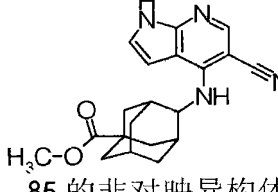
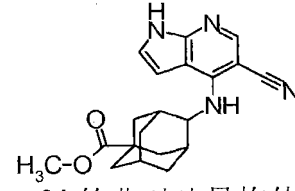
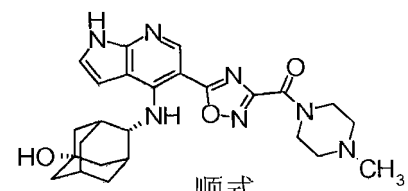
[0612] 表 71(续)

[0613]

实施例	结构	实施例	结构
67	 <p>68 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	68	 <p>67 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
69	 <p>顺式</p>	70	
71		72	 <p>反式</p>
73	 <p>顺式</p>	74	 <p>反式</p>
75	 <p>反式</p>	76	 <p>反式</p>


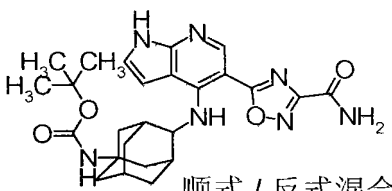

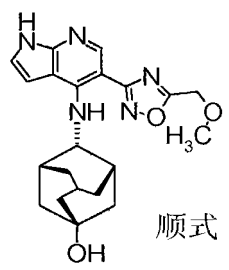
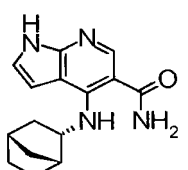
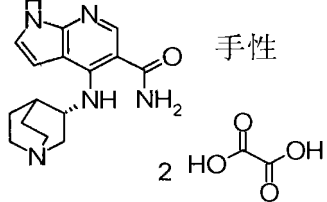
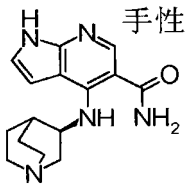
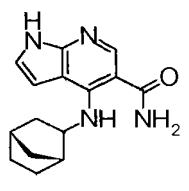
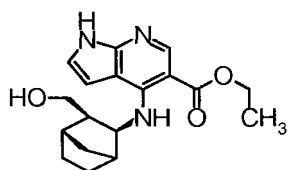
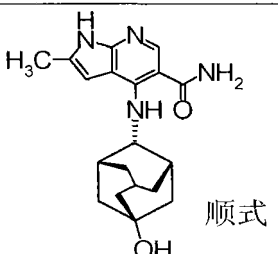
[0614] 表 71(续)

[0615]

实施例	结构	实施例	结构
77	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	78	 <p>顺式</p>
79	 <p>顺式</p>	80	 <p>顺式</p>
81	 <p>顺式</p>	82	 <p>反式</p>
83	 <p>HCl 顺式</p>	84	 <p>85 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
85	 <p>84 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	86	 <p>顺式</p>



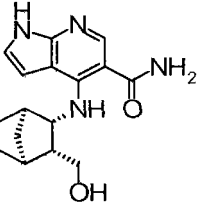
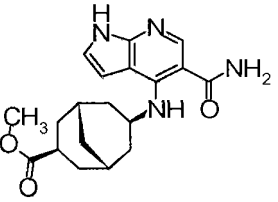
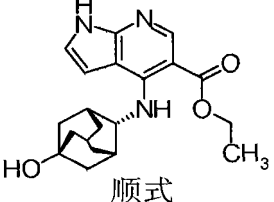

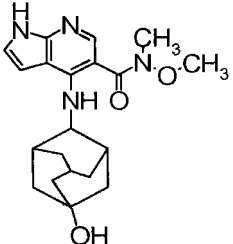
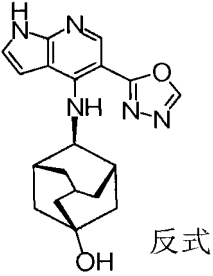
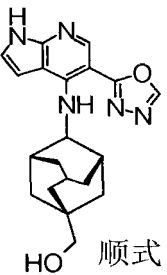
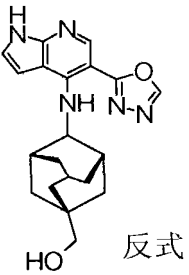
[0616] 表 71(续)

[0617]

实施例	结构	实施例	结构
87	 <p>顺式</p>	88	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
89	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	90	 <p>顺式</p>
91	 <p>手性</p>	92	 <p>2 HO-C(=O)-COOH</p>
93	 <p>手性</p>	94	 <p>手性</p>
95	 <p>顺式</p>	96	 <p>顺式</p>


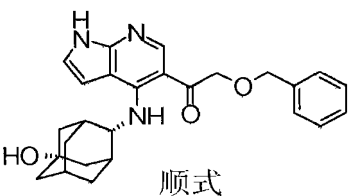
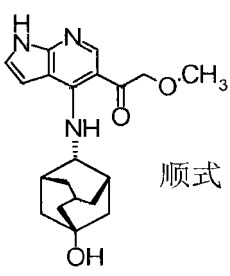
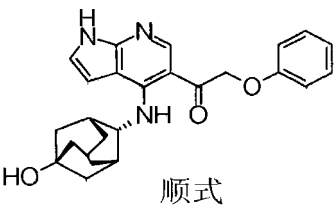

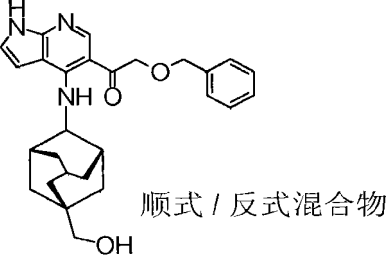
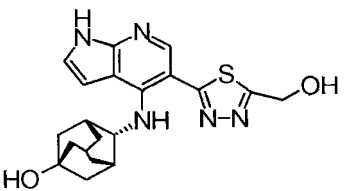
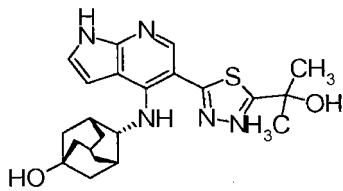
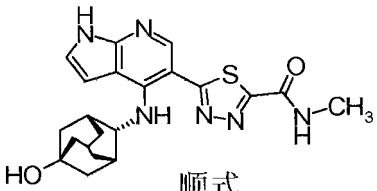
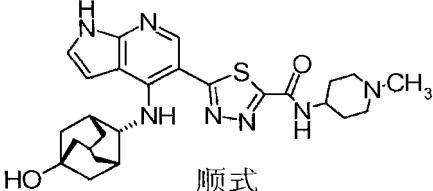
[0618] 表 71(续)

[0619]

实施例	结构	实施例	结构
97	 顺式 / 反式混合物	98	 顺式
99		100	
101	 顺式	102	 反式
103	 顺式 / 反式混合物	104	 反式
105	 顺式	106	 反式

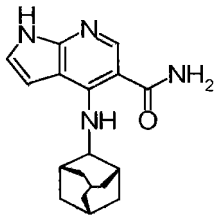
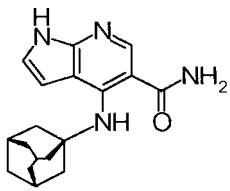

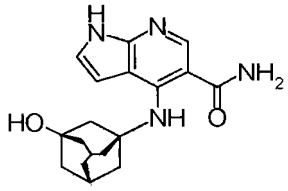
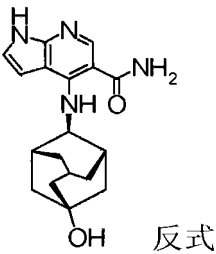
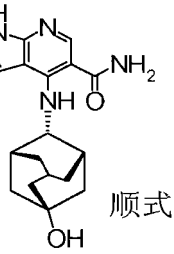
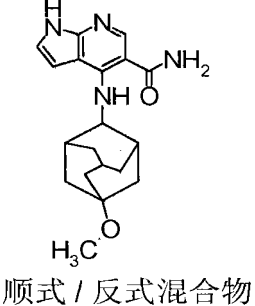
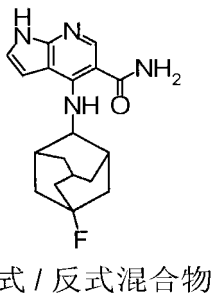
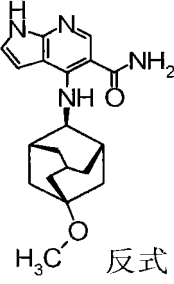

[0620] 表 71(续)

[0621]

实施例	结构	实施例	结构
107	 <p>顺式</p>	108	 <p>顺式</p>
109	 <p>顺式</p>	110	 <p>顺式</p>
111	 <p>反式</p>	112	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
113		114	
115	 <p>顺式</p>	116	 <p>顺式</p>


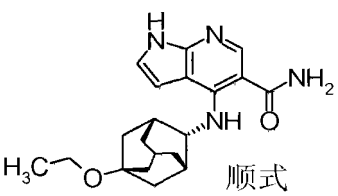
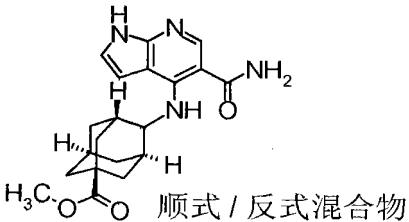




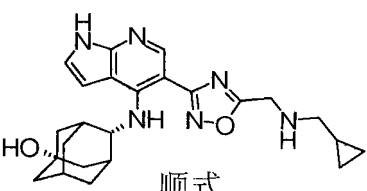
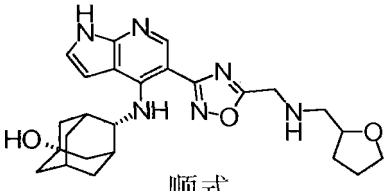
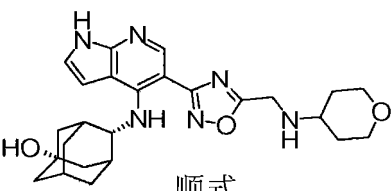
[0622] 表 71(续)

[0623]

实施例	结构	实施例	结构
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	

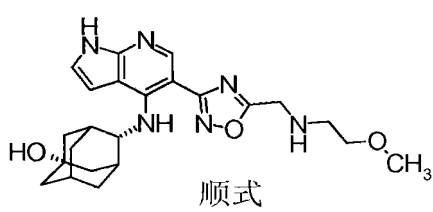
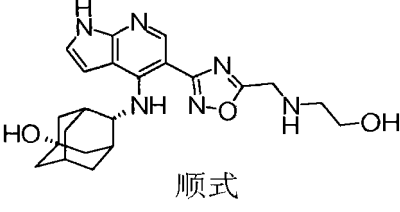
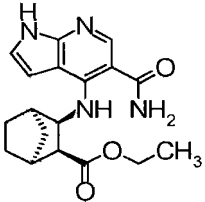
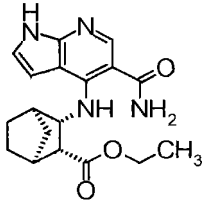
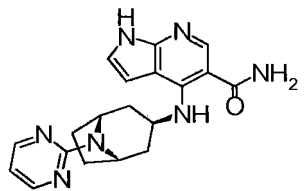
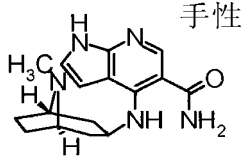
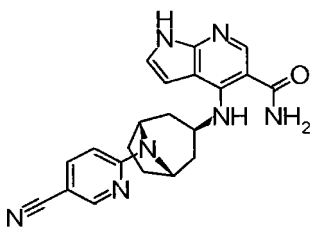
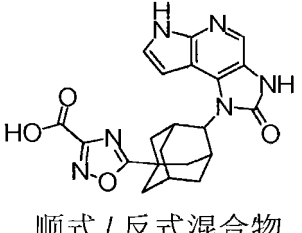
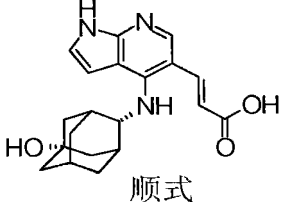
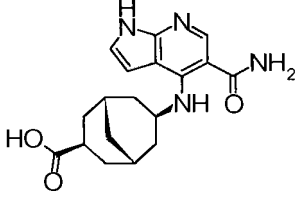
[0624] 表 71(续)

[0625]

实施例	结构	实施例	结构
127	 顺式	128	 顺式
129	 顺式 / 反式混合物	130	 反式
131	 消旋体	132	 消旋体
133	 手性	134	 顺式
135	 顺式	136	 顺式

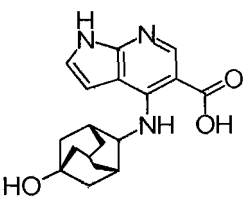
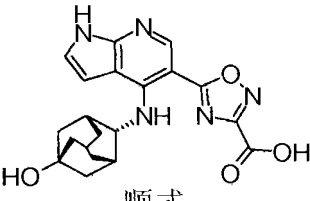


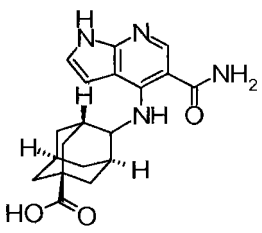
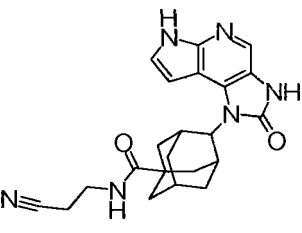
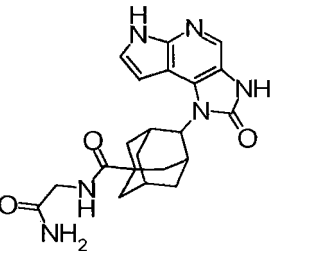
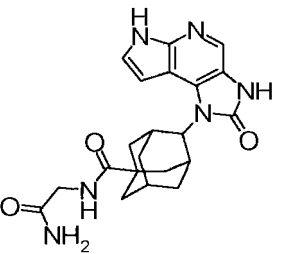
[0626] 表 71 (续)

[0627]

实施例	结构	实施例	结构
137	 <p>顺式</p>	138	 <p>顺式</p>
139		140	
141		142	 <p>手性</p>
143		144	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
145	 <p>顺式</p>	146	

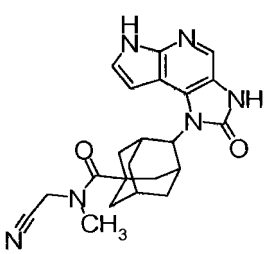
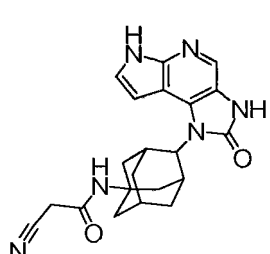
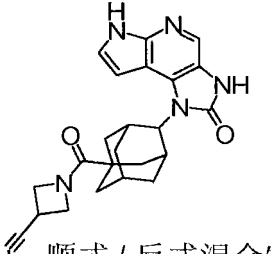
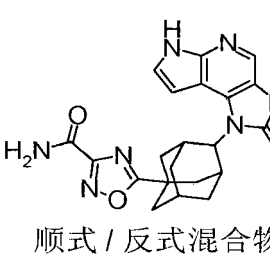
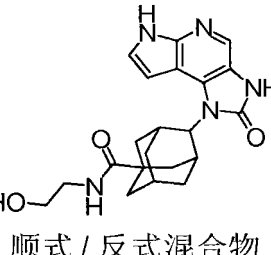
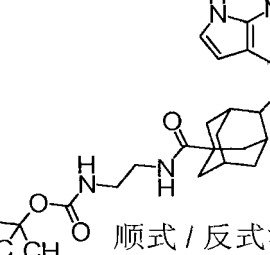
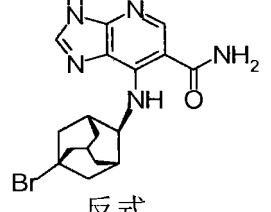
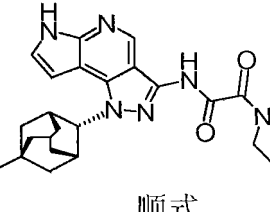
[0628] 表 71(续)

[0629]

实施例	结构	实施例	结构
147	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	148	 <p>顺式</p>
149	 <p>顺式</p>	150	 <p>反式</p>
151	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	152	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
153	 <p>154 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	154	 <p>153 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>

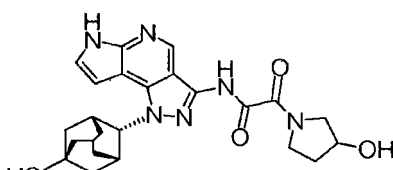
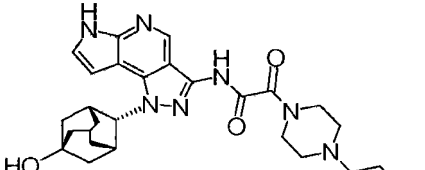
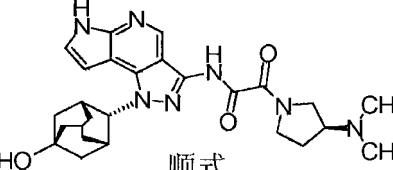
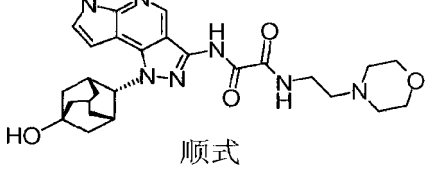
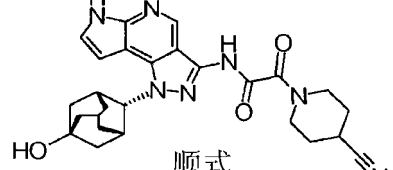
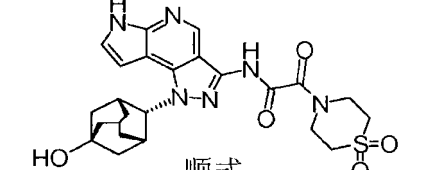

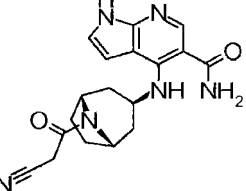
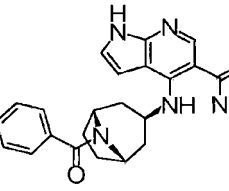
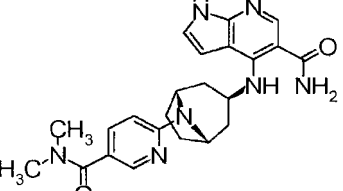
[0630] 表 71(续)

[0631]

实施例	结构	实施例	结构
155	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	156	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
157	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	158	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
159	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	160	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
161	 <p>反式</p>	162	 <p>顺式</p>



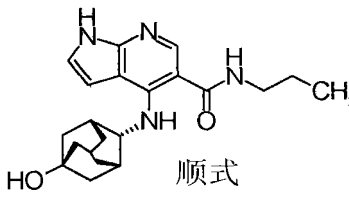
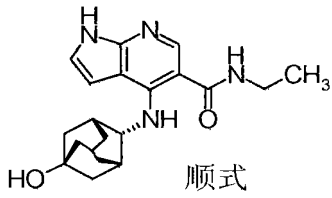
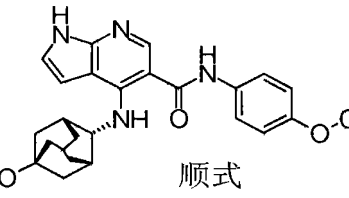

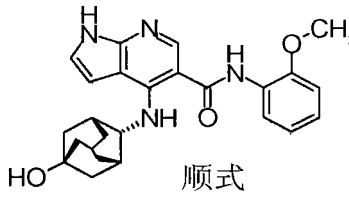

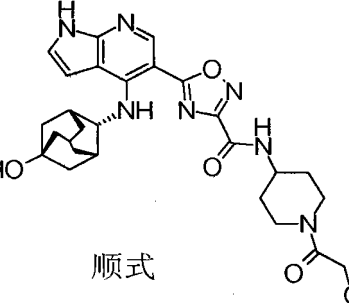
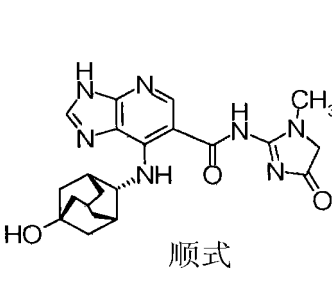
[0632] 表 71(续)

[0633]

实施例	结构	实施例	结构
163	 <p>顺式</p>	164	 <p>顺式</p>
165	<p>手性</p>  <p>顺式</p>	166	 <p>顺式</p>
167	 <p>顺式</p>	168	 <p>顺式</p>
169	 <p>顺式</p>	170	
171		172	

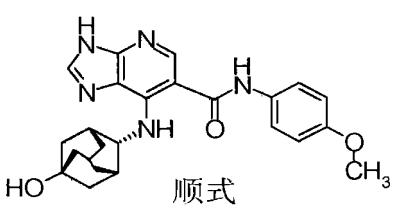
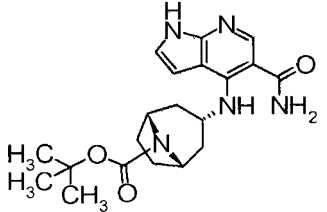
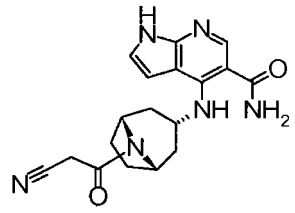
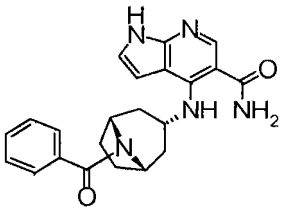
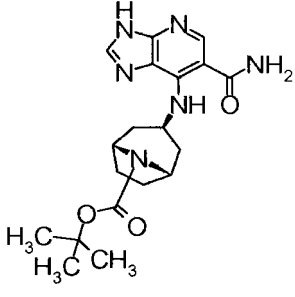
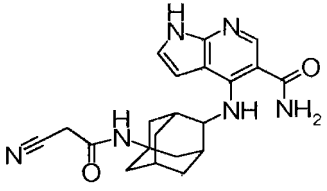
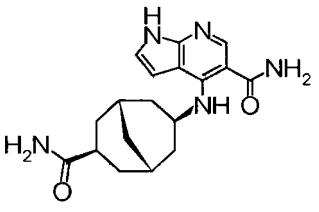
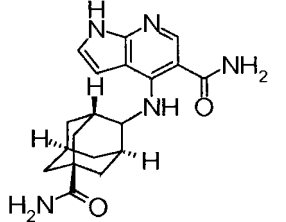
[0634] 表 71(续)

[0635]

实施例	结构	实施例	结构
173	 顺式	174	 顺式
175	 顺式	176	 顺式
177	 顺式	178	 顺式
179	 顺式	180	 顺式
181	 顺式	182	 顺式

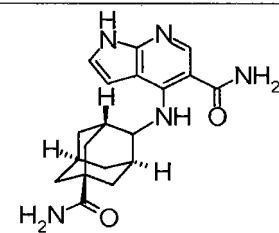
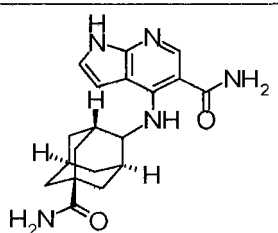

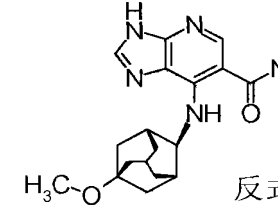
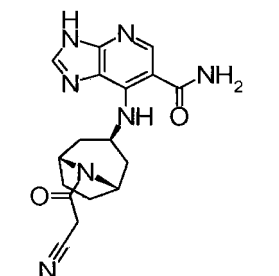
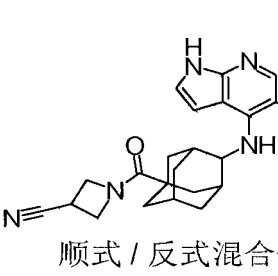
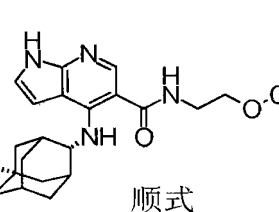
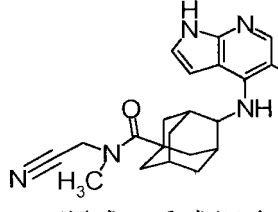
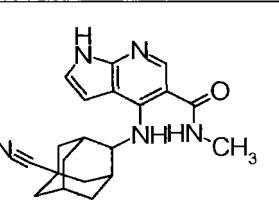
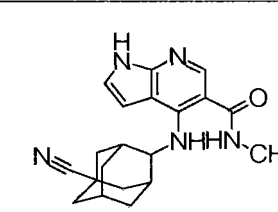
[0636] 表 71(续)

[0637]

实施例	结构	实施例	结构
183	 <p>顺式</p>	184	
185		186	
187		188	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
189		190	 <p>顺式 / 反式混合物</p>

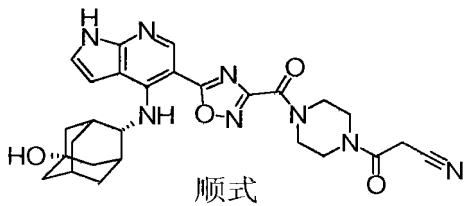
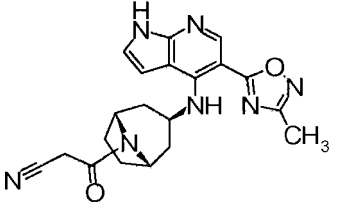

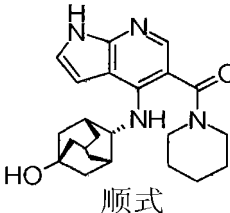
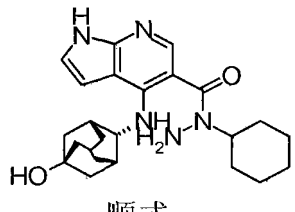
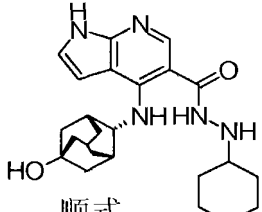
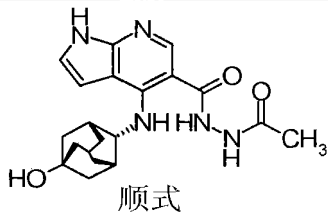
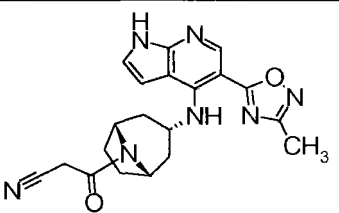
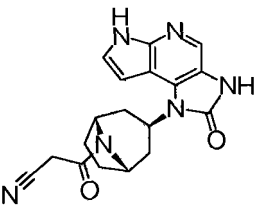
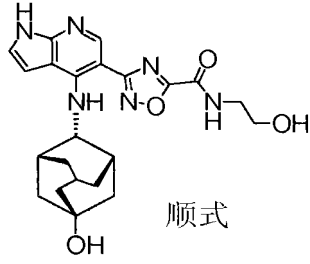
[0638] 表 71(续)

[0639]

实施例	结构	实施例	结构
191	 <p>192 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	192	 <p>191 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
193	 <p>顺式</p>	194	 <p>反式</p>
195		196	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
197	 <p>顺式</p>	198	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
199	 <p>200 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	200	 <p>199 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>

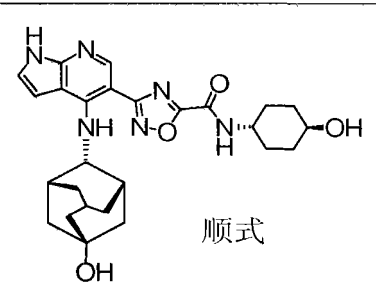
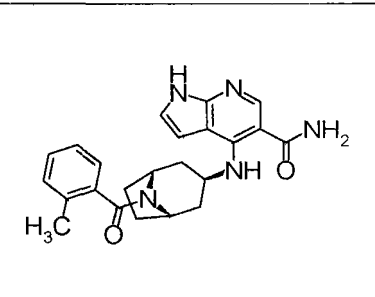
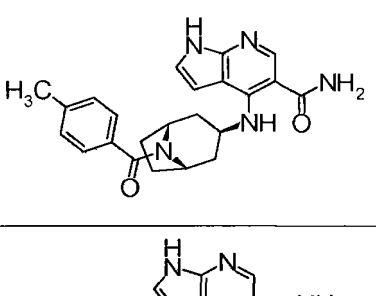
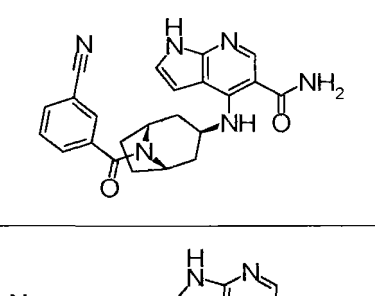
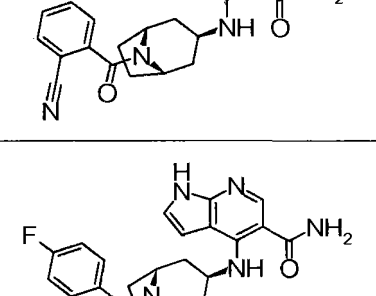
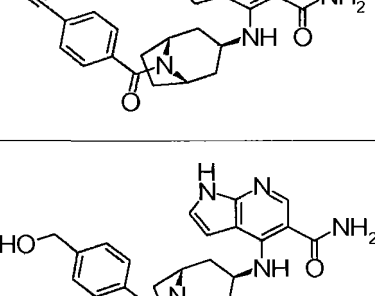
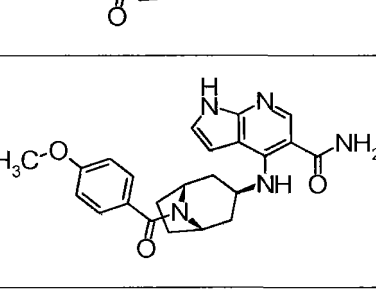
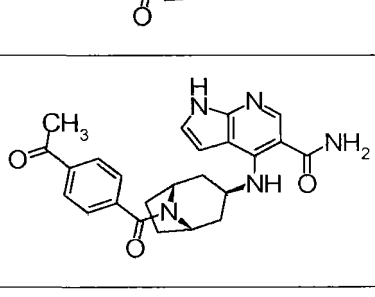
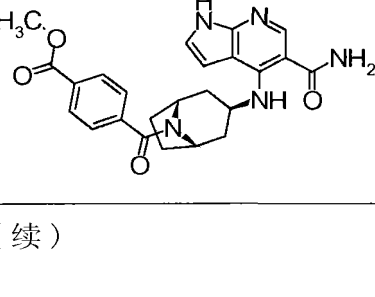
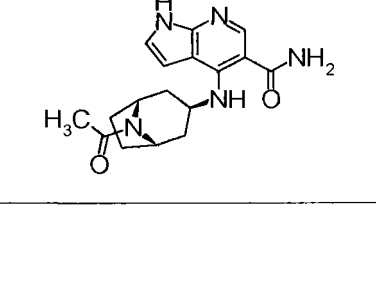


[0640] 表 71(续)

[0641]

实施例	结构	实施例	结构
201	 <p>顺式</p>	202	
203	 <p>顺式</p>	204	 <p>顺式</p>
205	 <p>顺式</p>	206	 <p>顺式</p>
207	 <p>顺式</p>	208	
209		210	 <p>顺式</p>

