

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D417/12

C07D233/88 C07D263/48

C07D277/44 C07D417/14

C07D401/12 A61K 31/4427

A61P 35/00 A61P 31/00

A61P 31/12 A61P 31/22

A61P 31/18 A61P 1/16

[11] 公开号 CN 1580056A



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03142277.2

[43] 公开日 2005 年 2 月 16 日

[22] 申请日 2003.8.15 [21] 申请号 03142277.2

[71] 申请人 中国科学院上海药物研究所

地址 201203 上海市浦东张江高科技园区祖
冲之路 555 号

[72] 发明人 南发俊 李 佳 叶其壮 罗群力

李静雅 崔永梅

[74] 专利代理机构 上海开祺专利代理有限公司

代理人 费开逵

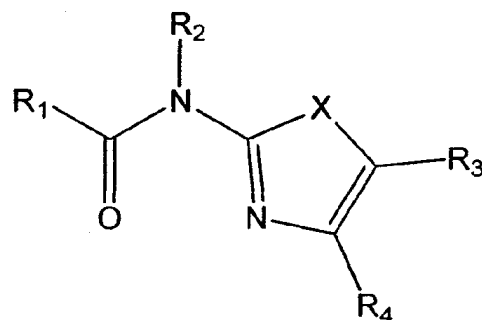
/(C07D417/12, 213 : 81,
277 : 44)

权利要求书 3 页 说明书 31 页

[54] 发明名称 一类杂环衍生物、制备方法及其用途

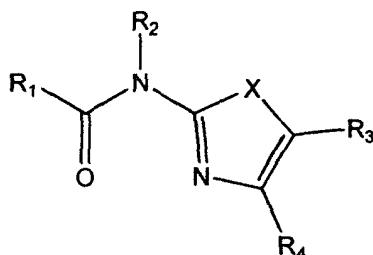
[57] 摘要

一类结构如图所示的杂环化合物 (R_1 为芳环、杂环等; R_2 为 H、烷基; R_3 、 R_4 为 H、烷基等) 被设计并合成作为一类新型的抗呼吸道病毒、肠道病毒、肝炎病毒、痘类病毒、疱疹病毒、爱滋病病毒等抗感染药物先导化合物。

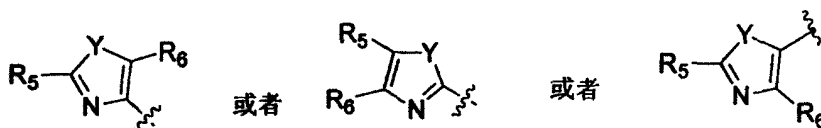


I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一类结构式如下的甲硫氨酰氨肽酶抑制剂



其中 R_1 为下列任意一种取代基： C_1-C_6 的烷基；含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1-C_6 的烷基； C_2-C_6 的烯基； C_2-C_6 的炔基； C_3-C_6 的环烷基；含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_3-C_6 的环烷基；芳基；苄基；2-、3-、或 4-位吡啶基；含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基；含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的 2-、3-、或 4-位吡啶基；或者具有如下结构的杂环基



R_5 、 R_6 各自独立地为下列任意一种取代基：H； C_1-C_6 的烷基；含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1-C_6 的烷基； C_2-C_6 的烯基； C_2-C_6 的炔基； C_3-C_6 的环烷基；含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_3-C_6 的环烷基；芳基；苄基；2-、3-、或 4-位吡啶基；含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基；含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的 2-、3-、或 4-位吡啶基；Y 为 O、S 或者 NH；

R_2 为下列任意一种取代基：H； C_1-C_6 的烷基；含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1-C_6 的烷基； C_2-C_6 的烯基； C_2-C_6 的炔基； C_3-C_6 的环烷基；含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_3-C_6 的环烷基；芳基；苄基；含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基；

R_3 为下列任意一种取代基：H；卤素原子； C_1-C_6 的烷基；含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1-C_6 的烷基； C_2-C_6 的烯基； C_2-C_6 的炔基； C_3-C_6 的环烷基；含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_3-C_6 的环烷基；芳基；苄基；含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、

甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基；

R_4 为下列任意一种取代基：H； C_1-C_6 的烷基；含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1-C_6 的烷基； C_2-C_6 的烯基； C_2-C_6 的炔基； C_3-C_6 的环烷基；含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_3-C_6 的环烷基；芳基；苄基；含有包括 C_1-C_4 的烷基、卤素原子、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基；

