



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109535085 B

(45) 授权公告日 2021.04.06

(21) 申请号 201910016442.8

C07D 409/04 (2006.01)

(22) 申请日 2019.01.08

C07D 405/04 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 3/10 (2006.01)

申请公布号 CN 109535085 A

A61K 31/517 (2006.01)

(43) 申请公布日 2019.03.29

(56) 对比文件

Registry.RN1469432-73-2.《STN

(73) 专利权人 中国科学院昆明植物研究所

Columbus》.2013,

地址 650201 云南省昆明市盘龙区蓝黑路132号

M.Wang et al..Strontium chloride-catalyzed one-pot synthesis of 2,.

(72) 发明人 左之利 杨淬 汪亮亮 李朋华 高俐

《Chinese Chemical Letters》.2011,第22卷第1423-1426页.

(74) 专利代理机构 北京煦润律师事务所 11522 代理人 柴明英

审查员 陆皞然

(51) Int.Cl.

C07D 239/91 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

权利要求书3页 说明书31页 附图1页

(54) 发明名称

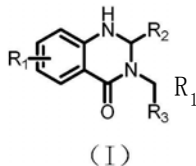
动剂、以及制备糖尿病治疗药物。

2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物及其药物组合物和其应用

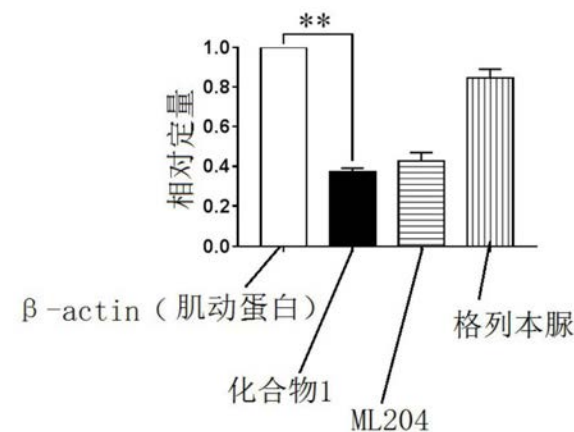
(57) 摘要

本发明是关于一种2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物及其药物组合物和其应用。主要采用的技术方案为:2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化

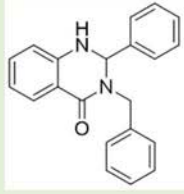
合物的结构通式如式(I)所示:



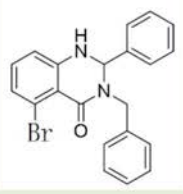
为如下基团之一:氢、甲基、甲氧基、卤素。 R_2 为如下基团之一:苯基、苯基中的至少一个氢被取代基取代后得到的第一基团、吡啶基团、吡啶基团中的至少一个氢被取代基取代后得到的第二基团、噻吩基团、呋喃基团、饱和脂环烃基、第一链烷基。 R_3 为如下基团之一:苯基、苯基中的至少一个氢被取代基取代后得到的第三基团、吡啶基团、噻吩基团、呋喃基团、饱和脂环烃基、第二链烷基。本发明主要设计并合成一种喹唑啉酮类化合物,该类化合物可用于制备TRPC4抑制剂或激



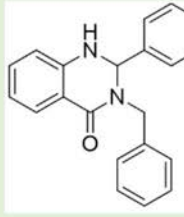
1. 一种2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物在制备治疗糖尿病的药物中的应用,其中,所述2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物为以下化合物中的一种:



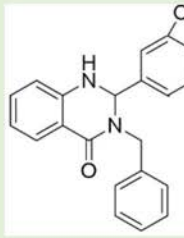
1



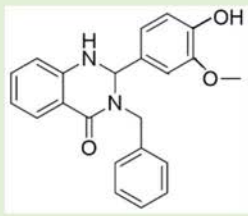
2



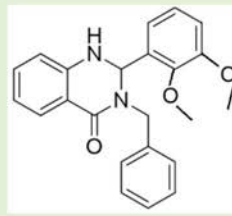
11



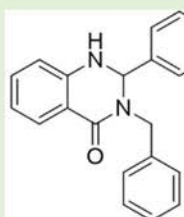
16



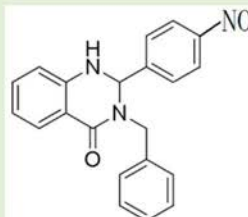
18



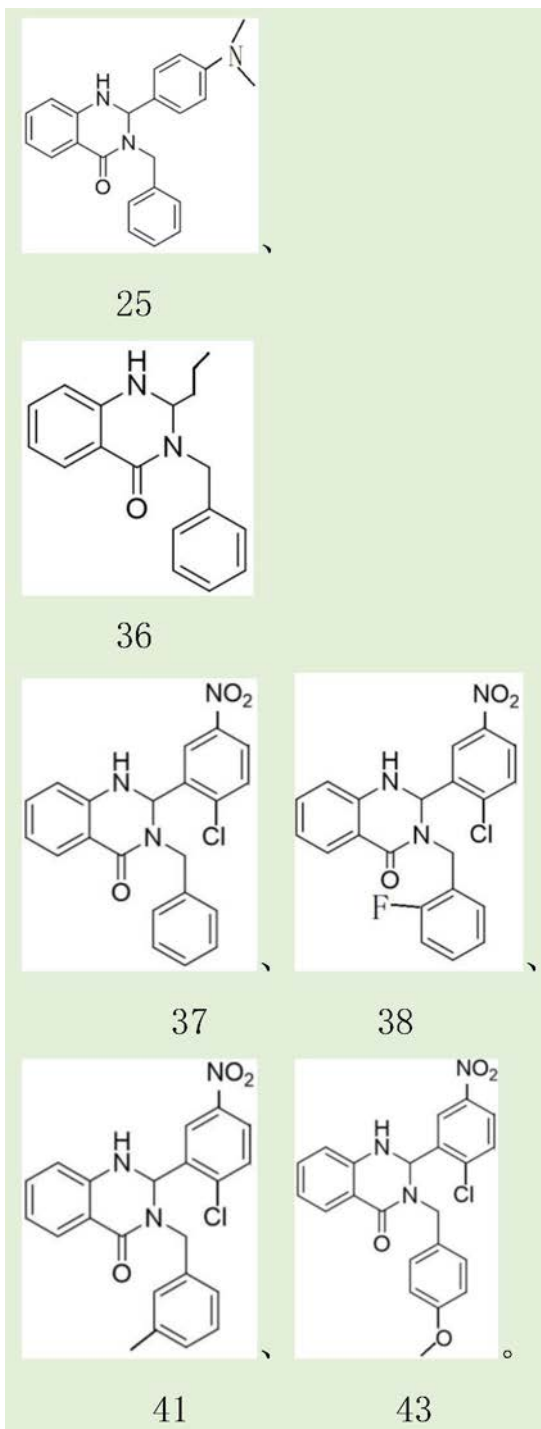
19



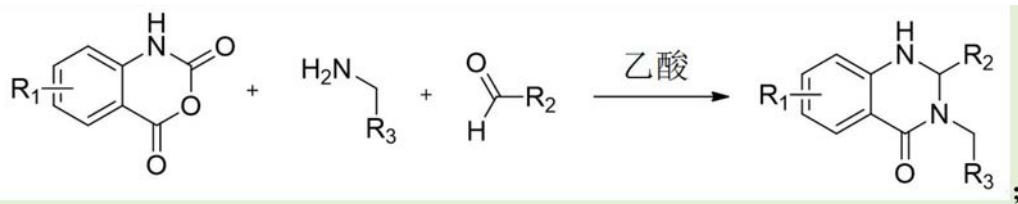
21



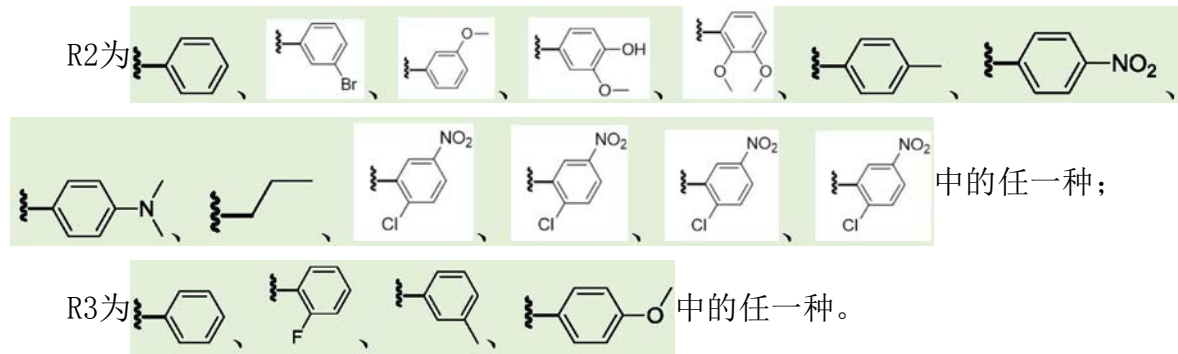
22



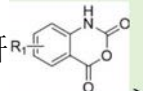


2. 权利要求1所述的2,3-二氢-4(1H)-喹啉酮类化合物的制备方法,其特征在于,其化学反应方程式如下:



其中,R1为H或-Br;



3. 根据权利要求2所述的2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括如下步骤:

将酸酐 、胺 、醛  及乙酸混合后,在第一设定温度下,反应第一设定时间,得到第一混合物;

用碱性溶液中和所述第一混合物中的乙酸,得到第二混合物;

对所述第二混合物进行萃取分离,得到有机相;

对所述有机相依次进行洗涤、干燥、层析分离,得到所述2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物。

4. 根据权利要求3所述的2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物的制备方法,其特征在于,

所述酸酐、胺、醛的摩尔比为(0.5~1.5):(0.5~1.5):(0.5~1.5);和/或

所述第一设定温度为100~200℃;所述第一设定时间为1.5~4.5h。

5. 根据权利要求3所述的2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物的制备方法,其特征在于,

将所述第一混合物倒入冰水中,并用碳酸氢钠溶液中和所述第一混合物中的乙酸;和/或

采用乙酸乙酯对所述第二混合物进行萃取分离;和/或

采用饱和食盐水洗涤所述有机相,洗涤后用无水硫酸镁干燥、真空旋干后,再通过硅胶过柱子进行层析分离。

6. 一种药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包括:权利要求1中所述的2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物和至少一种药学上可接受的辅料。

7. 根据权利要求6所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物作为治疗糖尿病的药物。

2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物及其药物组合物和其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种医药技术领域,特别是涉及一种2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物及其药物组合物和其应用。

背景技术

[0002] 瞬时受体电位通道4/5 (TRPC4/5) 是Ca²⁺可渗透的非选择性阳离子通道,主要表达于脑,心脏和心肺血管。它可以调节Ca²⁺内流和Ca²⁺储存操作机制,并参与多种生理过程。几乎每种细胞类型都含有至少一种瞬时受体电位 (TRP) 通道。这个生理学上重要的大家族已经涉及许多人类疾病,包括神经疾病、心血管疾病和胃肠疾病。近年来,越来越多的研究表明TRPC4与糖尿病之间存在关联;例如,相关研究发现:TRPC4的下调可以恢复糖尿病大鼠的勃起功能;另一项研究发现:地塞米松、Rasd1和TRPC4可能与胰岛β细胞分泌胰岛素有关。这些研究为通过抑制TRPC4治疗糖尿病提供了新的研究方向。

[0003] 近年来,一些研究小组相继发表了与TRPC4/5相关的重要研究成果。张进教授实验室和Stefan Raunser研究小组几乎同时解析出TRPC4蛋白的晶体结构。Rubaiy等人报道了Pico145(又称为HC-608)作为迄今已知的最有效的TRPC1/4/5通道抑制剂。Just等人报道了HC-070小鼠的抗焦虑和抗抑郁作用,这是Pico145/HC-608的一个类似物。Clemizole盐酸盐最初是作为组胺H1受体激动剂而开发的;但是,Richter等人将其鉴定为(大鼠)TRPC5:C5通道的新型抑制剂,IC₅₀为1.1μM。TRPC4β:C4β通道也被Clemizole抑制,IC₅₀为6.4μM。AC1903是TRPC4的弱抑制剂(IC₅₀>100μM),目前尚不清楚AC1903对异聚TRPC1/4/5通道的作用。最近,Rubaiy研究小组报道了来自高良姜(*Alpinia officinarum*)的天然产物高良姜素(galangin)及其更有效的类似物AM12;AM12对外向外切除的膜片中TRPC4:C4和TRPC5:C5的(-)EA诱发电流的可逆抑制表明对通道的相对直接影响。

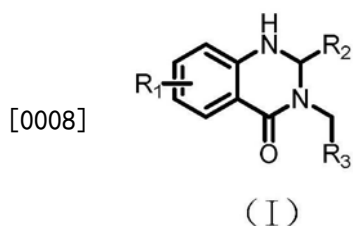
[0004] 但是,本申请的发明人发现:上述现有技术未开发对TRPC4具有抑制活性或激动活性的化合物,进而还没有通过抑制TRPC4来治疗糖尿病的药物。