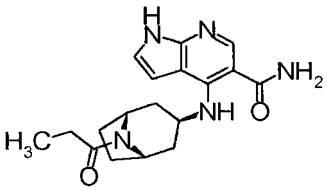
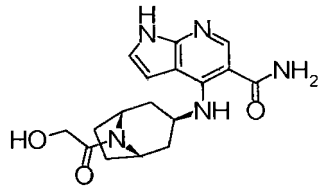
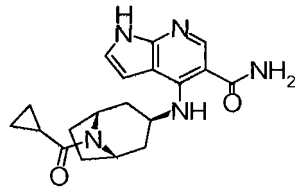
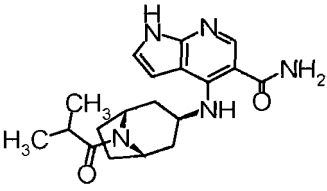
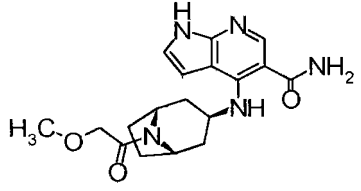
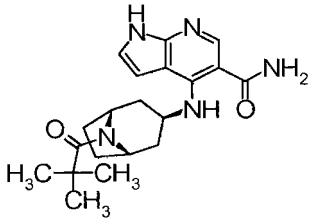
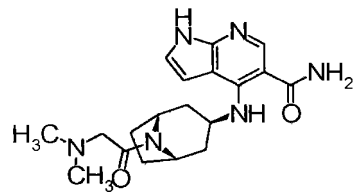
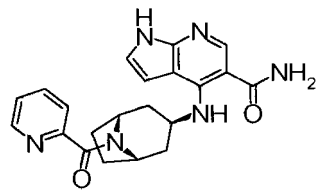
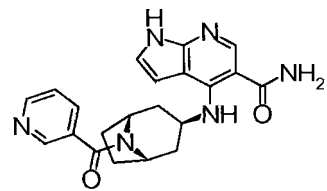
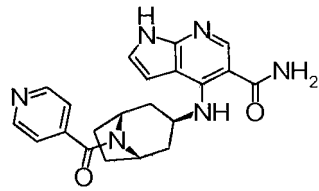
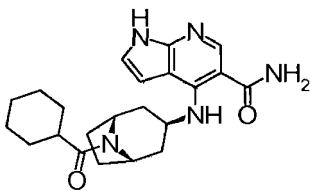
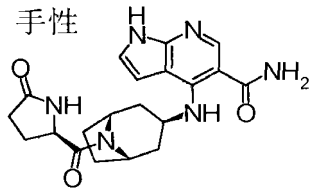
[0642] 表 71(续)

[0643]

实施例	结构	实施例	结构
211	 <p>顺式</p>	212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	

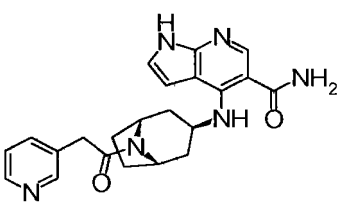
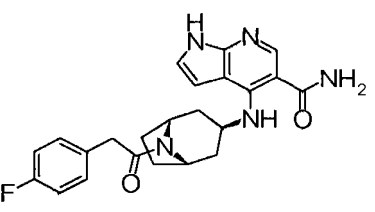
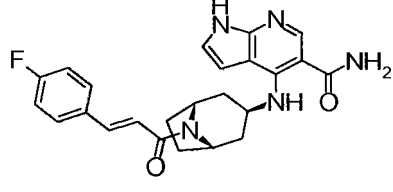
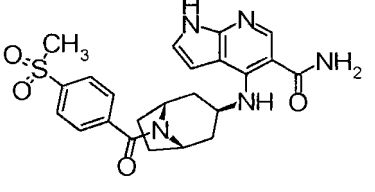
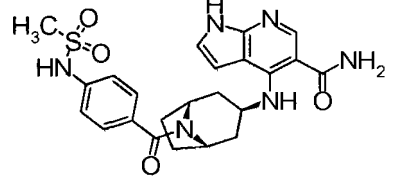

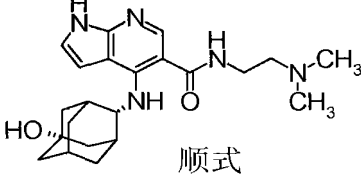
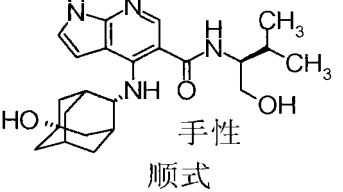
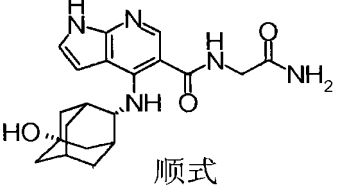

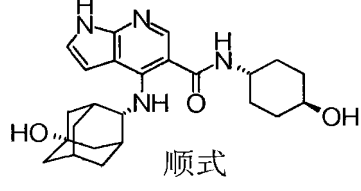

[0644] 表 71 (续)

[0645]

实施例	结构	实施例	结构
223		224	
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	手性 





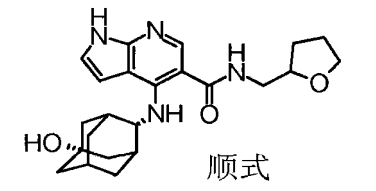
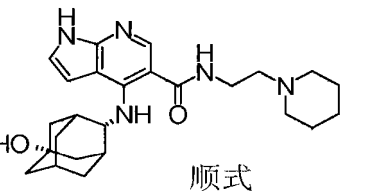


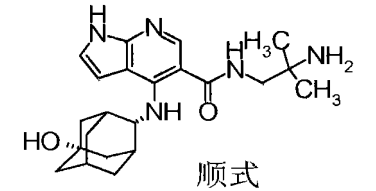
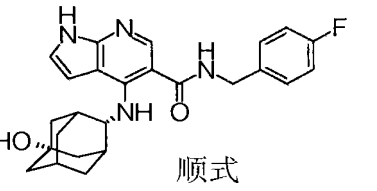
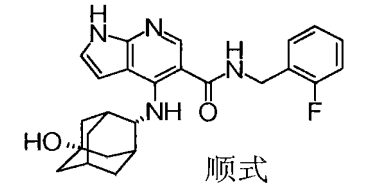
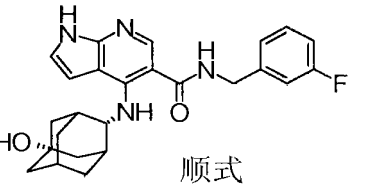
[0646] 表 71(续)

[0647]

实施例	结构	实施例	结构
235		236	
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	










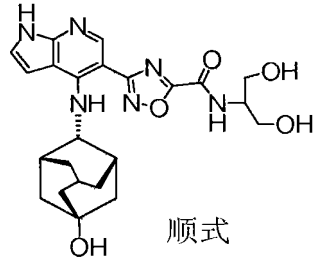
[0648] 表 71 (续)

[0649]

实施例	结构	实施例	结构
247	 顺式	248	 顺式
249	 顺式	250	 顺式
251	 顺式	252	 顺式
253	 手性	254	 顺式
255	 顺式	256	 顺式
257	 顺式	258	 顺式

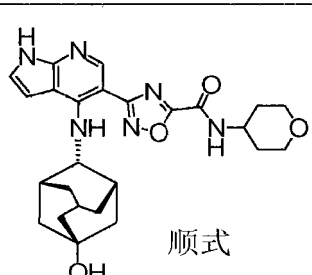
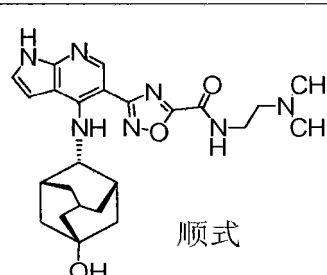
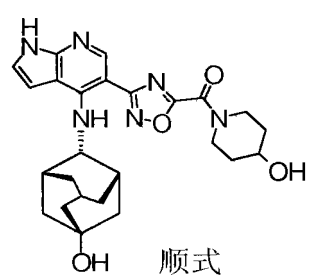
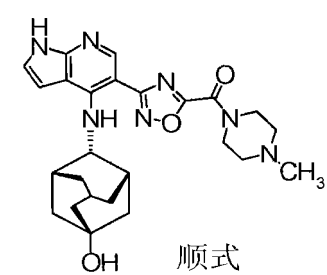
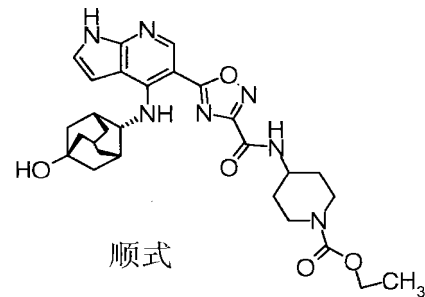
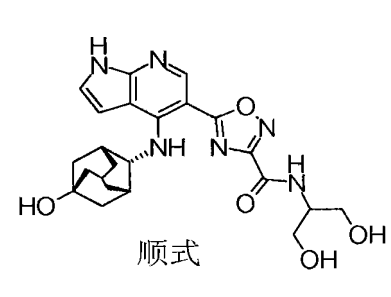
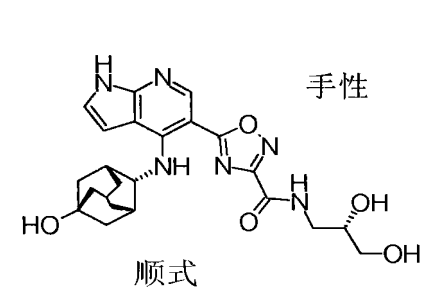
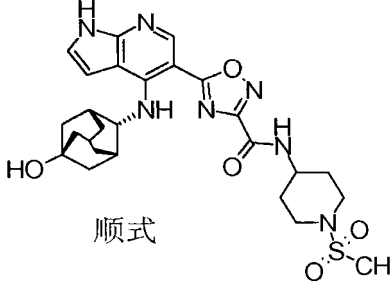
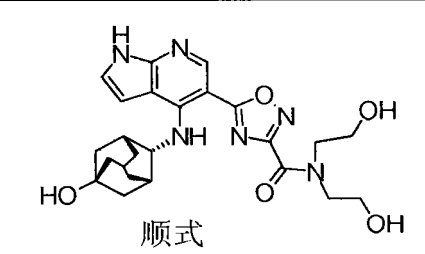
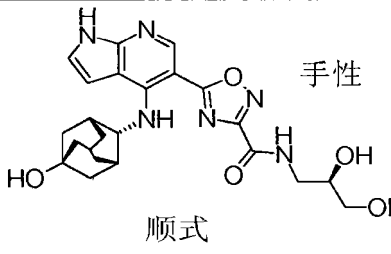
[0650] 表 71 (续)

[0651]

实施例	结构	实施例	结构
259	 <p>顺式</p>	260	 <p>顺式</p>
261	 <p>顺式</p>	262	 <p>顺式</p>
263	 <p>顺式</p>	264	 <p>顺式</p>
265	 <p>顺式</p>	266	 <p>手性 顺式</p>
267	 <p>顺式</p>	268	 <p>顺式</p>

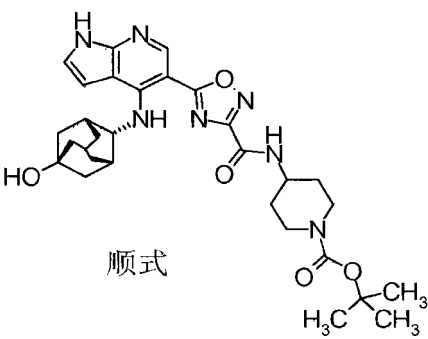


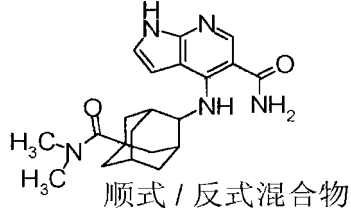


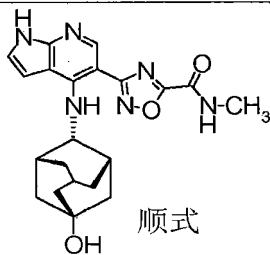

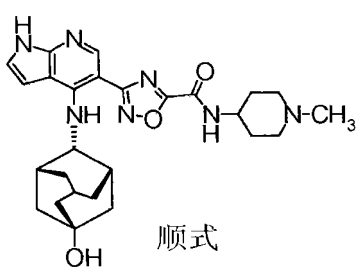
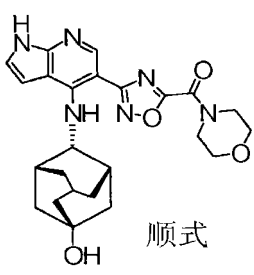
[0652] 表 71(续)

[0653]

实施例	结构	实施例	结构
269	 <p>顺式</p>	270	 <p>顺式</p>
271	 <p>顺式</p>	272	 <p>顺式</p>
273	 <p>顺式</p>	274	 <p>顺式</p>
275	 <p>手性 顺式</p>	276	 <p>顺式</p>
277	 <p>顺式</p>	278	 <p>手性 顺式</p>

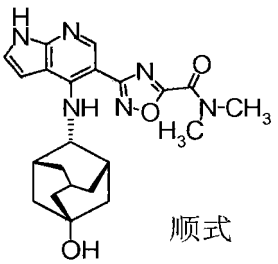
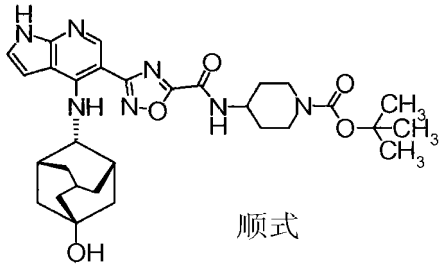
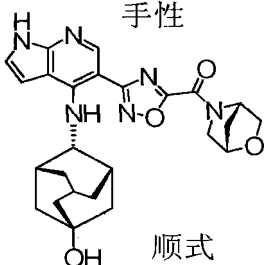
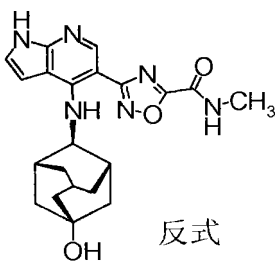
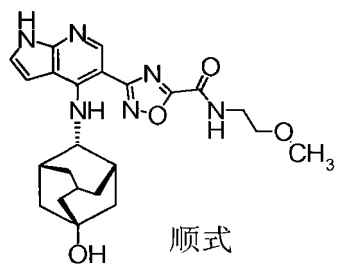
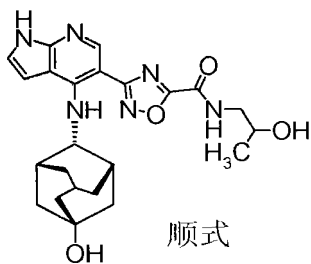
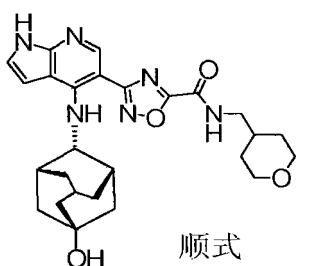
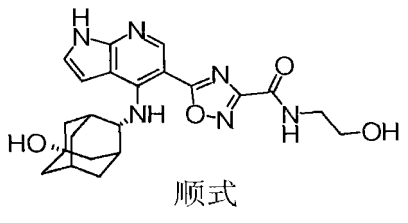

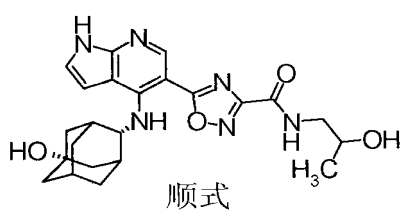
[0654] 表 71(续)

[0655]

实施例	结构	实施例	结构
279	 <p>顺式</p>	280	 <p>顺式</p>
281	 <p>顺式</p>	282	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
283	 <p>顺式</p>	284	 <p>顺式</p>
285	 <p>顺式</p>	286	 <p>顺式</p>
287	 <p>顺式</p>	288	 <p>顺式</p>


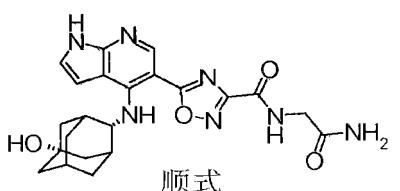
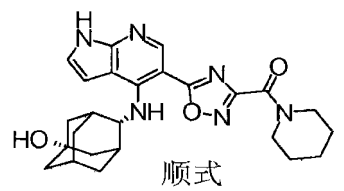
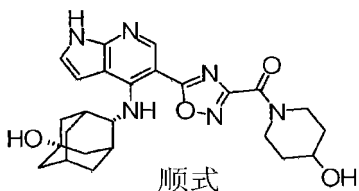
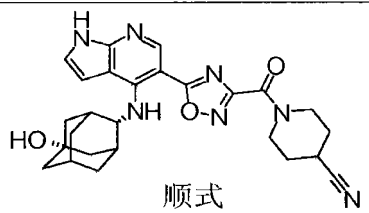
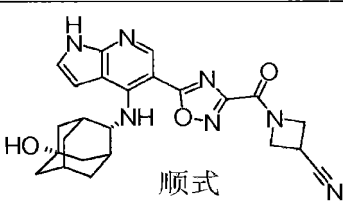


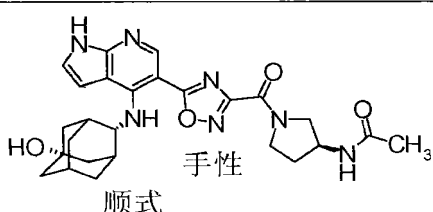
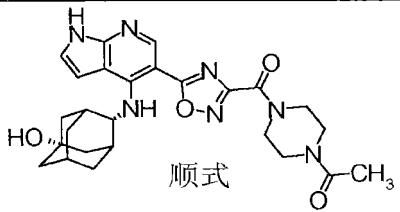
[0656] 表 71(续)

[0657]

实施例	结构	实施例	结构
289	 <p>顺式</p>	290	 <p>顺式</p>
291	<p>手性</p>  <p>顺式</p>	292	 <p>反式</p>
293	 <p>顺式</p>	294	 <p>顺式</p>
295	 <p>顺式</p>	296	 <p>顺式</p>
297	 <p>顺式</p>	298	 <p>顺式</p>

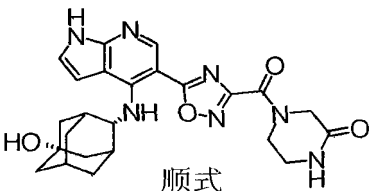
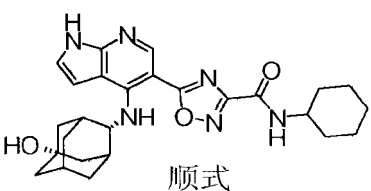
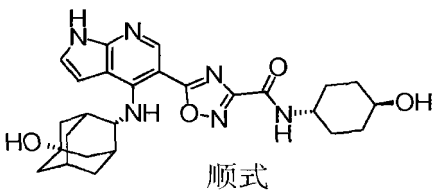
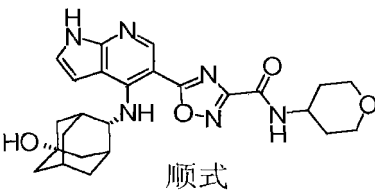

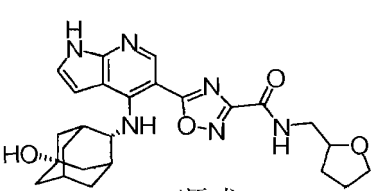
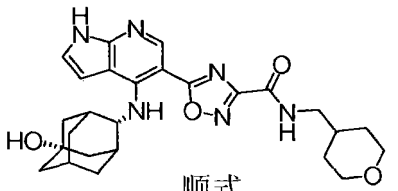
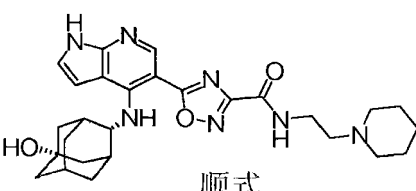
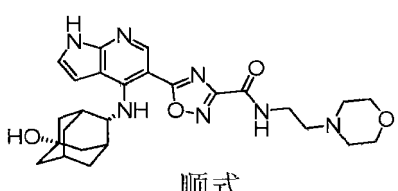
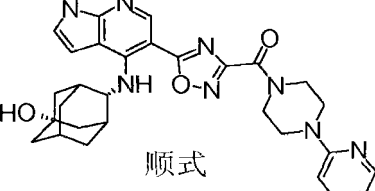
[0658] 表 71 (续)

[0659]

实施例	结构	实施例	结构
299	 <p>顺式</p>	300	 <p>顺式</p>
301	 <p>顺式</p>	302	 <p>顺式</p>
303	 <p>顺式</p>	304	 <p>顺式</p>
305	 <p>顺式</p>	306	 <p>手性 顺式</p>
307	 <p>手性 顺式</p>	308	 <p>顺式</p>

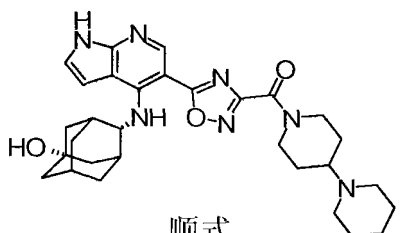
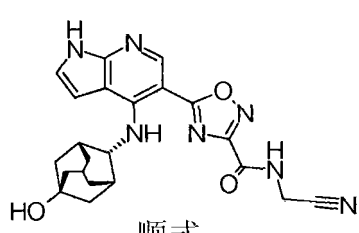
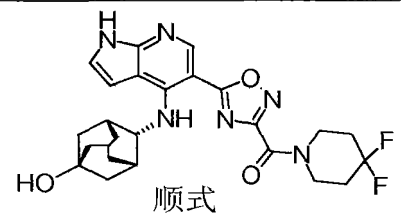
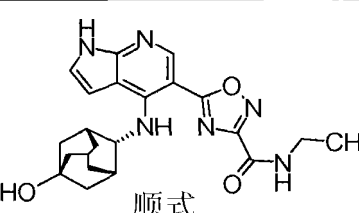
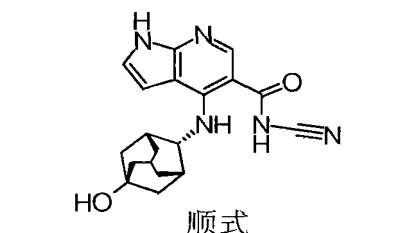
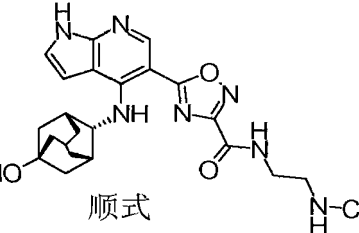
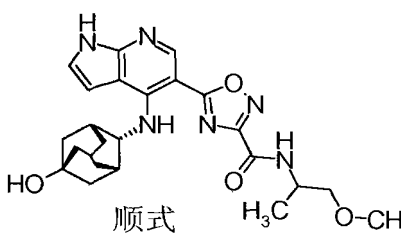
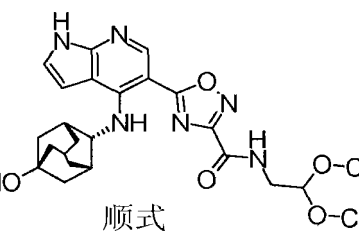
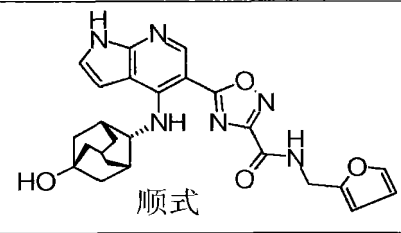
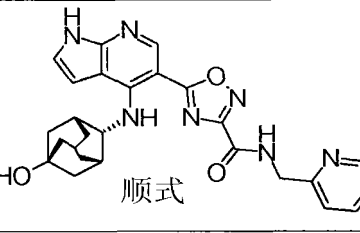
[0660] 表 71(续)

[0661]

实施例	结构	实施例	结构
309	 <p>顺式</p>	310	 <p>顺式</p>
311	 <p>顺式</p>	312	 <p>顺式</p>
313	 <p>顺式</p>	314	 <p>顺式</p>
315	 <p>顺式</p>	316	 <p>顺式</p>
317	 <p>顺式</p>	318	 <p>顺式</p>

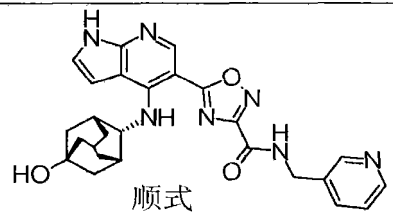
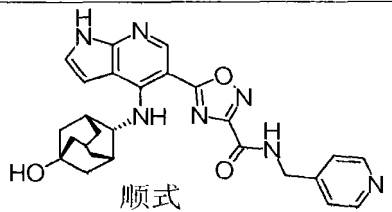
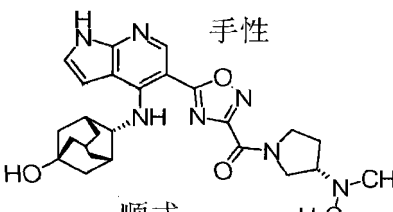
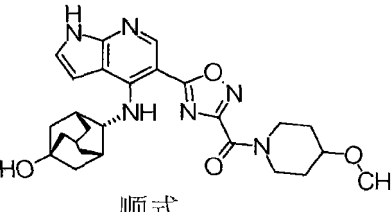
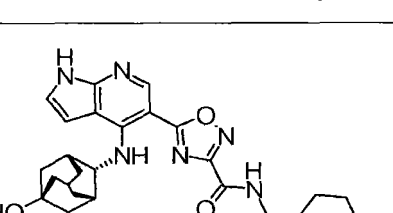
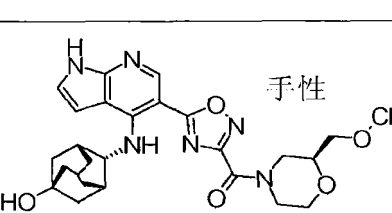

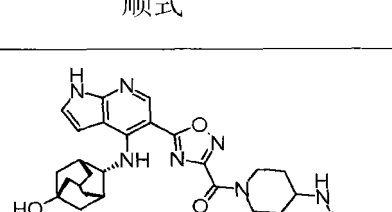
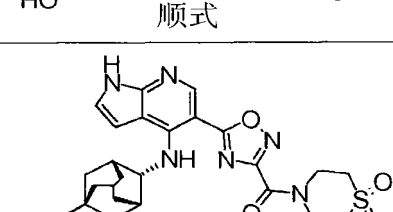
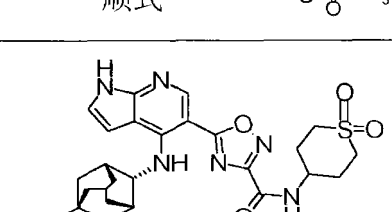
[0662] 表 71(续)

[0663]

实施例	结构	实施例	结构
319	 <p>顺式</p>	320	 <p>顺式</p>
321	 <p>顺式</p>	322	 <p>顺式</p>
323	 <p>顺式</p>	324	 <p>顺式</p>
325	 <p>顺式</p>	326	 <p>顺式</p>
327	 <p>顺式</p>	328	 <p>顺式</p>

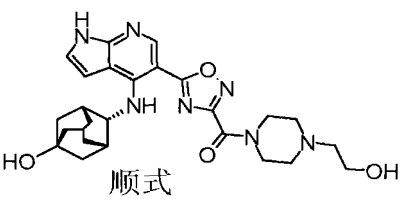

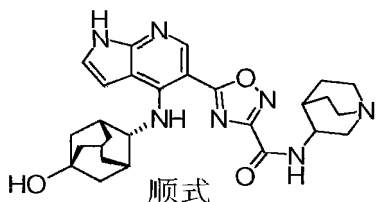
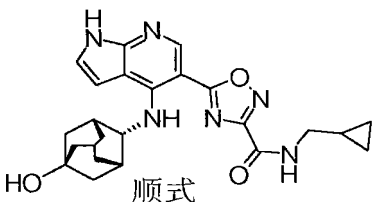
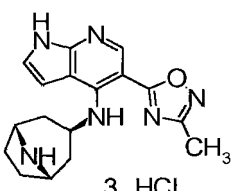
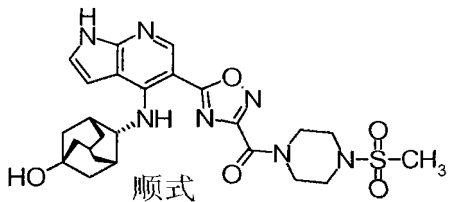
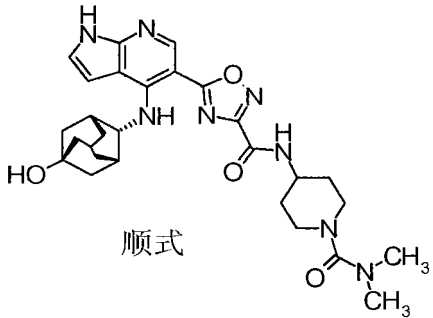
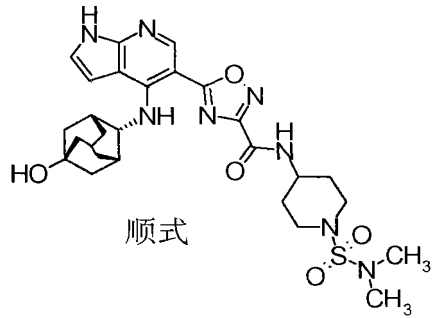
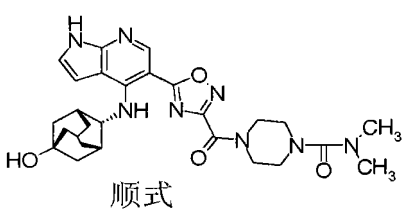

[0664] 表 71(续)

[0665]

实施例	结构	实施例	结构
329	 <p>顺式</p>	330	 <p>顺式</p>
331	 <p>手性 顺式</p>	332	 <p>手性 顺式</p>
333	 <p>手性 顺式</p>	334	 <p>手性 顺式</p>
335	 <p>手性 顺式</p>	336	 <p>手性 顺式</p>
337	 <p>手性 顺式</p>	338	 <p>手性 顺式</p>

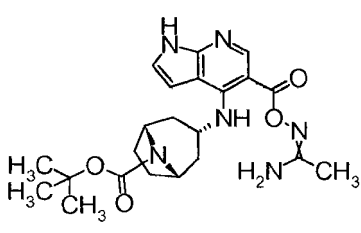
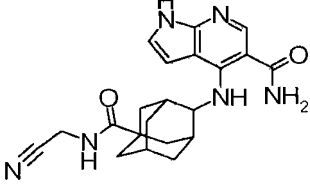
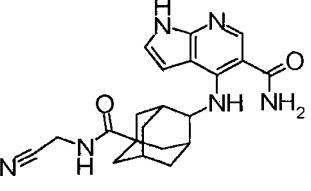
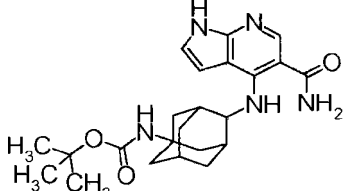

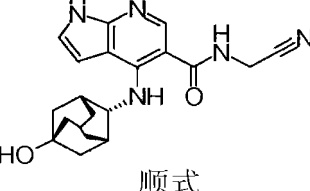



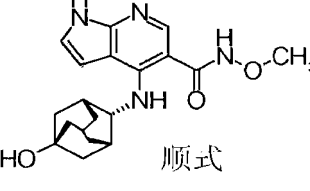


[0666] 表 71(续)

[0667]

实施例	结构	实施例	结构
339	 <p>顺式</p>	340	 <p>顺式</p>
341	 <p>顺式</p>	342	 <p>顺式</p>
343	 <p>3 HCl</p>	344	 <p>顺式</p>
345	 <p>顺式</p>	346	 <p>顺式</p>
347	 <p>顺式</p>	348	 <p>顺式</p>

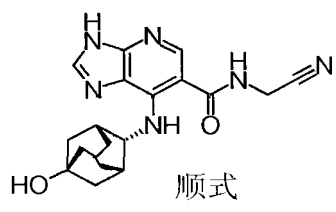
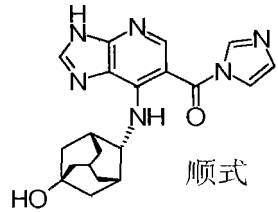
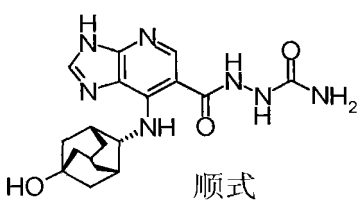
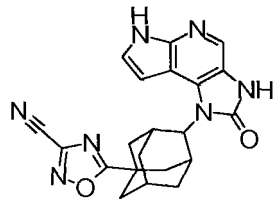
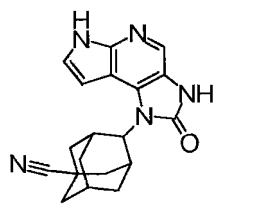
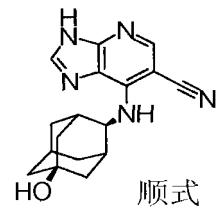
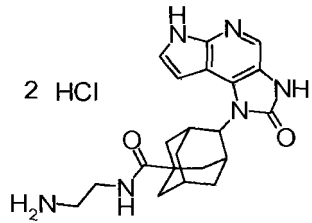
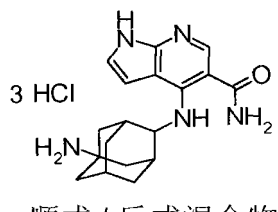
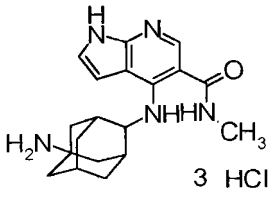
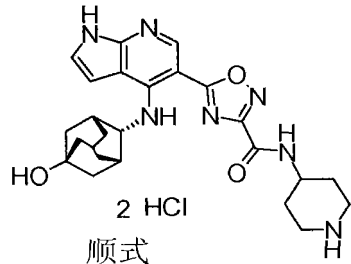
[0668] 表 71(续)