X 为 O、S 或者 NH。

2. 根据权利要求 1 所述的杂环衍生物，其特征在于：

当 R_1 为 2-、3-、或 4-位吡啶基，或者为含有包括 C_1-C_4 的烷基、卤素原子、硝基、羧基、醛基、烷氧基、酯基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的 2-、3-、或 4-位吡啶基时，

R_2 为 H； C_1-C_6 的烷基；含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1-C_6 的烷基； C_2-C_6 的烯基； C_2-C_6 的炔基； C_3-C_6 的环烷基；含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_3-C_6 的环烷基；芳基；苄基；含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基。

R_3 为 H、Br、 C_1-C_4 的烷基或者苄基；

R_4 为 H、 C_1-C_4 的烷基、苄基、芳基或者含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基取代芳基。

3. 根据权利要求 1 所述的杂环衍生物，其特征在于：

当 R_1 为芳基，或者为含有包括硝基、胺基、卤素原子、 C_1-C_4 的烷氧基、羟基、羧基、苄基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基时

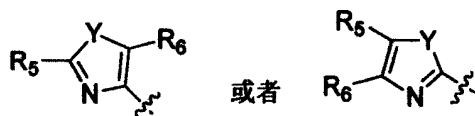
R_2 为 H、 C_1-C_4 的烷基、 C_2-C_6 的烯基、苄基；

R_3 为 H、卤素、 C_1-C_4 烷基；

R_4 为 H、 C_1-C_4 烷基、苄基、芳基或者含有包括 C_1-C_4 的烷基、卤素原子、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基。

4. 根据权利要求 1 所述的杂环衍生物，其特征在于：

当 R_1 为如下结构的杂环基时



Y 为 O、S 或者 NH

R_2 为 H、 C_1-C_4 的烷基、 C_2-C_6 的烯基、苄基

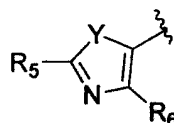
R_3 为 H

R_4 为 H

R_5 、 R_6 分别为下列任意一种取代基：H； C_1 - C_6 的烷基；含有包括卤素原子、 C_1 - C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1 - C_6 的烷基； C_2 - C_6 的烯基； C_2 - C_6 的炔基； C_3 - C_6 的环烷基；含有包括卤素原子、 C_1 - C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_3 - C_6 的环烷基；芳基；苄基；2-、3-、或 4-位吡啶基；含有包括 C_1 - C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基；含有包括 C_1 - C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的 2-、3-、或 4-位吡啶基。

5. 根据权利要求 1 所述的杂环衍生物，其特征在于：

当 R_1 为如下结构的杂环基时



Y 为 O 或者 NH

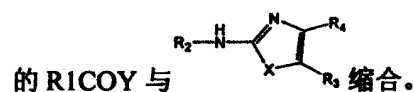
R_2 为 H、 C_1 - C_4 的烷基、 C_2 - C_6 的烯基、苄基

R_3 为 H

R_4 为 H

R_5 、 R_6 分别为下列任意一种取代基：H； C_1 - C_6 的烷基；含有包括卤素原子、 C_1 - C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1 - C_6 的烷基； C_2 - C_6 的烯基； C_2 - C_6 的炔基； C_3 - C_6 的环烷基；含有包括卤素原子、 C_1 - C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_3 - C_6 的环烷基；芳基；苄基；2-、3-、或 4-位吡啶基；含有包括 C_1 - C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基；含有包括 C_1 - C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的 2-、3-、或 4-位吡啶基。