发明内容

[0005] 有鉴于此,本发明提供一种2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物及其药物组合物和其应用,主要目的在于设计并合成一系列的2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物,该类化合物可用于制备TRPC4抑制剂或激动剂、以及制备糖尿病治疗药物。

[0006] 为达到上述目的,本发明主要提供如下技术方案:

[0007] 一方面,本发明的实施例提供一种2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物,其特征在于,所述2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物的结构通式如式(I)所示:



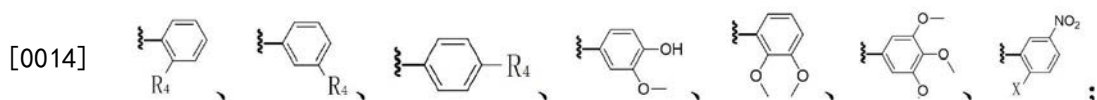
[0009] 其中, R_1 为如下基团之一: 氢 $-H$ 、甲基 $-CH_3$ 、甲氧基 $-OCH_3$ 、卤素 $-X$;

[0010] 其中, R_2 为如下基团之一: 苯基 $-C_6H_5$ 、苯基中的至少一个氢被取代基取代后得到的第一基团、吡啶基团、吡啶基团中的至少一个氢被取代基取代后得到的第二基团、噻吩基团、呋喃基团、饱和脂环烃基、第一链烃基;

[0011] 其中, R_3 为如下基团之一: 苯基 $-C_6H_5$ 、苯基中的至少一个氢被取代基取代后得到的第三基团、吡啶基团、噻吩基团、呋喃基团、饱和脂环烃基、第二链烃基。

[0012] 本发明的目的及解决其技术问题还可采用以下技术措施进一步实现。

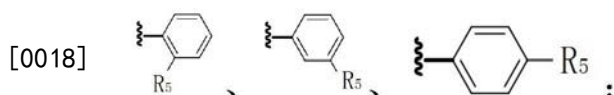
[0013] 优选的, 所述第一基团为以下任一种基团:



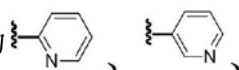
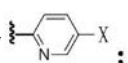
[0015] 其中, X 为卤素, 其为 F 、 Cl 、 Br 、 I 中的任一种; 其中, 所述 R_4 为如下基团之一: 卤素 $-X$ 、三氟甲基 $-CF_3$ 、甲基 $-CH_3$ 、甲氧基 $-OCH_3$ 、亚硝基 $-NO_2$ 、氰基 $-CN$ 、醛基 $-CHO$ 、二甲胺基 $-N(CH_3)_2$;

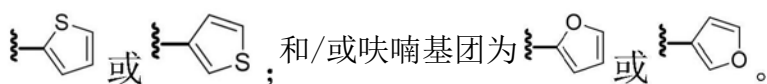
[0016] 和/或

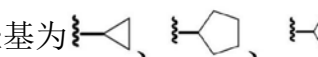
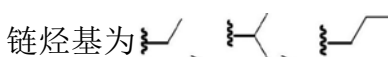

[0017] 所述第三基团为以下任一种基团:



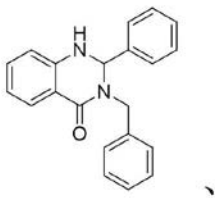
[0019] 其中, 所述 R_5 为如下基团之一: 卤素 $-X$ 、三氟甲基 $-CF_3$ 、甲基 $-CH_3$ 、甲氧基 $-OCH_3$ 。

[0020] 优选的, 所述吡啶基团为  中的任一基团; 和/或所述第二基团为 ; 其中, X 为卤素原子, 其为 F 、 Cl 、 Br 、 I 中的任一种; 和/或所述噻吩基团为



[0021] 优选的, 所述饱和脂环烃基为  中的任一基团; 和/或所述第一链烃基为  中的任一基团; 和/或所述第二链烃基为  中的任一基团。

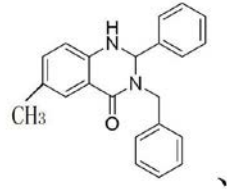
[0022] 优选的, 所述 2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物为以下化合物中的一种:



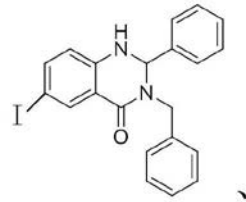
1



2

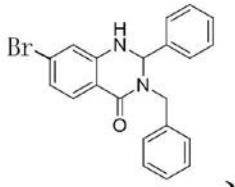


3

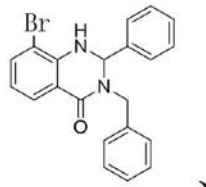


4

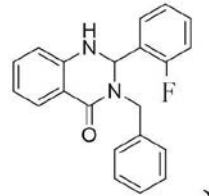
[0023]



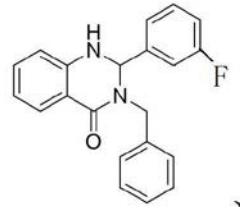
5



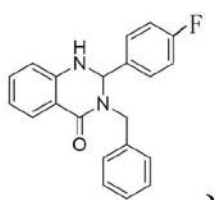
6



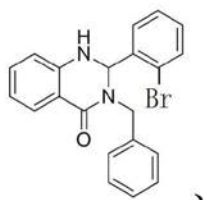
7



8



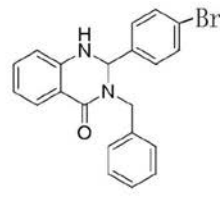
9



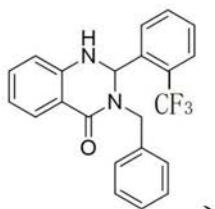
10



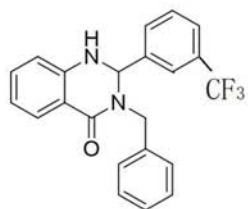
11



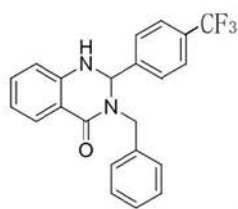
12



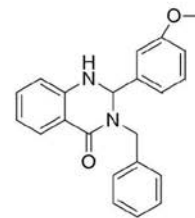
13



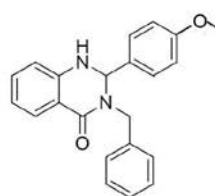
14



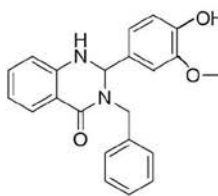
15



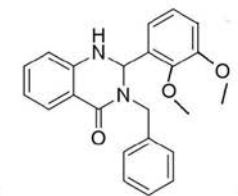
16



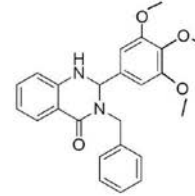
17



18

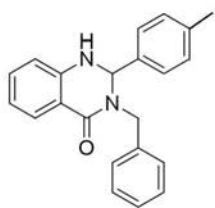


19

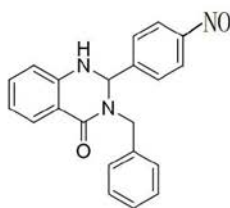


20

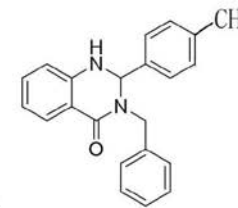
[0024]



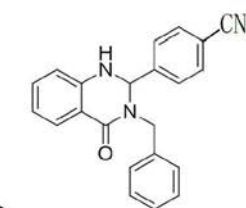
21



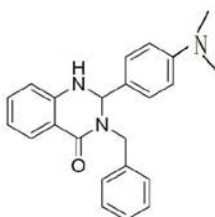
22



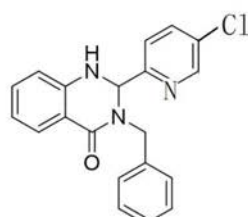
23



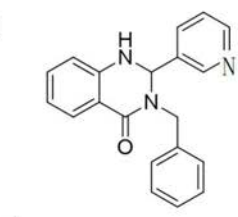
24



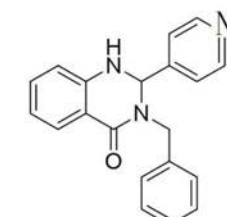
25



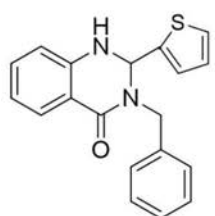
26



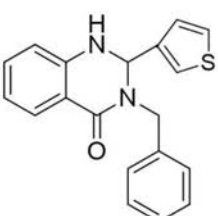
27



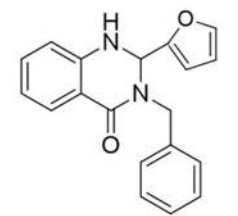
28



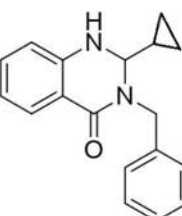
29



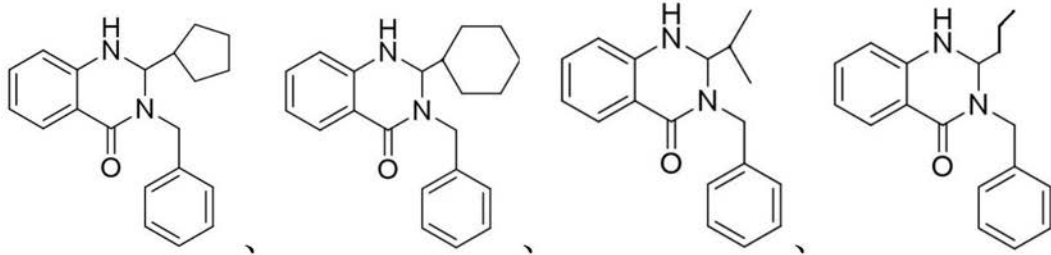
30



31



32

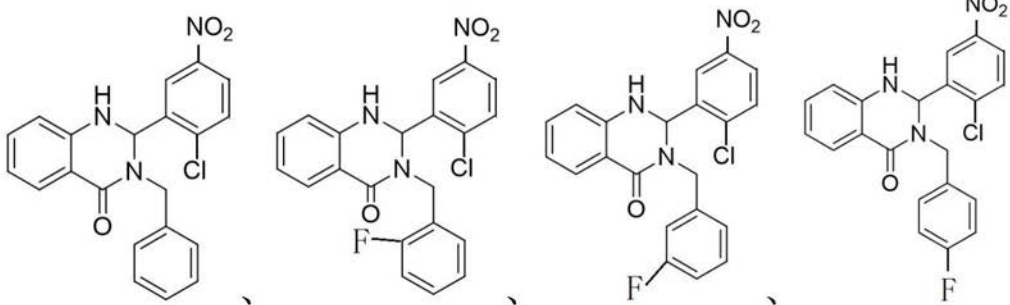


33

34

35

36



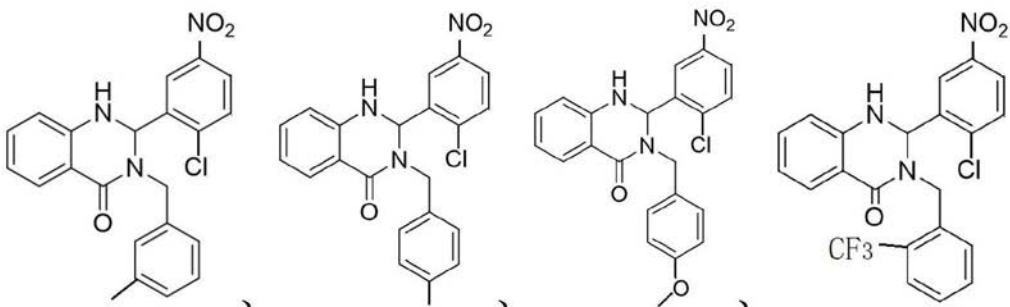
37

38

39

40

[0025]

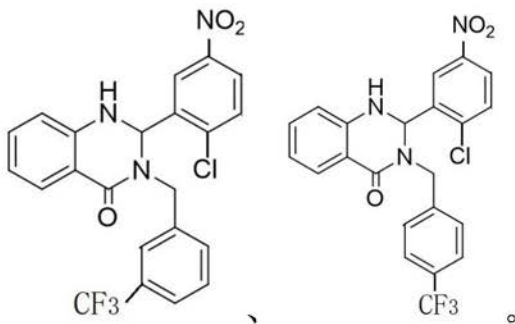


41

42

43

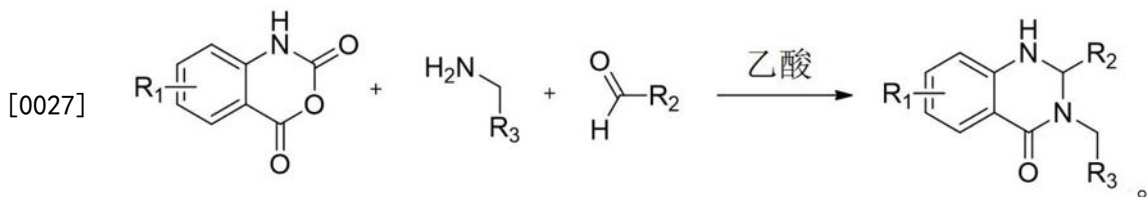
44



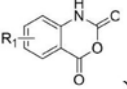
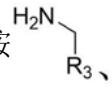
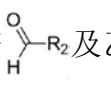
45