[0669]

实施例	结构	实施例	结构
349		350	 351 的非对映异构体 顺式或反式未知
351	 350 的非对映异构体 顺式或反式未知	352	 顺式 / 反式混合物
353	 顺式	354	 顺式
355	 顺式	356	 顺式
357	 顺式	358	 顺式
359	 顺式	360	 顺式

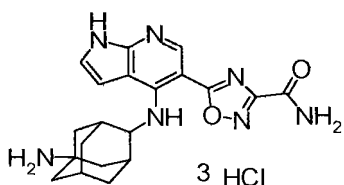
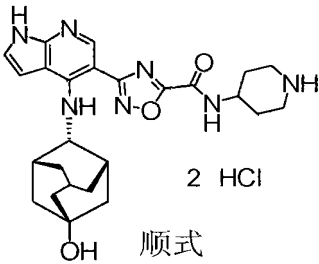
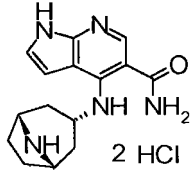
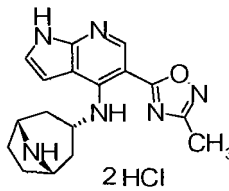
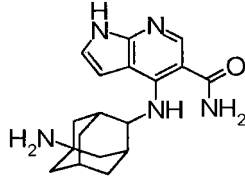
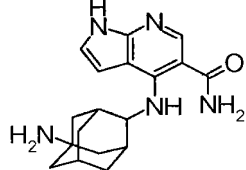
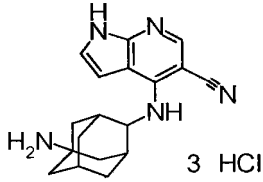
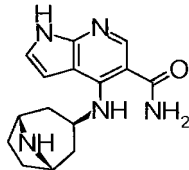
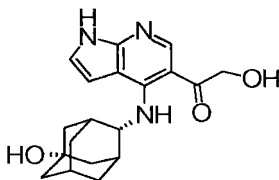

[0670] 表 71 (续)

[0671]

实施例	结构	实施例	结构
361	 <p>顺式</p>	362	 <p>顺式</p>
363	 <p>顺式</p>	364	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
365	 <p>16 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	366	 <p>顺式</p>
367	 <p>2 HCl 顺式 / 反式混合物</p>	368	 <p>3 HCl 顺式 / 反式混合物</p>
369	 <p>3 HCl 顺式 / 反式混合物</p>	370	 <p>2 HCl 顺式</p>

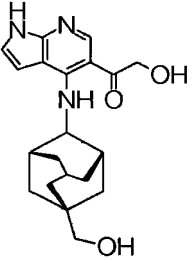
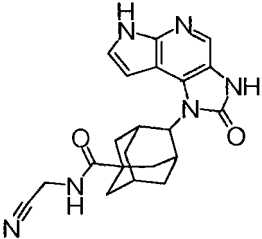
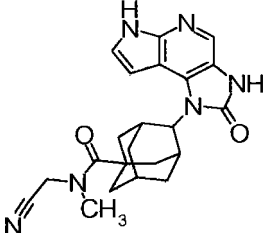
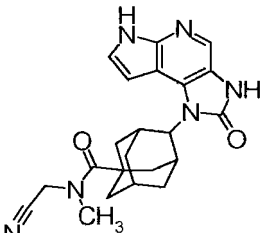
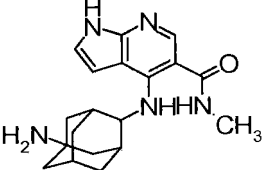
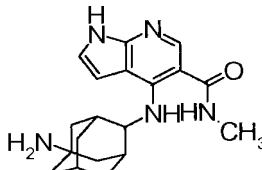
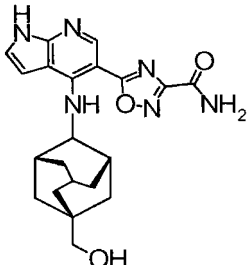
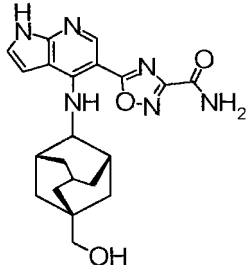
[0672] 表 71 (续)

[0673]

实施例	结构	实施例	结构
371	 <p>3 HCl 顺式 / 反式混合物</p>	372	 <p>2 HCl 顺式</p>
373	 <p>2 HCl</p>	374	 <p>2 HCl</p>
375	 <p>376 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	376	 <p>375 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
377	 <p>3 HCl 顺式 / 反式混合物</p>	378	
379	 <p>顺式</p>	380	 <p>反式</p>


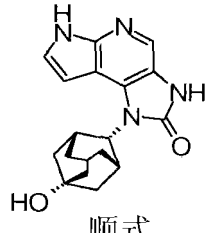
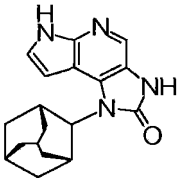

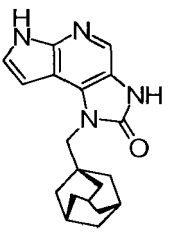

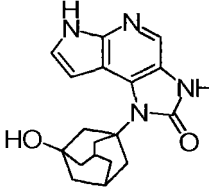


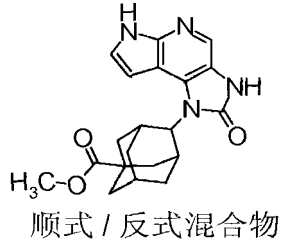
[0674] 表 71(续)

[0675]

实施例	结构	实施例	结构
381	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	382	 <p>22 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
383	 <p>384 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	384	 <p>383 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
385	 <p>386 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	386	 <p>385 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
387	 <p>388 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	388	 <p>387 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>

[0676] 表 71 (续)

[0677]

实施例	结构	实施例	结构
389	 反式	390	 顺式
391		392	 顺式 / 反式混合物
393		394	 顺式 / 反式混合物
395		396	 顺式
397	 反式	398	 顺式 / 反式混合物

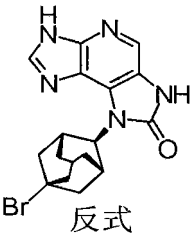
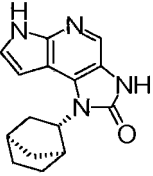
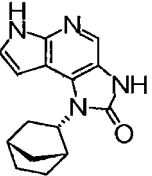
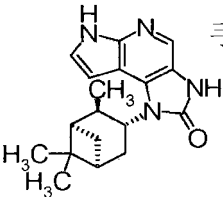
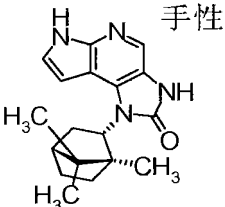
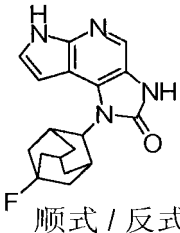
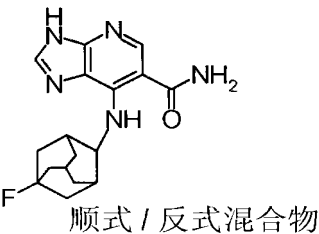
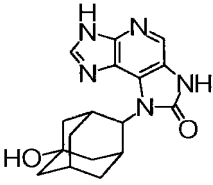
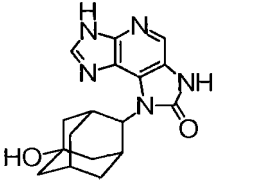
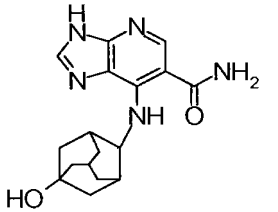
[0678] 表 71(续)

[0679]

实施例	结构	实施例	结构
399	<p>400 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	400	<p>399 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
401	<p>402 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	402	<p>401 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
403	<p>顺式 / 反式混合物</p>	404	<p>405 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
405	<p>404 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	406	<p>顺式或反式未知</p>

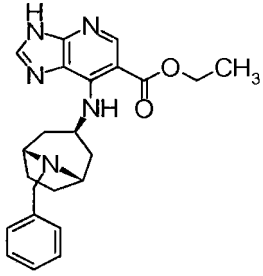
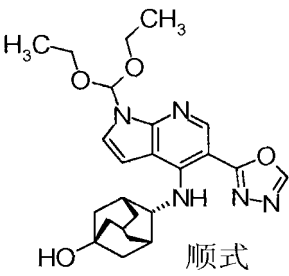
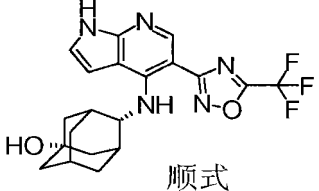
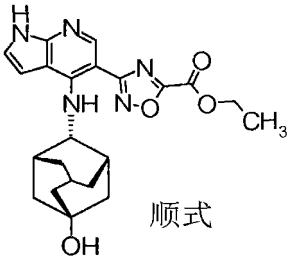
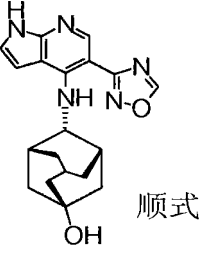

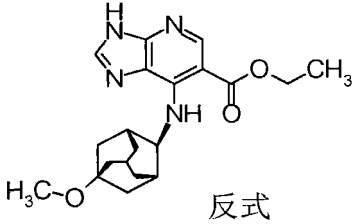
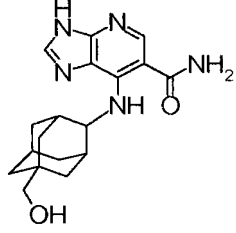
[0680] 表 71 (续)

[0681]

实施例	结构	实施例	结构
407	 <p>反式</p>	408	
409		410	 <p>手性</p>
411	 <p>手性</p>	412	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
413	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	414	 <p>415 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
415	 <p>414 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	416	 <p>顺式 / 反式混合物</p>

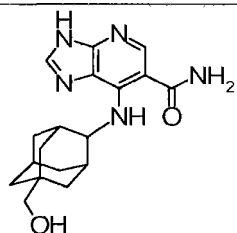
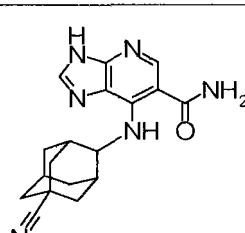
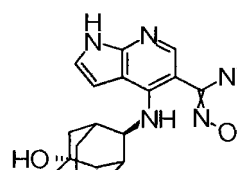
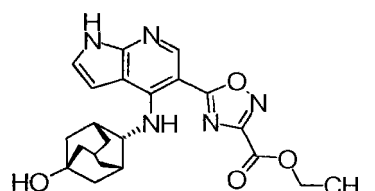
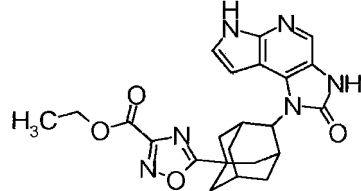
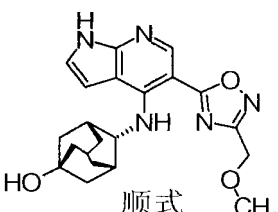
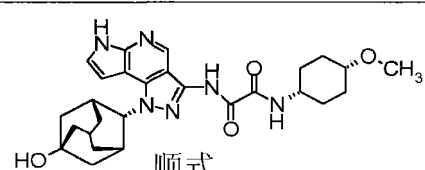
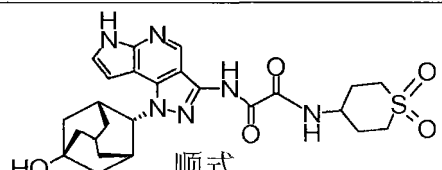
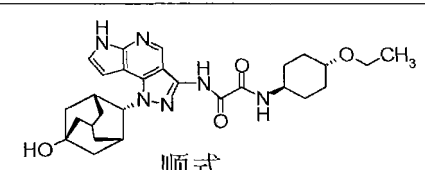
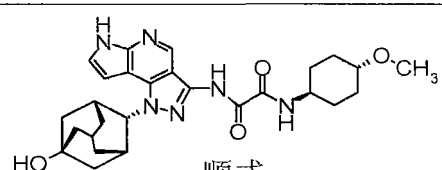
[0682] 表 71(续)

[0683]

实施例	结构	实施例	结构
417		418	
419		420	
421		422	
423		424	

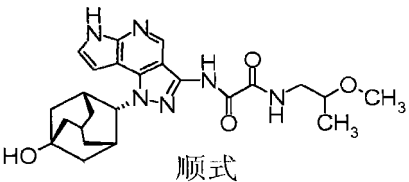
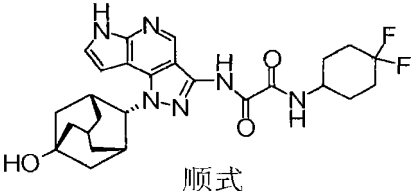

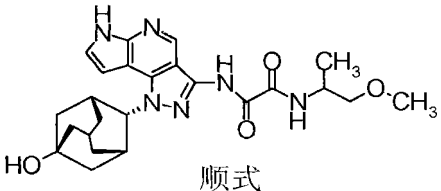
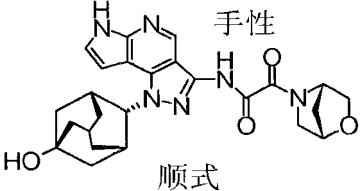

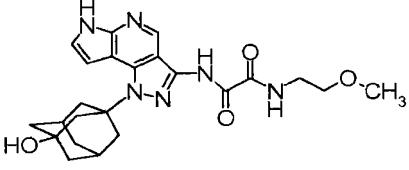
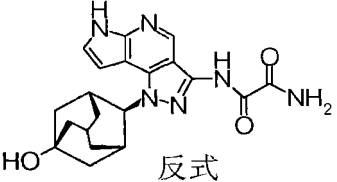
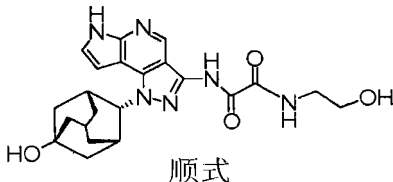
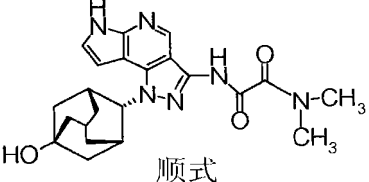
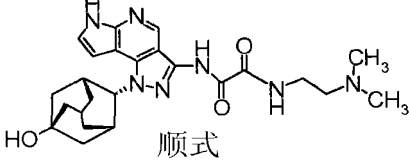
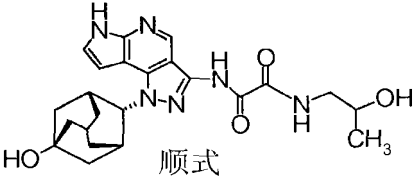
[0684] 表 71(续)

[0685]

实施例	结构	实施例	结构
425	 <p>424 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	426	 <p>顺式或反式未知</p>
427	 <p>反式</p>	428	 <p>顺式</p>
429	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	430	 <p>顺式</p>
431	 <p>顺式</p>	432	 <p>顺式</p>
433	 <p>顺式</p>	434	 <p>顺式</p>

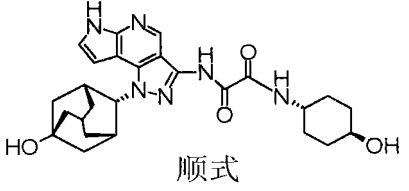

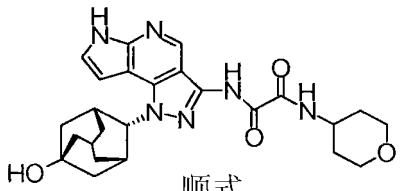
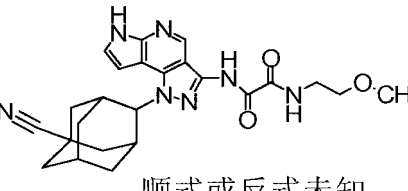
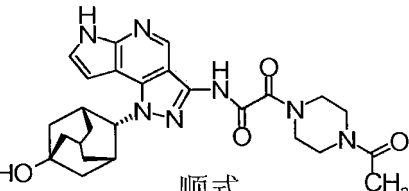
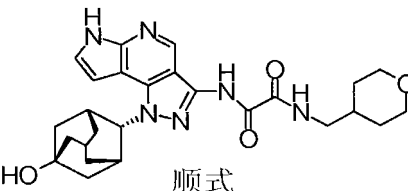
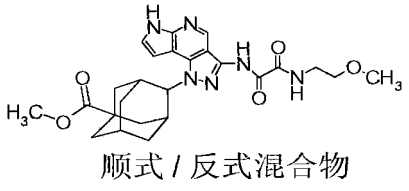
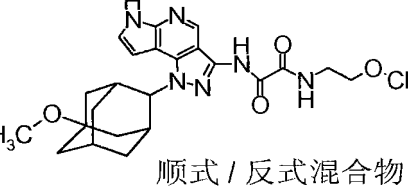
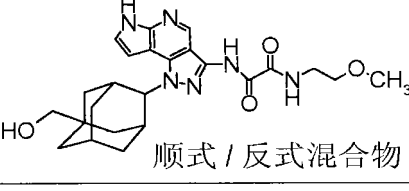
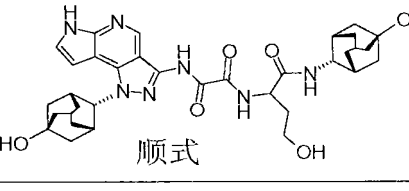
[0686] 表 71(续)

[0687]

实施例	结构	实施例	结构
435	 <p>顺式</p>	436	 <p>顺式</p>
437	 <p>顺式</p>	438	 <p>顺式</p>
439	 <p>手性 顺式</p>	440	 <p>顺式</p>
441		442	 <p>反式</p>
443	 <p>顺式</p>	444	 <p>顺式</p>
445	 <p>顺式</p>	446	 <p>顺式</p>

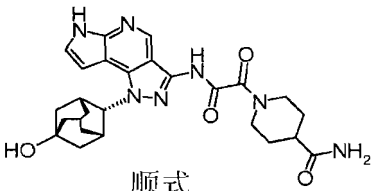
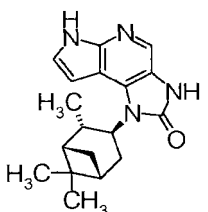
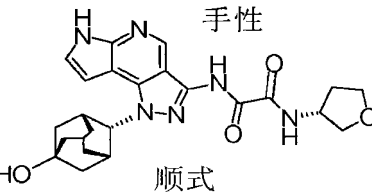
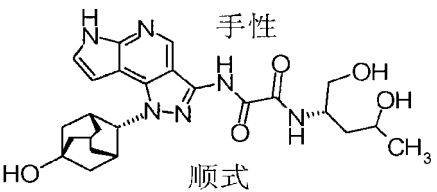
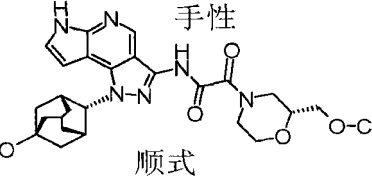
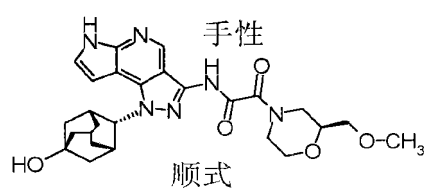
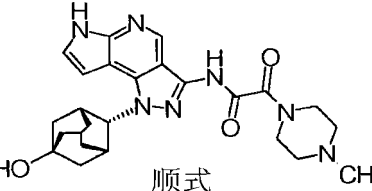
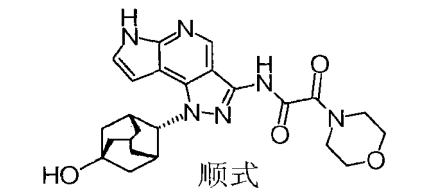
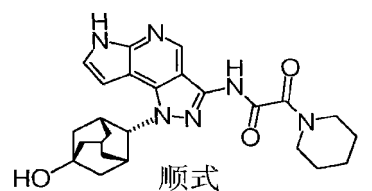
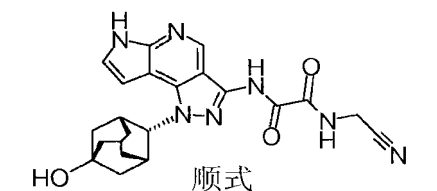
[0688] 表 71 (续)

[0689]

实施例	结构	实施例	结构
447	 <p>顺式</p>	448	 <p>顺式</p>
449	 <p>顺式</p>	450	 <p>顺式或反式未知</p>
451	 <p>顺式</p>	452	 <p>顺式</p>
453	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	454	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
455	 <p>顺式 / 反式混合物</p>	456	 <p>顺式</p>

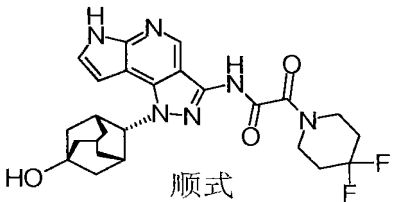
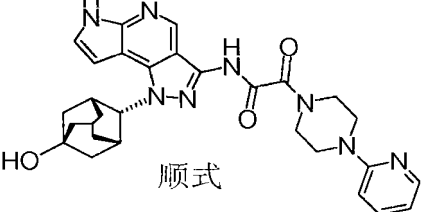
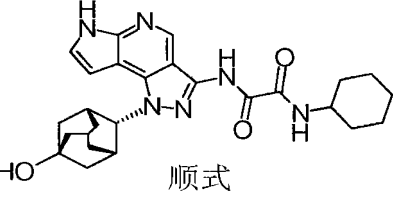
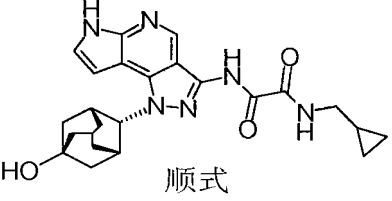
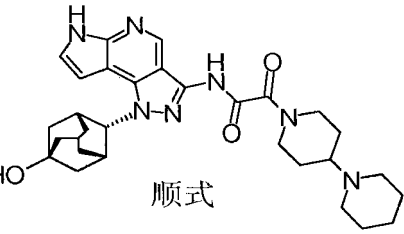
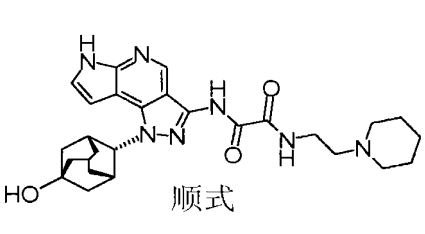
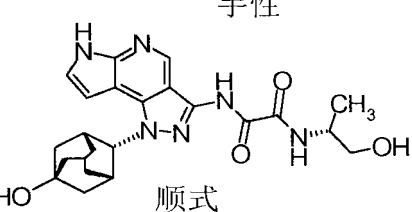
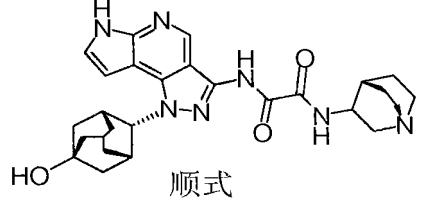
[0690] 表 71 (续)

[0691]

实施例	结构	实施例	结构
457	 <p>顺式</p>	458	<p>手性</p> 
459	<p>手性</p>  <p>顺式</p>	460	<p>手性</p>  <p>顺式</p>
461	<p>手性</p>  <p>顺式</p>	462	<p>手性</p>  <p>顺式</p>
463	 <p>顺式</p>	464	 <p>顺式</p>
465	 <p>顺式</p>	466	 <p>顺式</p>

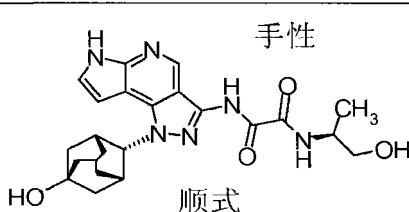
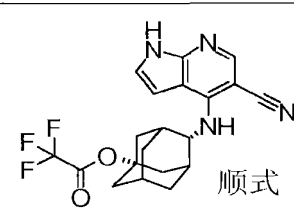
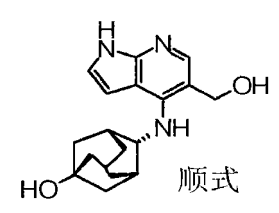
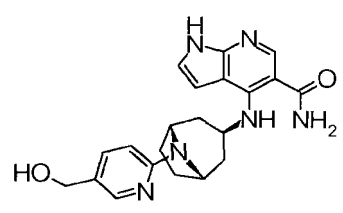
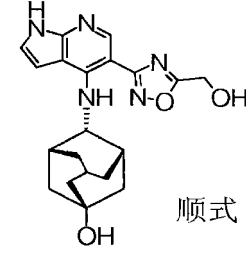


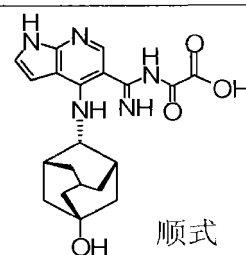
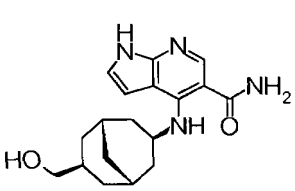
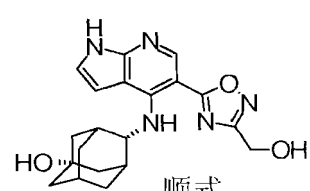
[0692] 表 71(续)

[0693]

实施例	结构	实施例	结构
467	 <p>顺式</p>	468	 <p>顺式</p>
469	 <p>顺式</p>	470	 <p>顺式</p>
471	 <p>顺式</p>	472	 <p>顺式</p>
473	<p>手性</p>  <p>顺式</p>	474	 <p>顺式</p>

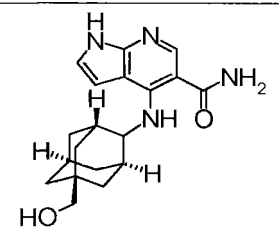
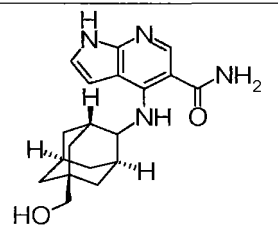
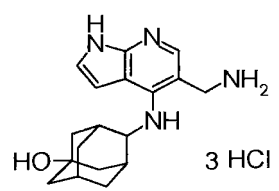
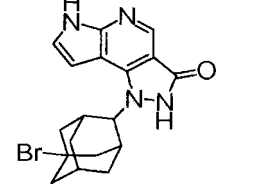
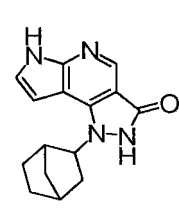
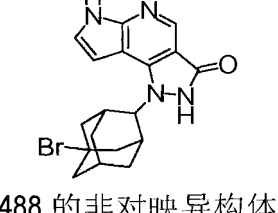
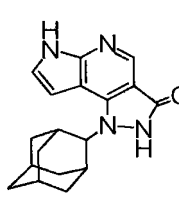
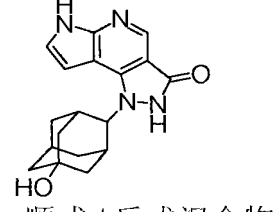
[0694] 表 71(续)

[0695]

实施例	结构	实施例	结构
475	 <p>手性 顺式</p>	476	 <p>顺式</p>
477	 <p>顺式</p>	478	
479	 <p>顺式</p>	480	 <p>顺式</p>
481	 <p>顺式</p>	482	 <p>顺式</p>
483		484	 <p>顺式</p>

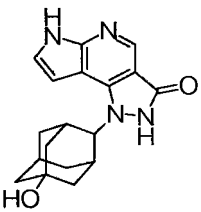
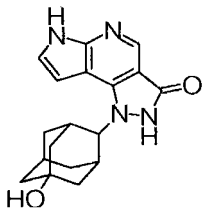
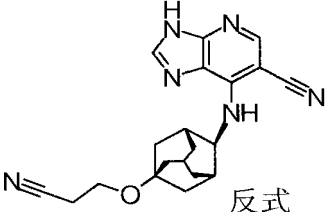
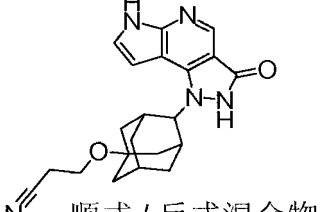
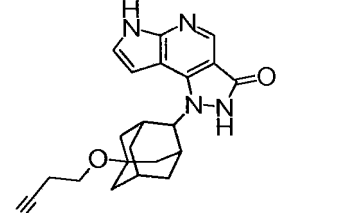
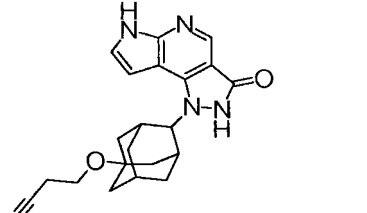
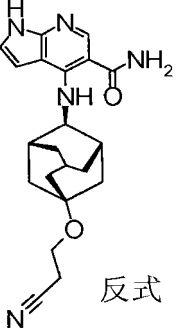

[0696] 表 71(续)

[0697]

实施例	结构	实施例	结构
485	 <p>486 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	486	 <p>485 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
487	 <p>3 HCl 顺式 / 反式混合物</p>	488	 <p>490 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
489		490	 <p>488 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
491		492	 <p>顺式 / 反式混合物</p>

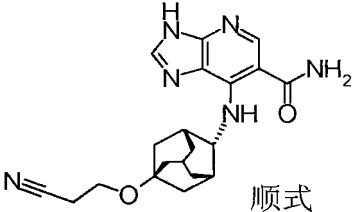
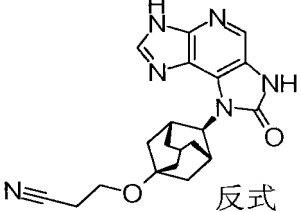
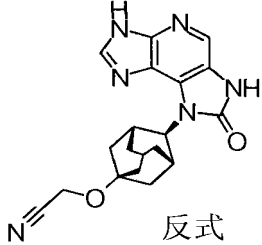
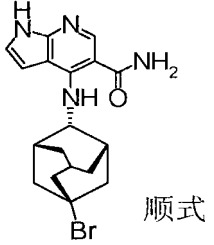
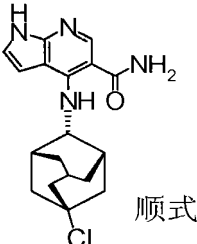


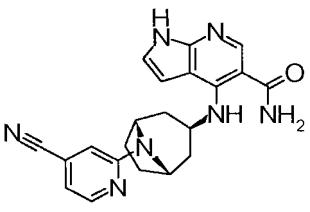
[0698] 表 71(续)

[0699]

实施例	结构	实施例	结构
493	 <p>494 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	494	 <p>493 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
495	 <p>反式</p>	496	 <p>顺式 / 反式混合物</p>
497	 <p>498 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>	498	 <p>497 的非对映异构体 顺式或反式未知</p>
499	 <p>反式</p>	500	 <p>反式</p>