6. 如权利要求 1 所述的杂环衍生物的制备方法，其特征在于由 Y 为羟基、卤素或其他活性基团的 R1COY 与



7. 根据权利要求 1 所述的杂环衍生物的制备方法其特征在于缩合剂为 DCC、EDC、DIC、HBTU。

8. 根据权利要求 1 所述的杂环衍生物的制备方法其特征在于缩合反应溶剂为二氯甲烷、二甲基呋喃、二氯乙烷、甲苯、苯、水、二氧六环或上述溶剂的混合溶剂。

9. 根据权利要求 1 所述的杂环衍生物的制备方法其特征在于反应温度为 -20°C 至室温或加热温度从 50°C 至 130°C 。

10. 根据权利要求 1 所述的杂环衍生物的制备方法其特征在于缩合反应时加入活化剂 HOBT、五氟苯酚或分子筛。

11. 根据权利要求 1 所述的杂环衍生物的制备方法其特征在于缩合反应时用三乙胺、二乙丙基乙基胺、吡啶、DMAP 碱作催化剂。

12. 如权利要求 1 所述的杂环衍生物作为抗肿瘤或抗感染药物。

一类杂环衍生物、制备方法及其用途

技术领域

本发明涉及一类杂环衍生物、制备方法及其它们的抗呼吸道病毒、肠道病毒、肝炎病毒、痘类病毒、疱疹病毒、爱滋病病毒等作用使其成为防、治该类病毒的药物中应用。

背景技术

病毒是一群体积微小，结构简单，以核酸为中心。以蛋白质为外壳、没有细胞结构的颗粒，并在细胞内寄生的微生物，具有遗传性和变异性。病毒的种类繁多，常以对人类引起疾病的流行病学和临床特点分为呼吸道病毒、肠道病毒、肝炎病毒、痘类病毒、疱疹病毒等；近年来根据病毒核酸基因组又分为含有 dna 或含有 rna 的病毒。在人类性传播疾病中，主要有人乳头瘤病毒 (hpv) 16、18 型和单纯疱疹病毒 (hsv) 感染所致的疣、尖锐湿疣和生殖器疱疹；人类免疫缺陷病毒 (hiv) 感染所致的艾滋病 (aids)。在皮肤感染上，有疱疹病毒 (hsv-1、hsv-2)、水痘带状疱疹病毒 (vzv) 所致的带状疱疹和唇疱疹。

病毒以复制形式繁殖，这一作用是在宿主细胞内进行的，从病毒感染宿主细胞到子代病毒从细胞中释放为一繁殖周期。包括病毒体吸附于宿主细胞膜上的受体，继之穿入细胞，在胞内脱去蛋白质外壳，释放出感染性核酸，并进行生物合成（包括核酸的复制、转录与蛋白质合成），最后合成的核酸与蛋白质装配成子代病毒颗粒，并被细胞释放，再感染新的细胞。

病毒传播极为广泛，发病率高。自 1941 年青霉素问世后，抗生素的迅速发展使许多细菌性疾病得到了有效的控制，而防、治病毒性疾病则比治疗细菌性疾病要困难得多，已成为目前传染性疾病的突出问题，由于病毒的结构和增殖方式不同于细菌，它们缺乏自身的繁殖的酶系统，必须寄生在宿主细胞内，借助于宿主细胞的酶系统合成其自身的核酸和蛋白质才能生长繁殖，这就使药物在对病毒产生作用的同时也可杀伤宿主的正常细胞，故使抗病毒药的应用受到了一定的限制；另外病毒感染的临床症状经常在病毒生长的高峰之后才出现，也导致药物难以发挥作用。近年来虽筛选出了一些有效的抗病毒药，但它们的抗病毒谱较狭窄，只限于对一种或几种病毒，远不能满足临床的需要。因此寻找新的有效的抗病毒药，特别是对病毒有选择性而对宿主细胞无害的药物仍是当前迫切而重要的任务。

目前抗病毒药的作用机理主要有：☐与病毒竞争细胞表面的受体，阻止病毒的吸附，如肝素或带阴电荷的多糖。☐阻碍病毒穿入或脱壳，如金刚烷胺能抑制流感病毒的脱壳而预防流感。☐阻碍病毒生物合成，如疱疹净抑制胸腺嘧啶核苷合成酶，影响 dna 的合成；

阿糖腺苷、阿糖胞苷干扰 dna 聚合酶，阻碍 dna 的合成；吗啉双胍对病毒增殖周期各个阶段几乎均有抑制作用（主要是阻抑 rna 聚合酶的活性及蛋白质的合成）。此外，某些药物可被由病毒基因编码的酶（如胸苷激酶）磷酸化，该磷酸化合物为病毒 dna 聚合酶的底物，二者结合后就可发挥抑制酶的作用，因而可阻止病毒 dna 的合成，如阿昔洛韦。□增强宿主抗病能力的物质，如干扰素能激活宿主细胞的某些酶，降解病毒的 rna，抑制蛋白的合成，翻译和装配。□中草药和中成药具有清热解毒功效，也具有抗病毒作用，它们作用温和，疗效可靠，临床上也常用于对抗病毒感染。