46

[0026] 另一方面,本发明的实施例提供一种2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物的制备方法,其中,其化学反应方程式如下:



[0028] 优选的,所述制备方法包括如下步骤:

[0029] 将酸酐 、胺 、醛  及乙酸混合后,在第一设定温度下,反应第一设定时间,得到第一混合物;

[0030] 用碱性溶液中和所述第一混合物中的乙酸,得到第二混合物;

[0031] 对所述第二混合物进行萃取分离,得到有机相;

[0032] 对所述有机相依次进行洗涤、干燥、层析分离,得到所述2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物。

[0033] 优选的,所述酸酐、胺、醛的摩尔比为(0.5~1.5):(0.5~1.5):(0.5~1.5);优选的,所述第一设定温度为100~200℃;所述第一设定时间为1.5-4.5h;优选的,将所述第一混合物倒入冰水中,并用碳酸氢钠溶液中和所述第一混合物中的乙酸;优选的,采用乙酸乙酯对所述第二混合物进行萃取分离;优选的,采用饱和食盐水洗涤所述有机相,洗涤后用无水硫酸镁干燥、真空旋干后,再通过硅胶过柱子进行层析分离。

[0034] 再一方面,上述的2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物在制备TRPC4/5抑制剂或者TRPC4/5激动剂中的应用;

[0035] 其中,当所述2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物为权利要求5中所述化合物中的任一种时:

[0036] 所述化合物1、2、11、16、18、19、21、22、25、36、37、38、41、43用于制备TRPC4/5抑制剂;

[0037] 所述化合物3、4、5、6、7、8、9、10、12、13、14、15、17、20、23、24、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、39、40、42、44、45、46用于制备TRPC4/5激动剂。

[0038] 再一方面,上述的2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物中的具有TRPC4/5抑制作用的化合物在制备治疗糖尿病的药物中的应用。

[0039] 再一方面,本发明实施例还提供一种药物组合物,其中,所述药物组合物包括:上述的2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物和至少一种药学上可接受的辅料;

[0040] 优选的,所述药物组合物作为TRPC4/5抑制剂或者激动剂;

[0041] 优选的,当所述药物组合物包括具有TRPC4/5抑制作用的2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物时,所述药物组合物作为治疗糖尿病的药物。

[0042] 与现有技术相比,本发明的2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物及其药物组合物和其应用至少具有下列有益效果:

[0043] 本发明首次设计并合成出式(I)所示结构的2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物,该类化合物的结构新颖、化学上易于合成、成本廉价和副作用小。同时,本发明首次提出该类化合物具有TRPC4/5抑制作用或激动作用,并经过活性实验验证了该类化合物对胰岛细胞的生长具有显著的激活或抑制活性;因此,本发明还首次提出了的该类化合物还具有作为TRPC4/5抑制剂或激动剂、治疗糖尿病药物的用途。

[0044] 上述说明仅是本发明技术方案的概述,为了能够更清楚了解本发明的技术手段,并可依照说明书的内容予以实施,以下以本发明的较佳实施例并配合附图详细说明如后。

附图说明

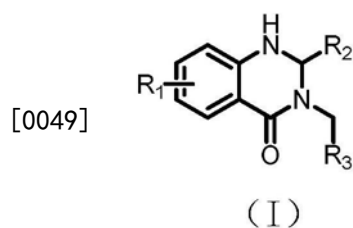
[0045] 图1是采用MTT法测定本发明实施例的化合物1、现有的抑制剂(β -actin、ML204、格列本脲)对INS-1细胞系中的TRPC4表达影响的示意图。

具体实施方式

[0046] 为更进一步阐述本发明为达成预定发明目的所采取的技术手段及功效,以下结合附图及较佳实施例,对依据本发明申请的具体实施方式、结构、特征及其功效,详细说明如后。在下述说明中,不同的“一实施例”或“实施例”指的不一定是同一实施例。此外,一或多个实施例中的特定特征、结构、或特点可由任何合适形式组合。

[0047] 实施例1

[0048] 本实施例设计一种2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物,其结构通式如式(I)所示:



[0050] 其中, R_1 为如下基团之一:氢 —H 、甲基 —CH_3 、甲氧基 —OCH_3 、卤素 —X 。在此,卤素 —X 为 —F 、 —Cl 、 —Br 、 —I 中的任一种。在此需要说明的是:基团最左边的螺旋线并不代表一个基团,而代表其后的键用于将该基团接在式(I)的结构上;以下同理,在此不重复赘述。

[0051] 其中, R_2 为如下基团之一:苯基、苯基中的至少一个氢被取代基取代后得到的第一基团、吡啶基团、吡啶基团中的至少一个氢被取代基取代后得到的第二基团、噻吩基团、呋喃基团、饱和脂环烃基、第一链烃基。

[0052] 其中, R_3 为如下基团之一:苯基、苯基中的至少一个氢被取代基取代后得到的第三基团、吡啶基团、噻吩基团、呋喃基团、饱和脂环烃基、第二链烃基。

[0053] 较佳地,吡啶基团为 $\text{—C}_5\text{H}_4\text{N}$ 、 $\text{—C}_5\text{H}_3\text{N}$ 、 $\text{—C}_5\text{H}_2\text{N}$ 中的任一基团。

[0054] 较佳地,第二基团为 $\text{—C}_5\text{H}_3\text{N—X}$;其中,X为卤素原子,其为F、Cl、Br、I中的任一种。

[0055] 较佳地,噻吩基为 $\text{—C}_4\text{H}_3\text{S}$ 或 $\text{—C}_4\text{H}_2\text{S}$ 。

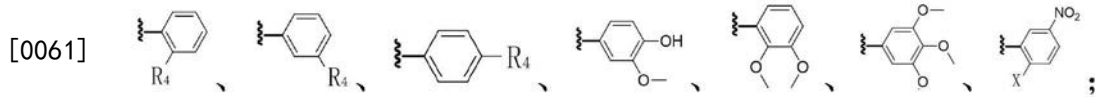
[0056] 较佳地,呋喃基为 $\text{—C}_4\text{H}_3\text{O}$ 或 $\text{—C}_4\text{H}_2\text{O}$ 。

[0057] 较佳地,饱和脂环烃基为 $\text{—C}_3\text{H}_5$ 、 $\text{—C}_4\text{H}_7$ 、 $\text{—C}_5\text{H}_9$ 中的任一基团。

[0058] 较佳地,第一链烃基为 $\text{—C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{—C}_3\text{H}_7$ 、 $\text{—C}_4\text{H}_9$ 中的任一基团。

[0059] 较佳地,第二链烃基为 $\text{—C}_3\text{H}_7$ 、 $\text{—C}_4\text{H}_9$ 、 $\text{—C}_5\text{H}_{11}$ 中的任一基团。

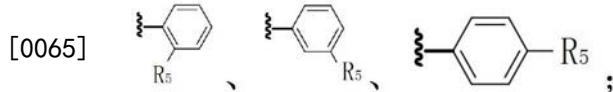
[0060] 较佳地,第一基团为以下任一种基团:



[0062] 其中,X为卤素,其为F、Cl、Br、I中的任一种;

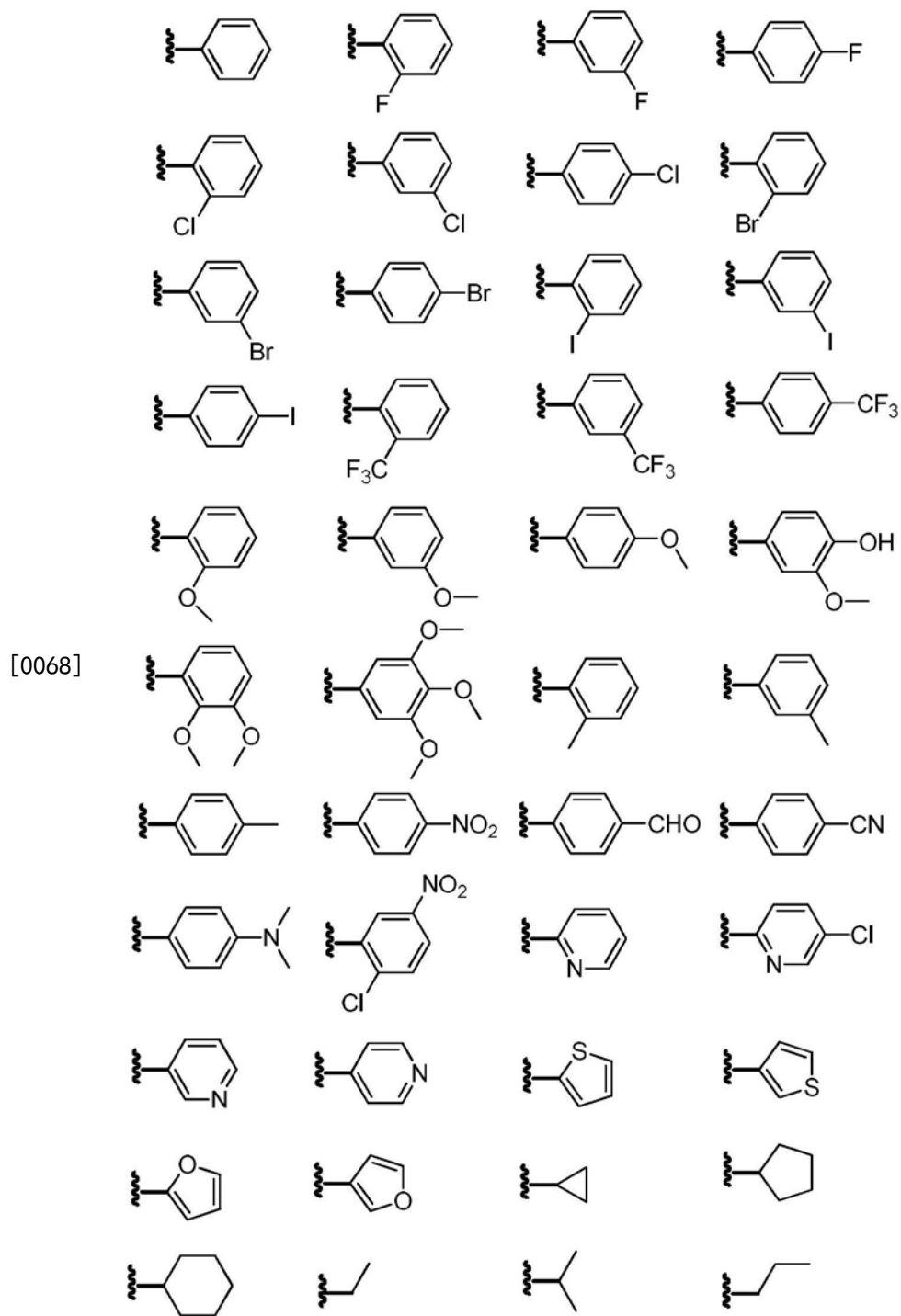
[0063] 其中,所述R₄为如下基团之一:卤素 -X 、三氟甲基 -CF_3 、甲基 -CH_3 、甲氧基 -OCH_3 、亚硝基 -NO_2 、氰基 -CN 、醛基 -CHO 、二甲胺基 $\text{-N(CH}_3)_2$ 。