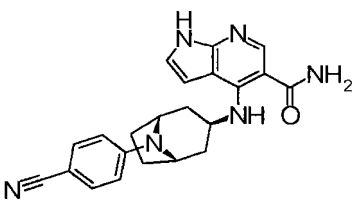
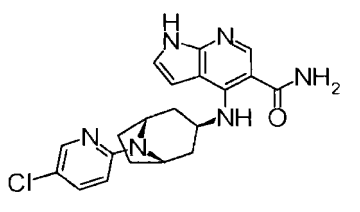
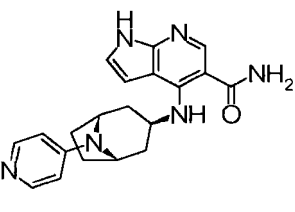
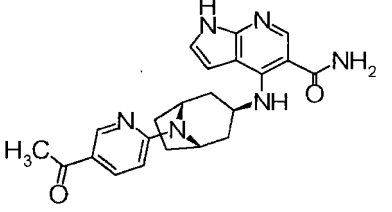
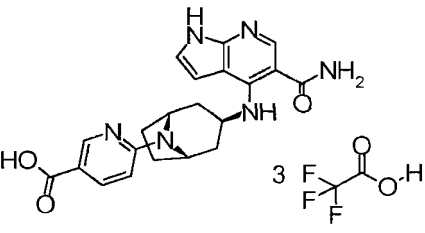
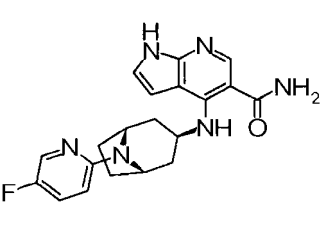
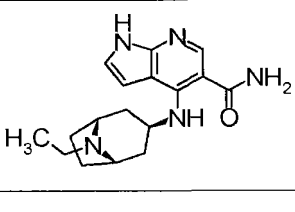
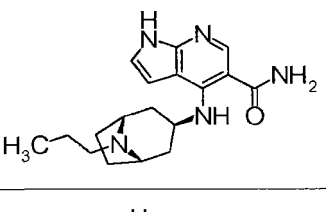
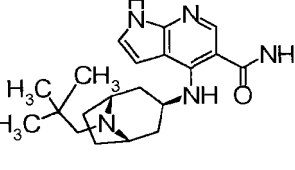
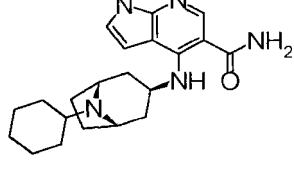
[0700] 表 71(续)

[0701]

实施例	结构	实施例	结构
501	 顺式	502	 反式
503	 反式	504	 顺式
505	 顺式	506	 顺式
507	 顺式	508	

[0702] 表 71 (续)

[0703]

实施例	结构	实施例	结构
509		510	
511		512	
513		514	
515		516	
517		518	

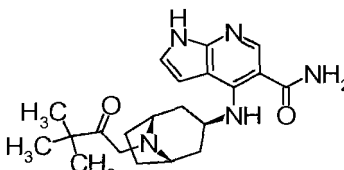
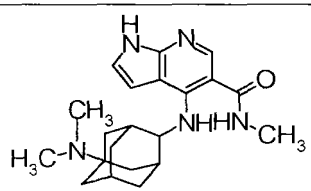
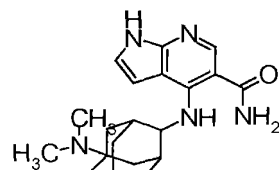
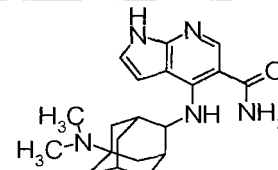
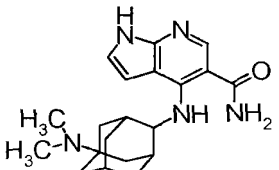
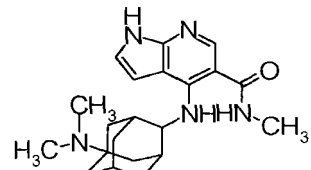
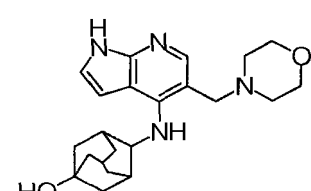
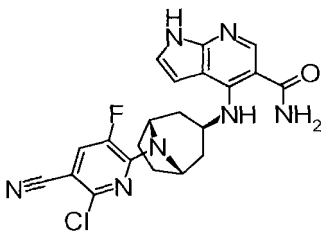
[0704] 表 71(续)

[0705]

实施例	结构	实施例	结构
519		520	
521		522	
523		524	
525		526	
527		528	

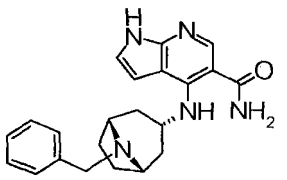
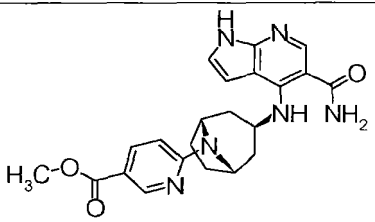
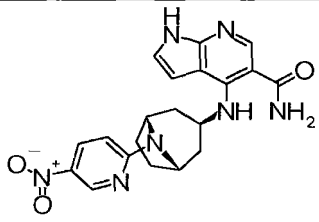
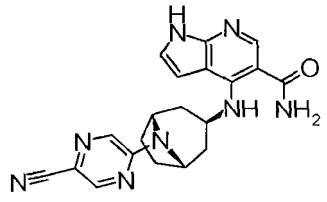
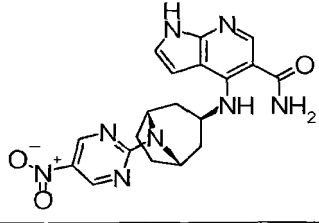
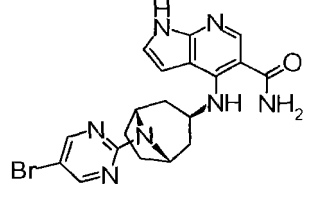
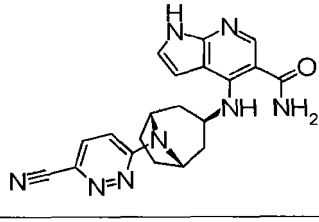
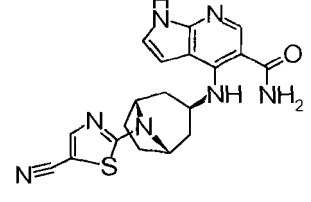
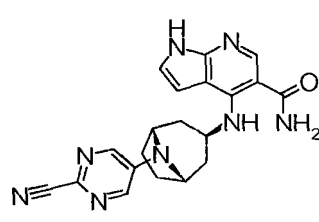
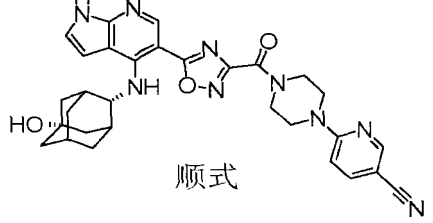
[0706] 表 71 (续)

[0707]

实施例	结构	实施例	结构
529		530	 534 的非对映异构体 顺式或反式未知
531	 顺式 / 反式混合物	532	 533 的非对映异构体 顺式或反式未知
533	 532 的非对映异构体 顺式或反式未知	534	 530 的非对映异构体 顺式或反式未知
535	 顺式 / 反式混合物	536	

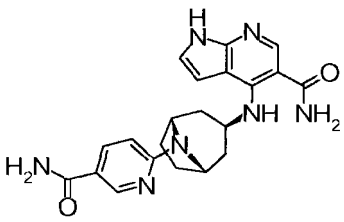
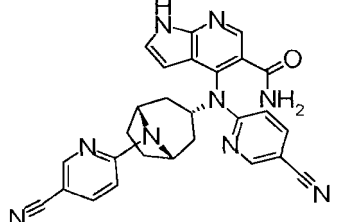
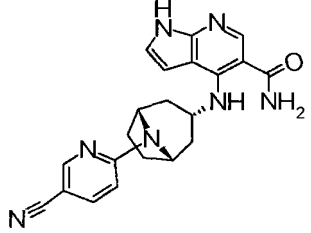
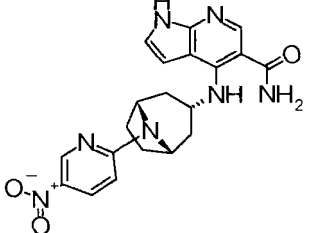
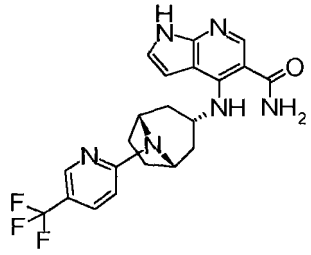
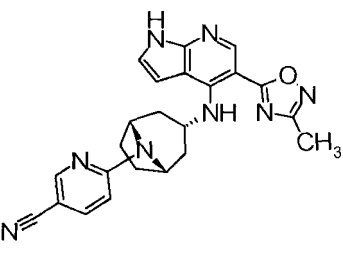
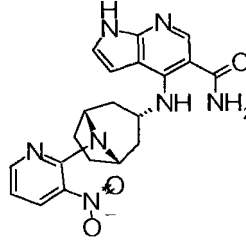
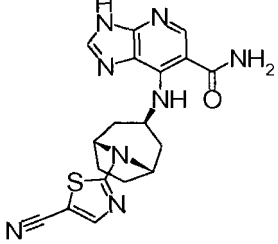
[0708] 表 71 (续)

[0709]

实施例	结构	实施例	结构
537		538	
539		540	
541		542	
543		544	
545		546	

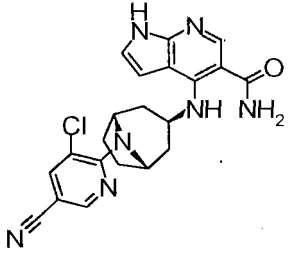
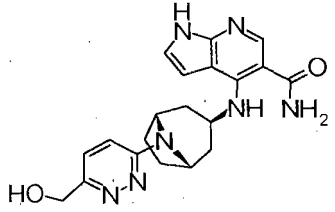
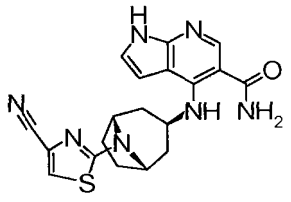
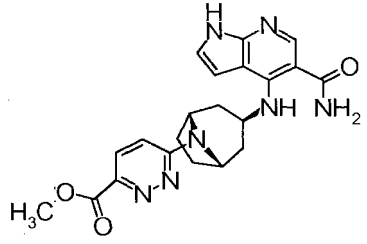
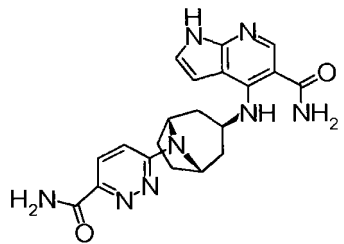
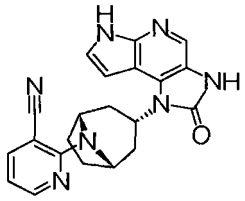
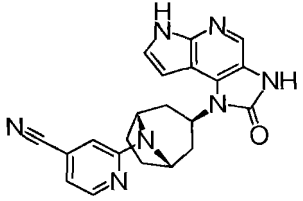
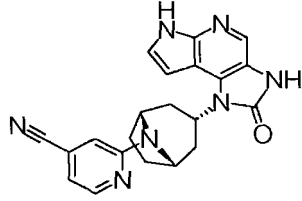
[0710] 表 71(续)

[0711]

实施例	结构	实施例	结构
547		548	
549		550	
551		552	
553		554	

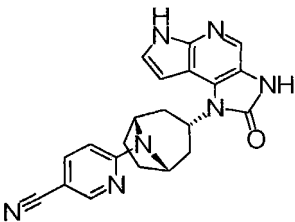
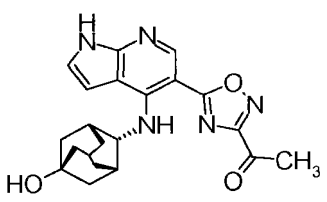

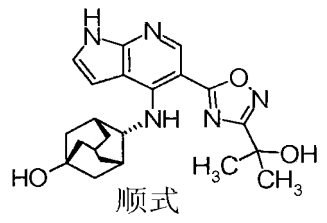



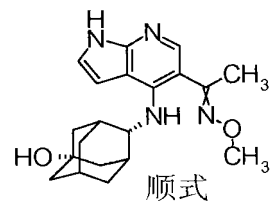

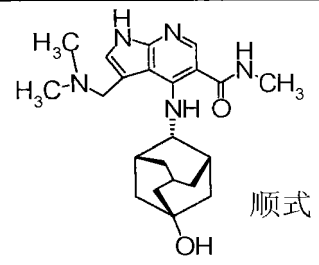
[0712] 表 71(续)

[0713]

实施例	结构	实施例	结构
555		556	
557		558	
559		560	
561		562	

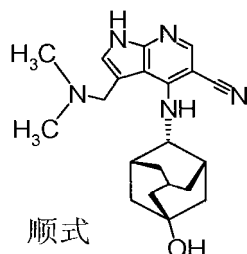
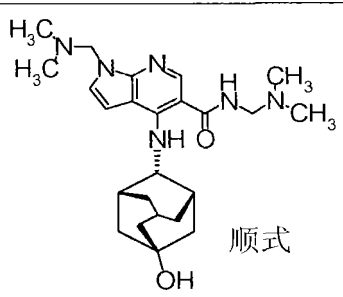
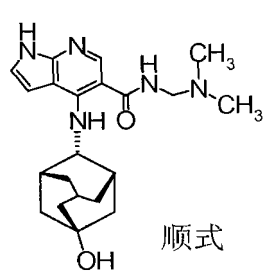
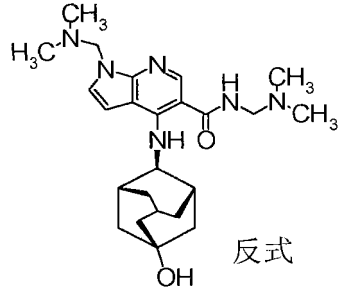
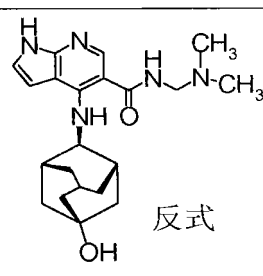
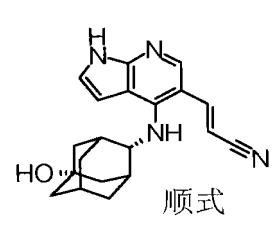
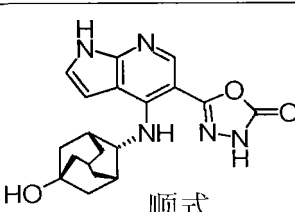
[0714] 表 71(续)

[0715]

实施例	结构	实施例	结构
563		564	
565		566	
567		568	
569		570	
571		572	

[0716] 表 71(续)

[0717]

实施例	结构	实施例	结构
573	 <p>顺式</p>	574	 <p>顺式</p>
575	 <p>顺式</p>	576	 <p>反式</p>
577	 <p>反式</p>	578	 <p>顺式</p>
579	 <p>顺式</p>		

[0718] 表 72

[0719]

实施 例	所参 考的 实施例	数据
1	-	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.44-2.38(10H, m), 2.85(3 H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 4.23(1H, m), 4.53(1H, s), 6.58(1H, m), 7.27(1H, m), 8.58(1H, s), 8.78(1H, m), 9.25(1H, m), 11.79(1H, s). MS :409(M+H) ⁺
2	-	MS :313(M+H) ⁺
3	-	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.52-2.46(11H, m), 2.63-2.72(2H, m), 4.49-4.53(1H, m), 6.31-6.35(1H, m), 7.42-7.45(1 H, m), 7.89-7.90(1H, m), 10.75-10.77(1H, m), 11.55-11.58(1 H, m), 12.10(1H, br). MS :353(M+H) ⁺
4	-	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.51-2.13(8H, m), 2.18-2.47(3H, m), 2.65-2.76(2H, m), 4.02-4.13(2H, m), 4.50-4.55(1 H, m), 6.34-6.39(1H, m), 7.44-7.46(1H, m), 7.90(1H, s), 8.14-8.39(1H, m), 10.77-10.78(1H, m), 11.58(1H, s). MS :391(M+H) ⁺
5	-	MS :404(M+H) ⁺
6	-	MS :371(M+H) ⁺
7	-	MS :508(M+H) ⁺
8	-	MS :409(M+H) ⁺
9	-	MS :542(M+Na) ⁺
10	-	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.38-2.77(18H, m), 4.38-4.54(1H, m), 6.29-6.35(1H, m), 7.25-7.37(1H, m), 7.42-7.45(1 H, m), 7.89-7.90(1H, m), 10.75(1H, br), 11.57(1H, s). MS :380(M+H) ⁺
11	-	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.46-2.29(9H, m), 3.83(3 H, s), 4.10(1H, m), 4.56(1H, s), 6.50(1H, m), 7.18(1H, m), 8.55(1H, s), 9.27(1H, m), 11.68(1H, s). MS :342(M+H) ⁺
12	-	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.43-1.54(2H, m), 1.58-1.73(4H, m), 1.73-1.86(4H, m), 2.05-2.12(1H, m), 2.17(3H, s), 2.21-2.29(2H, m), 4.08-4.16(1H, m), 4.56(1H, s), 4.99(2H, s), 6.48-6.55(1H, m), 7.18-7.24(1H, m), 8.63(1H, s), 9.12(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 11.74(1H, s). MS :384(M+H) ⁺
13	-	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.43-1.53(2H, m), 1.57-1.74(4H, m), 1.74-1.90(4H, m), 1.80(3H, s), 2.04-2.12(1H, m), 2.20-2.29(2H, m), 4.06-4.14(1H, m), 4.56(1H, s), 6.45(2H, brs), 6.47-6.52(1H, m), 7.14-7.19(1H, m), 8.76(1H, s), 9.41(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.64(1H, s). MS :384(M+H) ⁺

[0720] 表 72(续)

[0721]

实例	所参考的实例	数据
14	-	MS :369(M+H) ⁺
15	-	MS :383(M-H) ⁻
16	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.57-1.63(2H, m), 1.95-2.09(3H, m), 2.17-2.24(2H, m), 3.31-3.71(6H, m), 4.62(1H, s), 6.38-6.40(1H, m), 7.44(1H, t, J = 3.0Hz), 7.90(1H, s), 10.80(1H, s), 11.58(1H, s). MS :334(M+H) ⁺
17	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.51-1.56(2H, m), 1.63-1.74(4H, m), 1.83-1.91(4H, m), 2.09-2.13(1H, m), 2.30-2.34(2H, m), 4.22-4.25(1H, m), 4.58(1H, s), 6.62(1H, d, J = 3.6Hz), 7.31(1H, d, J = 3.6Hz), 8.50(1H, d, J = 7.6Hz), 8.66(1H, s), 12.00(1H, brs). MS :399(M+Na) ⁺
18	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.49-2.48(10H, m), 2.72-2.85(2H, m), 4.61(1H, s), 6.44-6.61(1H, m), 7.64-7.71(1H, m), 8.02-8.35(4H, m), 11.59-11.64(1H, m), 12.51-12.53(1H, m). MS :324(M+H) ⁺
19	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.39-1.48(2H, m), 1.59-1.74(6H, m), 1.79-1.85(2H, m), 2.02-2.07(1H, m), 2.16-2.20(2H, m), 4.45-4.48(3H, m), 4.97(1H, d, J = 7.4Hz), 7.13-7.19(2H, m), 7.36-7.40(2H, m), 8.06(1H, s), 8.48(1H, s), 8.89(1H, t, J = 5.9Hz), 9.62. MS :436(M+H) ⁺
20	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.50-1.56(2H, m), 1.62-1.72(4H, m), 1.77-1.88(4H, m), 2.08-2.11(1H, m), 2.24-2.28(2H, m), 3.56(1H, m), 4.15-4.20(1H, m), 6.67-6.69(1H, m), 7.36-7.38(1H, m), 8.28(1H, s), 9.40(1H, br), 10.36-10.41(1H, m), 11.55(1H, s), 12.53(1H, brs), 14.29(1H, br). MS :343(M-HCl+H) ⁺
21	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :0.86-1.37(3H, m), 1.58-1.69(2H, m), 2.20-2.24(1H, m), 2.41-2.51(2H, m), 2.77-2.80(1H, m), 2.90(1H, s), 3.03-3.05(1H, m), 4.29-4.35(2H, m), 6.63(1H, s), 7.43(1H, s), 7.87(1H, s), 10.7(1H, s), 11.6(1H, s). MS :299(M+H) ⁺
22	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.68-1.93(6H, m), 2.02-2.13(3H, m), 2.40-2.47(2H, m), 2.71-2.75(2H, m), 4.04(2H, d, J = 5.5Hz), 4.50(1H, s), 6.34-6.36(1H, m), 7.45(1H, t, J = 3.0Hz), 7.90(1H, s), 8.16(1H, t, J = 5.6Hz), 10.77(1H, s), 11.59(1H, s). MS :391(M+H) ⁺

[0722] 表 72(续)

[0723]

实例	所参考的实例	数据
23	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.71-1.89(6H, m), 2.21-2.25(3H, m), 2.53-2.56(6H, m), 6.63(1H, s), 7.46(1H, t, J = 3.2Hz), 7.90(1H, s), 10.77(1H, s), 11.61(1H, s). MS :309(M+H) ⁺
24	-	MS :342(M+H) ⁺
25	-	MS :312(M+H) ⁺
26	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.33(6H, d, J = 6.2Hz), 1.46-1.86(10H, m), 2.06(1H, brs), 2.22(2H, brs), 4.54(1H, s), 5.05(1H, d, J = 8.8Hz), 5.18-5.15(1H, m), 8.12(1H, s), 8.63(1H, s), 9.16(1H, d, J = 8.8Hz), 13.0(1H, brs). MS :371(M+H) ⁺
27	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.41-1.45(2H, m), 1.59-1.62(2H, m), 1.65-1.70(2H, m), 1.74-1.79(2H, m), 1.88-1.92(2H, m), 2.05-2.09(1H, m), 2.18-2.21(2H, m), 4.02-4.05(1H, m), 4.32(1H, s), 5.82(2H, brs), 6.41-6.42(1H, m), 7.09-7.11(1H, m), 8.13(1H, s), 8.96(1H, d, J = 8.1Hz), 9.50(1H, s), 11.23(1H, brs). MS :342(M+H) ⁺
28	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.45-1.57(2H, m), 1.57-1.78(4H, m), 1.78-1.97(4H, m), 2.05-2.14(1H, m), 2.26-2.34(2H, m), 2.44(3H, s), 4.17-4.24(1H, m), 4.53(1H, s), 6.56-6.61(1H, m), 7.24-7.28(1H, m), 8.58(1H, s), 9.10(1H, d, J = 7.8Hz), 11.82(1H, brs). MS :366(M+H) ⁺
29	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.49-2.32(13H, m), 4.20-4.22(1H, m), 4.55(1H, s), 6.55-6.57(1H, m), 7.25-7.27(1H, m), 8.49(1H, s), 8.79(1H, d, J = 8.0Hz), 9.27(1H, s), 11.73(1H, brs). MS :374(M+Na) ⁺
30	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.47-1.52(2H, m), 1.62-1.64(2H, m), 1.68-1.73(2H, m), 1.81-1.91(4H, m), 2.09-2.11(1H, m), 2.28-2.31(2H, m), 2.67(3H, s), 4.19-4.22(1H, m), 4.53(1H, s), 6.53-6.54(1H, m), 7.22-7.24(1H, m), 7.88(1H, d, J = 7.8Hz), 8.69(1H, s), 11.61(1H, brs). MS :366(M+H) ⁺
31	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.44-1.49(2H, m), 1.62-1.64(2H, m), 1.74-1.79(2H, m), 1.98-2.03(4H, m), 2.15-2.18(1H, m), 3.00-3.03(2H, m), 4.45(1H, brs), 4.61(1H, brs), 5.77(2H, s), 6.35-6.37(1H, m), 7.33-7.35(1H, m), 8.14(1H, s), 11.44(1H, brs). MS :324(M+H) ⁺

[0724] 表 72(续)

[0725]

实施例	所参考的实施例	数据
32	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.45-2.60(13H, m), 3.27(3 H, s), 3.37-3.49(4H, m), 4.44(1H, m), 4.77(1H, s), 6.66(1H, m), 7.46(1H, m), 8.71(1H, s), 8.98(1H, m), 10.92(1H, s), 12.08(1H, s). MS :453(M+H) +
33	-	MS :409(M+H) +
34	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.42-1.51(2H, m), 1.58-1.75(4H, m), 1.76-1.95(4H, m), 2.05-2.13(1H, m), 2.25-2.32(2 H, m), 4.11-4.19(1H, m), 4.50(1H, brs), 6.49-6.54(1H, m), 7.17-7.22(1H, m), 7.24(2H, s), 8.06(1H, s), 9.70(1H, d, J = 7.6Hz), 11.57(1H, s). MS :383(M+H) +
35	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.46-2.49(10H, m), 2.72-2.80(2H, m), 4.49-4.56(2H, m), 4.60-4.67(1H, m), 5.64-5.71(1 H, m), 6.34-6.39(1H, m), 7.42-7.47(1H, m), 7.89-7.92(1H, m), 8.62(1H, s), 10.77-10.83(1H, m), 11.55-11.61(1H, m). MS :407(M+H) +
36	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.32-1.87(12H, m), 2.09(1 H, m), 2.08(2H, m), 4.18-4.22(1H, m), 4.68(1H, m), 6.70-6.71(1H, m), 7.09(1H, s), 7.25(1H, s), 7.37-7.39(1H, m), 8.32(1H, s), 10.32(1H, m), 12.68(1H, brs). MS :313(M-3HCl+H) +
37	-	MS :328(M+H) +
38	-	MS :378(M+H) +
39	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.54-1.63(2H, m), 1.86-2.56(10H, m), 2.77-2.85(1H, m), 4.91(1H, s), 6.64-6.66(1H, m), 7.36-7.38(1H, m), 8.50(1H, s), 10.82(1H, s), 11.93-11.95(1H, m). MS :387, 389(M+H) +
40	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.50-1.53(2H, m), 1.64-2.01(8H, m), 2.11(1H, s), 2.32(2H, s), 4.21(1H, d, J = 7.5Hz), 4.56(2H, s), 6.58(1H, s), 7.26(1H, s), 8.61(1H, s), 9.86(1H, brs), 11.77(1H, s). MS :350(M-H) -
41	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.54-1.60(2H, m), 1.68-1.77(4H, m), 1.78-1.86(2H, m), 1.90-1.98(2H, m), 2.12-2.16(1 H, m), 2.25-2.30(2H, m), 2.68(2H, t, J = 6.0Hz), 3.57(2H, t, J = 6.0Hz), 4.08(1H, d, J = 7.8Hz), 6.46(1H, dd, J = 2.0, 3.6Hz), 7.04(1 H, br), 7.13(1H, dd, J = 2.6, 3.6Hz), 7.80(1H, br), 8.38(1H, s), 10.17(1H, d, J = 8.2Hz), 11.47(1H, s). MS :380(M+H) +

[0726] 表 72(续)

[0727]

实施例	所参考的实施例	数据
42	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.21(3H, t, J = 7.2Hz), 1.41-2.34(13H, m), 3.33-3.42(2H, m), 4.12-4.18(1H, m), 4.50(1H, s), 6.48-6.51(1H, m), 7.17-7.21(1H, m), 8.02(1H, brd, J = 7.6Hz), 8.42(1H, brt, J = 5.6Hz), 8.58(1H, s), 11.51(1H, brs). MS :395(M+H) +
43	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.58-1.69(2H, m), 1.86-1.96(2H, m), 2.04-2.11(1H, m), 2.14-2.23(2H, m), 2.34-2.44(4H, m), 2.61-2.71(2H, m), 4.38-4.42(1H, m), 6.63-6.67(1H, m), 7.25(1H, s), 7.35(1H, br), 8.05(1H, br), 10.58(1H, s), 10.58(1H, s), 11.94(1H, s). MS :389, 391(M+H) +
44	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.72-2.04(9H, m), 2.29-2.91(4H, m), 4.42-4.45(1H, m), 6.37(1H, d, J = 3.5Hz), 7.44(1H, d, J = 3.5Hz), 7.90(1H, s), 10.80(1H, br, s), 11.58(1H, s). MS :327(M+H) +
45	-	MS :366(M+H) +
46	-	MS :388(M+H) +
47	-	MS :406(M+H) +
48	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.84-1.97(2H, m), 1.97-2.17(4H, m), 2.19-2.34(2H, m), 2.96(3H, s), 4.12-4.24(2H, m), 4.30-4.40(1H, m), 6.44-6.51(1H, m), 7.04(1H, br), 7.08-7.15(1 H, m), 7.81(1H, br), 8.38(1H, s), 10.22(1H, d, J = 7.6Hz), 11.47(1H, s). MS :364(M+H) +
49	-	MS :386(M+H) +
50	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.48-1.53(2H, m), 1.62-1.65(2H, m), 1.64(6H, s), 1.69-1.74(2H, m), 1.81-1.93(4H, m), 2.08-2.12(1H, m), 2.29-2.32(2H, m), 4.19-4.23(1H, m), 4.53(1 H, s), 6.07(1H, s), 6.53-6.55(1H, m), 7.22-7.24(1H, m), 7.87-7.90(1H, m), 8.72(1H, s), 11.62(1H, brs). MS :410(M+H) +

51	-	MS :389(M+H) ⁺
52	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.45-2.47(9H, m), 3.17(1 H, m), 4.10(1H, m), 4.58(1H, s), 6.51(1H, m), 7.21(1H, m), 8.22(1H, s), 9.79(1H, s), 9.90(1H, m), 11.84(1H, s) .MS :312(M+H) ⁺

[0728] 表 72(续)

[0729]

实施例	所参 考的 实施例	数据
53	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.48-2.33(8H, m), 3.90(3 H, s), 4.15(1H, m), 4.51(1H, s), 6.48(1H, m), 7.17(1H, m), 7.90(1H, s), 8.43(1H, s), 8.46(1H, m), 11.50(1H, s) .MS :341(M+H) ⁺
54	-	MS :410(M+H) ⁺
55	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.37-1.48(2H, m), 1.57-1.91(8H, m), 2.04-2.08(1H, m), 2.24-2.33(2H, m), 3.71(3H, s), 3.99-4.02(1H, m), 4.50(1H, s), 5.85-5.87(1H, m), 6.34-6.38(1 H, m), 6.43-6.46(1H, m), 7.14-7.17(1H, m), 7.93-7.98(1H, m), 8.20(1H, s), 11.49(1H, brs) .MS :368(M+H) ⁺
56	-	MS :361(M+H) ⁺
57	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.39-1.45(2H, m), 1.59-1.61(2H, m), 1.64-1.70(2H, m), 1.73-1.79(2H, m), 1.85-1.91(5 H, m), 2.05-2.08(1H, m), 2.20-2.23(2H, m), 4.01-4.04(1H, m), 4.42-4.52(1H, m), 6.44(1H, d, J = 3.6Hz), 7.12(1H, d, J = 3.6Hz) ,8.15(1H, s), 10.05(1H, br), 11.38(1H, brs) .MS :326(M-AcO H+H) ⁺
58	-	MS :284(M+H) ⁺
59	-	MS :427(M+Na) ⁺ , 403(M-H) ⁻
60	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.45-2.27(7H, m), 3.12(3 H, s), 3.18(3H, s), 4.07(1H, m), 4.46(1H, s), 6.44(1H, m), 7.09(1H, m), 8.58(1H, s), 9.08(1H, s), 10.56(1H, m), 11.45(1H, s) .MS :382.3(M+H) ⁺
61	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.45-2.69(13H, m), 4.19(1 H, m), 4.53(1H, s), 6.54(1H, m), 7.25(1H, m), 8.43(1H, s), 8.75(1H, m), 11.68(1H, s) .MS :367.3(M+H) ⁺ , 365.0(M-H) ⁻
62	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.39-1.45(2H, m), 1.59-1.70(4H, m), 1.75-1.81(2H, m), 1.90-1.95(2H, m), 2.06-2.09(1 H, m), 2.20-2.23(2H, m), 3.35(2H, m), 3.89(2H, t, J = 9.6Hz), 4.04-4.08(1H, m), 4.43(1H, br), 6.44(1H, d, J = 3.6Hz), 6.87(1H, brs), 7.10(1H, d, J = 3.5Hz), 8.21(1H, s), 10.97(1H, d, J = 7.8Hz), 11.34(1H, brs) .MS :352(M+H) ⁺

[0730] 表 72(续)

[0731]