流感是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病。临床特点为急起高热，全身酸痛、乏力，或伴轻度呼吸道症状。该病潜伏期短，传染性强，传播迅速。现在全世界每年仍有大约 10% 的人患流感。流感四季均可发病，但以冬春季为多，它可使任何年龄段的人，其中年龄在 50 岁以上者、慢性疾病患者、儿童、青少年、孕妇及包括医护人员、高危人群的家庭成员和其他接触高危人群者是易得流感的高危人群，尤以老年人的发病率和死亡率最高。流感病毒分甲、乙、丙三型，甲型流感威胁最大。由于流感病毒致病力强，易发生变异，若人群对变异株缺乏免疫力，易引起暴发流行。流感对人类的危害很大，一场流感的流行可导致人群平均寿命的降低。迄今为止，世界上已发生过五次大的流行和若干次小流行，造成数十亿人发病，数千万人死亡，严重影响了人们的生活和社会经济的发展，最严重的一次爆发于 1918 年，共造成 2000 多万人死亡，超过第一次世界大战的总死亡人数，是造成死亡最多的一次传染病大爆发。而目前在美国，每年因流感导致的死亡人数超过车祸和艾滋病造成的死亡人数，每年因流感损失数百万个工作日，导致 2 万~4 万人死亡，30 万人住院。在我国及其他亚洲地区，流感也已成为致死率最高的病毒性传染病之一。因此，流感的预防和治疗一直是全世界关注的问题。

流感只有通过抗病毒药物才能得到有效的治疗。因此目前抗流感西药主要以抗病毒药物为主，抗病毒药物直接针对病毒的复制。抗流感病毒药物有金刚烷胺类药物、流感病毒神经氨酸酶抑制剂、流感病毒受体阻断剂和抗流感病毒反义寡核苷酸等。目前进入临床应用的主要为金刚烷胺类药物和神经氨酸酶抑制剂。金刚烷胺类药物主要有两种：金刚烷胺和金刚乙胺。此类药物作用靶点为流感病毒 M2 蛋白，通过干扰 M2 离子通道活性，抑制病毒的脱壳。金刚烷胺类药物被认为是治疗 A 型流感的首选药物，有效率达 70%~90%，同流感疫苗的预防效果相当。金刚烷胺类药物对 B 型流感病毒缺乏活性，易产生耐药性，并且耐受性差。金刚烷胺的不良反应有震颤、兴奋、失眠、眩晕、性情改变、肌肉运动障碍、精神变态和疲乏等，一般在用药后几小时出现。金刚乙胺的毒副作用相对较小。金刚烷胺类由于其副作用较明显，所以并不被广泛使用，且服用时提倡降低其用量。神经氨酸酶(NA)抑制剂通过干扰病毒 NA 保守的唾液酸结合位点，抑制病毒的复制，对 A、B 型均有效。目前进入临床应用的 NA 抑制剂有扎那米韦（Zanamivir，干粉剂吸入给药）和奥司他韦（Oseltamivir，口服给药），达菲（Tamiflu，口服途径给药），通过口服奥司他韦、

达菲或吸入扎那米韦途径均有高度特异性，毒性相当低，病毒对药物的耐受性也不常见。

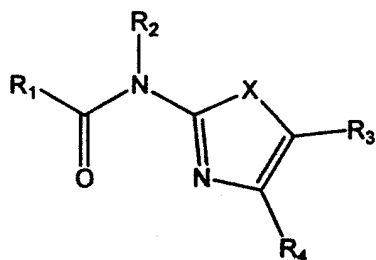
流感问题很久以来就一直困扰着全世界的人类，而流感病毒由于其易变的特性，至今流感仍然是全世界致死率最高的病毒性传染病之一。人们已经研制出了一些抗流感的药物，如抗流感病毒药物，流感疫苗也在不断的改进之中，然而特别有效的治疗流感的药物至今还未出现，人们预防流感一直处于被动状态下，在抗流感病毒药物开发、抗流感中成药研究、流感疫苗这些方面，要有许许多多需要探索。

发明内容

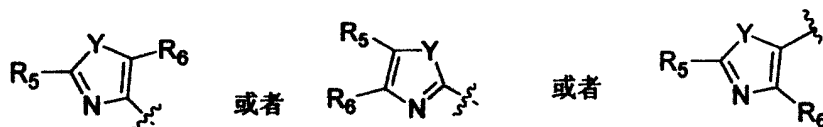
发明目的：本发明设计与合成了一类杂环衍生物，这类化合物具有明显的抗呼吸道病毒、肠道病毒、肝炎病毒、痘类病毒、疱疹病毒、爱滋病病毒等作用使其成为防、治该类病毒的药物中应用。