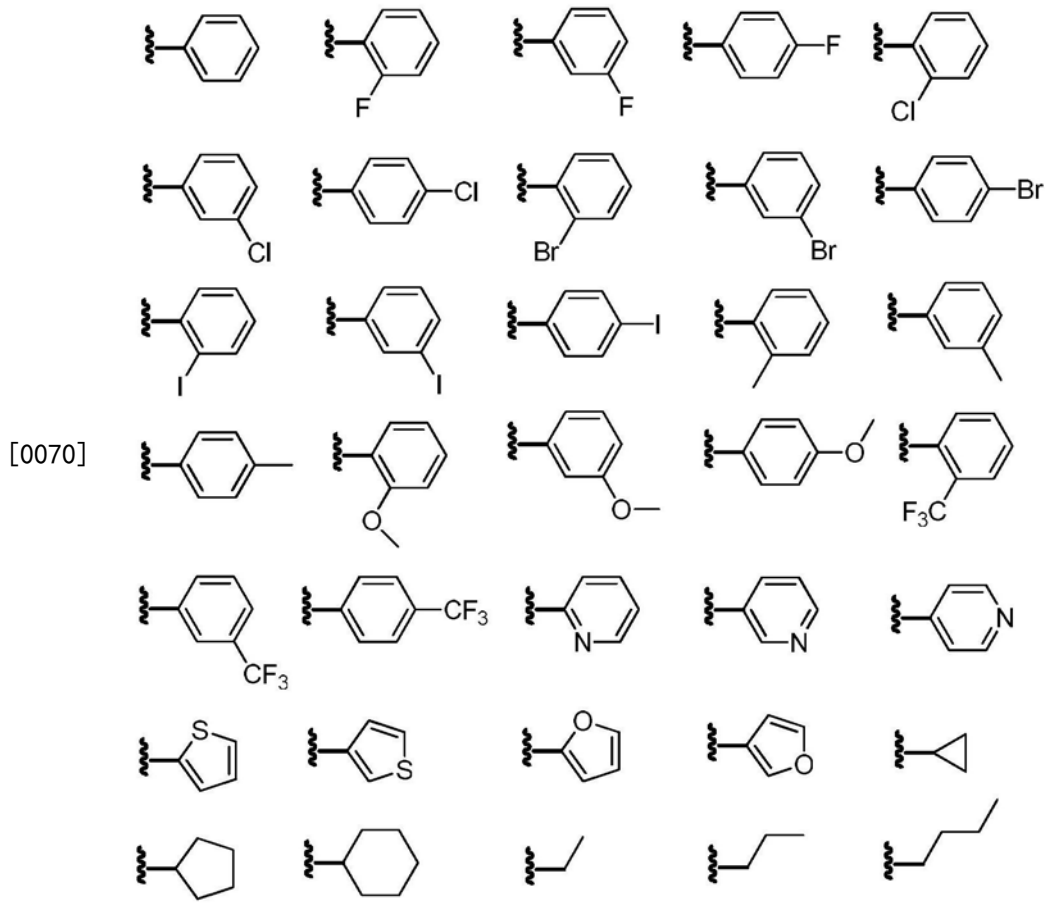
[0064] 较佳地,第三基团为以下任一种基团:



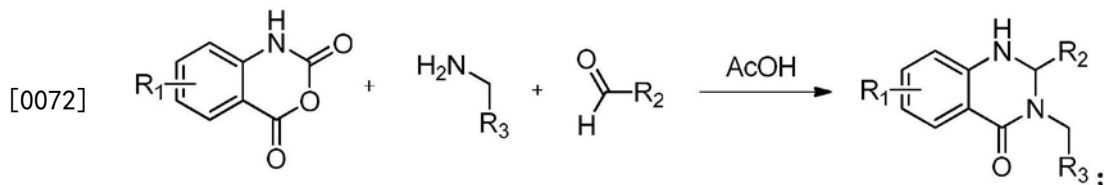
[0066] 其中,所述R₅为如下基团之一:卤素 -X 、三氟甲基 -CF_3 、甲基 -CH_3 、甲氧基 -OCH_3 。

[0067] 具体地,R₂为如下基团之一:





[0071] 另外,本实施例还提供一种如式(I)所示的2,3-二氢-4(1H)-喹啉酮类化合物的制备方法;其中,化学反应方程式如下:

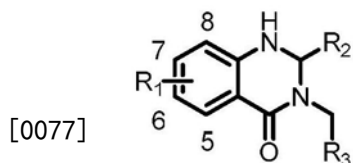


[0073] 具体制备步骤为:利用“一锅煮”的方法将三种原料酸酐、胺和醛按照1:1:1.1比例加入到一定量的乙酸中,油浴加热到160℃,回流2-4个小时。反应完成后,将混合物倒入冰水中,并用饱和NaHCO₃溶液中和乙酸,乙酸乙酯萃取得到有机相,有机相用饱和食盐水洗涤,无水MgSO₄干燥,真空旋干,用200-300目硅胶过柱子得到式(I)所示的化合物。乙酸作为溶剂来添加,用量为1个当量。

[0074] 实施例2

[0075] 本实施例具体设计出46种2,3-二氢-4(1H)-喹啉酮类化合物。

[0076] 为了限定R₁在苯环上的具体位置,式(I)的结构可表示成式(II)。

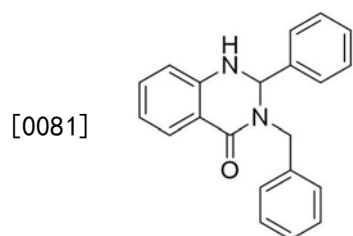


(II)

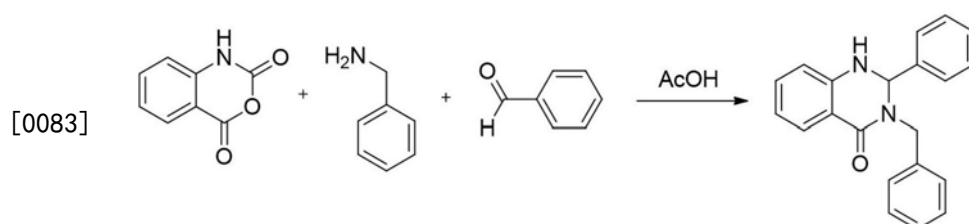
[0078] 其中,式(II)中的5、6、7、8具体表示, R_1 在苯环上的具体位置。在此,根据 R_1 、 R_2 及 R_3 具体选用的基团、及 R_1 的位置,设计出如下46种化合物。

[0079] 1、化合物1

[0080] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为苯基、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物1;其结构式如下:



[0082] 化合物1的制备方法如下:



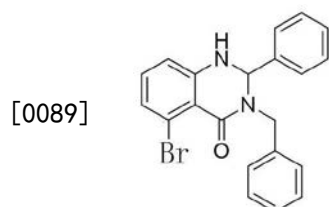
[0084] 具体制备步骤:将靛红酸酐(163mg,1mmol)、苄胺(106mg,1mmol)和苯甲醛(117.9mg,1.1mmol)加到5ml乙酸中,油浴加热到160℃,回流2小时。反应完成后,将混合物倒入冰水中,并用饱和NaHCO₃溶液中中和乙酸,乙酸乙酯萃取得到有机相,有机相用饱和食盐水洗涤,无水MgSO₄干燥,真空旋干,用200-300目硅胶过柱子(石油醚:乙酸乙酯,5:1)得到化合物1,白色粉末状固体,产率83.7%。

[0085] 化合物1的结构测定数据为:¹H NMR(400MHz,CDC1₃): δ 3.63-3.67(d,J=15.31Hz,1H,CH₂),5.56-5.60(m,2H),6.48-6.50(d,J=8.01Hz,1H,Ar-H),6.82-6.86(t,J=7.51Hz,1H,Ar-H),7.20-7.33(m,11H,Ar-H),7.99-8.01(d,J=7.69Hz,1H,Ar-H)ppm.HRMS(EI)m/z calculated C₂₁H₁₈N₂O(M⁺)314.1419,found 314.1418.

[0086] 对于化合物2~化合物46的制备方法,参见具体参见实施例1中式(I)所示化合物的制备方法,以下不重复赘述制备方法,仅列出化合物2-46的结构及结构测定数据。

[0087] 2、化合物2

[0088] 当式(II)中的 R_1 为5-Br、 R_2 为苯基、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物2,其结构式如下:

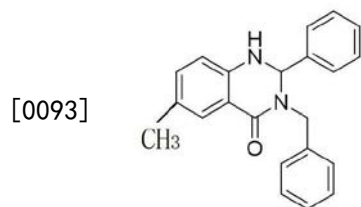


[0090] 化合物2的结构测定数据为:¹H NMR(400MHz,CDC1₃): δ 3.62-3.66(d,J=15.29Hz,1H,CH₂),5.47-5.51(m,2H),6.39-6.41(d,J=7.91Hz,1H,Ar-H),6.86-6.90(t,J=7.95Hz,1H,Ar-H),7.00-7.02(d,J=7.79Hz,1H,Ar-H),7.15-7.26(m,10H,Ar-H)ppm.HRMS(EI)m/z

calculated $C_{21}H_{17}N_2OBr (M^+)$ 392.0524, found 392.0519.

[0091] 3、化合物3

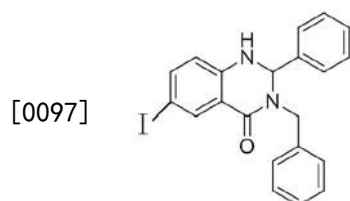
[0092] 当式(II)中的 R_1 为6-Me、 R_2 为苯基、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物3,其结构式如下:



[0094] 化合物3的结构测定数据为: 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 2.18 (s, 1H, CH_3), 3.79-3.83 (d, $J=15.40$ Hz, 1H, CH_2), 5.31-5.35 (d, $J=15.39$ Hz, 1H, CH_2), 5.69-5.70 (d, $J=2.38$ Hz, 1H, Ar-H), 6.55-6.57 (d, $J=8.17$ Hz, 1H, Ar-H), 7.03-7.06 (dd, $J_1=8.19$ Hz, $J_2=1.73$ Hz, 1H, Ar-H), 7.19-7.20 (d, $J=2.18$ Hz, 1H, Ar-H), 7.26-7.35 (m, 9H, Ar-H), 7.51 (s, 1H, Ar-H) ppm.

[0095] 4、化合物4

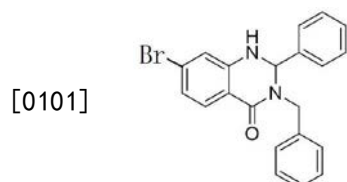
[0096] 当式(II)中的 R_1 为6-I、 R_2 为苯基、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物4,其结构式如下:



[0098] 化合物4的结构测定数据为: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3.59-3.63 (d, $J=15.30$ Hz, 1H, CH_2), 5.50-5.53 (d, $J=15.30$ Hz, 1H, CH_2), 5.58 (s, 1H, CH), 6.27-6.29 (d, $J=8.43$ Hz, 1H, Ar-H), 7.16-7.18 (m, 2H, Ar-H), 7.19-7.44 (m, 8H, Ar-H), 7.46-7.47 (dd, $J_1=8.42$ Hz, $J_2=1.94$ Hz, 1H, Ar-H), 8.26-8.27 (d, $J=1.89$ Hz, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $C_{21}H_{17}N_2OI (M^+)$ 440.0386, found 440.0387.

[0099] 5、化合物5

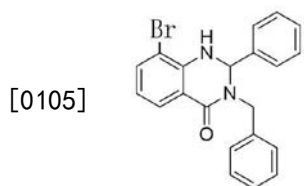
[0100] 当式(II)中的 R_1 为7-Br、 R_2 为苯基、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物5,其结构式如下:



[0102] 化合物5的结构测定数据为: 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 3.81-3.85 (d, $J=15.37$ Hz, 1H, CH_2), 5.26-5.30 (d, $J=15.37$ Hz, 1H, CH_2), 5.80-5.81 (d, $J=2.04$ Hz, 1H, CH), 6.83-6.86 (m, 2H, Ar-H), 7.26-7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.31-7.36 (m, 7H, Ar-H), 7.61-7.63 (m, 2H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $C_{21}H_{17}N_2OBr (M^+)$ 392.0524, found 392.0517.

[0103] 6、化合物6

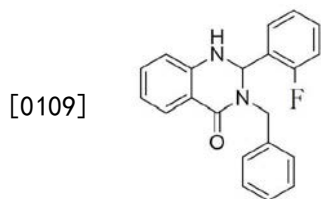
[0104] 当式(II)中的R₁为8-Br、R₂为苯基、R₃为苯基时,所得到的化合物为化合物6,其结构如下:



[0106] 化合物6的结构测定数据为:¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ3.68-3.72 (d, J=15.27Hz, 1H, CH₂), 5.03 (br, 1H, NH), 5.59-5.62 (d, J=15.27Hz, 1H, CH₂), 5.71-5.72 (d, J=1.25Hz, 1H, CH), 6.72-6.76 (t, J=7.84Hz, 1H, Ar-H), 7.21-7.23 (m, 2H, Ar-H), 7.27-7.37 (m, 8H, Ar-H), 7.48-7.50 (dd, J₁=7.86Hz, J₂=1.01Hz, 1H, Ar-H), 7.99-8.01 (d, J=7.27Hz, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated C₂₁H₁₇N₂OBr (M⁺) 392.0524, found 392.0531.

[0107] 7、化合物7

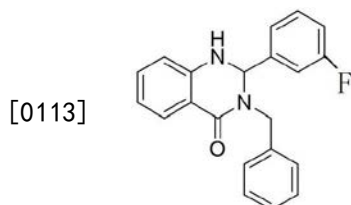
[0108] 当式(II)中的R₁为H、R₂为4-F-Ph、R₃为苯基时,所得到的化合物为化合物7,其结构如下:



[0110] 化合物7的结构测定数据为:¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ3.67-3.71 (d, J=15.27Hz, 1H, CH₂), 4.71 (br, 1H, NH), 5.67-5.71 (d, J=15.27Hz, 1H, CH₂), 5.97 (s, 1H, CH), 6.48-6.50 (d, J=8.02Hz, 1H, Ar-H), 6.80-6.83 (t, J=7.53Hz, 1H, Ar-H), 7.00-7.06 (m, 2H, Ar-H), 7.18-7.30 (m, 8H, Ar-H), 7.98-8.00 (d, J=7.77Hz, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated C₂₁H₁₇N₂OF (M⁺) 332.1325, found 332.1331.