实施例	所参 考的 实施例	数据
63	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.43-1.48(2H, m), 1.60-1.63(2H, m), 1.66-1.72(2H, m), 1.77-1.83(2H, m), 1.87-1.92(2 H, m), 2.06-2.10(1H, m), 2.22-2.26(2H, m), 4.05(2H, t, J = 9.0Hz), 4.09-4.13(1H, m), 4.32(2H, t, J = 9.0Hz), 4.47(1H, s), 6.47-6.49(1H, m), 7.15-7.17(1H, m), 8.34(1H, s), 9.98(1H, d, J = 7.8Hz), 11.49(1H, brs) .MS :353(M+H) ⁺
64	-	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.02-1.05(4H, m), 1.37-1.41(9H, m), 1.53-1.67(5H, m), 1.74-1.85(2H, m), 2.01-2.23(5 H, m), 4.11-4.18(2H, m), 6.29-6.36(1H, m), 7.09-7.13(1H, m), 7.28-7.32(1H, m), 7.64-7.65(1H, m), 11.11(1H, brs) .MS :413 (M+H) ⁺
65	1	MS :431(M+H) ⁺
66	1	MS :341(M+H) ⁺
67	1	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.81-2.02(8H, m), 2.09-2.62(5H, m), 4.15-4.20(1H, m), 6.43-6.46(1H, m), 7.09(1H, br), 7.14-7.16(1H, m), 7.86(1H, br), 8.40(1H, s), 10.25(1H, d, J = 8.2Hz), 11.50(1H, s) .MS :336(M+H) ⁺
68	1	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.54-1.60(2H, m), 1.86-1.97(3H, m), 1.99-2.03(2H, m), 2.08-2.15(4H, m), 2.27-2.35(2 H, m), 4.27(1H, d, J = 7.6Hz), 6.50-6.52(1H, m), 6.99(1H, br), 7.14(1H, t), 7.81(1H, s), 8.38(1H, s), 10.17(1H, d, J = 8.3Hz), 11.48(1H, s) .MS :336(M+H) ⁺
69	1	MS :534(M+H) ⁺ , 532(M-H) ⁻
70	1	MS :376(M+H) ⁺
71	1	MS :402(M+H) ⁺
72	1	¹ H-NMR(400MHz, d6-DMSO) δ :1.39-1.43(2H, m), 1.62-1.72(4H, m), 1.79-1.89(4H, m), 2.02-2.09(1H, m), 2.11-2.17(2 H, m), 2.75(3H, d, J = 4.3Hz), 4.09-4.16(1H, m), 4.49(1H, brs), 6.39-6.41(1H, m), 7.11-7.15(1H, m), 8.18-8.25(1H, m), 8.30(1H, s), 9.87(1H, d, J = 8.3Hz), 11.42(1H, brs) .MS :341(M+H) ⁺
73	1	MS :341(M+H) ⁺
74	1	MS :355(M+H) ⁺

[0732] 表 72(续)

[0733]

实施 例	所参 考的 实施 例	数据
75	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.44-2.27 (9H, m), 2.76(3 H, d, J = 4.4Hz), 4.23(1H, m), 6.48(1H, m), 7.14(1H, m), 8.25(1 H, m), 8.32(1H, s), 9.87(1H, m), 11.45(1H, s). MS :343(M+H) +
76	1	MS :355 (M+H) +
77	1	MS :440 (M+H) +
78	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.43-2.36(8H, m), 1.63(6 H, s), 4.22(1H, m), 4.54(1H, s), 5.90(1H, s), 6.55(1H, m), 7.25(1H, m), 8.50(1H, s), 8.80(1H, m), 11.72(1H, s). MS :410 (M+H) +
79	1	MS :382 (M+H) +, 380(M-H) -
80	1	MS :417 (M+Na) +, 395 (M+H) +
81	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.44-1.48(2H, m), 1.60-1.68(4H, m), 1.76-1.85(4H, m), 2.06-2.08(1H, m), 2.29-2.31(2 H, m), 4.13-4.15(1H, m), 4.53-4.54(1H, m), 5.99(1H, d, J = 7.0 Hz), 6.68(1H, d, J = 3.6Hz), 7.28(1H, d, J = 3.6Hz), 8.11(1H, s), 11.86(1H, brs). MS :331 (M+Na) +
82	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.40-1.43(2H, m), 1.64-1.69(4H, m), 1.83-1.88(4H, m), 2.05-2.07(1H, m), 2.21-2.23(2 H, m), 4.25-4.27(1H, m), 4.52(1H, brs), 6.04(1H, d, J = 7.2Hz), 6.68(1H, d, J = 3.5Hz), 7.28(1H, d, J = 3.4Hz), 8.10(1H, s), 11.85 (1H, brs). MS :309 (M+H) +
83	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.50-1.55(2H, m), 1.62-1.73(4H, m), 1.79-1.89(4H, m), 2.08-2.12(1H, m), 2.28-2.32(2 H, m), 4.24-4.28(1H, m), 6.68-6.71(1H, m), 7.39-7.41(1H, m), 8.42(1H, s), 8.44-8.48(1H, m), 12.48(1H, brs). MS :368 (M+H) +
84	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.50-1.57(2H, m), 1.81-1.87(2H, m), 1.92-2.00(5H, m), 2.04-2.09(2H, m), 2.18-2.24(2 H, m), 3.62(3H, s), 4.30-4.33(1H, m), 6.16(1H, d, J = 7.1Hz), 6.72(1H, d, J = 3.4Hz), 7.28(1H, d, J = 3.3Hz), 8.11(1H, s), 11.85(1 H, brs). MS :373 (M+Na) +
85	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.70-1.75(2H, m), 1.78-1.91(5H, m), 1.94-2.02(2H, m), 2.04-2.12(2H, m), 2.19-2.26(2 H, m), 3.60(3H, s), 4.25-4.28(1H, m), 6.19(1H, d, J = 7.1Hz), 6.70-6.72(1H, m), 7.27-7.29(1H, m), 8.10(1H, s), 11.85(1H, brs). MS :373 (M+Na) +
86	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.48-1.53(2H, m), 1.63-1.74(4H, m), 1.81-1.91(4H, m), 2.08-2.11(1H, m), 2.21(3H, s), 2.29-2.36(4H, m), 2.39-2.42(2H, m), 3.49-3.53(2H, m), 3.66-3.70(2H, m), 4.19-4.23(1H, m), 4.49(1H, s), 6.57-6.59(1H, m), 7.27-7.29(1H, m), 8.64(1H, s), 8.83-8.86(1H, m), 11.86(1H, brs). MS :478 (M+H) +

[0734] 表 72(续)

[0735]

实施 例	所参 考的 实施 例	数据
87	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.46-1.52(2H, m), 1.61-1.81(8H, m), 2.05-2.08(1H, m), 2.20-2.24(2H, m), 4.09-4.12(1 H, m), 4.53(1H, s), 6.63-6.65(1H, m), 6.82-6.86(1H, m), 7.30-7.32(1H, m), 8.65(1H, s), 10.52-10.56(1H, m), 11.80(1H, brs). MS :352 (M+H) +
88	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 0.85-0.93(1H, m), 1.34, 1.40(9H, s), 1.47-1.53(1H, m), 1.67-1.79(1H, m), 1.85-1.92(3H, m), 1.99-2.06(3H, m), 2.13-2.34(4H, m), 4.21-4.25, 4.30-4.34(1H, m), 6.37-6.41, 6.54-6.56(1H, m), 6.51-6.63, 6.57-6.59(1H, m), 7.28-7.29(1H, m), 8.06-8.32(2H, m), 8.63, 8.64(1H, s), 8.87-8.89, 8.99-9.01(1H, m), 11.88(1H, brs). MS :516 (M+Na) +
89	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.31-1.36(1H, m), 1.47-1.53(3H, m), 1.59-1.64(1H, m), 1.67-1.80(2H, m), 1.89-2.00(3 H, m), 2.06-2.11(1H, m), 2.16-2.20(2H, m), 3.02-3.09(2H, m), 4.27-4.44(2H, m), 6.52-6.54, 6.61-6.63(1H, m), 7.26-7.29(1 H, m), 8.10-8.31(2H, m), 8.63(1H, s), 8.92-8.95, 9.04-9.07(1H, m), 11.86(1H, brs). MS :431 (M+Na) +
90	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.48-1.53(2H, m), 1.62-1.73(4H, m), 1.81-1.92(4H, m), 2.09-2.12(1H, m), 2.29-2.32(2 H, m), 3.46(3H, s), 4.20-4.24(1H, m), 4.54(1H, s), 4.86(2H, s), 6.54-6.56(1H, m), 7.24-7.25(1H, m), 7.84-7.86(1H, m), 8.72(1H, s), 11.65(1H, s). MS :396 (M+H) +
91	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 0.74-0.88(1H, m), 1.13-1.75(7H, m), 2.10-2.30(2H, m), 4.27-4.44(1H, m), 6.55(1H, brs), 6.56(1H, d, J = 3.4Hz), 7.11(1H, m), 7.65(1H, d, J = 3.4Hz), 8.35(1H, s), 9.86(1H, d, J = 7.9Hz), 11.43(1H, brs). MS :271 (M+H) +

92	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.75-2.33(5H, m), 2.97-3.36(5H, m), 3.73-3.88(1H, m), 4.38-4.64(1H, m), 6.63(1H, d, $J = 3.4\text{Hz}$), 7.17(1H, brs), 7.23(1H, d, $J = 3.4\text{Hz}$), 7.92(1H, brs), 8.44(1H, s), 10.25(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 11.68(1H, s). MS :286(M+H) ⁺
----	---	--

[0736] 表 72(续)

[0737]

实施例	所参 考的 实施例	数据
93	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.29-2.02(5H, m), 2.41(1H, dd, $J = 3.8, 13.8\text{Hz}$), 2.65-2.83(4H, m), 4.05-4.20(1H, m), 4.36(1H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 6.51-6.58(1H, m), 6.88-7.94(3H, m), 8.37(1H, s), 9.99(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 11.46(1H, brs). MS :286(M+H) ⁺
94	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.12-1.65(7H, m), 1.82-1.97(1H, m), 2.25-2.34(2H, m), 3.85-3.96(1H, m), 6.57(1H, d, $J = 3.3\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.78-7.92(2H, brs), 8.35(1H, s), 9.57(1H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 11.5(1H, brs). MS :271(M+H) ⁺
95	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.17-1.64(10H, m), 2.0-2.07(1H, m), 2.18-2.22(1H, m), 2.38-2.40(1H, m), 3.18-3.23(1H, m), 4.14(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.25(2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.46(1H, t, $J = 4.8\text{Hz}$), 7.17(1H, s), 6.70(1H, s), 8.51(1H, s), 8.78(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.7(1H, s). MS :330(M+H) ⁺
96	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.38-1.86(10H, m), 2.07(1H, brs), 2.19(2H, brs), 2.29(3H, s), 3.97(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 4.49(1H, s), 6.14(1H, s), 6.98(1H, brs), 7.78(1H, brs), 8.28(1H, s), 9.99(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.3(1H, s). MS :341(M+H) ⁺
97	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :1.35-2.67(13H, m), 3.75(1H, brs), 4.05-4.20(1H, m), 5.00-5.12(1H, brs), 6.45-6.48(1H, m), 7.15-7.16(1H, m), 7.95(1H, d, $J = 4.7\text{Hz}$), 10.0(1H, brs). MS :302(M+H) ⁺
98	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.40-2.30(13H, m), 3.92-3.96(1H, m), 4.44(1H, s), 5.27-5.29(1H, m), 6.51(1H, dd, $J = 2.0, 3.2\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J = 2.8, 3.2\text{Hz}$), 7.88(1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 11.3(1H, s). MS :302(M+H) ⁺

[0738] 表 72(续)

[0739]

实施例	所参 考的 实施例	数据
99	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.13-1.40(3H, m), 1.48-1.63(3H, m), 1.93-2.00(1H, m), 2.14-2.18(1H, m), 2.35-2.38(1H, m), 3.12-3.20(1H, m), 3.41-3.47(1H, m), 4.04-4.10(1H, m), 4.38-4.41(1H, m), 6.61-6.65(1H, m), 6.81-7.03(1H, br), 7.09-7.13(1H, m), 7.61-7.86(1H, br), 8.33(1H, s), 9.64(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.45(1H, brs). MS :301(M+H) ⁺
100	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.38-2.28(12H, m), 2.87-2.98(1H, m), 3.63(3H, s), 4.45-4.57(1H, m), 6.42-6.45(1H, m), 6.80-7.13(1H, br), 7.18-7.22(1H, m), 7.51-7.93(1H, br), 8.34(1H, s), 9.44(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.49(1H, brs). MS :357(M+H) ⁺
101	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.33(3H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 1.47-1.51(2H, m), 1.61-1.72(4H, m), 1.78-1.85(4H, m), 2.07-2.10(1H, m), 2.23-2.27(2H, m), 4.09-4.12(1H, m), 4.30(2H, q, $J = 8.0\text{Hz}$), 4.56(1H, brs), 6.48-6.50(1H, m), 7.17-7.19(1H, m), 8.56(1H, s), 9.28(1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 11.69(1H, brs). MS :356(M+H) ⁺
102	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.32(3H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.43-1.50(2H, m), 1.65-1.73(4H, m), 1.78-1.90(4H, m), 2.06-2.10(1H, m), 2.16-2.21(2H, m), 4.19-4.23(1H, m), 4.29(2H, q, $J = 6.8\text{Hz}$), 4.54(1H, brs), 6.45-6.46(1H, m), 7.18-7.20(1H, m), 8.56(1H, s), 9.26(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.68(1H, brs). MS :356(M+H) ⁺
103	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.38-1.48(2H, m), 1.59-1.70(4H, m), 1.73-1.86(4H, m), 2.03-2.09(1H, m), 2.11-2.16(1H, m), 2.18-2.23(1H, m), 3.258(1.5H, s), 3.263(1.5H, s), 3.53(1.5H, s), 3.54(1.5H, s), 4.00-4.05(0.5H, m), 4.10-4.15(0.5H, m), 4.50(0.5H, brs), 4.52(0.5H, brs), 6.42-6.45(0.5H, m), 6.46-6.48(0.5H, m), 7.16-7.19(1H, m), 7.89(0.5H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.94(0.5H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.15-8.16(1H, m), 11.52(1H, brs). MS :371(M+H) ⁺
104	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.46-2.24(13H, m), 4.31-4.33(1H, m), 4.52(1H, s), 6.52-6.53(1H, m), 7.25-7.27(1H, m), 8.49(1H, s), 8.76(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 9.25(1H, s), 11.72(1H, s). MS :352(M+H) ⁺

[0740] 表 72(续)

[0741]

实例	所参考的实例	数据
105	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.51-2.17(13H, m), 3.07-3.08(2H, m), 4.31-4.32(1H, m), 4.40-4.42(1H, m), 6.50-6.51(1H, m), 7.24-7.25(1H, m), 8.49(1H, s), 8.84(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 9.25(1H, s), 11.71(1H, s). MS :366.3(M+H) ⁺
106	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.13-2.19(13H, m), 2.97-3.00(2H, m), 3.82-3.83(1H, m), 4.31-4.40(1H, m), 6.57-6.58(1H, m), 7.26-7.27(1H, m), 8.48(1H, s), 8.78(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 9.24-9.25(1H, m), 11.70(1H, s). MS :366(M+H) ⁺
107	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.51-2.31(13H, m), 4.17-4.18(1H, m), 4.58(1H, brs), 6.56(1H, d, $J = 3.4\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.50-7.57(5H, m), 8.06(1H, s), 10.58(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 11.82(1H, brs). MS :388(M+H) ⁺
108	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :0.88-2.26(13H, m), 4.10-4.11(1H, m), 4.58(1H, brs), 4.60(2H, s), 4.82(2H, s), 6.51-6.52(1H, s), 7.17-7.18(1H, s), 7.30-7.38(5H, m), 10.52(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 11.76(1H, brs). MS :432(M+H) ⁺
109	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.48-2.25(13H, m), 3.36(3H, s), 4.10-4.12(1H, m), 4.57(1H, s), 4.69(2H, s), 6.51-6.52(1H, m), 7.16-7.18(1H, m), 8.49(1H, s), 10.51(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.76(1H, brs). MS :356(M+H) ⁺
110	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.46-2.25(14H, m), 4.10(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 5.48(2H, s), 6.51-6.53(1H, m), 6.92-6.99(3H, m), 7.18(1H, brs), 7.28-7.30(2H, m), 8.65(1H, s), 10.44(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 11.8(1H, s). MS :418(M+H) ⁺
111	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.45-2.19(13H, m), 4.21-4.23(1H, m), 4.51(1H, s), 4.59(2H, s), 4.80(2H, s), 6.46-6.48(1H, m), 7.17-7.18(1H, m), 7.29-7.37(6H, m), 10.45(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.73(1H, s). MS :432(M+H) ⁺
112	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.23-2.33(13H, m), 2.99-3.11(2H, m), 4.21(1H, brs), 4.40-4.41(1H, m), 4.59(2H, s), 4.79(2H, s), 6.51(1H, brs), 7.16-7.37(6H, m), 8.51(1H, s), 10.50(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.72(1H, s). MS :446(M+H) ⁺

[0742] 表 72(续)

[0743]

实例	所参考的实例	数据
113	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.47-2.33(13H, m), 3.53-3.75(2H, m), 4.16-4.17(1H, m), 4.40(1H, s), 4.87(1H, s), 6.19-6.20(1H, m), 6.82(1H, s), 7.21-7.22(1H, m), 9.80(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.64(1H, s). MS :398(M+H) ⁺
114	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.49-1.52(2H, m), 1.62(6H, s), 1.64-2.31(11H, m), 4.19-4.20(1H, m), 4.54(1H, s), 6.27(1H, s), 6.53(1H, brs), 7.20-7.22(1H, m), 8.30(1H, s), 9.80(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.64(1H, brs). MS :426(M+H) ⁺
115	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.49-2.32(13H, m), 2.82(3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 4.27-4.28(1H, m), 4.52(1H, s), 6.55-6.57(1H, m), 7.22-7.23(1H, m), 8.83(1H, m), 9.31-9.32(1H, m), 9.82-9.83(1H, m), 11.76(1H, s). MS :424.9(M-H) ⁻
116	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.27-2.77(24H, m), 3.75-3.77(1H, m), 4.24-4.25(1H, m), 4.53(1H, s), 6.55-6.56(1H, m), 7.23-7.24(1H, m), 8.38(1H, s), 9.24(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 9.80(1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 11.77(1H, brs). MS :508(M+H) ⁺
117	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.55-1.61(2H, m), 1.71-1.75(2H, m), 1.81-2.05(10H, m), 4.16-4.21(1H, m), 6.40-6.43(1H, m), 6.81-7.06(1H, br), 7.10-7.13(1H, m), 7.53-7.91(1H, br), 8.37(1H, s), 10.17(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.44(1H, brs). MS :311(M+H) ⁺
118	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.64-1.74(6H, m), 2.02-2.15(9H, m), 6.66-6.69(1H, m), 6.96-7.13(1H, br), 7.15-7.18(1H, m), 7.66-7.93(1H, br), 8.33(1H, s), 9.70(1H, brs), 11.45(1H, brs). MS :311(M+H) ⁺
119	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.37-1.43(2H, m), 1.91-2.10(11H, m), 3.77-3.81(1H, m), 4.68-4.70(1H, m), 6.67-6.70(1H, m), 6.92-7.14(1H, br), 7.16-7.19(1H, m), 7.66-7.91(1H, br), 8.33(1H, s), 9.68(1H, brs), 11.45(1H, brs). MS :349(M+Na) ⁺

[0744] 表 72(续)

[0745]

实施 例	所参 考的 实施 例	数据
120	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.45-1.66(6H, m), 1.88-1.95(6H, m), 2.21-2.26(2H, m), 4.63(1H, brs), 6.63-6.66(1H, m), 6.93- 7.15(1H, br), 7.17-7.20(1H, m), 7.70-7.91(1H, br), 8.34(1H, s), 9. 70(1H, brs), 11.46(1H, brs). MS :349(M+Na)+.
121	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.38-1.44(2H, m), 1.63-1.71(4H, m), 1.80-1.87(4H, m), 2.02-2.07(1H, m), 2.12-2.16(2H, m), 4 .11-4.15(1H, m), 4.50(1H, brs), 6.39-6.41(1H, m), 6.90-7.05(1H , br), 7.11-7.14(1H, m), 7.70-7.83(1H, br), 8.37(1H, s), 10.09(1H, d, J = 8.0Hz), 11.45(1H, brs). MS :327(M+H)+
122	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.44-1.50(2H, m), 1.58-1.71(4H, m), 1.76-1.86(4H, m), 2.06-2.10(1H, m), 2.21-2.25(2H, m), 4 .05-4.10(1H, m), 4.54(1H, brs), 6.51-6.53(1H, m), 7.08-7.26(2H , m), 7.88-8.03(1H, br), 8.42(1H, s), 10.43-10.51(1H, m), 11.80(1 H, s). MS :327(M+H)+.
123	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.41-1.48(0.8H, m), 1.49-1.5 6(1.2H, m), 1.65-1.97(8H, m), 2.08-2.16(1H, m), 2.17-2.23(0.8 H, m), 2.23-2.28(1.2H, m), 4.05-4.11(0.6H, m), 4.15-4.20(0.4H, m), 6.44-6.48(1H, m), 6.87-7.11(1H, br), 7.11-7.15(1H, m), 7.66 -7.91(1H, br), 8.37(0.4H, s), 8.38(0.6H, s), 10.12(0.4H, d, J = 8.4Hz), 10.14(0.6H, d, J = 8.4Hz), 11.45(1H, brs). MS :341(M+H)+.
124	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.43-1.51(1H, m), 1.68-1.96(8H, m), 2.01-2.31(3H, m), 2.33-2.40(1H, m), 4.06-4.12(0.5H, m) , 4.21-4.28(0.5H, m), 6.45-6.53(1H, m), 6.88-7.20(2H, m), 7.65- 7.95(1H, br), 8.38(0.5H, s), 8.39(0.5H, s), 10.10(0.5H, d, J = 8.4H z), 10.18(0.5H, d, J = 8.4Hz), 11.48(1H, brs). MS : 329(M+H)+.
125	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.41-1.48(2H, m), 1.69-1.78(4H, m), 1.82-1.98(4H, m), 2.08-2.13(1H, m), 2.17-2.23(2H, m), 3 .15(3H, s), 4.15-4.20(1H, m), 6.44-6.47(1H, m), 6.86-7.10(1H, b r), 7.11-7.15(1H, m), 7.62-7.91(1H, br), 8.37(1H, s), 10.12(1H, d, J = 8.4Hz), 11.45(1H, brs). MS :341(M+H)+.

[0746] 表 72(续)

[0747]

实 施 例	所参 考的 实施 例	数据
126	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.49-1.56(2H, m), 1.64-1.75(4H, m), 1.77-1.95(4H, m), 2.10-2.15(1H, m), 2.23-2.28(2H, m), 3 .12(3H, s), 4.05-4.11(1H, m), 6.44-6.48(1H, m), 6.89-7.10(1H, b r), 7.11-7.15(1H, m), 7.61-7.93(1H, br), 8.38(1H, s), 10.14(1H, d), 11.45(1H, brs). MS :341(M+H)+.
127	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.68-1.76(4H, m), 1.79-1.89(4H, m), 2.01-2.09(2H, m), 2.19-2.25(1H, m), 2.32-2.38(2H, m), 4 .06-4.12(1H, m), 6.45-6.49(1H, m), 6.91-7.18(2H, m), 7.65-7.9 2(1H, br), 8.39(1H, s), 10.18(1H, d, J = 8.4Hz), 11.48(1H, brs). MS :351(M+Na)+.
128	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.06(3H, t, J = 8.0Hz), 1.53-1. 59(2H, m), 1.68-1.75(4H, m), 1.80-1.94(4H, m), 2.10-2.14(1H, m), 2.24-2.28(2H, m), 3.42(2H, q, J = 8.0Hz), 4.08-4.13(1H, m), 6. 51-6.53(1H, m), 7.12-7.31(2H, m), 7.83-8.03(1H, br), 8.42(1H, s), 10.43(1H, d, J = 8.0Hz), 11.74(1H, brs). MS :355(M+H)+.
129	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.53-2.20(13H, m), 3.58-3.6 4(3H, m), 4.19-4.29(1H, m), 6.54-6.58(1H, m), 7.19-7.47(2H, m), 7.96-8.16(1H, br), 8.46(1H, s), 10.65-10.72(1H, m), 11.98(1H, brs). MS :369(M+H)+.
130	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.44-1.49(2H, m), 1.82-1.94(6H, m), 2.12-2.29(5H, m), 4.22-4.26(1H, m), 6.47-6.50(1H, m), 6.86-7.17(2H, m), 7.66-7.93(1H, br), 8.38(1H, s), 10.10(1H, d, J = 8.0Hz), 11.47(1H, brs). MS :329(M+H)+.
131	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.32-1.39(1H, m), 1.63-1.90(8H, m), 1.98-2.14(2H, m), 2.30-2.37(1H, m), 3.76-3.80(1H, m), 4 .18-4.23(1H, m), 4.96-5.00(1H, m), 6.34-6.38(1H, m), 6.61-7.0 9(2H, m), 7.21-7.72(1H, br), 8.23(1H, s), 10.03(1H, d, J = 8.0Hz), 11.33(1H, brs). MS :327(M+H)+.

[0748] 表 72(续)

[0749]

实例	所参 考的 实施 例	数据
132	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.45-1.83(7H, m), 1.87-2.09(4H, m), 2.19-2.25(1H, m), 3.88-3.92(1H, m), 4.53-4.58(1H, m), 4.97-5.00(1H, m), 6.75-6.78(1H, m), 6.80-7.14(2H, m), 7.59-7.89 (1H, br), 8.35(1H, s), 10.17(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.39(1H, brs). MS : 327(M+H)+.
133	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.17-1.57(7H, m), 1.87-1.91(1H, m), 2.27-2.30(2H, m), 3.90(1H, m), 6.57-6.58(1H, m), 6.88-7.15(1H, brs), 7.11-7.13(1H, m), 7.60-7.90(1H, brs), 8.35(1H, s), 9.57(1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 11.45(1H, s). MS :271(M+H)+
134	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :0.12-0.15(2H, m), 0.40-0.44(2H, m), 0.89-0.92(2H, m), 1.49-1.72(8H, m), 1.81-1.91(4H, m), 2.10(1H, s), 2.30(1H, s), 4.12(1H, s), 4.21(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 4.54(1 H, s), 6.53-6.57(2H, brs), 6.55(1H, s), 7.24(1H, m), 7.89(1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 8.72(1H, s), 11.63(1H, s). MS :435(M+H)+
135	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.44-1.91(15H, m), 2.10(1H, s), 2.30(2H, s), 2.70(2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.58-3.63(1H, m), 3.72-3.77(1H, m), 3.88-3.91(1H, m), 4.12(2H, s), 4.21(1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 4.54(1H, s), 6.54(1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 7.23-7.24(1H, m), 7.89(1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.72(1H, s), 11.62(1H, s). MS :465(M+H)+, 487(M+Na)+
136	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.24-1.33(2H, m), 1.48-1.51(2H, m), 1.64-1.72(4H, m), 1.79-1.91(6H, m), 2.10(1H, s), 2.30(2 H, s), 2.66(1H, brs), 2.72-2.77(1H, m), 3.26-3.33(2H, m), 3.81-3.85(2H, m), 4.13(2H, s), 4.21(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 4.54(1H, s), 6.54-6.55(1H, m), 7.23-7.24(1H, m), 7.90(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.71(1H, s), 11.63(1H, s). MS :465(M+H)+
137	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :0.90(1H, m), 1.48-1.51(2H, m), 1.63(2H, s), 1.69-1.72(2H, m), 1.82-1.91(4H, m), 2.10(1H, s), 2.30(2H, s), 2.79-2.82(2H, m), 3.25(3H, s), 3.41-3.44(2H, m), 4.11(2H, s), 4.20(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 4.54(1H, s), 6.54(1H, m), 7.23-7.24(1H, m), 7.89(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.71(1H, s), 11.63(1H, s). MS :439(M+H)+, 461(M+Na)+

[0750] 表 72(续)

[0751]

实例	所参 考的 实施 例	数据
138	1	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.48-1.52(2H, m), 1.63(2H, s), 1.69-1.72(2H, m), 1.82-1.92(4H, m), 2.10(1H, s), 2.30(2H, s), 2.70-2.73(2H, m), 3.49-3.50(2H, m), 4.12(2H, s), 4.22(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 4.55(2H, s), 6.55(1H, s), 7.24(1H, s), 7.89(2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.72(1H, s), 11.63(1H, s). MS :425(M+H)+, 447(M+Na)+
139	2	MS :343(M+H)+
140	2	MS :343(M+H)+
141	2	MS :364(M+H)+
142	2	MS :300(M+H)+
143	2	MS :388(M+H)+
144	3	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.47-2.46(11H, m), 2.64-2.82(2H, m), 4.47-4.69(1H, m), 6.33-6.39(1H, m), 7.41-7.50(1H, m), 7.89-7.94(1H, m), 10.77-10.83(1H, m), 11.59(1H, s). MS :421(M+H)+
145	3	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.40-1.46(2H, m), 1.58-1.68(4H, m), 1.72-1.78(2H, m), 1.83-1.89(2H, m), 2.04-2.09(1H, m), 2.29-2.33(2H, m), 3.99-4.03(1H, m), 4.52(1H, brs), 5.74-5.77(1H, m), 6.26(1H, d, $J = 15.7\text{Hz}$), 6.43-6.45(1H, m), 7.16-7.18(1H, m), 7.87(1H, d, $J = 15.7\text{Hz}$), 8.16(1H, s), 11.47(1H, brs), 12.12(1H, br). MS :354(M+H)+
146	3	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.45-1.62(4H, m), 1.69-1.78(2H, m), 1.90-1.99(2H, m), 2.09-2.14(2H, m), 2.19-2.26(2H, m), 2.77-2.88(1H, m), 4.47-4.59(1H, m), 6.43-6.47(1H, m), 6.85-7.10 (1H, br), 7.20-7.23(1H, m), 7.57-7.90(1H, br), 8.34(1H, s), 9.45(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.49(1H, brs), 12.12(1H, brs). MS :343(M+H)+.
147	3	MS :328(M+H)+
148	3	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.45-1.55(2H, m), 1.58-1.75(4H, m), 1.77-1.93(4H, m), 2.05-2.13(1H, m), 2.22-2.29(2H, m), 4.09-4.16(1H, m), 4.60(1H, s), 6.61(1H, d, $J = 3.5\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J = 3.5\text{Hz}$), 8.63(1H, s), 11.83-12.00(1H, m), 12.08(1H, brs), 13.43 (1H, br). MS :396(M+H)+

[0752] 表 72 (续)

[0753]

实施 例	所参 考的 实 施 例	数据
149	3	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 1.45-1.50 (2H, m), 1.61-1.71 (4H, m), 1.77-1.86 (4H, m), 2.06-2.10 (1H, m), 2.23-2.27 (2H, m), 4.06-4.11 (1H, m), 4.54 (1H, brs), 6.46-6.50 (1H, m), 7.15-7.18 (1H, m), 8.52 (1H, s), 9.50 (1H, brs), 11.61 (1H, brs), 12.36 (1H, brs). MS : 350 (M+Na) +.
150	3	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 1.43-1.49 (2H, m), 1.65-1.73 (4H, m), 1.78-1.91 (4H, m), 2.05-2.10 (1H, m), 2.16-2.21 (2H, m), 4.18-4.24 (1H, m), 4.54 (1H, brs), 6.47-6.50 (1H, m), 7.20-7.22 (1H, m), 8.54 (1H, s), 9.65 (1H, d, J = 8.0Hz), 11.76 (1H, brs), 12.69 (1H, brs). MS : 328 (M+H) +.
151	3	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 1.49-2.15 (13H, m), 4.12-4.20 (1H, m), 6.42-6.46 (1H, m), 6.87-7.15 (2H, m), 7.63-7.91 (1H, br), 8.37 (1H, s), 10.14-10.23 (1H, m), 11.45 (1H, brs), 12.13 (1H, brs). MS : 355 (M+H) +.
152	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 1.50-2.75 (15H, m), 3.21-3.72 (2H, m), 4.48-4.54 (1H, m), 6.33-6.39 (1H, m), 7.43-7.46 (1H, m), 7.75-8.01 (2H, m), 10.76-10.78 (1H, m), 11.58 (1H, s). MS : 405 (M+H) +.
153	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 1.69-1.77 (2H, m), 1.83-1.92 (4H, m), 2.03-2.12 (3H, m), 2.39-2.48 (2H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 3.59 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.49 (1H, s), 6.34-6.36 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.42-7.45 (2H, m), 7.90 (1H, s), 10.76 (1H, s), 11.57 (1H, s). MS : 409 (M+H) +.
154	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 1.50-1.57 (2H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 1.95-2.03 (3H, m), 2.20-2.28 (2H, m), 2.38-2.46 (2H, m), 2.63-2.70 (2H, m), 3.63 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.54 (1H, s), 6.39-6.40 (1H, m), 6.95-7.25 (3H, m), 7.45 (1H, t, J = 3.0Hz), 7.90 (1H, s), 10.77 (1H, br), 11.57 (1H, s). MS : 409 (M+H) +.
155	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 1.57-2.73 (13H, m), 3.20-3.28 (3H, m), 4.36-4.39 (2H, m), 4.51-4.59 (1H, m), 6.30-6.38 (1H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.89-7.90 (1H, m), 10.72-10.87 (1H, m), 11.53-11.61 (1H, m). MS : 405 (M+H) +.
156	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 1.20-1.56 (2H, m), 1.80-2.16 (7H, m), 2.31-2.45 (2H, m), 2.65-2.78 (2H, m), 3.54-3.60 (2H, m), 4.45-4.54 (1H, m), 6.27-6.37 (1H, m), 7.43-7.46 (1H, m), 7.83-7.94 (2H, m), 10.78 (1H, s), 11.58 (1H, s). MS : 391 (M+H) +.