本发明的另一个目的是提供该类化合物的合成方法。

本发明所述一类杂环衍生物具有如下结构：



其中 R₁ 为下列任意一种取代基：C₁-C₆ 的烷基；含有包括卤素原子、C₁-C₆ 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C₁-C₆ 的烷基；C₂-C₆ 的烯基；C₂-C₆ 的炔基；C₃-C₆ 的环烷基；含有包括卤素原子、C₁-C₆ 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C₃-C₆ 的环烷基；芳基；苄基；2-、3-、或 4-位吡啶基；含有包括 C₁-C₄ 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基；含有包括 C₁-C₄ 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的 2-、3-、或 4-位吡啶基；或者具有如下结构的杂环基



R₅、R₆ 各自独立地为下列任意一种取代基：H；C₁-C₆ 的烷基；含有包括卤素原子、C₁-C₆ 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C₁-C₆ 的烷基；C₂-C₆ 的烯基；C₂-C₆ 的炔基；C₃-C₆ 的环烷基；含有包括卤素原子、C₁-C₆ 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C₃-C₆ 的环烷基；芳基；苄基；2-、3-、或 4-位吡啶基；含有包括 C₁-C₄ 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基；含有包括 C₁-C₄ 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的 2-、3-、或 4-位吡啶基；Y 为 O、S 或者 NH；

R_2 为下列任意一种取代基: H; C_1-C_6 的烷基; 含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1-C_6 的烷基; C_2-C_6 的烯基; C_2-C_6 的炔基; C_3-C_6 的环烷基; 含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_3-C_6 的环烷基; 芳基; 苄基; 含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基;

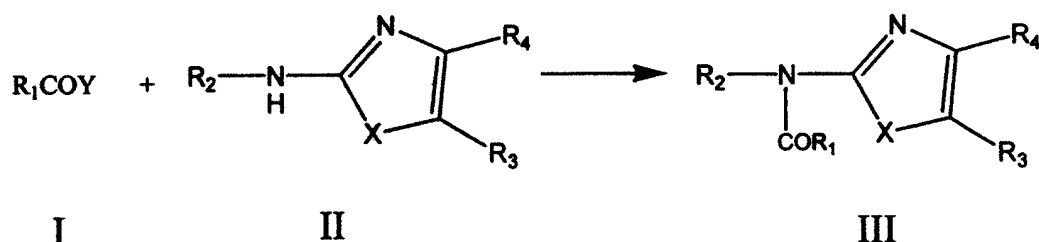
R_3 为下列任意一种取代基: H; 卤素原子; C_1-C_6 的烷基; 含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1-C_6 的烷基; C_2-C_6 的烯基; C_2-C_6 的炔基; C_3-C_6 的环烷基; 含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_3-C_6 的环烷基; 芳基; 苄基; 含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基;

R_4 为下列任意一种取代基: H; C_1-C_6 的烷基; 含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1-C_6 的烷基; C_2-C_6 的烯基; C_2-C_6 的炔基; C_3-C_6 的环烷基; 含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_3-C_6 的环烷基; 芳基; 苄基; 含有包括 C_1-C_4 的烷基、卤素原子、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基;

X 为 O、S 或者 NH。

本发明通过下列步骤实施:

根据化学反应式



化合物 I 与 II 缩合得化合物 III, 其中 Y 为 OH、Cl 或其它活性基团, 化合物 I 与 II 在如下溶剂中进行缩合反应, CH_2Cl_2 、DMF、 CH_2ClCH_2Cl 、甲苯、苯、水、二氧六环或在需要时使用混合溶剂, 例如: CH_2Cl_2 /DMF (1:1 V/V), 所使用的缩合剂根据化合物性质可为 DCC、ECD、DIC、HBTU 等, 根据反应需要时加入少量活化剂, 例如 HOBT、五氟苯酚、分子筛等, 有时反应还需加入碱作催化剂, 如三乙胺、二乙丙基乙基胺、吡啶、DMAP、通常反应温度从 $-20^{\circ}C$ —室温, 但在某些情况下, 则需加热, 一般从 $50^{\circ}C$ — $130^{\circ}C$, 反应时间同样视反应物的活化基团而定, 例如 Y 为 Cl 时可在几分钟内完成反应, 一些反应则需时间长一些, 通常用 TLC 来测定反应完成程度, 反应完毕后一般用醋酸乙酯或二氯甲烷、氯仿等溶剂提取, 依次用 5% HCl、水、饱和食盐水洗, 经干燥后, 低温减压除去溶剂, 浓缩物经柱层析得最终产物 III, 产率视反应物 I 和 II 的性质而变化, 从 20%—95%, 得到的产物用 NMR 等方法来证明