[0111] 8、化合物8



[0112] 当式(II)中的R₁为H、R₂为3-F-Ph、R₃为苯基时,所得到的化合物为化合物8,其结构如下:

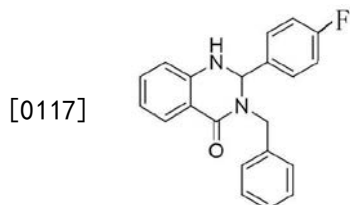


[0114] 化合物8的结构测定数据为:¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ3.64-3.68 (d, J=15.34Hz, 1H, CH₂), 4.69 (br, 1H, NH), 5.55-5.59 (m, 2H), 6.49-6.51 (d, J=8.04Hz, 1H, Ar-H), 6.81-6.84 (t, J=7.52Hz, 1H, Ar-H), 6.95-7.03 (m, 3H, Ar-H), 7.19-7.29 (m, 7H, Ar-H), 7.96-7.98 (d, J=7.74Hz, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated C₂₁H₁₇N₂OF (M⁺) 332.1325, found

332.1328.



[0115] 9、化合物9

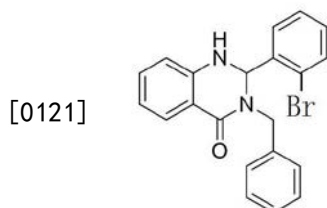
[0116] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物9,其结构如下:



[0118] 化合物9的结构测定数据为: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 3.68-3.71 (d, $J=15.31\text{Hz}$, 1H, CH_2), 4.44 (br, 1H, NH), 5.52-5.56 (d, $J=15.31\text{Hz}$, 1H, CH_2), 5.62 (s, 1H, CH), 6.51-6.53 (d, $J=8.01\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.86-6.90 (t, $J=7.52\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.96-7.00 (t, $J=8.53\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.18-7.20 (m, 2H, Ar-H), 7.24-7.31 (m, 6H, Ar-H), 8.01-8.03 (d, $J=7.64\text{Hz}$, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OF}$ (M^+) 332.1325, found 332.1328.



[0119] 10、化合物10

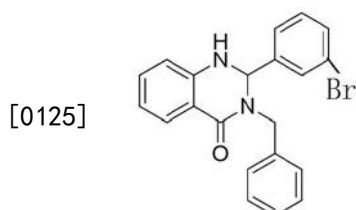
[0120] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物10,其结构如下:



[0122] 化合物10的结构测定数据为: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 3.61-3.65 (d, $J=15.14\text{Hz}$, 1H, CH_2), 5.05 (br, 1H, NH), 5.64-5.67 (d, $J=15.14\text{Hz}$, 1H, CH_2), 5.94-5.95 (d, $J=2.18\text{Hz}$, 1H, CH), 6.45-6.47 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.80-6.84 (t, $J=7.54\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.14-7.33 (m, 9H, Ar-H), 7.54-7.56 (d, $J=7.70\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.99-8.01 (d, $J=7.68\text{Hz}$, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OBr}$ (M^+) 392.0524, found 392.0522.

[0123] 11、化合物11

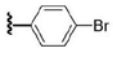
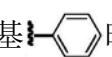
[0124] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物11,其结构如下:

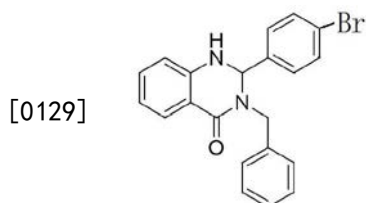


[0126] 化合物11的结构测定数据为: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 3.67-3.77 (d, $J=15.33\text{Hz}$, 1H, CH_2), 5.55-5.59 (m, 2H), 6.51-6.53 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.85-6.88 (t, $J=7.48\text{Hz}$,

1H, Ar-H), 7.14-7.30 (m, 8H, Ar-H), 7.38 (s, 1H, Ar-H), 7.44-7.46 (d, J=7.68Hz, 1H, Ar-H), 7.99-8.02 (dd, J₁=7.77Hz, J₂=1.07Hz, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated C₂₁H₁₇N₂OBr (M⁺) 392.0524, found 392.0517.

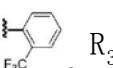
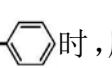
[0127] 12、化合物12

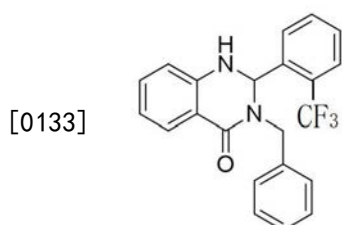
[0128] 当式(II)中的R₁为H、R₂为、R₃为苯基时,所得到的化合物为化合物12,其结构如下:



[0130] 化合物12的结构测定数据为:¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ3.60-3.63 (d, J=15.36Hz, 1H, CH₂), 4.78 (br, 1H, NH), 5.48-5.52 (d, J=15.47Hz, 1H, CH₂), 5.53 (s, 1H, CH), 6.48-6.50 (d, J=8.01Hz, 1H, Ar-H), 6.78-6.82 (t, J=7.51Hz, 1H, Ar-H), 7.08-7.10 (d, J=8.33Hz, 2H, Ar-H), 7.15-7.27 (m, 6H, Ar-H), 7.35-7.37 (d, J=8.32Hz, 2H, Ar-H), 7.92-7.94 (d, J=7.11Hz, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated C₂₁H₁₇N₂OBr (M⁺) 392.0524, found 392.0528.

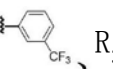

[0131] 13、化合物13

[0132] 当式(II)中的R₁为H、R₂为、R₃为苯基时,所得到的化合物为化合物13,其结构如下:

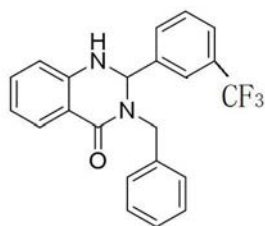


[0134] 化合物13的结构测定数据为:¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ3.56-3.60 (d, J=15.09Hz, 1H, CH₂), 4.51 (br, 1H, NH), 5.50-5.53 (d, J=15.09Hz, 1H, CH₂), 6.11 (s, 1H, CH), 6.38-6.40 (d, J=8.03Hz, 1H, Ar-H), 6.80-6.84 (t, J=7.53Hz, 1H, Ar-H), 7.17-7.26 (m, 6H, Ar-H), 7.39-7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.53-7.54 (d, J=5.78Hz, 1H, Ar-H), 7.66-7.68 (m, 1H, Ar-H), 8.00-8.02 (d, J=7.76Hz, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated C₂₂H₁₇N₂OF₃ (M⁺) 382.1293, found 382.1287.

[0135] 14、化合物14

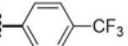

[0136] 当式(II)中的R₁为H、R₂为、R₃为苯基时,所得到的化合物为化合物14,其结构如下:

[0137]

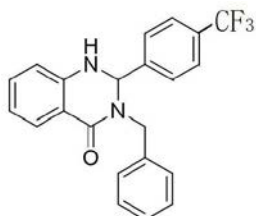


[0138] 化合物14的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 3.70-3.74 (d, $J=15.35\text{Hz}$, 1H, CH_2), 4.76 (br, 1H, NH), 5.46-5.50 (d, $J=15.35\text{Hz}$, 1H, CH_2), 5.66 (s, 1H, CH), 6.52-6.54 (d, $J=8.04\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.82-6.86 (t, $J=7.54\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.14-7.16 (m, 2H, Ar-H), 7.22-7.25 (m, 4H, Ar-H), 7.37-7.41 (t, $J=7.71\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.45 (s, 1H, Ar-H), 7.48-7.49 (d, $J=7.64\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.55-7.57 (d, $J=7.62\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.96-7.98 (d, $J=7.77\text{Hz}$, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OF}_3$ (M^+) 382.1293, found 382.1288.

[0139] 15、化合物15



[0140] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物15,其结构如下:

[0141]

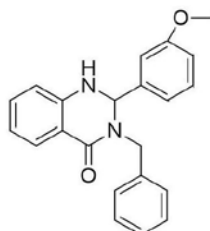


[0142] 化合物15的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 3.68-3.71 (d, $J=15.32\text{Hz}$, 1H, CH_2), 4.46 (br, 1H, NH), 5.60-5.64 (d, $J=15.32\text{Hz}$, 1H, CH_2), 5.66 (s, 1H, CH), 6.51-6.53 (d, $J=8.02\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.88-6.92 (t, $J=7.49\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.22-7.23 (m, 2H, Ar-H), 7.27-7.33 (m, 4H, Ar-H), 7.39-7.41 (d, $J=8.05\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.56-7.58 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 8.03-8.04 (d, $J=3.88\text{Hz}$, 1H, Ar-H) ppm.

[0143] 16、化合物16

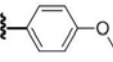
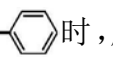
[0144] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物16,其结构如下:

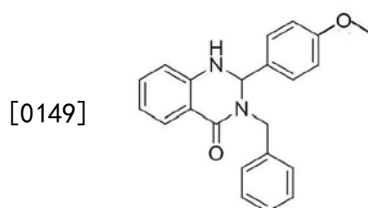
[0145]



[0146] 化合物16的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 3.69 (s, 3H, CH_3), 3.72-3.76 (d, $J=15.31\text{Hz}$, 1H, CH_2), 5.51-5.55 (d, $J=15.30\text{Hz}$, 1H, CH_2), 5.60 (s, 1H, CH), 6.50-6.52 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.80-6.81 (d, $J=1.75\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.85-6.88 (m, 3H, Ar-H), 7.21-7.24 (m, 3H, Ar-H), 7.27-7.36 (m, 4H, Ar-H), 8.01-8.03 (dd, $J_1=7.76\text{Hz}$, $J_2=1.08\text{Hz}$, 1H, Ar-H) ppm.

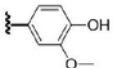
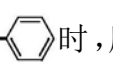
[0147] 17、化合物17

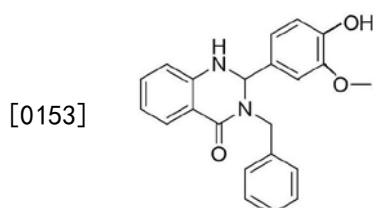
[0148] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物17,其结构如下:



[0150] 化合物17的结构测定数据为: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 3.65-3.69 (d, $J=15.28\text{Hz}$, 1H, CH_2), 3.77 (s, 3H, CH_3), 4.44 (br, 1H, NH), 5.50-5.54 (d, $J=15.28\text{Hz}$, 1H, CH_2), 5.57 (s, 1H, CH), 6.48-6.50 (d, $J=7.94\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.79-6.86 (m, 3H, Ar-H), 7.18-7.27 (m, 8H, Ar-H), 7.99-8.01 (d, $J=7.49\text{Hz}$, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+) 344.1525, found 344.1526.

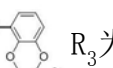
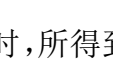
[0151] 18、化合物18

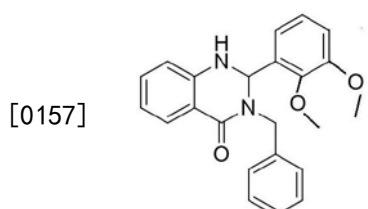
[0152] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物18,其结构如下:



[0154] 化合物18的结构测定数据为: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.63 (s, 3H, CH_3), 3.87-3.91 (d, $J=15.40\text{Hz}$, 1H, CH_2), 5.15-5.19 (d, $J=15.41\text{Hz}$, 1H, CH_2), 5.64 (s, 1H, CH), 6.66-6.70 (m, 4H, Ar-H), 6.88 (s, 1H, Ar-H), 7.22-7.26 (m, 4H, Ar-H), 7.30-7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.70-7.71 (d, $J=7.66\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 9.09 (s, 1H, OH) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+) 360.1474, found 360.1475.

[0155] 19、化合物19



[0156] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物19,其结构如下:

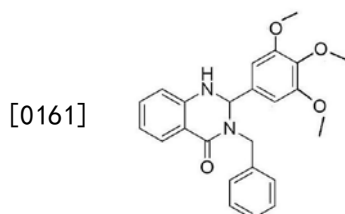


[0158] 化合物19的结构测定数据为: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 3.58-3.62 (d, $J=15.20\text{Hz}$, 1H, CH_2), 3.72 (s, 3H, CH_3), 3.77 (s, 3H, CH_3), 5.69-5.73 (d, $J=15.20\text{Hz}$, 1H, CH_2), 5.77 (s, 1H, CH), 6.34-6.36 (d, $J=8.02\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.68-6.72 (m, 2H, Ar-H), 6.78-6.80 (d, $J=$

7.45Hz, 1H, Ar-H), 6.86-6.90 (t, J=7.95Hz, 1H, Ar-H), 7.07-7.11 (m, 1H, Ar-H), 7.19-7.26 (m, 5H, Ar-H), 7.89-7.90 (d, J=3.86Hz, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $C_{23}H_{22}N_2O_3$ (M^+) 374.1630, found 374.1636.