[0754] 表 72 (续)

[0755]

实施 例	所参 考的 实 施 例	数据
157	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 1.51-2.70 (17H, m), 3.71-3.84 (1H, m), 4.46-4.56 (1H, m), 6.29-6.39 (1H, m), 7.42-7.44 (1H, m), 7.89-7.91 (1H, m), 10.77-10.81 (1H, m), 11.55-11.59 (1H, m). MS : 417 (M+H) +.
158	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 1.40-2.87 (13H, m), 4.41-4.72 (1H, m), 6.28-6.42 (1H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 7.86-7.93 (1H, m), 8.01-8.11 (1H, m), 8.20-8.32 (1H, m), 10.71-10.82 (1H, m), 11.54-11.63 (1H, m). MS : 420 (M+H) +.
159	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 1.49-2.22 (9H, m), 2.36-2.44 (2H, m), 2.63-2.74 (2H, m), 3.06-3.18 (2H, m), 3.36-3.44 (2H, m), 4.46-4.54 (1H, m), 4.61-4.68 (1H, m), 6.35-6.38 (1H, m), 7.24-7.55 (2H, m), 7.90 (1H, s), 10.74-10.76 (1H, m), 11.57 (1H, s). MS : 396 (M+H) +.
160	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 1.35-1.99 (9H, m), 1.50-2.45 (11H, m), 2.63-2.74 (2H, m), 2.92-3.14 (4H, m), 4.46-4.53 (1H, m), 6.32-6.39 (1H, m), 6.78-9.86 (1H, m), 7.32-7.60 (2H, m), 7.90 (1H, s), 10.73-10.79 (1H, m), 11.57 (1H, s). MS : 495 (M+H) +.
161	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 1.59-1.65 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.05-2.11 (1H, m), 2.13-2.21 (2H, m), 2.35-2.47 (6H, m), 5.16 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.13 (1H, br), 7.91 (1H, br), 8.08 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.98 (1H, d, J = 8.7Hz), 12.81 (1H, br). MS : 390, 392 (M+H) +.
162	4	MS : 479 (M+H) +.
163	4	MS : 465 (M+H) +.
164	4	MS : 508 (M+H) +.
165	4	MS : 492 (M+H) +.
166	4	MS : 508 (M+H) +.
167	4	MS : 488 (M+H) +.
168	4	MS : 513 (M+H) +.
169	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 1.78-1.89 (4H, m), 2.04-2.11 (1H, m), 2.22-2.25 (4H, m), 2.30-2.35 (2H, m), 2.51-2.56 (2H, m), 5.05 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.20 (1H, br), 7.95 (1H, br), 8.07 (1H, s), 8.49 (1H, s), 10.17 (1H, d, J = 8.7Hz), 12.81 (1H, br). MS : 390, 392 (M+H) +.
170	4	MS : 353 (M+H) +.

[0756] 表 72(续)

[0757]

实施 例	所参 考的 实施例	数据
171	4	MS :390 (M+H) +
172	4	MS :434 (M+H) +
173	4	MS :417 (M+H) +
174	4	MS :369 (M+H) +
175	4	MS :369 (M+H) +
176	4	MS :355 (M+H) +
177	4	MS :433 (M+H) +
178	4	MS :423 (M+H) +
179	4	MS :433 (M+H) +
180	4	MS :419 (M+H) +
181	4	MS :558 (M+Na) +
182	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.39-2.34(12H, m), 3.09(3 H, s), 4.08(2H, s), 4.44(1H, s), 4.50(1H, m), 5.00(1H, m), 8.04(1H, s), 9.11(1H, s), 10.18(1H, m), 11.11(1H, m), 12.80(1H, s). MS :424 (M+H) +
183	4	MS :434 (M+H) +. MS :432 (M-H) -
184	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.43(9H, s), 1.68-1.84(2H, m), 1.84-2.13(4H, m), 2.13-2.31(2H, m), 4.04-4.17(2H, m), 4.30-4.39(1H, m), 6.44-6.49(1H, m), 7.01(1H, br), 7.06-7.12(1H, m), 7.77(1H, br), 8.37(1H, s), 10.24(1H, d, J = 7.6Hz), 11.43(1H, s). MS :386 (M+H) +
185	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.76-2.40(8H, m), 3.95(1 H, d, J = 18.8Hz), 4.05(1H, d, J = 18.8Hz), 4.13-4.24(1H, m), 4.29-4.41(1H, m), 4.44-4.55(1H, m), 6.39-6.47(1H, m), 7.04(1H, br), 7.08-7.15(1H, m), 7.80(1H, br), 8.38(1H, s), 10.28(1H, d, J = 7.6Hz), 11.46(1H, s). MS :353 (M+H) +
186	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.72-2.52(8H, m), 3.94-4.09(1H, m), 4.37-4.48(1H, m), 4.58-4.73(1H, m), 6.45-6.51(1H, m), 7.02(1H, br), 7.07-7.14(1H, m), 7.42-7.56(5H, m), 7.79(1H, br), 8.37(1H, s), 10.29(1H, d, J = 7.7Hz), 11.45(1H, s). MS :390 (M+H) +
187	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.30-1.50(11H, m), 1.67-2.22(6H, m), 4.12(2H, brs), 5.40-5.55(1H, m), 7.10(1H, brs), 7.82(1H, brs), 8.10(1H, s), 8.43(1H, s), 9.28(1H, d, J = 8.6Hz), 12.88(1H, brs). MS :387 (M+H) +

[0758] 表 72(续)

[0759]

实例	所参考的实施例	数据
188	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :0.96-2.19(13H, m), 4.09-4.19(1H, m), 6.42-6.43(1H, m), 6.55-6.57(1H, m), 7.11-7.14(1H, m), 7.63-7.65(1H, m), 7.86-7.89(1H, m), 7.86-7.89(1H, m), 8.20(1H, s), 8.37(1H, d, J = 2.8Hz), 10.11-10.23(1H, m), 11.47(1H, s), 12.16(1H, s). MS :393(M+H) ⁺
189	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.42-1.60(4H, m), 1.70-1.83(4H, m), 2.05-2.11(2H, m), 2.19-2.26(2H, m), 2.76-2.87(1H, m), 4.54-4.66(1H, m), 6.53-6.56(1H, m), 6.71(1H, brs), 6.88-7.10(1H, br), 7.19-7.22(1H, m), 7.35(1H, brs), 7.60-7.85(1H, br), 8.34(1H, s), 9.45(1H, d, J = 8.0Hz), 11.46(1H, brs). MS :364(M+Na) ⁺
190	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.49-2.13(13H, m), 4.10-4.21(1H, m), 6.43-6.46(1H, m), 6.73-6.78(1H, m), 6.92-7.14(3H, m), 7.61-7.95(1H, br), 8.37-8.39(1H, m), 10.11-10.18(1H, m), 11.46(1H, brs). MS :354(M+H) ⁺
191	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.47-1.53(2H, m), 1.78-1.96(7H, m), 2.00-2.10(4H, m), 4.16-4.21(1H, m), 6.44-6.46(1H, m), 6.76(1H, brs), 6.88-7.13(3H, m), 7.62-7.90(1H, br), 8.37(1H, s), 10.17(1H, d, J = 8.0Hz), 11.45(1H, brs). MS :376(M+Na) ⁺
192	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.69-1.98(11H, m), 2.10-2.15(2H, m), 4.10-4.15(1H, m), 6.43-6.46(1H, m), 6.75(1H, brs), 6.90-7.09(2H, m), 7.11-7.15(1H, m), 7.66-7.93(1H, br), 8.37(1H, s), 10.13(1H, d, J = 8.0Hz), 11.46(1H, brs). MS :354.2(M+H) ⁺
193	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.40-1.86(10H, m), 2.05(1H, brs), 2.19(2H, brs), 4.48(1H, s), 4.94(1H, d, J = 8.7Hz), 7.09(1H, brs), 7.83(1H, brs), 8.04(1H, s), 8.45(1H, s), 9.97(1H, d, J = 8.7Hz), 12.8(1H, brs). MS :328(M+H) ⁺
194	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.40-1.89(10H, m), 2.11(1H, brs), 2.18(2H, brs), 3.15(3H, s), 5.04(1H, d, J = 8.8Hz), 7.10(1H, brs), 7.82(1H, brs), 8.06(1H, s), 8.46(1H, s), 9.98(1H, d, J = 8.8Hz), 12.7(1H, brs). MS :342(M+H) ⁺
195	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.40-1.65(2H, m), 1.80-2.15(6H, m), 3.90-4.10(2H, m), 4.20(1H, brs), 4.55(1H, brs), 5.45-5.55(1H, m), 7.18(1H, brs), 7.81(1H, brs), 8.11(1H, s), 8.25(1H, s), 9.25(1H, d, J = 9.1Hz), 12.8(1H, brs). MS :376(M+Na) ⁺

[0760] 表 72(续)

[0761]

实施例	所参 考的 实施 例	数据
196	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.2-2.1(14H, m), 2.73(1H, s), 2.89(1H, s), 3.7-4.6(4H, m), 6.4-6.5(1H, m), 7.1-7.5(1H, m), 7.9-8.0(1H, m), 8.3-8.4(1H, m), 10.1-10.2(1H, m), 11.46(1H, s). MS : 497.2(M+H) ⁺ .
197	4	MS :385(M+H) ⁺
198	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.52-2.23(13H, m), 3.23-3.34(3H, m), 4.12-4.47(3H, m), 6.47-6.58(1H, m), 6.94-7.14(2H, m), 7.81(1H, brs), 8.34-8.47(1H, m), 10.12-10.27(1H, m, J = 11.44 Hz), 11.44(1H, s). MS :393(M+H) ⁺ .
199	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.56-2.31(14H, m), 2.77(3H, d, J = 4.4Hz), 4.16-4.18(1H, m), 6.43(1H, s), 7.14-7.16(1H, s), 8.31-8.40(1H, s), 9.96-9.98(1H, s), 11.48(1H, s). MS :350(M+H) ⁺
200	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.51-2.34(14H, m), 2.74(3H, d, J = 4.0Hz), 4.2-4.3(1H, m), 6.50-6.52(1H, m), 7.13-7.15(1H, m), 8.25-8.26(1H, m), 9.92-9.95(1H, m), 11.46(1H, s). MS :350(M+H) ⁺
201	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.47-1.54(2H, m), 1.62-1.74(4H, m), 1.81-1.92(4H, m), 2.08-2.11(1H, m), 2.28-2.31(2H, m), 3.36-3.44(2H, m), 3.48-3.76(6H, m), 4.04, 4.12(2H, s), 4.20-4.24(1H, m), 4.40, 4.50(1H, s), 6.58-6.61(1H, m), 7.27-7.30(1H, m), 8.65(1H, s), 8.83-8.86(1H, m), 11.90(1H, brs). MS :531(M+H) ⁺
202	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.57-2.20(8H, m), 2.42(3H, s), 4.05-4.06(2H, m), 4.26-4.27(1H, m), 4.58(2H, s), 6.66-6.67(1H, m), 7.31-7.32(1H, m), 8.43(1H, d, J = 8.0Hz), 8.57(1H, s), 11.88(1H, brs). MS :392.2(M+H) ⁺
203	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.31-1.50(4H, m), 1.54-1.72(8H, m), 1.72-1.89(4H, m), 2.03-2.11(1H, m), 2.16-2.25(2H, m), 2.75-2.87(4H, m), 3.98-4.06(1H, m), 4.53(1H, s), 6.41-6.47(1H, m), 7.10-7.15(1H, m), 8.27(1H, s), 9.09(1H, brs), 9.52(1H, d, J = 6.8Hz), 11.46(1H, brs). MS :410(M+H) ⁺
204	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.38-1.81(16H, m), 2.02-2.10(1H, m), 2.14-2.22(2H, m), 3.45-3.56(4H, m), 3.93-4.01(1H, m), 4.50(1H, s), 6.44-6.48(1H, m), 6.97(1H, d, J = 8.4Hz), 7.16-7.21(1H, m), 7.80(1H, s), 11.46(1H, brs). MS :395(M+H) ⁺

[0762] 表 72(续)

[0763]

实施例	所参 考的 实施 例	数据
205	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 0.93-1.88(20H, m), 2.01-2.09(1H, m), 2.12-2.22(2H, m), 3.85-4.03(2H, m), 4.48(1H, s), 4.59(2H, s), 6.42-6.47(1H, m), 7.11(1H, d, J = 8.0Hz), 7.13-7.18(1H, m), 7.94(1H, s), 11.40(1H, brs). MS :424(M+H) +
206	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 1.04-1.92(20H, m), 2.03-2.12(1H, m), 2.15-2.27(2H, m), 2.65-2.77(1H, m), 3.98-4.08(1H, m), 4.51(1H, s), 4.90-5.01(1H, m), 6.40-6.47(1H, m), 7.10-7.16(1H, m), 8.27(1H, s), 9.47(1H, d, J = 8.1Hz), 9.66-9.74(1H, m), 11.47(1H, s). MS :424(M+H) +
207	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 1.42-1.49(2H, m), 1.58-1.72(4H, m), 1.75-1.88(4H, m), 1.92(3H, s), 2.04-2.10(1H, m), 2.18-2.25(2H, m), 4.03-4.08(1H, m), 4.52(1H, s), 6.44-6.48(1H, m), 7.14-7.17(1H, m), 8.42(1H, s), 9.65(1H, d, J = 8.0Hz), 9.76(1H, s), 9.99(1H, brs), 11.52(1H, brs). MS :384(M+H) +
208	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 1.88-2.47(8H, m), 2.42(3H, s), 3.98(1H, d, J = 18.9Hz), 4.08(1H, d, J = 18.9Hz), 4.20-4.26(1H, m), 4.48-4.57(2H, m), 6.56-6.61(1H, m), 7.23-7.28(1H, m), 8.58(1H, s), 9.17(1H, d, J = 7.6Hz), 11.83(1H, s). MS :392(M+H) +
209	4	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ : 1.81-1.94(4H, m), 2.11(1H, m), 2.46-2.51(3H, m), 4.13(2H, s), 4.39(1H, s), 4.71(1H, s), 4.97(1H, m), 6.26(1H, s), 7.36-7.44(1H, m), 7.94(1H, s), 11.02(1H, brs), 11.65(1H, s). MS :373(M+Na) +
210	4	MS :439(M+H) +
211	4	MS :493(M+H) +
212	4	MS :404(M+H) +
213	4	MS :404(M+H) +
214	4	MS :415(M+H) +
215	4	MS :415(M+H) +
216	4	MS :415(M+H) +
217	4	MS :408(M+H) +
218	4	MS :420(M+H) +
219	4	MS :420(M+H) +
220	4	MS :432(M+H) +
221	4	MS :448(M+H) +
222	4	MS :328(M+H) +
223	4	MS :342(M+H) +
224	4	MS :344(M+H) +
225	4	MS :354(M+H) +

[0764] 表 72(续)

[0765]

实施例	所参考的实施例	数据
226	4	MS ;356 (M+H) +
227	4	MS ;358 (M+H) +
228	4	MS ;370 (M+H) +
229	4	MS ;371 (M+H) +
230	4	MS ;391 (M+H) +
231	4	MS ;391 (M+H) +
232	4	MS ;391 (M+H) +
233	4	MS ;396 (M+H) +
234	4	MS ;397 (M+H) +
235	4	MS ;405 (M+H) +
236	4	MS ;422 (M+H) +
237	4	MS ;434 (M+H) +
238	4	MS ;468 (M+H) +
239	4	MS ;483 (M+H) +
240	4	MS ;385 (M+H) +
241	4	MS ;398 (M+H) +
242	4	MS ;413 (M+H) +
243	4	MS ;384 (M+H) +
244	4	MS ;399 (M+H) +
245	4	MS ;425 (M+H) +
246	4	MS ;424 (M+H) +
247	4	MS ;450 (M+H) +
248	4	MS ;411 (M+H) +
249	4	MS ;415 (M+H) +
250	4	MS ;425 (M+H) +
251	4	MS ;411 (M+H) +
252	4	MS ;438 (M+H) +
253	4	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) δ :0.81 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.87-1.31 (3H, m), 1.34-1.52 (3H, m), 2.33-2.49 (1H, m), 4.13-4.28 (1H, m), 6.42 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.72-7.94 (3H, m), 8.36 (1H, s), 10.09 (1H, d, J = 8.4Hz), 11.46 (1H, brs). MS ;313 (M+H) +
254	4	MS ;440 (M+H) +
255	4	MS ;398 (M+H) +
256	4	MS ;435 (M+H) +
257	4	MS ;435 (M+H) +
258	4	MS ;435 (M+H) +
259	4	MS ;442 (M+H) +
260	4	MS ;407 (M+H) +
261	4	MS ;403 (M+H) +

[0766] 表 72(续)

[0767]

实例例	所参考的实例	数据
262	4	MS :410 (M+H) +
263	4	MS :411 (M+H) +
264	4	MS :447 (M+H) +
265	4	MS :432 (M+H) +
266	4	MS :447 (M+H) +
267	4	MS :432 (M+H) +
268	7	MS :469 (M+H) +
269	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.45-2.35(10H, m), 3.39 (2H, m), 3.76-4.13(5H, m), 4.23(1H, m), 4.54(1H, s), 6.56(1 H, m), 7.26(1H, m), 7.74(1H, m), 8.80(1H, s), 9.41(1H, m), 11.69(1H, s). MS :479 (M+H) +
270	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.46-2.48(14H, m), 3.41 (2H, m), 4.23(1H, m), 4.55(1H, s), 6.57(1H, m), 7.26(1H, m), 7.72(1H, m), 8.78(1H, s), 9.30(1H, m), 11.69(1H, s) . MS :466 (M+H) +
271	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.39-2.32(12H, m), 3.45 (2H, m), 3.85(2H, m), 4.01(1H, m), 4.23(1H, m), 4.56(1H, s), 4.87(1H, m), 6.56(1H, m), 7.26(1H, m), 7.72(1H, m), 8.71(1H, s), 11.71(1H, s). MS :479 (M+H) +
272	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.49-2.47(14H, m), 3.67 -3.78(4H, m), 4.24(1H, m), 4.56(1H, s), 6.56(1H, m), 7.25(1 H, m), 7.71(1H, m), 8.71(1H, s), 11.71(1H, s). MS :478 (M+ H) +
273	7	MS :550 (M+H) +
274	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.45-2.38(13H, m), 3.55 (4H, m), 3.99(1H, m), 4.23(1H, m), 4.51(1H, s), 4.82(2H, m), 6.60(1H, m), 7.27(1H, m), 8.17(1H, m), 8.65(1H, m), 8.84(1H, m), 11.88(1H, s). MS :469 (M+H) +
275	7	MS :469 (M+H) +
276	7	MS :556 (M+H) +
277	7	MS :505 (M+Na) +
278	7	MS :491 (M+Na) +
279	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.42(9H, s), 1.44-2.38(7 H, m), 2.85(2H, m), 3.89-4.05(4H, m), 4.22(1H, m), 4.38(1H, s), 6.60(1H, m), 7.27(1H, m), 8.31(1H, m), 8.73(1H, m), 8.89(1H, m), 11.87(1H, s). MS :600 (M+Na) +

[0768] 表 72(续)

[0769]

实施例	所参 考 实 施 例	数据
280	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.45-1.51(2H, m), 1.61-1.64(2H, m), 1.67-1.73(2H, m), 1.81-1.87(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2 .08-2.12(1H, m), 2.32-2.36(2H, m), 4.19-4.23(1H, m), 4.46(1H, s), 6.60(1H, d, J = 3.6Hz), 7.28(1H, d, J = 3.6Hz), 8.17-8.21(2H, m) ,8.64(1H, s), 8.88(1H, d, J = 7.5Hz), 11.88(1H, brs). MS :395(M+ H)+
281	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.47-1.53(2H, m), 1.62-1.65(2H, m), 1.67-1.74(2H, m), 1.81-1.92(4H, m), 2.08-2.12(1H, m), 2 .28-2.32(2H, m), 3.06(3H, s), 3.11(3H, s), 4.19-4.23(1H, m), 4.50 (1H, s), 6.59(1H, d, J = 3.6Hz), 7.28(1H, d, J = 3.6Hz), 8.65(1H, s), 8 .88(1H, d, J = 7.6Hz), 11.89(1H, brs). MS :423(M+H)+
282	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.5-2.2(14H, m), 2.98(3H, s), 3.00(3H, s), 4.11-4.18(1H, m), 6.44-6.48(1H, m), 7.11-7.12(1H, m), 7.39-7.56(1H, m), 7.70-7.73(1H, m), 8.31(1H, s), 8.37-8.38(1H, m), 10.16-10.18(1H, m), 11.46(1H, brs). MS :382.3(M+H)+.
283	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.48-1.54(2H, m), 1.61-1.65(2H, m), 1.68-1.74(2H, m), 1.82-1.93(4H, m), 2.08-2.12(1H, m), 2 .29-2.33(2H, m), 3.56-3.63(4H, m), 3.68-3.70(4H, m), 4.20-4.24 (1H, m), 4.52(1H, s), 6.59(1H, d, J = 3.6Hz), 7.29(1H, d, J = 3.6Hz), 8.64(1H, s), 8.84(1H, d, J = 7.8Hz), 11.89(1H, brs). MS :487(M+N a)+
284	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.47-1.53(2H, m), 1.62-1.65(2H, m), 1.68-1.73(2H, m), 1.81-1.92(4H, m), 2.08-2.12(1H, m), 2 .28-2.33(2H, m), 2.68-2.72(2H, m), 2.75-2.79(2H, m), 3.40-3.43 (2H, m), 3.59-3.62(2H, m), 4.19-4.22(1H, m), 4.51(1H, brs), 6.57 -6.60(1H, m), 7.27-7.29(1H, m), 8.64(1H, s), 8.83-8.86(1H, m), 1 1.89(1H, brs). MS :464(M+H)+
285	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.48-1.54(2H, m), 1.63-1.65(2H, m), 1.69-1.74(2H, m), 1.82-1.92(4H, m), 2.09-2.12(1H, m), 2 .30-2.33(2H, m), 2.86(3H, s), 4.22-4.25(1H, m), 4.55(1H, brs), 6.57(1H, d, J = 3.6Hz), 7.27(1H, d, J = 3.6Hz), 7.71-7.74(1H, m), 8.7 8(1H, s), 9.38(1H, brs), 11.68(1H, brs). MS :409(M+H)+

[0770] 表 72(续)

[0771]

实施例	所参 考 实 施 例	数据
286	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.45-1.51(2H, m), 1.61-1.64(2H, m), 1.67-1.73(2H, m), 1.81-1.87(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2 .08-2.12(1H, m), 2.32-2.36(2H, m), 4.19-4.23(1H, m), 4.46(1H, s), 6.60(1H, d, J = 3.6Hz), 7.28(1H, d, J = 3.6Hz), 8.17-8.21(2H, m) ,8.64(1H, s), 8.88(1H, d, J = 7.5Hz), 11.88(1H, brs). MS :395(M+ H)+
287	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.48-1.53(2H, m), 1.63-1.80(8H, m), 1.82-1.99(6H, m), 2.09-2.12(1H, m), 2.17(3H, s), 2.30-2.33(2H, m), 2.76-2.81(2H, m), 3.73-3.79(1H, m), 4.22-4.25(1H, m), 4.53(1H, s), 6.56-6.57(1H, m), 7.25-7.27(1H, m), 7.74-7.76(1H, m), 8.80(1H, s), 9.33-9.36(1H, m), 11.68(1H, brs). MS :492(M+H)+
288	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.49-1.55(2H, m), 1.63-1.66(2H, m), 1.69-1.75(2H, m), 1.82-1.93(4H, m), 2.09-2.12(1H, m), 2 .30-2.33(2H, m), 3.67-3.73(6H, m), 3.83-3.86(2H, m), 4.22-4.26 (1H, m), 4.52(1H, s), 6.55-6.57(1H, m), 7.24-7.26(1H, m), 7.70-7 .73(1H, m), 8.72(1H, s), 11.68(1H, brs). MS :465(M+H)+
289	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.49-1.54(2H, m), 1.63-1.65(2H, m), 1.69-1.75(2H, m), 1.82-1.93(4H, m), 2.09-2.12(1H, m), 2 .30-2.33(2H, m), 3.10(3H, s), 3.25(3H, s), 4.22-4.26(1H, m), 4.52 (1H, s), 6.55-6.57(1H, m), 7.24-7.26(1H, m), 7.71-7.73(1H, m), 8 .72(1H, s), 11.67(1H, brs). MS :423(M+H)+
290	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1-41-1.42(9H, m), 1.48-1.57(4H, m), 1.63-1.74(4H, m), 1.78-1.92(6H, m), 2.09-2.12(1H, m), 2 .30-2.32(2H, m), 2.79-2.90(1H, m), 3.33-3.39(2H, m), 3.93-4.02 (2H, m), 4.22-4.26(1H, m), 4.53(1H, s), 6.56-6.58(1H, m), 7.25-7 .27(1H, m), 7.73-7.76(1H, m), 8.79(1H, s), 9.37-9.40(1H, m), 11.68(1H, brs). MS :578(M+H)+
291	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.48-1.54(2H, m), 1.63-1.65(2H, m), 1.69-1.74(2H, m), 1.82-2.00(6H, m), 2.09-2.12(1H, m), 2 .30-2.33(2H, m), 3.33-3.62(2H, m), 3.79-4.01(2H, m), 4.22-4.25 (1H, m), 4.54, 4.55(1H, m), 4.72-4.73(1H, m), 5.00-5.01, 5.55-5.56(1H, m), 6.55-6.57(1H, m), 7.25-7.26(1H, m), 7.71-7.74(1H, m), 8.73, 8.74(1H, s), 11.72(1H, m). MS :477(M+H)+

[0772] 表 72(续)

[0773]

实施 例	所参 考的 实施 例	数据
292	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.45-1.52(2H, m), 1.67-1.75(4H, m), 1.87-1.93(4H, m), 2.08-2.12(1H, m), 2.23-2.26(2H, m), 2.85(3H, d, $J = 4.7\text{Hz}$), 3.17(1H, s), 4.33-4.37(1H, m), 6.53-6.55(1H, m), 7.27-7.29(1H, m), 7.74-7.77(1H, m), 8.78(1H, s), 9.37-9.41(1H, m), 11.72(1H, brs). MS :409(M+H) ⁺
293	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.49-2.31(13H, m), 3.28(3H, s), 3.47-3.52(4H, m), 4.22-4.23(1H, m), 4.52(1H, brs), 6.55-6.57(1H, m), 7.25-7.26(1H, m), 7.71-7.73(1H, m), 8.78(1H, s), 9.42(1H, brs), 11.66(1H, brs). MS :453(M+H) ⁺
294	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.08(3H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 1.49-2.32(13H, m), 3.16-3.27(2H, m), 3.84-3.86(1H, m), 4.23-4.24(1H, m), 4.52(1H, s), 4.82(1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 6.55-6.57(1H, m), 7.25-7.27(1H, m), 7.72-7.74(1H, m), 8.78(1H, s), 9.26-9.27(1H, m), 11.66(1H, brs). MS :453(M+H) ⁺
295	7	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.02-2.31(18H, m), 3.20-3.24(4H, m), 3.83-3.84(2H, m), 4.23-4.24(1H, m), 4.52(1H, brs), 6.55-6.57(1H, m), 7.24-7.26(1H, m), 7.72-7.74(1H, m), 8.78(1H, s), 9.45-9.46(1H, m), 11.66(1H, brs). MS :493(M+H) ⁺
296	8	MS :439(M+H) ⁺
297	8	MS :453(M+H) ⁺
298	8	MS :453(M+H) ⁺
299	8	MS :466(M+H) ⁺
300	8	MS :452(M+H) ⁺
301	8	MS :463(M+H) ⁺
302	8	MS :479(M+H) ⁺
303	8	MS :488(M+H) ⁺
304	8	MS :460(M+H) ⁺
305	8	MS :465(M+H) ⁺
306	8	MS :479(M+H) ⁺
307	8	MS :506(M+H) ⁺
308	8	MS :506(M+H) ⁺
309	8	MS :478(M+H) ⁺
310	8	MS :477(M+H) ⁺
311	8	MS :493(M+H) ⁺

[0774] 表 72(续)

[0775]

实施 例	所参 考的实 施例	数据
312	8	MS :479(M+H) +
313	8	MS :492(M+H) +
314	8	MS :479(M+H) +
315	8	MS :493(M+H) +
316	8	MS :506(M+H) +
317	8	MS :508(M+H) +
318	8	MS :541(M+H) +
319	8	MS :546(M+H) +
320	8	MS :434(M+H) +
321	8	MS :499(M+H) +
322	8	MS :423(M+H) +
323	8	MS :352(M+H) +
324	8	MS :452(M+H) +
325	8	MS :467(M+H) +
326	8	MS :483(M+H) +
327	8	MS :475(M+H) +
328	8	MS :486(M+H) +
329	8	MS :486(M+H) +
330	8	MS :486(M+H) +
331	8	MS :492(M+H) +
332	8	MS :493(M+H) +
333	8	MS :506(M+H) +
334	8	MS :509(M+H) +
335	8	MS :477(M+H) +
336	8	MS :556(M+H) +
337	8	MS :513(M+H) +

338	8	MS :527 (M+H) +
339	8	MS :508 (M+H) +
340	8	MS :479 (M+H) +
341	8	MS :504 (M+H) +
342	8	MS :449 (M+H) +
343	8	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.92-2.32(8H, m), 2.49(3H, s), 3.58-4.57(5H, m), 6.76-6.77(1H, m), 7.39-7.40(1H, m), 8.69(1H, s), 8.79-9.05(3H, m), 12.20(1 H, brs). MS :325 (M+H) +
344	10	MS :542 (M+H) +
345	10	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.43-2.39(9H, m), 2.79(6H, s), 2.81(2H, m), 3.57(2H, m), 3.99(1H, m), 4.21(1H, m), 4.40(1H, s), 6.59(1H, m), 7.27(1H, m), 8.64 (1H, s), 8.76(1H, m), 8.90(1H, m), 11.89(1H, s). MS :571 (M+Na) +

[0776] 表 72 (续)

[0777]

实施 例	所参 考的 实施 例	数据
346	10	MS :585 (M+H) +
347	10	MS :535 (M+H) +
348	13	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.30(3H, t, J = 7.1Hz), 1.45-1.54(2H, m), 1.58-1.75(4H, m), 1.77-1.89(4H, m), 2.06-2.12(1H, m), 2.23-2.29(2H, m), 4.09-4.15(1H, m), 4.30(2H, q, J = 7.1Hz), 4.58(1H, s), 6.49-9.53(1H, m), 7.10(2H, brs), 7.17-7.21(1H, m), 8.90(1H, s), 9.33(1H, d, J = 7.8Hz), 11.72(1H, brs). MS :442 (M+H) +
349	13	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.43(9H, s), 1.71-1.85(2H, m), 1.80(3H, s), 1.90-2.09(4H, m), 2.17-2.32(2H, m), 4.08-4.17(2 H, m), 4.38-4.46(1H, m), 6.45(2H, brs), 6.50-6.56(1H, m), 7.12-7.17(1H, m), 8.77(1H, s), 9.51(1H, d, J = 7.6Hz), 11.64(1H, s). MS : 443 (M+H) +
350	14	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.47-1.55(2H, m), 1.79-1.82(2H, m), 1.86-1.99(5H, m), 2.02-3.15(4H, m), 4.09(2H, d, J = 5.5H z), 4.17-4.23(1H, m), 6.44-6.47(1H, m), 7.00(1H, br), 7.11-7.14(1H, m), 7.78(1H, br), 8.28(1H, t, J = 5.4Hz), 8.38(1H, s), 10.18(1H, d, J = 8.2Hz), 11.46(1H, s). MS :393 (M+H) +
351	14	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.71-2.03(11H, m), 2.13-2.17(2H, m), 4.06(2H, d, J = 5.5Hz), 4.12-4.16(1H, m), 6.43-6.46(1H, m), 6.99(1H, br), 7.11-7.15(1H, m), 7.77(1H, br), 8.21(1H, d, J = 5.5Hz), 8.37(1H, s), 10.18(1H, d), 11.46(1H, s). MS :393 (M+H) +
352	14	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.37-1.39(9H, m), 1.43-1.48(2H, m), 1.68-2.03(8H, m), 2.05-2.19(3H, m), 4.04-4.17(1H, m), 6.36-6.56(2H, m), 6.87-7.16(2H, m), 7.76(1H, br), 8.36-8.38(1H, m), 10.11-10.15(1H, m), 11.44(1H, m). MS :426 (M+H) +
353	14	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.14-2.21(13H, m), 4.02-4.04(1H, m), 4.36(2H, brs), 4.48(1H, s), 6.43-6.33(1H, m), 7.12-7.13(1H, m), 8.28(1H, s), 9.48(1H, s), 9.67(1H, d, J = 8.0Hz), 11.42(1 H, brs). MS :342 (M+H) +
354	14	MS :366 (M+H) +
355	14	MS :418 (M+H) +