化合物 II 可根据 J. Org. Chem. 63, 196-200 (1998) 的方法合成。

化合物 III 可根据 J. Med. Chem. (2003) Luo et al, web released on May, 22, 2003 的方法合成。

样品抗流感甲、乙型病毒筛选

测试原理：以 MDCK（狗肾）细胞为病毒宿主，测定样品抑制病毒引起细胞病变程度（CPE）。

测试材料和方法：

病毒株：流感甲型病毒（济防 190-15），流感乙型病毒（济防 197-13），在鸡胚尿囊腔内培养传代（2002.10），-80℃ 保存。

样品处理：样品溶于 DMSO，再用培养液配成适宜初始浓度，用培养液作 3 倍稀释，各 8 个稀释度。

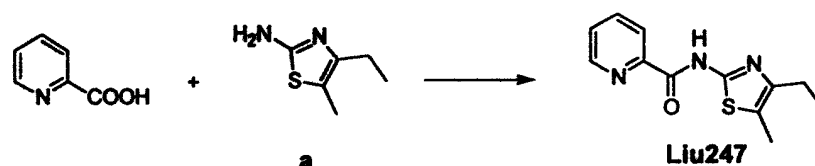
阳性对照药：病毒唑(RBV)，浙江康裕药业有限公司(批号 960501)。

测试方法：MDCK 细胞接种 96 孔培养板，置 5%CO₂，37℃ 培养 24 小时。MDCK 细胞分别加入流感甲型病毒 10⁻⁴（100 倍 TCID₅₀）、流感乙型病毒 10⁻²（100 倍 TCID₅₀），37℃ 吸附 2 小时后倾去病毒液，分别加入不同稀释度药物。设病毒对照和细胞对照，37℃ 培养 36 小时，观察结果，记录 CPE，计算各样品抗流感病毒半数抑制浓度（IC₅₀）。

具体实施方式

下面结合具体实施例对本发明作进一步阐述，但不限制本发明。

实施例 1 化合物 Liu247 的制法：

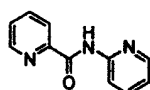


将 **a** (28mg, 0.197mmol)，2-羧基吡啶 (25mg, 0.197mmol)，DCC (43mg, 0.20mmol) 和 DMAP (cat) 的混合物溶于二氯甲烷 (1ml) 中，氩气保护，室温下搅拌 8 小时。用乙酸乙酯稀释，过滤，滤液蒸除溶剂，残留物经柱色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=5：1, V/V），得到 14mg 白色固体产物 **Liu247**。产率 75.7%。

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) 11.02(s, 1H), 8.61 (dd, *J* = 4.8, 1.5Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.91(dt, *J* = 7.5, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.5 Hz, 1H), 2.62 (q, *J* = 7.5, 7.5, 7.5 Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 3H).

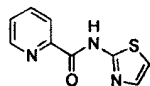
同法可以合成下列化合物：

化合物 Liu199



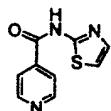
^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm)10.55(br, 1H), 8.63(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 8.42(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.36(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 8.28(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.90(dt, $J=7.8, 7.8$, 1.5Hz, 1H), 7.75(dt, $J=7.8$, 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.48(dt, $J=4.2$, 4.2, 1.5Hz, 1H), 7.07(dt, $J=4.2$, 4.2, 1.5Hz, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm)162.79, 151.35, 149.49, 148.45, 148.39, 138.48, 137.74, 126.91, 122.61, 120.05, 114.11; EIMS(m/z): 199(M^+ , 21%), 170(23), 121(100), 78(75).