[0159] 20、化合物20

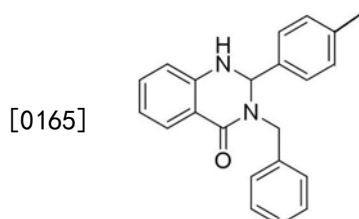
[0160] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物20,其结构如下:



[0162] 化合物20的结构测定数据为: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 3.70 (s, 6H, CH_3), 3.83 (s, 3H, CH_3), 3.92-3.96 (d, J=15.29Hz, 1H, CH_2), 4.42 (br, 1H, NH), 5.29-5.32 (d, J=15.32Hz, 1H, CH_2), 5.61 (s, 1H, CH), 6.48 (s, 2H, Ar-H), 6.56-6.58 (d, J=7.99Hz, 1H, Ar-H), 6.88-6.91 (t, J=7.51Hz, 1H, Ar-H), 7.14-7.17 (m, 2H, Ar-H), 7.22-7.36 (m, 4H, Ar-H), 8.03-8.05 (d, J=7.76Hz, 1H, Ar-H) ppm.



[0163] 21、化合物21

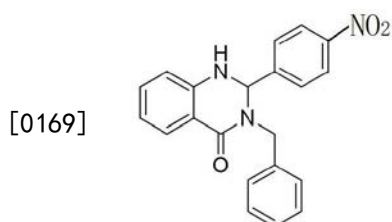
[0164] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物21,其结构如下:



[0166] 化合物21的结构测定数据为: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 2.24 (s, 3H, CH_3), 3.55-3.58 (d, J=15.30Hz, 1H, CH_2), 5.49-5.53 (m, 2H), 6.40-6.42 (d, J=8.00Hz, 1H, Ar-H), 6.74-6.78 (t, J=7.48Hz, 1H, Ar-H), 7.02-7.03 (d, J=7.93Hz, 2H, Ar-H), 7.07-7.09 (d, J=8.03Hz, 2H, Ar-H), 7.13-7.21 (m, 6H, Ar-H), 7.92-7.94 (d, J=6.81Hz, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $C_{22}H_{20}N_2O$ (M^+) 328.1576, found 328.1577.

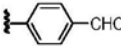

[0167] 22、化合物22

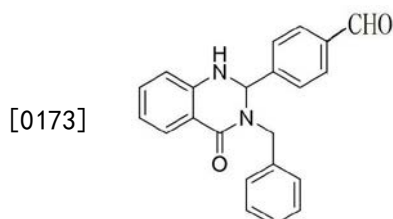
[0168] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物22,其结构如下:



[0170] 化合物22的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 3.97-4.00 (d, J=15.32Hz, 1H, CH_2) , 5.29-5.33 (d, J=15.32Hz, 1H, CH_2) , 5.96 (s, 1H, CH) , 6.65-6.67 (d, J=8.06Hz, 1H, Ar-H) , 6.69-6.73 (t, J=7.44Hz, 1H, Ar-H) , 7.21-7.28 (m, 5H, Ar-H) , 7.56-7.58 (m, 3H, Ar-H) , 7.70-7.72 (d, J=7.12Hz, 1H, Ar-H) , 8.18-8.20 (d, J=8.68Hz, 2H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (M^+) 359.1270, found 359.1266.



[0171] 23、化合物23

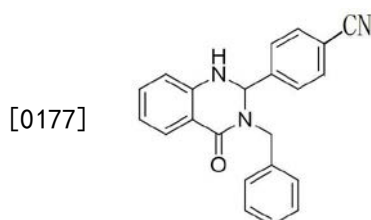
[0172] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物23,其结构如下:



[0174] 化合物23的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 3.67-3.71 (d, J=15.33Hz, 1H, CH_2) , 4.51 (br, 1H, NH) , 5.63-5.67 (m, 2H) , 6.51-6.53 (d, J=8.00Hz, 1H, Ar-H) , 6.88-6.91 (t, J=7.41Hz, 1H, Ar-H) , 7.23-7.33 (m, 6H, Ar-H) , 7.43-7.45 (d, J=8.09Hz, 2H, Ar-H) , 7.81-7.83 (d, J=8.14Hz, 2H, Ar-H) , 8.03-8.05 (m, 1H, Ar-H) , 9.98 (s, 1H, CHO) ppm.


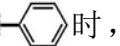
[0175] 24、化合物24

[0176] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物24,其结构如下:

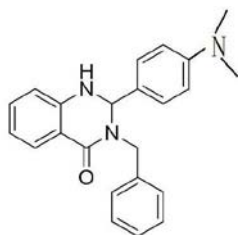


[0178] 化合物24的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 3.69-3.73 (d, J=15.32Hz, 1H, CH_2) , 4.61 (br, 1H, NH) , 5.56-5.60 (d, J=15.32Hz, 1H, CH_2) , 5.64 (s, 1H, CH) , 6.52-6.54 (d, J=8.02Hz, 1H, Ar-H) , 6.87-6.91 (t, J=7.55Hz, 1H, Ar-H) , 7.20-7.22 (m, 2H, Ar-H) , 7.25-7.30 (m, 4H, Ar-H) , 7.36-7.38 (d, J=8.12Hz, 2H, Ar-H) , 7.56-7.58 (d, J=8.10Hz, 2H, Ar-H) , 8.00-8.02 (d, J=7.68Hz, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (M^+) 339.1372, found 339.1378.

[0179] 25、化合物25

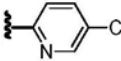

[0180] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物25,其结构如下:

[0181]

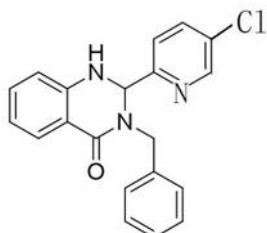


[0182] 化合物25的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 2.93 (s, 6H, CH_3) , 3.67-3.70 (d, $J=15.28\text{Hz}$, 1H, CH_2) , 4.43 (br, 1H, NH) , 5.51-5.54 (m, 2H) , 6.47-6.49 (dd, $J_1=8.04\text{Hz}$, $J_2=0.43\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 6.60-6.62 (d, $J=8.63\text{Hz}$, 2H, Ar-H) , 6.81-6.85 (m, 1H, Ar-H) , 7.13-7.14 (m, 2H, Ar-H) , 7.21-7.30 (m, 6H, Ar-H) , 8.00-8.02 (dd, $J_1=7.81\text{Hz}$, $J_2=1.29\text{Hz}$, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ (M^+) 357.1841, found 357.1846.

[0183] 26、化合物26

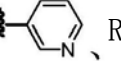

[0184] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时, 所得到的化合物为化合物26, 其结构如下:

[0185]

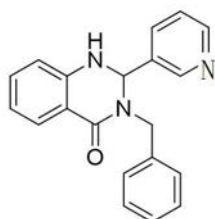


[0186] 化合物26的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 3.91-3.95 (d, $J=15.16\text{Hz}$, 1H, CH_2) , 5.11 (br, 1H, NH) , 5.59 (s, 1H, CH) , 5.66-5.70 (d, $J=15.16\text{Hz}$, 1H, CH_2) , 6.52-6.54 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 6.81-6.85 (t, $J=7.53\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 7.18-7.20 (d, $J=8.56\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 7.21-7.24 (m, 1H, Ar-H) , 7.25-7.33 (m, 5H, Ar-H) , 7.52-7.55 (dd, $J_1=8.34\text{Hz}$, $J_2=2.26\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 7.95-7.97 (d, $J=7.76\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 8.49-8.50 (d, $J=1.97\text{Hz}$, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OCl}$ (M^+) 349.0982, found 349.0977.

[0187] 27、化合物27

[0188] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时, 所得到的化合物为化合物27, 其结构如下:



[0189]

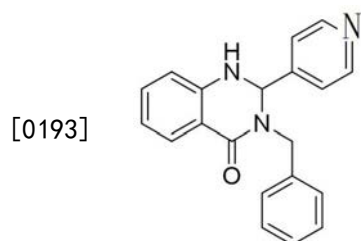


[0190] 化合物27的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 3.66-3.70 (d, $J=15.32\text{Hz}$, 1H, CH_2) , 4.49 (br, 1H, NH) , 5.47-5.51 (d, $J=15.32\text{Hz}$, 1H, CH_2) , 5.59-5.60 (d, $J=1.16\text{Hz}$, 1H, CH) , 6.47-6.49 (d, $J=8.01\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 6.81-6.85 (t, $J=7.51\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 7.13-7.16 (m, 3H, Ar-H) , 7.19-7.26 (m, 4H, Ar-H) , 7.56-7.58 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 7.95-7.97

(d, $J=7.74\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.41-8.42 (d, $J=1.71\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.49-8.50 (d, $J=3.65\text{Hz}$, 1H, Ar-H) ppm.



[0191] 28、化合物28

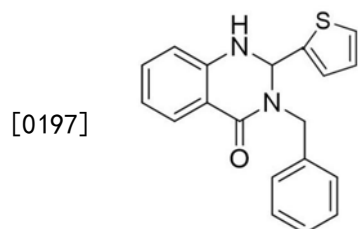
[0192] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物28,其结构如下:



[0194] 化合物28的结构测定数据为: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.65-3.69 (d, $J=15.31\text{Hz}$, 1H, CH_2), 4.43 (br, 1H, NH), 5.59-5.63 (m, 2H), 6.49-6.51 (d, $J=7.99\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.85-6.88 (t, $J=7.39\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.21-7.23 (m, 2H, Ar-H), 7.27-7.36 (m, 8H, Ar-H), 8.02-8.04 (dd, $J_1=7.78\text{Hz}$, $J_2=1.12\text{Hz}$, 1H, Ar-H) ppm.



[0195] 29、化合物29

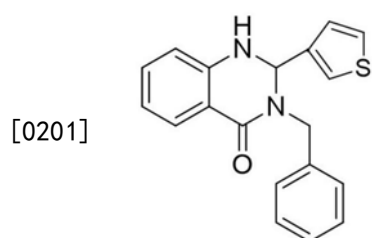
[0196] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物29,其结构如下:



[0198] 化合物29的结构测定数据为: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.78-3.82 (d, $J=15.37\text{Hz}$, 1H, CH_2), 4.60 (br, 1H, NH), 5.63-5.66 (d, $J=15.39\text{Hz}$, 1H, CH_2), 5.83 (s, 1H, CH), 6.58-6.60 (d, $J=8.01\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.88-6.92 (m, 3H, Ar-H), 7.17-7.18 (d, $J=4.88\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.26-7.33 (m, 6H, Ar-H), 8.01-8.03 (d, $J=7.68\text{Hz}$, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$ (M^+) 320.0983, found 320.0988.

[0199] 30、化合物30



[0200] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物30,其结构如下:

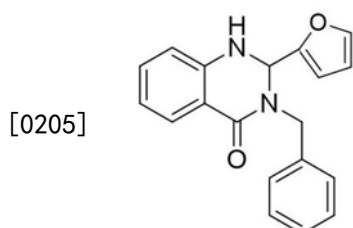


[0202] 化合物30的结构测定数据为: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.69-3.73 (d, $J=15.33\text{Hz}$,

1H, CH₂), 4.39 (br, 1H, NH), 5.48-5.52 (d, J=15.33Hz, 1H, CH₂), 5.61 (s, 1H, CH), 6.47-6.49 (d, J=8.01Hz, 1H, Ar-H), 6.79-6.83 (t, J=7.54Hz, 1H, Ar-H), 6.89-6.90 (d, J=4.95Hz, 1H, Ar-H), 7.06 (s, 1H, Ar-H), 7.16-7.26 (m, 7H, Ar-H), 7.93-7.95 (d, J=7.74Hz, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated C₁₉H₁₆N₂OS (M⁺) 320.0983, found 320.0975.



[0203] 31、化合物31

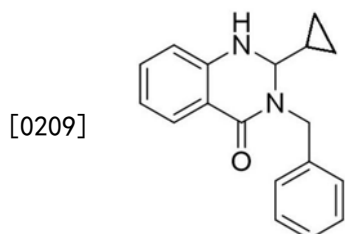
[0204] 当式(II)中的R₁为H、R₂为、R₃为苯基时,所得到的化合物为化合物31,其结构如下:



[0206] 化合物31的结构测定数据为:¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ3.87-3.91 (d, J=15.32Hz, 1H, CH₂), 4.62 (br, 1H, NH), 5.60 (s, 1H, CH), 5.67-5.71 (d, J=15.32Hz, 1H, CH₂), 6.18-6.19 (d, J=2.88Hz, 1H, Ar-H), 6.24-6.25 (d, J=1.37Hz, 1H, Ar-H), 6.59-6.61 (d, J=8.02Hz, 1H, Ar-H), 6.86-6.90 (t, J=7.55Hz, 1H, Ar-H), 7.25-7.34 (m, 7H, Ar-H), 7.98-8.00 (d, J=7.78Hz, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated C₁₉H₁₆N₂O₂ (M⁺) 304.1212, found 304.1214.