[0778] 表 72(续)

[0779]

实施例	所参考的实施例	数据
356	14	MS :418 (M+H) ⁺
357	14	MS :418 (M+H) ⁺
358	14	¹ H-NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.45-2.22(8H, m), 3.70(3 H, s), 4.04(1H, m), 4.53(1H, s), 6.45(1H, m), 7.15(1H, m), 8.16(1H, s), 9.41(1H, s), 11.41(1H, s), 11.51(1H, s). MS :357 (M+H) ⁺
359	14	MS :355 (M+H) ⁺ , 353 (M-H) ⁻
360	14	¹ H-NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.09-2.23(16H, m), 3.28(2 H, m), 4.48(1H, s), 4.96(1H, m), 8.05(1H, s), 8.31(1H, m), 8.40(1H, s), 9.73(1H, m), 12.73(1H, s). MS :356 (M+H) ⁺
361	14	¹ H-NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.22-2.34(13H, m), 4.29(2 H, m), 4.51(1H, s), 5.01(1H, m), 8.08(1H, s), 8.43(1H, s), 8.99(1H, m), 9.65(1H, m), 12.86(1H, s). MS :367 (M+H) ⁺
362	14	MS :377 (M-H) ⁻
363	15	MS :408 (M+Na) ⁺ , 384 (M-H) ⁻
364	16	¹ H-NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :0.80-2.84(13H, m), 4.60-4 .69(1H, m), 7.43-7.47(1H, m), 7.90-7.92(1H, m), 8.91-8.94(1 H, m), 10.78-10.85(1H, m), 11.55-11.65(1H, m). MS :402 (M+ H) ⁺
365	16	¹ H-NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.90-1.97(4H, m), 2.03-2. 12(5H, m), 2.62-2.67(2H, m), 2.74-2.79(2H, m), 4.54(1H, s), 6 .34-6.35(1H, m), 7.45(1H, t, J = 3.1Hz), 7.91(1H, s), 10.86(1H, s), 11.61(1H, s). MS :334 (M+H) ⁺
366	17	¹ H-NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.46-1.83(10H, m), 2.07(1 H, brs), 2.29(2H, brs), 4.57(1H, s), 4.67-4.77(1H, m), 5.95-6.0 2(1H, m), 8.245(1H, s), 8.249(1H, s), 13.1(1H, brs). MS :332(M+Na) ⁺
367	18	¹ H-NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.52-1.61(2H, m), 1.72-1. 92(3H, m), 1.99-2.13(4H, m), 2.22-2.41(3H, m), 2.64-2.74(2 H, m), 2.80-2.93(2H, m), 3.26-3.38(2H, m), 4.57-4.64(1H, m), 6.52-6.59(1H, m), 7.58-7.63(1H, m), 7.82-7.91(2H, m), 7.96. MS :395 (M+H) ⁺
368	18	¹ H-NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.50-1.59(2H, m), 1.72-1. 99(6H, m), 2.05-2.17(2H, m), 2.24-2.36(2H, m), 4.21-4.30(1 H, m), 6.52-6.66(1H, m), 7.31-7.39(1H, m), 7.62(1H, br), 7.70 -7.71(1H, m), 8.00-8.39(4H, m), 8.53-8.56(1H, m), 9.10(1H, s), 11.08(1H, br), 12.44(1H, br), 14.38(1H, br). MS :326 (M+H) ⁺

[0780] 表 72(续)

[0781]

实施例	所参考的实施例	数据
369	18	MS :340 (M+H) ⁺
370	18	MS :478 (M+H) ⁺
371	18	¹ H-NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.51-1.57(1H, m), 1.71-1.7 9(2H, m), 1.83-1.90(2H, m), 1.96-2.02(2H, m), 2.06-2.20(4H, m), 2.33-2.46(2H, m), 4.38-4.42(1H, m), 6.60-6.62, 6.73-6.75(1H, m), 7.41-7.45(1H, m), 8.11-8.29(3H, m), 8.44, 8.56(1H, brs), 8.80(1H, s), 9.31-9.34, 9.45-9.50(1H, m), 12.45(1H, brs). MS :394 (M-3HCl+H) ⁺
372	18	¹ H-NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.52-1.57(2H, m), 1.65-1.7 5(4H, m), 1.84-1.92(6H, m), 1.97-2.02(2H, m), 2.10-2.14(1H, m), 2.32-2.36(2H, m), 2.99-3.09(2H, m), 3.30-3.36(2H, m), 4.0 9-4.16(1H, m), 4.32-4.35(1H, m), 6.72-6.75(1H, m), 7.40-7.42 (1H, m), 8.29-8.41(1H, m), 8.56-8.65(1H, m), 8.74-8.79(1H, m), 8.82(1H, s), 9.66-9.68(1H, m), 12.37(1H, brs). MS :478 (M-2 HCl+H) ⁺
373	18	¹ H-NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.93-2.24(6H, m), 2.46-2.6 1(2H, m), 3.95-4.09(2H, m), 4.42-4.54(1H, m), 6.68-6.76(1H, m), 7.34-7.41(1H, m), 7.78(1H, brs), 8.51(1H, brs), 8.63(1H, s), 9.11-9.51(2H, m), 11.25(1H, d, J = 7.3Hz), 12.69(1H, s), 14.76(1H, br). MS :286 (M+H-2HCl) ⁺
374	18	¹ H-NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :2.02-2.20(4H, m), 2.24-2.3 6(2H, m), 2.43-2.61(2H, m), 2.47(3H, s), 4.01-4.11(2H, m), 4.5 3-4.62(1H, m), 6.67-6.73(1H, m), 7.37-7.42(1H, m), 8.74(1H, s), 9.00-9.10(1H, m), 9.18-9.29(1H, m), 9.45(1H, d, J = 7.6Hz), 1 2.34(1H, brs). MS :325 (M+H-2HCl) ⁺
375	18	¹ H-NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.34-2.15(15H, m), 4.02-4. 11(1H, m), 6.43(1H, d, J = 2.9Hz), 6.56(1H, d, J = 2.9Hz), 7.11-7. 12(1H, m), 7.63-7.65(1H, m), 8.37(1H, s), 10.11(1H, d, J = 8.0H z), 11.43(1H, brs). MS :326 (M+H) ⁺ .
376	18	¹ H-NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.38-2.08(15H, m), 4.09-4. 11(1H, m), 6.39(1H, d, J = 3.5Hz), 6.56(1H, d, J = 3.5Hz), 7.11-7. 12(1H, m), 7.64-7.65(1H, m), 8.35(1H, s), 10.09(1H, d, J = 8.2H z), 11.44(1H, brs). MS :326 (M+H) ⁺ .

377	18	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.15-2.51 (15H, m), 4.28-4.33 (1H, m), 6.53-6.59 (1H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 7.32-7.34 (1H, m), 8.06-8.12 (3H, m), 8.24-8.25 (1H, m), 12.09-12.14 (1H, m). MS :308 (M+H) ⁺
-----	----	--

[0782] 表 72 (续)

[0783]

实施例	所参 考的 实施例	数据
378	19	MS :286 (M+H) ⁺
379	19	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.48-1.51 (2H, m), 1.63 (1H, brs), 1.68-1.71 (2H, m), 1.80-1.89 (4H, m), 2.09 (1H, brs), 2.25 (1H, brs), 4.10-4.13 (1H, m), 4.56 (1H, m), 4.75 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.87 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.50-6.52 (1H, m), 7.11-7.18 (1H, m), 8.47 (1H, s), 10.50 (1H, d, J = 8.0 Hz), 11.77 (1H, brs). MS :342 (M+H) ⁺
380	19	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.46-2.19 (13H, m), 4.21-4.23 (1H, m), 4.51 (1H, s), 4.74-4.76 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.83 (1H, t, J = 6.9 Hz), 6.46-6.48 (1H, m), 7.17-7.19 (1H, m), 8.47 (1H, s), 10.46 (1H, d, J = 8.0 Hz), 11.74 (1H, s). MS :342 (M+H) ⁺
381	19	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.23-2.32 (13H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 4.21 (1H, brs), 4.43 (1H, brs), 4.75 (2H, brs), 6.46-6.49 (1H, m), 6.55 (1H, s), 7.16-7.17 (1H, m), 8.46 (1H, s), 10.54 (1H, d, J = 8.0 Hz), 11.75 (1H, brs). MS :356 (M+H) ⁺
382	22	MS :391 (M+H) ⁺
383	22	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.77-1.87 (2H, m), 1.92-2.08 (6H, m), 2.10-2.15 (1H, m), 2.65-2.73 (4H, m), 3.21 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.51 (1H, s), 6.35-6.38 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 2.9 Hz), 7.91 (1H, s), 10.84 (1H, s), 11.60 (1H, s). MS :405 (M+H) ⁺
384	22	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.59-1.67 (2H, m), 1.82-2.07 (3H, m), 2.16-2.30 (4H, m), 2.35-2.43 (2H, m), 2.69-2.73 (2H, m), 3.28 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.59 (1H, s), 6.31-6.35 (1H, m), 7.43 (1H, t, J = 3.0 Hz), 7.90 (1H, s), 10.77 (1H, br), 11.56 (1H, s). MS :406 (M+H) ⁺
385	22	MS :340 (M+H) ⁺
386	22	MS :340 (M+H) ⁺
387	22	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.48-1.53 (4H, m), 1.58-1.64 (2H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.93-1.96 (1H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 2.16-2.20 (2H, m), 3.06-3.08 (2H, m), 4.27-4.30 (1H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 6.52-6.54 (1H, m), 7.26-7.28 (1H, m), 8.11-8.12 (1H, m), 8.29-8.31 (1H, m), 8.63 (1H, s), 9.03-9.06 (1H, m), 11.86 (1H, brs). MS :409 (M+H) ⁺
388	22	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :1.31-1.35 (2H, m), 1.47-1.49 (2H, m), 1.75-1.80 (2H, m), 1.85-2.00 (5H, m), 2.16-2.19 (2H, m), 3.01-3.03 (2H, m), 4.33-4.41 (2H, m), 6.61-6.63 (1H, m), 7.27-7.28 (1H, m), 8.14-8.16 (1H, m), 8.19-8.20 (1H, m), 8.63 (1H, s), 8.92-8.95 (1H, m), 11.87 (1H, brs). MS :409 (M+H) ⁺

[0784] 表 72(续)

[0785]

实施例	所参考的 实施例	数据
389	22	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.41-1.46(2H, m), 1.69-1.79(4H, m), 1.96-2.08(3H, m), 2.31-2.37(2H, m), 2.67-2.70(2H, m), 4 .48(1H, s), 4.57(1H, s), 6.3(1H, d, J = 3.4Hz), 7.45-7.45(1H, m), 7. .89(1H, s), 10.75(1H, s), 11.57(1H, s). MS :325(M+H) ⁺
390	22	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.44-1.49(2H, m), 1.63-1.79(4H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.14-2.34(3H, m), 2.78-2.81(1H, m), 4 .37(1H, s), 4.39(1H, s), 6.33-6.35(1H, m), 6.55(1H, s), 7.43(1H, t, J = 2.9Hz), 7.89(1H, s), 10.75(1H, s), 11.56(1H, s). MS :325(M+H) ⁺
391	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.57-1.63(2H, m), 1.75-2.11(8H, m), 2.44-2.59(4H, m), 4.55(1H, s), 6.34(1H, dd, J = 1.4Hz, 3.3 Hz), 7.43(1H, t, J = 2.9Hz), 7.89(1H, s), 10.74(1H, s), 11.56(1H, s) . MS :309(M+H) ⁺
392	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.42-3.57(13H, m), 4.37-4.6 1(2H, m), 3.29-3.36(1H, m), 7.42-7.46(1H, m), 7.90(1H, s), 10.7 5-10.77(1H, m), 11.56(1H, s). MS :325(M+H) ⁺
393	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.54-1.68(12H, m), 1.86-1.9 1(3H, m), 3.71(2H, s), 6.65(1H, dd, J = 1.8Hz, 3.5Hz), 7.39(1H, t, J = 3.1Hz), 7.91(1H, s), 10.86(1H, s), 11.52(1H, s). MS :323(M+H) ⁺
394	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.51-1.59(2H, m), 2.03-2.14(5H, m), 2.33-2.52(4H, m), 2.63-2.68(2H, m), 3.90(1H, s), 4.76(1 H, d, J = 3.1Hz), 6.64-6.65(1H, m), 7.47(1H, t, J = 3.1Hz), 7.90(1H, s), 10.78(1H, s), 11.61(1H, s). MS :325(M+H) ⁺
395	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.56-1.79(5H, m), 2.31-2.55(9H, m), 4.75(1H, s), 6.61(1H, s), 7.48(1H, t, J = 3.1Hz), 7.91(1H, s) , 10.78(1H, s), 11.61(1H, s). MS :325(M+H) ⁺
396	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.51-1.60(2H, m), 1.71-1.84(4H, m), 1.95-2.02(2H, m), 2.20-2.25(1H, m), 2.39-2.45(2H, m), 2 .79-2.84(2H, m), 3.11(3H, s), 4.42(1H, s), 6.35-6.38(1H, m), 7.44 (1H, t, J = 3.1Hz), 7.90(1H, s), 10.76(1H, s), 11.57(1H, s). MS :338 (M+H) ⁺
397	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.43-1.50(2H, m), 1.74-1.77(2H, m), 1.83-1.88(2H, m), 2.02-2.15(3H, m), 2.72-2.37(2H, m), 2 .75-2.79(2H, m), 3.19(3H, s), 4.50(1H, s), 6.34(1H, dd, J = 1.7Hz, 3.6Hz), 7.44(1H, t, J = 3.0Hz), 7.90(1H, s), 10.77(1H, s), 11.56(1 H, s). MS :339(M+H) ⁺

[0786] 表 72(续)

[0787]

实施例	所参考的 实施例	数据
398	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.53-1.60(2H, m), 1.85-1. 92(2H, m), 1.97-2.09(3H, m), 2.18-2.26(2H, m), 2.38-2.45(2 H, m), 2.65-2.71(2H, m), 3.64(3H, s), 4.54(1H, s), 6.30-6.31(1 H, m), 7.43(1H, t, J = 3.0Hz), 7.90(1H, s), 10.78(1H, s), 11.57(1 H, s). MS :367(M+H) ⁺
399	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.17(3H, t, J = 7.1Hz), 1.69- 1.93(6H, m), 2.03-2.11(2H, m), 2.37-2.47(2H, m), 2.71-2.75(2H, m), 3.73(2H, d, J = 5.8Hz), 4.06(2H, q, J = 7.1Hz), 4.49(1H, s), 6.34-6.36(1H, m), 7.44(1H, t, J = 3.0Hz), 7.81(1H, t, J = 5.8Hz), 7.90(1H, s), 10.75(1H, s), 11.57(1H, s). MS :438(M+H) ⁺
400	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.2(3H, t, J = 7.1Hz), 1.50-1 .58(2H, m), 1.84-1.88(2H, m), 1.95-2.03(3H, m), 2.18-2.26(2 H, m), 2.38-2.46(2H, m), 2.63-2.70(2H, m), 3.8(2H, d, J = 5.8H z), 4.09(2H, q, J = 7.1Hz), 4.55(1H, s), 6.36-6.38(1H, m), 7.45(1H, t, J = 3.0Hz), 7.90(1H, s), 8.07(1H, t, J = 6.1Hz), 10.78(1H, s) , 11.58(1H, s). MS :438(M+H) ⁺
401	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.67-1.73(2H, m), 1.78-1. 82(2H, m), 1.84-1.91(2H, m), 2.00-2.10(3H, m), 2.37-2.44(2 H, m), 2.68-2.72(2H, m), 4.48(1H, s), 6.34-6.35(1H, m), 6.70(1H, s), 6.91(1H, s), 7.44(1H, t, J = 3.0Hz), 7.90(1H, s), 10.75(1H , s), 11.56(1H, s). MS :352(M+H) ⁺
402	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.45-1.55(2H, m), 1.81-1. 85(2H, m), 1.93-2.00(3H, m), 2.16-2.21(2H, m), 2.38-2.45(2 H, m), 2.61-2.66(2H, m), 4.53(1H, s), 6.38-6.39(1H, m), 6.80(1H, s), 7.15(1H, s), 7.44(1H, t, J = 3.0Hz), 7.90(1H, s), 10.76(1H , s), 11.56(1H, s). MS :352(M+H) ⁺
403	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.35-1.40(9H, m), 1.45-2. 13(7H, m), 2.25-2.40(4H, m), 2.64-2.77(2H, m), 4.41-4.49(1 H, m), 6.27-6. .34(1H, m), 6.39-6.58(1H, m), 7.42-7.47(1H, m) , 7.89(1H, s), 10.75-10.76(1H, m), 11.54-11.59(1H, m). MS :4 24(M+H) ⁺

[0788] 表 72(续)

[0789]

实施 例	所参 考的 实施 例	数据
404	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.57-1.63(2H, m), 1.74-1.85(4H, m), 1.95-2.02(2H, m), 2.21-2.26(1H, m), 2.42-2.48(2H, m), 2.65(2H, t, J = 6.0Hz), 2.79-2.83(2H, m), 3.55(2H, t, J = 6.0Hz), 4.44 (1H, s), 6.38-6.40(1H, m), 7.46(1H, t, J = 3.0Hz), 7.92(1H, s), 10.8 3(1H, s), 11.65(1H, s). MS :378(M+H)+
405	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.44-1.52(2H, m), 1.75-1.81(2H, m), 1.86-1.92(2H, m), 2.08-2.17(3H, m), 2.31-2.37(2H, m), 2.71(2H, t, J = 6.0Hz), 2.75-2.79(2H, m), 3.65(2H, t, J = 6.0Hz), 4.53 (1H, s), 6.38(1H, s), 7.45(1H, t, J = 3.0Hz), 7.91(1H, s), 10.82(1H, s), 11.62(1H, s). MS :378(M+H)+
406	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.58-1.67(2H, m), 2.06-2.11(1H, m), 2.30-2.59(6H, m), 2.66-2.78(4H, m), 4.68(1H, s), 6.34-6.36(1H, m), 7.44(1H, t, J = 3.1Hz), 7.90(1H, s), 10.79(1H, s), 11.58(1H, s). MS :387, 389(M+H)+
407	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.59-1.69(2H, m), 2.07-2.14(1H, m), 2.36-2.47(6H, m), 2.65-2.72(2H, m), 2.86-2.92(2H, m), 4.98(1H, s), 7.99(1H, s), 8.35(1H, s), 10.98(1H, s), 13.00(1H, s). M S :388, 390(M+H)+
408	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.17-2.47(9H, m), 2.93-3.00(1H, m), 4.36-4.42(1H, m), 6.54-6.57(1H, m), 7.42-7.44(1H, m), 7.88(1H, s), 10.77(1H, brs), 11.58(1H, brs). MS :269(M+H)+
409	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.20-1.86(7H, m), 2.32-2.42(1H, m), 3.05-3.17(1H, m), 4.71-4.84(1H, m), 6.49-6.55(1H, m), 6.91(1H, s), 7.40-7.46(1H, m), 7.90(1H, s), 10.77(1H, brs), 11.56(1H, brs). MS :269(M+H)+
410	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.01(3H, d, J = 7.2Hz), 1.24(3 H, s), 1.30(3H, s), 1.88-2.09(3H, m), 2.29-2.52(4H, m), 4.81-4.92 (1H, m), 6.44-6.49(1H, m), 7.43-7.47(1H, m), 7.92(1H, s), 10.92(1H, brs), 11.64(1H, brs). MS :311(M+H)+

[0790] 表 72(续)

[0791]

实 施 例	所参 考的 实施 例	数据
411	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :0.78(3H, s), 0.91(3H, s), 1.14(3H, s), 1.21-1.31(1H, m), 1.63-1.73(1H, m), 1.80-1.88(2H, m), 1.97-2.11(2H, m), 2.75(1H, dd, J = 5.3, 12.5Hz), 4.80(1H, ddd, J = 2.4, 5.3, 12.0Hz), 6.45(1H, dd, J = 1.7, 3.6Hz), 7.40-7.43(1H, m), 7.9 1(1H, s), 10.89(1H, brs), 11.58(1H, brs). MS :311(M+H)+
412	23	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.15-3.14(13H, m), 4.41-4.6 0(1H, m), 6.35-6.40(1H, m), 7.43-7.47(1H, m), 7.90-7.92(1H, m), 10.80-10.87(1H, m), 11.62(1H, brs). MS :327(M+H)+
413	24	MS :330(M+H)+
414	24	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.46(2H, d, J = 12.3Hz), 1.63(2H, s), 1.72(2H, d, J = 12.1Hz), 1.92(2H, d, J = 12.1Hz), 1.99(1H, s), 2.39(2H, d, J = 12.3Hz), 2.96(2H, s), 4.34(1H, s), 4.67(1H, s), 7.97 (1H, s), 8.31(1H, s), 10.9(1H, s), 13.0(1H, s). MS :348(M+Na)+
415	24	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.42(2H, d, J = 12.5Hz), 1.68(2H, s), 1.72(2H, d, J = 12.0Hz), 2.00(2H, d, J = 12.0Hz), 2.08(1H, s), 2.39(2H, d, J = 12.5Hz), 2.79(2H, s), 4.49(1H, s), 4.88(1H, s), 7.97 (1H, s), 8.32(1H, s), 10.9(1H, brs), 13.0(1H, brs). MS :348(M+Na)+
416	25	$^1\text{HNMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.38-2.18(11H, m), 3.33-3.40 (1H, m), 4.47(1H, s), 4.92-5.05(1H, m), 7.05(1H, br), 7.82(1H, br), 8.05(1H, s), 8.45(1H, s), 9.97(1H, d, J = 9.2Hz), 11.5(1H, s), 12.8 (1H, br). MS :328(M+H)+
417	25	$^1\text{HNMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.32(3H, t, J = 7.1Hz), 1.56(2H , t, J = 10.7Hz), 1.80-1.83(2H, m), 1.92-2.08(4H, m), 3.20(2H, brs), 3.57(2H, s), 4.28(2H, q, J = 7.1Hz), 5.30-5.45(1H, brs), 7.20-7.24 (1H, m), 7.32(2H, dd, J = 7.2, 7.8Hz), 7.39(2H, d, J = 7.2Hz), 8.14(1 H, s), 8.48(1H, d, J = 8.8Hz), 8.60(1H, s), 13.0(1H, brs). MS :406(M+H)+
418	25	$^1\text{HNMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.11(6H, t, J = 6.8Hz), 1.50-2.3 1(13H, m), 3.46-3.68(4H, m), 4.11-4.12(1H, m), 4.57(1H, s), 6.6 5-6.66(1H, m), 6.74(1H, s), 7.38-7.39(1H, m), 8.54(1H, s), 8.88(1H, d, J = 8.0Hz), 9.30(1H, s). MS :454(M+H)+

[0792] 表 72(续)

[0793]

实例	所参 考的 实例	数据
419	26	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.46-1.52(2H, m), 1.64-1.66(2H, m), 1.78-1.84(2H, m), 2.01-2.06(2H, m), 2.18-2.27(3H, m), 3 .10-3.12(2H, m), 4.40(1H, s), 4.76(1H, br), 6.53-6.55(1H, m), 7.6 1-7.63(1H, m), 8.56-8.59(1H, s), 12.09(1H, brs), 13.14(1H, brs). MS :442(M+Na)+
420	26	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.39(3H, t, J = 7.1Hz), 1.48-1. 53(2H, m), 1.62-1.65(2H, m), 1.69-1.74(2H, m), 1.81-1.93(4H, m), 2.09-2.12(1H, m), 2.29-2.33(2H, m), 4.22-4.26(1H, m), 4.47 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.54(1H, brs), 6.56-6.58(1H, m), 7.26-7.27(1H , m), 7.80-7.83(1H, m), 8.71(1H, s), 11.71(1H, brs). MS :424(M+ H)+
421	26	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.48-2.31(13H, m), 4.24(1H, m), 4.52(1H, s), 6.55(1H, m), 7.23(1H, m), 7.86(1H, m), 8.75(1H, s), 9.67(1H, s), 11.63(1H, s). MS :352(M+H)+
422	26	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.34(3H, t, J = 7.1Hz), 1.45-1.8 4(10H, m), 2.06(1H, brs), 2.22(2H, brs), 4.31(2H, q, J = 7.1Hz), 4. 53(1H, s), 5.04(1H, d, J = 8.7Hz), 8.12(1H, s), 8.64(1H, s), 9.16(1 H, d, J = 8.7Hz), 12.8(1H, brs). MS :357(M+H)+
423	26	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.32(3H, t, J = 7.1Hz), 1.42- 1.90(10H, m), 2.15(1H, brs), 2.22(2H, brs), 3.15(3H, s), 4.31(2H, q, J = 7.1Hz), 5.12(1H, d, J = 8.7Hz), 8.14(1H, s), 8.64(1H, s), 9.14(1H, d, J = 8.7Hz), 13.0(1H, brs). MS :371(M+H)+
424	26	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.40-1.67(10H, m), 1.88- 1.94(1H, m), 2.02(2H, brs), 3. .03(2H, d, J = 5.5Hz), 4.37(1H, t, J = 5 .5Hz), 5.05(1H, d, J = 8.9Hz), 7.04(1H, brs), 7.82(1H, brs), 8.03(1 H, s), 8.45(1H, s), 10.0(1H, d, J = 8. .9Hz), 12.7(1H, brs). MS :342(M+H)+
425	26	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.22-1.84(10H, m), 1.94(1H, brs), 2.06(2H, brs), 2.98(2H, d, J = 5.7Hz), 4.36(1H, t, J = 5.7Hz), 5.06(1H, d, J = 8.7Hz), 7.10(1H, brs), 7.82(1H, brs), 8.04(1H, s), 8.45(1H, s), 10.0(1H, d, J = 8.7Hz), 12.7(1H, brs). MS :342(M+H) +
426	26	MS :337(M+H)+

[0794] 表 72(续)

[0795]

实 施 例	所 参 考 的 实 施 例	数 据
427	27	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.36-1.41(2H, m), 1.64-1.70(4H, m), 1.80-1.93(4H, m), 2.04-2.07(1H, m), 2.11-2.14(2H, m), 4.13-4.16(1H, m), 4.44(1H, s), 5.82(2H, brs), 6.37-6.38(1H, m), 7.09-7.11(1H, m), 8.13(1H, s), 8.97(1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 9.54(1H, s), 11.23(1H, brs). MS: 342(M+H) ⁺
428	28	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.39(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.46-1.54(2H, m), 1.58-1.77(4H, m), 1.80-1.90(2H, m), 1.97-2.14(3H, m), 2.28-2.35(2H, m), 4.18-4.25(1H, m), 4.42(1H, s), 4.43(2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.60(1H, d, $J = 3.5\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J = 3.5\text{Hz}$), 8.65(1H, s), 9.04(1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 11.91(1H, brs). MS: 424(M+H) ⁺
429	28	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.30-1.36(3H, m), 1.63-1.72(2H, m), 1.93-2.04(2H, m), 2.07-2.49(6H, m), 2.75-2.84(3H, m), 4.37-4.45(2H, m), 4.61-4.68(1H, m), 6.36-6.41(1H, m), 7.43-7.47(1H, m), 7.91(1H, s), 10.82(1H, s), 11.58-11.61(1H, m). MS: 449(M+H) ⁺
430	28	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.45-2.29(13H, m), 3.42(3H, s), 4.21-4.22(1H, m), 4.46(1H, s), 4.65(2H, s), 6.58-6.59(1H, m), 7.26-7.27(1H, m), 8.60(1H, s), 9.04(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.84(1H, s). MS: 396.3(M+H) ⁺
431	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.45-2.39(20H, m), 2.60(1H, s), 2.69(1H, m), 3.22(3H, s), 3.69(1H, m), 4.44(1H, m), 4.77(1H, s), 6.64(1H, m), 7.45(1H, m), 8.74(1H, m), 8.78(1H, m), 10.83(1H, s), 12.05(1H, s). MS: 507(M+H) ⁺
432	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.45-2.67(18H, m), 3.12(2H, m), 4.02(2H, m), 4.44(1H, m), 4.77(1H, s), 6.66(1H, m), 7.46(1H, m), 8.73(1H, s), 9.21(1H, m), 10.94(1H, m), 12.07(1H, m). MS: 549(M+Na) ⁺
433	32	MS: 543(M+Na) ⁺
434	32	MS: 505(M-H) ⁻
435	32	MS: 467(M+H) ⁺
436	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 1.45-2.69(21H, m), 3.89(1H, m), 4.42(1H, m), 4.76(1H, s), 6.65(1H, m), 7.45(1H, m), 8.74(1H, s), 9.02(1H, m), 10.88(1H, s), 12.05(1H, s). MS: 513(M+H) ⁺
437	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 0.85-2.61(21H, m), 3.63-3.79(2H, m), 4.35(1H, m), 4.44(1H, m), 4.76(1H, s), 6.65(1H, m), 7.46(1H, m), 8.72(1H, s), 8.74(1H, s), 10.86(1H, s), 12.07(1H, s). MS: 493(M+H) ⁺
438	32	MS: 464(M+H) ⁺

[0796] 表 72(续)

[0797]

实例	所参 考的 实施 例	数据
439	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.45-1.50(2H, m), 1.65-1.68(2H, m), 1.77-2.04(6H, m), 2.17-2.21(1H, m), 2.33-2.40(2H, m), 2.59-2.64(2H, m), 3.35-3.48(1H, m), 3.77-3.88(3H, m), 4.46-4.48 (1H, m), 4.67-4.69(1H, m), 4.75-4.77(1H, m), 4.89, 5.18(1H, m), 6.64-6.65(1H, m), 7.44-7.46(1H, m), 8.74, 8.78(1H, m), 11.03-11.19(1H, m), 12.10(1H, brs). MS :499(M+N)+
440	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.44-1.49(2H, m), 1.65-1.68(2H, m), 1.77-1.83(2H, m), 1.99-2.05(2H, m), 2.17-2.21(1H, m), 2.35-2.40(2H, m), 2.58-2.62(2H, m), 4.45(1H, s), 4.75-4.77(1H, m), 6.65-6.67(1H, m), 7.45-7.47(1H, m), 8.03(1H, brs), 8.39(1H, brs), 8.74(1H, s), 10.82(1H, brs), 12.08(1H, brs). MS :417(M+Na)+
441	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :0.77-3.54(22H, m), 4.84(1H, brs), 6.82-6.86(1H, m), 7.49-7.53(1H, m), 8.64(1H, s), 8.87-8.93 (1H, m), 12.12(1H, brs). MS :453(M+H)+
442	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.39-1.44(2H, m), 1.71-1.73(2H, m), 1.78-1.83(2H, m), 2.04-2.09(2H, m), 2.11-2.15(1H, m), 2.38-2.44(2H, m), 2.49-2.51(2H, m), 4.56(1H, s), 4.88-4.89(1H, m), 6.60-6.62(1H, m), 7.45-7.47(1H, m), 8.01(1H, brs), 8.36(1H, brs), 8.74(1H, s), 10.85-10.90(1H, m), 12.07(1H, brs). MS :417(M+Na)+
443	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.45-2.39(13H, m), 3.16(2H, d, J = 5.2Hz), 3.50(2H, q, J = 5.6Hz), 4.07(1H, q, J = 5.6Hz), 4.76(1H, brs), 4.78(1H, t, J = 5.2Hz), 6.65-6.66(1H, m), 7.45-7.47(1H, m), 8.71(1H, s), 8.88-8.90(1H, m), 10.89(1H, s), 12.07(1H, brs). MS :439(M+H)+
444	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.46-2.37(13H, m), 2.94(3H, s), 3.12(3H, s), 4.46-4.47(1H, m), 4.75(1H, brs), 6.63-6.64(1H, m), 7.45-7.46(1H, m), 8.78(1H, s), 11.36(1H, s), 12.16(1H, s). MS : 423.3(M+H)+
445	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.15-2.45(13H, m), 2.49-2.51(6H, m), 4.21(4H, brs), 4.76(1H, brs), 6.55-6.55(1H, m), 7.45-7.46(1H, m), 8.56(1H, s), 8.72(1H, s), 8.83-8.87(1H, m), 11.44(1H, s), 12.07(1H, brs). MS :466.3(M+H)+