[0207] 32、化合物32

[0208] 当式(II)中的R₁为H、R₂为、R₃为苯基时,所得到的化合物为化合物32,其结构如下:

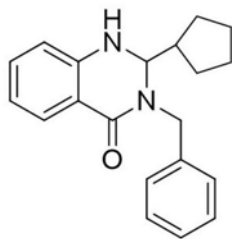


[0210] 化合物32的结构测定数据为:¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ0.01-0.07 (m, 1H, CH₂), 0.25-0.31 (m, 1H, CH₂), 0.35-0.42 (m, 1H, CH₂), 0.56-0.63 (m, 1H, CH₂), 1.30-1.39 (m, 1H, CH), 3.72-3.75 (d, J=9.08Hz, 1H, CH), 4.29-4.33 (d, J=15.64Hz, 1H, CH₂), 4.37 (br, 1H, NH), 5.43-5.47 (d, J=15.63Hz, 1H, CH₂), 6.56-6.58 (d, J=8.01Hz, 1H, Ar-H), 6.76-6.80 (t, J=7.50Hz, 1H, Ar-H), 7.15-7.24 (m, 6H, Ar-H), 7.89-7.91 (d, J=7.64Hz, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated C₁₈H₁₈N₂O (M⁺) 278.1419, found 278.1423.

[0211] 33、化合物33



[0212] 当式(II)中的R₁为H、R₂为、R₃为苯基时,所得到的化合物为化合物33,其结构如下:

[0213]

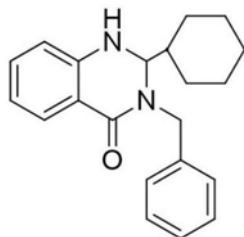


[0214] 化合物33的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 1.09-1.19 (m, 1H, CH_2) , 1.24-1.34 (m, 1H, CH_2) , 1.46-1.70 (m, 5H, CH_2) , 1.83-1.87 (m, 1H, CH_2) , 2.48-2.59 (m, 1H, CH) , 3.94-3.98 (d, $J=15.52\text{Hz}$, 1H, CH_2) , 4.29-4.31 (d, $J=8.54\text{Hz}$, 1H, CH) , 5.75-5.79 (d, $J=15.52\text{Hz}$, 1H, CH_2) , 6.59-6.61 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 6.82-6.86 (t, $J=7.51\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 7.25-7.34 (m, 6H, Ar-H) , 7.92-7.95 (d, $J=7.70\text{Hz}$, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) 306.1732, found 306.1725.

[0215] 34、化合物34



[0216] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物34,其结构如下:

[0217]

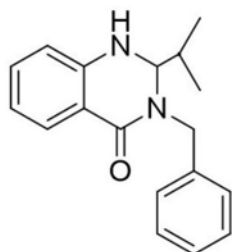


[0218] 化合物34的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.83-0.89 (m, 1H, CH_2) , 1.01-1.16 (m, 4H, CH_2) , 1.61-1.75 (m, 5H, CH_2) , 1.81-1.88 (m, 1H, CH) , 3.91-3.95 (d, $J=15.48\text{Hz}$, 1H, CH_2) , 4.25-4.27 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 1H, CH) , 4.68 (br, 1H, NH) , 5.66-5.70 (d, $J=15.47\text{Hz}$, 1H, CH_2) , 6.56-6.58 (d, $J=8.02\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 6.75-6.79 (t, $J=7.50\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 7.21-7.32 (m, 6H, Ar-H) , 7.88-7.90 (d, $J=7.66\text{Hz}$, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) 320.1889, found 320.1890.

[0219] 35、化合物35

[0220] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为苯基时,所得到的化合物为化合物35,其结构如下:



[0221]

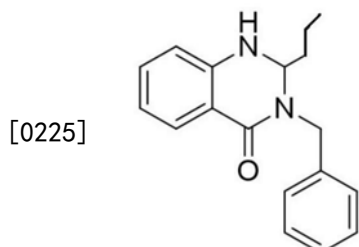


[0222] 化合物35的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.83-0.85 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 1H, CH_3) , 0.95-0.97 (d, $J=6.84\text{Hz}$, 1H, CH_3) , 2.17-2.26 (m, 1H, CH) , 3.93-3.97 (d, $J=15.47\text{Hz}$, 1H, CH_2) , 4.27-4.29 (d, $J=6.32\text{Hz}$, 1H, CH) , 4.56 (br, 1H, NH) , 5.69-5.73 (d, $J=$

15.47Hz, 1H, CH₂), 6.57-6.59 (d, J=8.02Hz, 1H, Ar-H), 6.76-6.80 (t, J=7.49Hz, 1H, Ar-H), 7.21-7.31 (m, 6H, Ar-H), 7.89-7.91 (d, J=7.71Hz, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated C₁₈H₂₀N₂O (M⁺) 280.1576, found 280.1569.



[0223] 36、化合物36

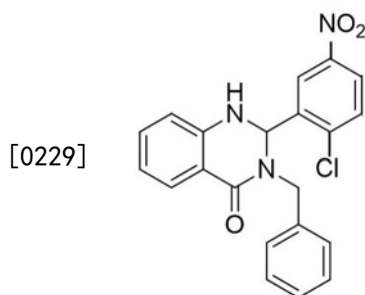
[0224] 当式(II)中的R₁为H、R₂为、R₃为苯基时,所得到的化合物为化合物36,其结构如下:



[0226] 化合物36的结构测定数据为:¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ0.77-0.81 (t, J=7.32Hz, 1H, CH₃), 1.11-1.21 (m, 1H, CH₂), 1.23-1.32 (m, 1H, CH₂), 1.46-1.55 (m, 1H, CH₂), 1.76-1.86 (m, 1H, CH₂), 3.89-3.94 (d, J=15.37Hz, 1H, CH₂), 4.34 (br, 1H, NH), 4.41-4.45 (dd, J₁=9.30Hz, J₂=3.42Hz, 1H, CH), 5.44-5.49 (d, J=15.37Hz, 1H, CH₂), 6.53-6.55 (d, J=8.01Hz, 1H, Ar-H), 6.76-6.80 (t, J=7.50Hz, 1H, Ar-H), 7.18-7.28 (m, 6H, Ar-H), 7.86-7.89 (d, J=7.71Hz, 1H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated C₁₈H₂₀N₂O (M⁺) 280.1576, found 280.1581.



[0227] 37、化合物37

[0228] 当式(II)中的R₁为H、R₂为、R₃为苯基时,所得到的化合物为化合物37,其结构如下:

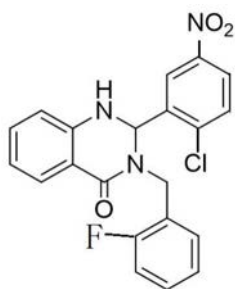


[0230] 化合物37的结构测定数据为:¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ3.96-4.00 (d, J=15.13Hz, 1H, CH₂), 4.90 (br, 1H, NH), 5.31-5.35 (d, J=15.13Hz, 1H, CH₂), 6.00 (s, 1H, CH), 6.42-6.45 (d, J=8.03Hz, 1H, Ar-H), 6.79-6.83 (t, J=7.53Hz, 1H, Ar-H), 7.15-7.20 (m, 6H, Ar-H), 7.45-7.48 (d, J=8.60Hz, 1H, Ar-H), 7.95-8.00 (m, 3H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated C₂₁H₁₆N₃O₃Cl (M⁺) 393.0880, found 393.0877.

[0231] 38、化合物38



[0232] 当式(II)中的R₁为H、R₂为、R₃为时,所得到的化合物为化合物38,其结构如下:

[0233]

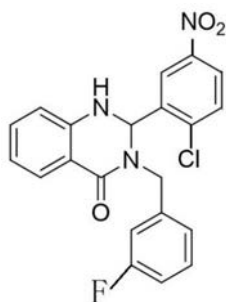


[0234] 化合物38的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 4.32-4.36 (d, $J=15.15\text{Hz}$, 1H, CH_2), 4.94 (br, 1H, NH), 5.09-5.13 (d, $J=15.16\text{Hz}$, 1H, CH_2), 6.12 (s, 1H, CH), 6.42-6.45 (d, $J=8.02\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.78-6.83 (t, $J=8.12\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.00-7.04 (t, $J=7.21\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.08-7.19 (m, 2H, Ar-H), 7.46-7.50 (m, 2H, Ar-H), 7.86-7.87 (d, $J=2.52\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.94-7.99 (m, 2H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{ClF}$ (M^+) 411.0786, found 411.0780.

[0235] 39、化合物39



[0236] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为 、 R_3 为  时,所得到的化合物为化合物39,其结构如下:

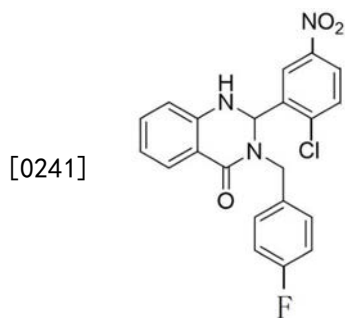
[0237]



[0238] 化合物39的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 3.96-4.01 (d, $J=15.44\text{Hz}$, 1H, CH_2), 5.17 (br, 1H, NH), 5.35-5.39 (d, $J=15.43\text{Hz}$, 1H, CH_2), 6.08-6.09 (d, $J=2.37\text{Hz}$, 1H, CH), 6.52-6.55 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.83-6.87 (t, $J=7.61\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.88-6.92 (t, $J=10.64\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.95-6.98 (d, $J=9.43\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.01-7.03 (d, $J=7.58\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.19-7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.52-7.55 (d, $J=8.86\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.97-8.00 (d, $J=7.71\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.03-8.06 (m, 2H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{ClF}$ (M^+) 411.0786, found 411.0788.



[0239] 40、化合物40

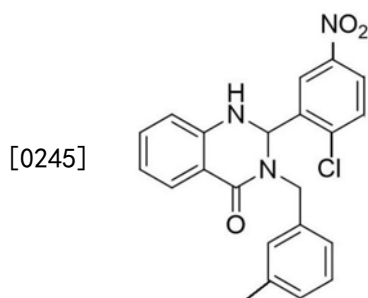
[0240] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为 、 R_3 为  时,所得到的化合物为化合物40,其结构如下:



[0242] 化合物40的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 3.96-4.00 (d, $J=15.15\text{Hz}$, 1H, CH_2) , 5.16 (br, 1H, NH) , 5.34-5.38 (d, $J=15.14\text{Hz}$, 1H, CH_2) , 6.07-6.08 (d, $J=2.31\text{Hz}$, 1H, CH) , 6.52-6.54 (d, $J=8.02\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 6.83-6.88 (t, $J=7.52\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 6.92-6.96 (t, $J=8.51\text{Hz}$, 2H, Ar-H) , 7.22-7.26 (m, 3H, Ar-H) , 7.53-7.55 (d, $J=8.56\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 7.99-8.07 (m, 3H, Ar-H) ppm.



[0243] 41、化合物41

[0244] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为 、 R_3 为  时,所得到的化合物为化合物41,其结构如下:

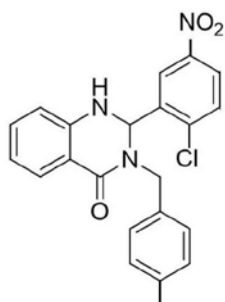


[0246] 化合物41的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 2.20 (s, 3H, CH_3) , 3.99-4.03 (d, $J=15.02\text{Hz}$, 1H, CH_2) , 4.88 (br, 1H, NH) , 5.20-5.24 (d, $J=15.00\text{Hz}$, 1H, CH_2) , 6.00-6.01 (d, $J=1.06\text{Hz}$, 1H, CH) , 6.42-6.44 (d, $J=8.02\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 6.79-6.83 (t, $J=7.52\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 6.93-6.96 (d, $J=7.35\text{Hz}$, 2H, Ar-H) , 7.01 (s, 1H, Ar-H) , 7.03-7.07 (t, $J=7.51\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 7.15-7.19 (t, $J=6.07\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 7.44-7.47 (d, $J=8.63\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 7.93-7.99 (m, 3H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ (M^+) 407.1037, found 407.1034.

[0247] 42、化合物42



[0248] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为 、 R_3 为  时,所得到的化合物为化合物42,其结构如下:

[0249]

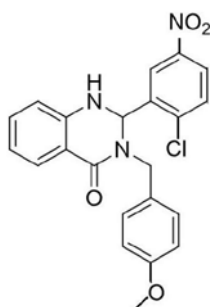


[0250] 化合物42的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 2.28 (s, 3H, CH_3) , 3.97-4.01 (d, $J=15.01\text{Hz}$, 1H, CH_2) , 5.08 (br, 1H, NH) , 5.33-5.37 (d, $J=15.00\text{Hz}$, 1H, CH_2) , 6.06-6.08 (d, $J=2.61\text{Hz}$, 1H, CH) , 6.50-6.52 (d, $J=8.02\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 6.83-6.87 (t, $J=7.50\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 7.04-7.06 (d, $J=7.78\text{Hz}$, 2H, Ar-H) , 7.12-7.14 (d, $J=7.84\text{Hz}$, 2H, Ar-H) , 7.21-7.25 (t, $J=7.87\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 7.51-7.53 (d, $J=8.61\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 8.00-8.05 (m, 3H, Ar-H) ppm.

[0251] 43、化合物43



[0252] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为 、 R_3 为  时, 所得到的化合物为化合物43, 其结构如下:

[0253]

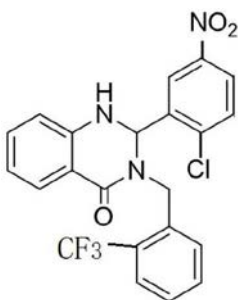


[0254] 化合物43的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 3.68 (s, 3H, CH_3) , 3.91-3.95 (d, $J=14.91\text{Hz}$, 1H, CH_2) , 4.88 (br, 1H, NH) , 5.23-5.27 (d, $J=14.92\text{Hz}$, 1H, CH_2) , 5.98-5.99 (d, $J=2.40\text{Hz}$, 1H, CH) , 6.41-6.43 (d, $J=8.02\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 6.70-6.72 (d, $J=8.50\text{Hz}$, 2H, Ar-H) , 6.79-6.83 (t, $J=7.54\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 7.09-7.12 (d, $J=8.44\text{Hz}$, 2H, Ar-H) , 7.14-7.19 (t, $J=7.93\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 7.45-7.48 (d, $J=8.66\text{Hz}$, 1H, Ar-H) , 7.92-7.98 (m, 3H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}$ (M^+) 423.0986, found 423.0989.

[0255] 44、化合物44



[0256] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为 、 R_3 为  时, 所得到的化合物为化合物44, 其结构如下:

[0257]

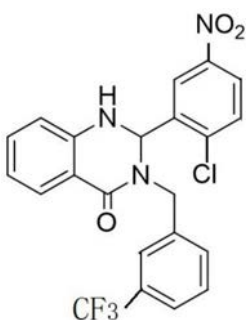


[0258] 化合物44的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 4.16-4.21 (d, $J=16.33\text{Hz}$, 1H, CH_2), 5.05 (br, 1H, NH), 5.57-5.62 (d, $J=16.35\text{Hz}$, 1H, CH_2), 6.04-6.05 (d, $J=2.08\text{Hz}$, 1H, CH), 6.53-6.56 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.88-6.92 (t, $J=7.54\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.25-7.29 (t, $J=6.98\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.34-7.38 (t, $J=7.57\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.52-7.61 (m, 3H, Ar-H), 7.71-7.74 (d, $J=7.74\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.04-8.10 (m, 3H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{ClF}_3$ (M^+) 461.0754, found 461.0753.

[0259] 45、化合物45



[0260] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为时,所得到的化合物为化合物45,其结构如下:

[0261]

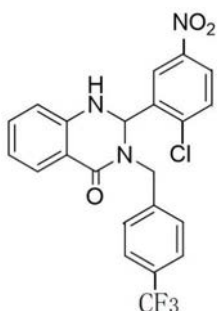


[0262] 化合物45的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 4.21-4.26 (d, $J=15.38\text{Hz}$, 1H, CH_2), 5.12 (br, 1H, NH), 5.26-5.30 (d, $J=15.38\text{Hz}$, 1H, CH_2), 6.11-6.12 (d, $J=1.87\text{Hz}$, 1H, CH), 6.54-6.56 (d, $J=8.04\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.85-6.89 (t, $J=7.55\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.24-7.28 (t, $J=7.64\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.39-7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.45-7.48 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.52-7.54 (d, $J=8.35\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.99-8.05 (m, 3H, Ar-H) ppm.

[0263] 46、化合物46

[0264] 当式(II)中的 R_1 为H、 R_2 为、 R_3 为时,所得到的化合物为化合物46,其结构如下:

[0265]



[0266] 化合物46的结构测定数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 4.03-4.07 (d, $J=15.56\text{Hz}$, 1H, CH_2), 5.08 (br, 1H, NH), 5.45-5.49 (d, $J=15.55\text{Hz}$, 1H, CH_2), 6.07-6.08 (d, $J=2.30\text{Hz}$, 1H, CH), 6.53-6.55 (d, $J=8.04\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.87-6.91 (t, $J=7.54\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.25-7.29 (t, $J=7.08\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.39-7.41 (d, $J=7.94\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.52-7.57 (m, 3H, Ar-H), 8.01-8.10 (m, 3H, Ar-H) ppm. HRMS (EI) m/z calculated $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{ClF}_3$ (M^+) 461.0754, found 461.0753.

[0267] 实施例3

[0268] 本实施例,主要采用实施例2设计及合成的46种化合物进行对大鼠胰岛细胞 (INS-1细胞系) 活力影响的测定实验。

[0269] 实验原理:活细胞线粒体中的琥珀酸脱氢酶能使外源性MTT还原为水不溶性的蓝紫色结晶甲贍 (Formazan) 并沉积在细胞中,而死细胞无此功能。二甲基亚砜 (DMSO) 能溶解细胞中的甲贍,用酶标仪在490nm波长处测定其光吸收值,在一定细胞数范围内,MTT结晶形成的量与细胞数成正比。根据测得的吸光度值 (OD值),来判断活细胞数量,OD值越大,细胞活性越强 (如果是测药物毒性,则表示药物毒性越小)。MTT测定用于确定细胞活力和增殖。

[0270] 实验步骤:通过在磷酸盐缓冲液 (PBS) 中溶解浓度为5mg/mL的MTT制备MTT储备液,用0.2 μm 过滤器灭菌,然后储存在4 $^\circ\text{C}$ 的加盖的防光容器中。对于该测定,将胰岛细胞接种到96孔板上。通过将其与0.25%胰蛋白酶在EDTA中37 $^\circ\text{C}$ 下孵育2分钟,然后从培养瓶中取出细胞,将其铺板到内孔中以防止边缘效应。培养24小时后,胰岛细胞可附着于底部。然后除去培养基,将化合物分别加入到具有三种不同浓度 (3.140 $\mu\text{mol/L}$, 0.314 $\mu\text{mol/L}$, 0.0314 $\mu\text{mol/L}$) 的正常培养基中。将具有10%FBS的RPMI 1640培养基用于对照组。格列本脲用于阳性对照组,浓度为1 $\mu\text{mol/L}$ 。将细胞再培养24小时后,每孔加入100 μL MTT,在5% CO_2 的潮湿环境和37 $^\circ\text{C}$ 空气中培养4h。接下来,每孔加入200 μL DMSO。在振荡台上混合10分钟后,用酶标仪 (Thermo Fisher) 在490nm处检测其吸光度。

[0271] RNA的提取与实时定量PCR。使用TRIzol试剂 (CWbio.Co.Ltd., Beijing, China) 按照生产商的方案从INS-1细胞中提取总RNA。将等量的RNA逆转录成cDNA。TRPC4/5的引物 (正向:5'-ACCATCGTGGAGTGGATGA-3'; 反向:5'-TGTCGCCAGATACAAGGAGT-3') 和 β -肌动蛋白 (正向引物:5'-CGGCCATCACGCCACAGGCTT-3'; 正向引物:5'-CGTCTTACCACCATGGAGA-3') 分别用于产生147bp和197bp的产物。使用UltraSYBR (含有ROX, CWbio) 进行实时定量PCR。使用ABI StepOne (ABI, Foster City, CA, USA) 处理样品。PCR扩增包括在95 $^\circ\text{C}$ 下初始变性3分钟,在94 $^\circ\text{C}$ 下变性40秒,在60 $^\circ\text{C}$ 下退火2分钟,在72 $^\circ\text{C}$ 下延伸30秒的40个循环。使用SPSS22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 对MTT测定和实时定量PCR进行统计学分析。数据表示为均值 \pm 标准差,两组之间的比较采用t检验分析法。

[0272] 细胞:大鼠胰岛细胞 (Ins-1) 从中国昆明细胞中心购买获得。细胞使用含10%胎牛血清、100U/ml G-青霉素和100 $\mu\text{g/ml}$ 链霉素的RPMI 1640培养基培养,培养环境为5% CO_2 , 37 $^\circ\text{C}$,细胞每隔3~4天传代一次;

[0273] 试剂:MTT和格列本脲购自Solarbio公司,DMSO和其他常用化学品购自广东西龙科学公司,均为分析纯;

[0274] 仪器: CO_2 培养箱 (Thermo Fisher),超净工作台 (Thermo Fisher),化学发光酶标仪 (Thermo Fisher),PCR扩增仪

[0275] 实验结果:46种化合物的活性测定数据如表1所示,其中,正值(即,EC50)表示化合物对大鼠胰岛细胞生长有明显促进作用、负值(即,IC50)则表示测试化合物对大鼠胰岛细胞生长给出抑制活性。

[0276] 表1化合物对大鼠胰岛细胞生长的影响EC50/IC50 (μM)

化合物	EC50/IC50 (μM)	化合物	EC50/IC50 (μM)
1	3.581	24	-4.407
2	11.25	25	2.42
3	-4.762	26	-1.811
4	-14.4	27	-12.9
5	-29.6	28	-1.292
6	-3.761	29	-8.419
7	-1.826	30	-9.187
8	-1.273	31	-6.72
9	-4.993	32	-11.17
10	-8.642	33	-8.78
11	10.95	34	-6.637
12	-1.71	35	-3.547
13	-3.767	36	0.975
14	-8.009	37	0.052
15	-2.251	38	0.004
16	813	39	-4.147
17	-3.174	40	-3.653
18	0.318	41	0.085
19	0.003	42	-9.162
20	-1.52	43	0.004
21	0.014	44	-8.211
22	565.3	45	-2.384
23	-6.164	46	-13.67

[0278] 注:表1中的负数为IC50,正数为EC50。

[0279] 从表1可以看出:本发明设计并合成出的如通式(I)所示的2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物,对胰岛细胞的生长具有显著的激活或者抑制活性,其中化合物19、38和43的EC50分别达到了3nM、4nM和4nM。

[0280] 另外,图1表示采用MTT法测定化合物1对大鼠胰岛细胞(INS-1细胞系)生存力的影响。从图1可以看出:化合物1的给药显著降低了INS-1细胞系中TRPC4/5的表达;化合物1的抑制作用与ML204相似;格列本脲对INS-1细胞中TRPC4/5的表达没有影响。

[0281] 因此,本发明提出的2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物可以应用于制备TRPC4/5的激动剂或者抑制剂中;或本发明提出的2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物可以作为TRPC4/5的激动剂或者抑制剂,而其中的抑制剂可作为糖尿病治疗的候选药物。

[0282] 另外,本发明提出的2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物用作药物时,可以直接使

用,也可以药物组合物的形式使用。当作为药物组合物使用时,该药物组合物含有0.1-99%,优选为0.5-90%的2,3-二氢-4(1H)-喹唑啉酮类化合物,其余为药物学上可接受的、对人和动物无毒和惰性的可药用辅料(如:载体或赋形剂)。在此,可药用辅料(载体或赋形剂)是一种或多种选自固体、半固体和液体稀释剂、超填料以及药物制品的辅料。将所述的有效提取物或有效部位以单位体重服用量的形式使用。本发明的药物可经口服和口腔喷雾两种形式给药。口服可用其固体或液体制剂,如粉剂、片剂、糖衣片剂、胶囊、酞剂、糖浆、滴丸剂等。口腔喷雾可用其固体或液体制剂。本发明药物可用于作为TRPC4/5的激动剂或者抑制剂,而其中的抑制剂可作为糖尿病治疗的候选药物。

[0283] 以上所述,仅是本发明的较佳实施例而已,并非对本发明作任何形式上的限制,依据本发明的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、等同变化与修饰,均仍属于本发明技术方案的范围。

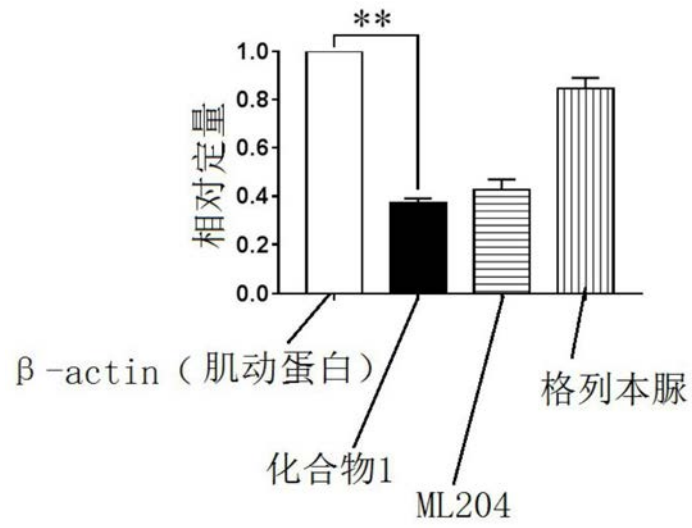


图1