[0798] 表 72(续)

[0799]

实例	所参 考的 实施 例	数据
446	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.45-2.39(11H, m), 2.49-2.49(5(m, 3H), 2.60(2H, brs), 3.16-3.20(2H, m), 3.81-3.82(1H, m), 4.45(1H, s), 4.76(1H, brs), 4.85(1H, d, J = 4.8Hz), 6.65-6.67(1H, m), 7.45-7.46(1H, m), 8.72(1H, s), 8.82-8.82(1H, m), 10.90(1H, s), 12.07(1H, brs). MS :453(M+Na)+
447	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.04-2.38(17H, m), 3.46-3.70(5H, m), 4.35-4.36(1H, m), 4.45(1H, q), 4.57-4.59(1H, m), 4.76(1H, brs), 6.65-6.66(1H, m), 7.45-7.46(1H, m), 8.72(1H, s), 8.82(1H, d, J = 8.0Hz), 10.88(1H, s), 12.06(1H, brs). MS :515(M+H)+
448	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.45-2.60(17H, m), 3.45-4.00(6H, m), 4.47(1H, s), 4.76(1H, brs), 6.56-6.57(1H, m), 7.45-7.46(1H, m), 8.71(1H, s), 10.93(1H, brs), 12.07(1H, brs). MS:477(M-H)-
449	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.45-2.39(17H, m), 3.43-3.99(5H, m), 4.34-4.54(1H, m), 4.76(1H, brs), 6.65-6.66(1H, m), 7.45-7.46(1H, m), 8.73(1H, s), 9.02(1H, d, J = 8.0Hz), 10.91(1H, brs), 12.07(1H, brs). MS :477(M-H)-
450	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.56-1.59(2H, m), 2.03-2.08(3H, m), 2.22-2.25(2H, m), 2.46-2.57(6H, m), 3.28(3H, s), 3.39-3.40(2H, m), 3.48-3.49(2H, m), 5.04(1H, s), 6.78(1H, s), 7.46(1H, s), 8.73(1H, s), 8.95(1H, m), 10.99(1H, s), 12.05(1H, s). MS :462(M+H)+, 484(M+Na)+
451	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.36-2.37(17H, m), 3.43-3.60(7H, m), 4.48(1H, brs), 4.75(1H, brs), 6.64(1H, brs), 7.45(1H, brs), 8.81-8.83(1H, m), 11.45(1H, brs), 12.11(1H, brs). MS :506(M+H)+
452	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.45-2.39(18H, m), 3.42-4.01(6H, m), 4.47(1H, s), 4.76(1H, brs), 6.56-6.57(1H, m), 7.45-7.46(1H, m), 8.71(1H, s), 8.95-8.96(1H, m), 10.93(1H, brs), 12.07(1H, brs). MS :515(M+Na)+

[0800] 表 72(续)

[0801]

实施 例	所 参 考 的 实 施 例	数据
453	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.56(2H, m), 1.75-1.77(1H, m), 1.88-1.95(4H, m), 2.04-2.12(4H, m), 2.29-2.33(2H, m), 3.28(3H, s), 3.38-3.42(2H, m), 3.47-3.49(2H, m), 3.59and3.65(total 3H, eachs), 4.90and4.96(total 1H, eachs), 6.66-6.77(1H, m), 7.44-7.47(1H, m), 8.71and8.72(total 1H, eachs), 8.97(1H, m), 11.00(1H, s), 12.07(1H, s). MS :517 (M+Na) +
454	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :52-1.55(3H, m), 1.74-1.84(5H, m), 2.04-2.07(2H, m), 2.25(1H, s), 2.64(2H, s), 3.13(3H, s), 3.28(3H, s), 3.39-3.42(2H, m), 3.47-3.50(2H, m), 4.81(1H, s), 6.68(1H, dd, $J = 1.9, 3.3\text{Hz}$), 7.40(1H, t, $J = 3.0\text{Hz}$), 8.71(1H, s), 8.94(1H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 11.02(1H, s), 12.06(1H, s). MS :467 (M+H) +, 489 (M+Na) +
455	32	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.27-1.32(2H, m), 1.45-1.55(4H, m), 1.68-1.71(2H, m), 1.84-1.91(2H, m), 2.00(1H, s), 2.09-2.17(2H, m), 3.03and3.13(total 2H, eachd, $J = 5.5\text{and}5.5\text{Hz}$), 3.28(3H, s), 3.39-3.42(2H, m), 3.47-3.50(2H, m), 4.30and4.47(total 1H, eacht, $J = 5.5\text{and}5.5\text{Hz}$), 4.85and4.87(total 1H, eachs), 6.60and6.65(total 1H, eachm), 7.46(1H, t, $J = 3.0\text{Hz}$), 8.71and8.72(total 1H, s), 8.97(1H, m), 10.96and10.97(total 1H, s), 12.07(1H, s). MS :467 (M+H) +, 489 (M+Na) +
456	33	MS :646 (M+H) +
457	33	MS :506 (M+H) +
458	33	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.01(3H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 1.24(3H, s), 1.30(3H, s), 1.88-2.83(7H, m), 4.80-4.90(1H, m), 6.45-6.48(1H, m), 7.43-7.46(1H, m), 7.92(1H, s), 10.91(1H, brs), 11.63(1H, brs). MS :311 (M+H) +
459	33	MS :465 (M+H) +
460	33	MS :497 (M+H) +
461	33	MS :509 (M+H) +
462	33	MS :509 (M+H) +
463	33	MS :478 (M+H) +
464	33	MS :465 (M+H) +
465	33	MS :463 (M+H) +
466	33	MS :434 (M+H) +

[0802] 表 72(续)

[0803]

实例	所参 考的 实施例	数据
467	33	MS :499 (M+H) +
468	33	MS :541 (M+H) +
469	33	MS :477 (M+H) +
470	33	MS :449 (M+H) +
471	33	MS :546 (M+H) +
472	33	MS :506 (M+H) +
473	33	MS :453 (M+H) +
474	33	MS :504 (M+H) +
475	33	MS :453 (M+H) +
476	34	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) δ :1.75-1.90(4H, m), 2.00-2.10(2H, m), 2.14-2.28(3H, m), 2.37-2.54(4H, m), 4.21-4.27(1 H, m), 6.36(1H, d, J = 6.8Hz), 6.73-6.78(1H, m), 7.27-7.31(1H, m), 8.11(1H, s), 11.86(1H, brs). MS :427 (M+Na) +
477	35	MS :314 (M+H) +
478	35	MS :393 (M+H) +
479	35	MS :382 (M+H) +
480	35	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) δ :1.39-1.46(2H, m), 1.56-1.87(8H, m), 2.07(1H, m), 2.18(3H, s), 2.25(2H, m), 4.03(1H, m), 4.47(1H, s), 4.77(1H, d, J = 7.2Hz), 6.38(1H, d, J = 3.6Hz), 7.13(1H, d, J = 3.6Hz), 7.71(1H, s), 8.32(1H, s), 11.156(1H, s). MS :298 (M+H) +
481	35	MS :378 (M+Na) +
482	35	MS :420 (M+Na) +
483	35	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) δ :1.22-2.24(13H, m), 3.20-3.40(2H, m), 4.42-4.65(2H, m), 6.44-6.48(1H, m), 6.82-7.09(1 H, br), 7.16-7.19(1H, m), 7.56-7.84(1H, br), 8.34(1H, s), 9.45(1 H, d, J = 8.0Hz), 11.48(1H, brs). MS :329 (M+H) +.
484	35	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) δ :1.47-1.51(2H, m), 1.61-1.63(2H, m), 1.68-1.73(2H, m), 1.81-1.87(2H, m), 1.91-1.96(2 H, m), 2.08-2.12(1H, m), 2.28-2.31(2H, m), 4.19-4.23(1H, m), 4.46(1H, brs), 4.66-4.68(2H, m), 5.68-5.71(1H, m), 6.58-6.60(1H, m), 7.25-7.26(1H, m), 8.60(1H, s), 9.07(1H, d, J = 7.8Hz), 11.83(1H, brs). MS :382 (M+H) +
485	35	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) δ :1.31-1.35(2H, m), 1.47-1.50(2H, m), 1.61-1.98(7H, m), 2.07-2.12(2H, m), 2.96-2.99(2 H, m), 4.11-4.16(1H, m), 4.35-4.39(1H, m), 6.42-6.46(1H, m), 6.80-7.09(1H, br), 7.10-7.13(1H, m), 7.52-7.88(1H, br), 8.36(1 H, s), 10.13(1H, d, J = 8.0Hz), 11.43(1H, brs). MS : (M+H) +.

[0804] 表 72(续)

[0805]

实施 例	所参 考的 实施 例	数据
486	35	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.43-1.70(8H, m), 1.89-1.96(3H, m), 2.05-2.10(2H, m), 3.03-3.08(2H, m), 4.08-4.15(1 H, m), 4.39-4.44(1H, m), 6.40-6.44(1H, m), 6.95-7.19(2H, m), 7.68-7.96(1H, br), 8.38(1H, s), 10.27(1H, d, J = 8.0Hz), 11.55(1H, brs). MS :341(M+H)+.
487	35	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.34-1.44(2H, m), 1.58-1.72(4H, m), 1.80-1.90(2H, m), 2.00-2.11(3H, m), 2.33-2.44(2 H, m), 4.18-4.28(3H, m), 6.59-6.60, (1H, m), 6.90-6.98(1H, m), 7.20(1H, brs), 7.33(1H, brs), 7.38-7.39(1H, m), 7.46(1H, brs), 8.19(1H, s), 8.61(3H, br), 12.63(1H, brs). MS :313(M-3HCl+ H)+
488	39	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.85-2.25(8H, m), 2.37-2.41(1H, m), 2.53-2.57(2H, m), 2.91-2.96(1H, m), 3.11-3.18(1 H, m), 4.74(1H, s), 6.55-6.59(1H, m), 7.37(1H, t, J = 2.7Hz), 8.5 1-8.52(1H, m), 10.89(1H, s), 11.94(1H, s). MS :387, 389(M+H)+
489	39	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.10-1.28(2H, m), 1.36-2.38(7H, m), 2.54(1H, brs), 5.02-5.08(1H, m), 6.72-6.74(1H, m), 7.35-7.37(1H, m), 8.47(1H, s), 10.9(1H, brs), 12.0(1H, s). MS :269(M+H)+
490	39	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.54-1.64(2H, m), 2.10-2.63(9H, m), 2.75-2.83(2H, m), 4.91(1H, s), 6.64-6.66(1H, m), 7 .37(1H, t, J = 3.0Hz), 8.50(1H, s), 10.81(1H, s), 11.93(1H, s). M S :387, 389(M+H)+
491	39	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.55-1.60(2H, m), 1.77-1.80(2H, m), 1.90-2.02(4H, m), 2.06-2.13(2H, m), 2.32-2.36(2 H, m), 2.52-2.57(2H, m), 4.75-4.77(1H, m), 6.53-6.56(1H, m), 7.35-7.38(1H, m), 8.50(1H, s), 10.78(1H, brs), 11.92(1H, brs). MS :309(M+H)+.
492	40	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.38-1.48(2H, m), 1.64-1.81(4H, m), 1.93-2.05(2H, m), 2.11-2.19(1H, m), 2.37-2.57(4 H, m), 4.44(0.34H, brs), 4.56-4.59(1H, m), 4.70(0.66H, brs), 6. 50-6.52(0.66H, m), 6.54-6.56(0.34H, m), 7.36-7.38(1H, m), 8 .50(0.66H, s), 8.51(0.34H, s), 10.78(1H, brs), 11.92(1H, brs). MS :325(M+H)+.
493	40	MS :325(M+H)+.

[0806] 表 72(续)

[0807]

实 施 例	所 参 考 的 实 施 例	数据
494	40	$^1\text{HNMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :0.88(3H, d, J = 6.9Hz), 1.72- 1.92(2H, m), 2.15-2.26(1H, m), 3.55-3.70(4H, m), 5.30-5.40(1H, m), 7.01(1H, d, J = 9.2Hz), 7.15(1H, brs), 7.76(1H, d, J = 9.2 Hz), 7.90(1H, brs), 8.09(1H, s), 8.39(1H, s), 8.48(1H, s), 9.89(1 H, d, J = 9.0Hz), 12.9(1H, brs). MS :420(M+H)+
495	41	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.43-1.52(2H, m), 1.76-1.91(6H, m), 2.10-2.16(1H, m), 2.27-2.33(3H, m), 2.68(2H, t, J = 6Hz), 3.59(2H, t, J = 6Hz), 4.76-4.85(1H, m), 6.09(1H, d, J = 7.3 Hz), 8.25-8.27(3H, m), 13.21(1H, br). MS :363(M+H)+
496	41	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.00-1.59(13H, m), 2.64-2 .75(2H, m), 3.54-3.69(2H, m), 4.63-4.76(1H, m), 6.55-6.64(1 H, m), 7.35-7.39(1H, m), 8.50(1H, s), 10.79-10.83(1H, m), 11. 91(1H, s). MS :378(M+H)+
497	41	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.54-1.62(2H, m), 1.73-1.86(4H, m), 1.96-2.27(4H, m), 2.54-2.61(3H, m), 2.67(2H, t, J = 6.0Hz), 3.57(2H, t, J = 6.0Hz), 4.63(1H, s), 6.56-6.59(1H, m), 7. 36-7.39(1H, m), 8.49-8.51(1H, m), 10.83(1H, s), 11.93(1H, s). MS :378(M+H)+
498	41	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.41-1.49(2H, m), 1.77-1.82(2H, m), 1.84-1.89(2H, m), 2.15-2.22(4H, m), 2.41-2.48(3 H, m), 2.71(2H, t, J = 6.0Hz), 3.66(2H, t, J = 6.0Hz), 4.76(1H, s), 6.61-6.63(1H, m), 7.36-7.37(1H, m), 8.50(1H, s), 10.79(1H, s), 11.92(1H, s). MS :378(M+H)+
499	41	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.42-1.49(2H, m), 1.73-1.80(4H, m), 1.83-1.89(2H, m), 1.97-2.03(2H, m), 2.09-2.13(1 H, m), 2.18-2.23(2H, m), 2.68(2H, t, J = 6.0Hz), 3.61(2H, t, J = 6. 0Hz), 4.17-4.21(1H, m), 6.48(1H, dd, J = 1.9, 3.5Hz), 6.99(1H, br), 7.12(1H, dd, J = 2.5, 3.5Hz), 7.79(1H, br), 8.37(1H, s), 10.1 1(1H, d, J = 8.3Hz), 11.46(1H, s). MS :390(M+H)+

[0808] 表 72(续)

[0809]

实施 例	所参 考的 实施 例	数据
500	41	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.42-1.48(2H, m), 1.71-1.90(7H, m), 2.10-2.20(4H, m), 2.68(2H, t, J = 5.9Hz), 3.59(2H, t, J = 5.9 Hz), 5.07(1H, d, J = 8.7Hz), 7.12(1H, br), 7.86(1H, br), 8.05(1H, s) , 8.45(1H, s), 9.97(1H, d, J = 8.7Hz), 12.78(1H, br). MS :381(M+H) ⁺
501	41	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.53-1.60(2H, m), 1.70-1.79(6H, m), 1.87-1.95(2H, m), 2.08-2.15(1H, m), 2.21-2.27(2H, m), 2.69(2H, t, J = 6Hz), 3.58(2H, t, J = 6Hz), 4.99(1H, d, J = 8.6Hz), 7.18 (1H, br), 7.89(1H, br), 8.06(1H, s), 8.46(1H, s), 10.05(1H, d, J = 8.6 Hz), 12.79(1H, br). MS :381(M+H) ⁺
502	41	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.43-1.51(2H, m), 1.77-1.80(2H, m), 1.83-1.90(2H, m), 2.03-2.09(2H, m), 2.12-2.17(1H, m), 2.33-2.40(3H, m), 2.70(2H, t, J = 6.0Hz), 2.89-2.93(2H, m), 3.61(2 H, t, J = 6.0Hz), 4.87(1H, s), 7.98(1H, s), 10.94(1H, s), 12.95(1H, b r). MS :379(M+H) ⁺
503	41	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.45-1.52(2H, m), 1.79-1.84(2H, m), 1.87-1.95(2H, m), 2.06-2.10(2H, m), 2.14-2.19(1H, m), 2.28-2.38(2H, m), 2.95-3.02(2H, m), 4.48(2H, s), 4.82(1H, s), 7.98 (1H, s), 8.33(1H, s), 10.95(1H, s), 12.99(1H, br). MS :356(M+H) ⁺
504	43	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.83-1.90(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.08-2.13(1H, m), 2.23-2.29(5H, m), 2.32-2.36(3H, m), 4.27(1H, d, J = 7.8Hz), 6.6(1H, d, J = 1.9Hz), 7.3(1H, t, J = 2.3Hz), 7.5 3(1H, br), 8.16(1H, br), 8.47(1H, s), 10.94(1H, s), 12.11(1H, s). M S :389, 391(M+H) ⁺
505	43	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.22-2.33(10H, m), 4.12(1H, m), 6.44(1H, m), 7.03(1H, m), 7.14(1H, m), 7.64(1H, m), 8.39(1H, s), 10.25(1H, m), 11.48(1H, s). MS :345(M+H) ⁺
506	43	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d ₆ -DMSO) δ :1.68-2.38(13H, m), 4.98-5.0 2(1H, m), 7.08(1H, brs), 7.90(1H, brs), 8.06(1H, s), 8.47(1H, s), 10.04(1H, d, J = 8.6Hz), 12.7(1H, brs). MS :330(M+H) ⁺
507	45	MS :366(M+H) ⁺
508	46	MS :388(M+H) ⁺
509	46	MS :387(M+H) ⁺

[0810] 表 72(续)

[0811]

实施 例	所参 考的 实施例	数据
510	46	MS :397 (M+H) +
511	46	MS :363 (M+H) +
512	46	MS :405 (M+H) +
513	46	MS :749 (M+H) +
514	46	MS :381 (M+H) +
515	46	MS :314 (M+H) +
516	46	MS :328 (M+H) +
517	46	MS :356 (M+H) +
518	46	MS :368 (M+H) +
519	46	MS :370 (M+H) +
520	46	MS :377 (M+H) +
521	46	MS :379 (M+H) +
522	46	MS :382 (M+H) +
523	46	MS :394 (M+H) +
524	46	MS :378 (M+H) +
525	46	MS :378 (M+H) +
526	46	MS :393 (M+H) +
527	46	MS :426 (M+H) +
528	46	MS :342 (M+H) +
529	46	MS :384 (M+H) +
530	47	MS :368 (M+H) +
531	47	MS :354 (M+H) +
532	47	MS :354 (M+H) +
533	47	MS :354 (M+H) +
534	47	MS :368 (M+H) +
535	47	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) δ :1.13-1.27 (1H, m), 1.43-1.52 (2H, m), 1.62-1.73 (4H, m), 1.78-1.91 (5H, m), 2.07-2.42 (6 H, m), 3.54-3.67 (5H, m), 4.00-4.13 (1H, m), 4.53 (1H, brs), 6.35-6.43 (1H, m), 7.18-7.20 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.82 (1H, m), 11.64 (1H, brs). MS :383 (M+H) +
536	49	MS :440 (M+H) +
537	47	¹ H-NMR (400MHz, d6-DMSO) δ :1.58-2.42 (8H, m), 3.04-3.66 (4H, m), 4.19-4.38 (1H, m), 6.37-6.54 (1H, m), 6.87-7.96 (8 H, m), 8.36 (1H, s), 10.08-10.26 (1H, m), 11.42 (1H, brs). MS :376 (M+H) +
538	49	MS :421 (M+H) +
539	49	MS :408 (M+H) +

[0812] 表 72(续)

[0813]

实施 例	所参 考的 实施 例	数据
540	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.47-2.22(9H, m), 4.59(1H, m), 4.83(2H, m), 6.59(1H, m), 6.98(1H, m), 7.20(1H, m), 7.73(1H, m), 8.33(1H, m), 8.37(1H, m), 9.34(1H, m), 11.53(1H, s). MS :389(M+H) ⁺
541	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.49-2.36(7H, m), 4.63(1H, m), 4.91(2H, m), 6.61(1H, m), 6.98(1H, m), 7.21(1H, m), 7.77(1H, m), 8.32(1H, m), 9.15(2H, m), 9.39(1H, m), 11.54(1H, s). MS :409(M+H) ⁺
542	49	MS :442, 444
543	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.41-2.33(8H, m), 4.61(1H, m), 4.86(2H, m), 6.60(1H, m), 6.95(1H, m), 7.21(1H, m), 7.32(1H, m), 7.74(1H, m), 7.88(1H, m), 8.32(1H, m), 9.34(1H, m), 11.53(1H, s). MS :389(M+H) ⁺
544	49	MS :394(M+H) ⁺
545	49	MS :389(M+H) ⁺
546	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.45-1.51(2H, m), 1.59-1.62(2H, m), 1.66-1.71(2H, m), 1.81-1.92(4H, m), 2.07-2.10(1H, m), 2.28-2.31(2H, m), 3.69-3.87(8H, m), 4.20-4.24(1H, m), 4.47(1H, s), 6.59-6.61(1H, m), 6.96(1H, d, J = 9.0Hz), 7.28-7.29(1H, m), 7.91(1H, dd, J = 2.4, 9.1Hz), 8.52-8.53(1H, m), 8.66(1H, s), 8.86-8.89(1H, m), 11.90(1H, brs). MS :566(M+H) ⁺
547	49	MS :405(M+H) ⁺
548	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.75-1.87(2H, m), 1.98-2.14(2H, m), 2.14-2.33(4H, m), 4.25-4.35(1H, m), 4.50-4.83(2H, m), 6.38-6.45(1H, m), 6.85(1H, d, J = 9.0Hz), 7.03-7.10(1H, m), 7.05(1H, br), 7.83(1H, br), 7.85(1H, dd, J = 9.0, 2.2Hz), 8.38(1H, s), 8.51(1H, d, J = 2.2Hz), 10.36(1H, d, J = 7.7Hz), 11.43(1H, s). MS :388(M+H) ⁺
549	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.75-1.87(2H, m), 1.98-2.14(2H, m), 2.14-2.33(4H, m), 4.25-4.35(1H, m), 4.50-4.83(2H, m), 6.38-6.45(1H, m), 6.85(1H, d, J = 9.0Hz), 7.03-7.10(1H, m), 7.05(1H, br), 7.83(1H, br), 7.85(1H, dd, J = 9.0, 2.2Hz), 8.38(1H, s), 8.51(1H, d, J = 2.2Hz), 10.36(1H, d, J = 7.7Hz), 11.43(1H, s). MS :388(M+H) ⁺

[0814] 表 72(续)

[0815]

实 施 例	所参 考的 实施 例	数据
550	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.83-1.94(2H, m), 2.01-2.18(2H, m), 2.18-2.36(4H, m), 4.27-4.38(1H, m), 4.46-5.09(2H, m), 6.38-6.45(1H, m), 6.87(1H, d, J = 9.5Hz), 7.04-7.11(1H, m), 7.05(1H, br), 7.83(1H, br), 8.24(1H, dd, J = 9.5, 2.8Hz), 8.39(1H, s), 9.01(1H, d, J = 2.8Hz), 10.38(1H, d, J = 7.7Hz), 11.45(1H, s). MS :408(M+H) ⁺
551	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.69-1.84(2H, m), 1.99-2.14(2H, m), 2.14-2.36(4H, m), 4.24-4.34(1H, m), 4.54-4.75(2H, m), 6.38-6.44(1H, m), 6.88(1H, d, J = 8.9Hz), 7.02-7.07(1H, m), 7.06(1H, br), 7.79(1H, dd, J = 8.9, 2.5Hz), 7.80(1H, br), 8.38(1H, s), 8.42-8.45(1H, m), 10.35(1H, d, J = 7.7Hz), 11.42(1H, s). MS :431(M+H) ⁺
552	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.83-1.95(2H, m), 2.05-2.21(2H, m), 2.21-2.41(4H, m), 2.45(3H, s), 4.42-4.52(1H, m), 4.58-4.85(2H, m), 6.54-6.60(1H, m), 6.89(1H, d, J = 8.9Hz), 7.17-7.22(1H, m), 7.87(1H, dd, J = 8.9, 2.4Hz), 8.53(1H, dd, J = 2.4, 0.4Hz), 8.59(1H, s), 9.26(1H, d, J = 7.6Hz), 11.79(1H, s). MS :427(M+H) ⁺
553	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.80-2.00(4H, m), 2.11-2.22(2H, m), 2.29-2.42(2H, m), 4.28-4.40(3H, m), 6.42-6.48(1H, m), 6.89(1H, dd, J = 8.0, 4.6Hz), 7.04(1H, br), 7.05-7.10(1H, m), 7.74(1H, br), 8.21(1H, dd, J = 8.0, 1.7Hz), 8.37(1H, s), 8.42(1H, dd, J = 4.6, 1.7Hz), 10.27(1H, d, J = 7.7Hz), 11.41(1H, s). MS :408(M+H) ⁺
554	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.55-1.65(2H, m), 2.02-2.25(6H, m), 4.38-4.44(2H, m), 5.55-5.65(1H, m), 7.10(1H, brs), 7.82(1H, brs), 8.05(1H, s), 8.11(1H, s), 8.42(1H, s), 9.18(1H, d, J = 8.5Hz), 12.9(1H, brs). MS :395(M+H) ⁺
555	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.60-1.67(2H, m), 1.96-2.06(4H, m), 2.16-2.21(2H, m), 4.50-4.60(2H, m), 4.99(1H, brs), 6.59(1H, s), 7.00(1H, brs), 7.20(1H, s), 7.80(1H, brs), 8.22(1H, d, J = 1.9Hz), 8.34(1H, s), 8.55(1H, d, J = 1.9Hz), 9.43(1H, d, J = 8.5Hz), 11.5(1H, s). MS :422(M+H) ⁺

[0816] 表 72(续)

[0817]

实施 例	所参 考的 实施 例	数据
556	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.22-2.03(8H, m), 4.58-4.67(5H, m), 5.38(1H, brs), 6.58-6.59(1H, m), 6.97(1H, brs), 7.19-7.25(2H, m), 7.44-7.46(1H, m), 7.75(1H, brs), 8.31(1H, s), 9.30(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.54(1H, s). MS :394(M+H) ⁺
557	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.30-2.15(8H, m), 4.34(2H, brs), 4.55-4.56(1H, m), 6.57-6.58(1H, m), 6.95(1H, brs), 7.18-7.20(1H, m), 7.86(1H, brs), 8.00(1H, s), 8.34(1H, s), 9.39(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.55(1H, brs). MS :394(M+H) ⁺
558	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.56-2.56(8H, m), 3.69(3H, s), 4.66-4.85(3H, m), 6.66(1H, s), 7.25-7.35(2H, m), 7.85-7.94(1H, m), 8.35-8.43(1H, m), 9.33-9.45(1H, m), 11.53(1H, m). MS :422(M+H) ⁺
559	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.23-2.32(8H, m), 4.60-4.80(3H, m), 6.61(1H, s), 7.24-7.36(2H, m), 7.85-8.40(6H, m), 9.27-9.37(1H, m), 11.53(1H, brs). MS :405(M-H) ⁻
560	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.96-1.98(2H, m), 2.15-2.20(2H, m), 2.31-2.37(2H, m), 2.51-2.58(2H, m), 4.33(1H, m), 5.00(2H, s), 5.96(1H, s), 6.94-6.97(1H, m), 7.37(1H, t, $J = 3.0\text{Hz}$), 7.90(1H, s), 8.14(1H, dd, $J = 1.8, 7.7\text{Hz}$), 8.47(1H, dd, $J = 2.0, 4.8\text{Hz}$), 10.95(1H, s), 11.60(1H, s). MS :386(M+H) ⁺
561	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.71-1.73(2H, m), 1.98-1.99(2H, m), 2.13(2H, m), 2.43-2.54(4H, m), 4.81(2H, s), 5.10(1H, brs), 7.07(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.44(1H, s), 7.90(1H, s), 8.41(1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 10.97(1H, s), 11.52(1H, s). MS :386(M+H) ⁺ , 408(M+Na) ⁺
562	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.94-1.96(2H, m), 2.15(2H, m), 2.26-2.32(2H, m), 2.47-2.54(2H, m), 4.04(1H, m), 4.77(1H, s), 5.59(1H, brs), 7.06(1H, d, $J = 5.2\text{Hz}$), 7.32(1H, brs), 7.48(1H, s), 7.88(1H, s), 8.39(1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$), 10.92(1H, s), 11.58(1H, s). MS :386(M+H) ⁺

[0818] 表 72(续)

[0819]

实施 例	所参 考的 实施 例	数据
563	49	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.97-1.99(2H, m), 2.16(2H, brs), 2.28-2.35(2H, m), 2.46-2.54(2H, m), 4.03(1H, m), 4.83(2H, s), 5.70(1H, s), 7.70(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.33(1H, s), 7.88(1H, s), 7.98(1H, dd, $J = 2.4, 9.0\text{Hz}$), 8.60(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 10.94(1H, s), 11.60(1H, s). MS :386(M+H) ⁺
564	50	MS :394(M+H) ⁻
565	50	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.46-2.22(13H, m), 2.59(3H, s), 4.09(1H, m), 4.55(1H, s), 6.49(1H, m), 7.16(1H, m), 8.58(1H, s), 10.67(1H, m), 11.71(1H, s). MS :326.2(M+H) ⁺
566	50	MS :410(M+H) ⁺
567	50	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.43-1.50(4H, m), 1.63(6H, s), 1.65-1.74(3H, m), 1.87-1.94(3H, m), 2.03-2.11(1H, m), 2.21-2.24(2H, m), 4.30-4.34(1H, m), 4.53(1H, s), 6.06(1H, s), 6.49-6.51(1H, m), 7.23-7.25(1H, m), 7.84-7.87(1H, m), 8.71(1H, s), 11.63(1H, brs). MS :410(M+H) ⁺
568	53	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.45-2.33(7H, m), 3.80(3H, s), 4.07(1H, m), 4.46(1H, m), 6.07(2H, s), 6.43(1H, m), 7.11(1H, m), 8.13(1H, s), 8.84(1H, m), 11.31(1H, s). MS :356(M+H) ⁺
569	53	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.40-2.45(13H, m), 4.11(1H, m), 4.44(1H, s), 6.45(1H, m), 7.14(1H, m), 7.86(1H, s), 8.32(1H, s), 8.60(1H, m), 10.77(1H, s), 11.41(1H, s). MS :327(M+H) ⁺
570	53	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.47-2.25(7H, m), 2.31(3H, s), 3.96(3H, s), 4.10(1H, m), 4.50(1H, s), 6.46(1H, m), 7.13(1H, m), 8.16(1H, s), 9.12(1H, m), 11.39(1H, s). MS :328(M+H) ⁺
571	53	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ :1.29-2.27(12H, m), 2.31(3H, s), 4.09(1H, m), 4.32-4.37(2H, m), 6.44(1H, m), 7.12(1H, m), 8.11(1H, s), 9.33(1H, m), 10.88(1H, s), 11.32(1H, s). MS :341(M+H) ⁺
572	54	MS :398(M+H) ⁺
573	54	MS :366(M+H) ⁺
574	54	MS :439(M-H) ⁺
575	54	MS :384(M+H) ⁺

[0820] 表 72(续)

[0821]

实施例	所参 考的实 施例	数据
576	54	MS :440 (M-H) -
577	54	MS :384 (M+H) +
578	55	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.36-1.42(2H, m), 1.57- 1.69(4H, m), 1.73-1.79(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.05-2.09(1H, m), 2.27-2.31(2H, m), 4.00-4.04(1H, m), 4.48(1H, s), 6.11(1H, d, J = 16.1Hz), 6.10-6.13(1H, m), 6.42-6.44(1H, m), 7.16-7.18(1H, m), 7.91(1H, d, J = 16.1Hz), 8.21(1H, s), 11.53(1H, brs). MS :335(M+H) +
579	61	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ :1.45-2.69(13H, m), 4.19 (1H, m), 4.53(1H, s), 6.54(1H, m), 7.25(1H, m), 8.43(1H, s), 8.75(1H, m), 11.68(1H, s), MS :367 (M+H) +, 365 (M-H) -