化合物 Nan01



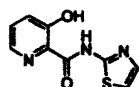
^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.20 (br, 1H), 8.66 (dd, $J = 0.9$, 4.2Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 0.6$, 7.5Hz, 1H), 7.94 (ddd, $J = 0.9$, 7.5, 7.8Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H). EI-MS m/z : 205(M^+). HREI-MS: exact mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}(\text{M}^+)$, 205.0304; found, 205.0306. HPLC purity 99.88%.

化合物 Liu205-B



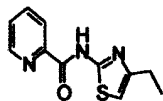
^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 8.86(dd, $J=4.5, 1.5\text{Hz}$, 2H), 7.86(dd, $J=4.5, 1.5\text{Hz}$, 2H), 7.03(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 6.96(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm)164.52, 160.27, 151.01(2C), 140.23, 137.02, 121.88(2C), 114.60; EIMS (m/z): 206($\text{M}+1$, 4%), 205(M^+ , 27), 177(50), 106(100), 78(99).

化合物 Liu221



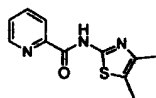
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 8.17 (dd, $J = 1.5$, 4.2Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J = 4.2$, 8.4Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 1.5$, 8.4Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 166.43, 158.45, 156.84, 140.59, 138.56, 130.11, 130.00, 126.83, 114.58; EI-MS m/z : 221 (M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2\text{S}(\text{M}^+)$, 221.0259; 测定值为 221.0235. HPLC 纯度 98.46%.

化合物 Liu233-A



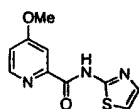
^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm)11.14(s, 1H), 8.62(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.27(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.91(dd, $J=7.5, 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.52(dd, $J=7.5, 4.8\text{Hz}$, 1H), 6.59(s, 1H), 2.73(q, $J=7.2, 7.2, 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.28(t, $J=7.2, 7.2\text{Hz}$, 3H)

化合物 Liu233-B



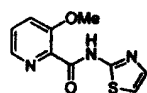
^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 11.00(s, 1H), 8.61(d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.26(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.91(dt, $J=7.5, 7.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.50(t, $J=7.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 2.32(s, 3H), 2.26(s, 3H);

化合物 Liu235



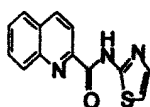
^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 8.44(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.81(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.53(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.04(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.00(dd, $J=5.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.94(s, 3H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 167.39, 162.18, 157.90, 149.97, 149.91, 138.38, 114.09, 114.00, 108.48, 55.88; EIMS(m/z): 236($M+1$, 14%), 235(M^+ , 80), 221(11), 177(12), 127(33), 109(97), 108(100), 71(58).

化合物 Liu235-3



^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 12.27(s, 1H), 8.23(d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.68(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.60(dd, $J=8.1, 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.53(d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 3.87(s, 3H); EIMS (m/z): 235(M^+ , 21%), 207(16), 136(36), 127(19), 108(53), 78(100).

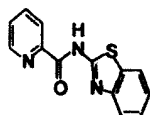
化合物 Liu255



^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 8.40(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.36(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.17(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.92(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.83(dd, $J=8.4, 8.4, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.68(dd, $J=8.4, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.57(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.08(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H);

^1H , ^1H -COSY NMR(CDCl_3 , 300MHz)相关峰: CH-CH-CH-CH, CH-CH, CH-CH; ^{13}C NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 162.33, 158.13, 147.62, 146.76, 138.31, 138.21, 130.92, 130.14, 129.98, 128.99, 128.01, 118.92, 114.13; EIMS(m/z): 255(M^+ , 16%), 178(8), 129(36), 128(34), 99(31), 97(52), 85(61), 83(61), 71(100), 69(88).

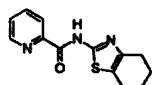
化合物 Nan255



^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 8.79(br., 1H), 8.33(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.98(t, $J=$

7.5Hz, 1H), 7.90(t, $J=6.2$ Hz, 2H), 7.61-7.42(m, 4H).

化合物 Liu259



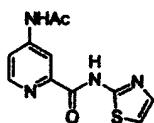
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,300MHz): δ (ppm)11.08(s,1H), 8.62(d, $J=5.2$ Hz,1H), 8.27(d, $J=7.8$ Hz,1H), 7.92(dt, $J=7.8,7.8,1.5$ Hz,1H), 7.51(dd, $J=7.8,5.2$ Hz,1H), 2.72(d, $J=13.5$ Hz,4H), 1.88(s,4H);
 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 ,300MHz): δ (ppm)161.76,154.61,148.76,148.18,145.17,137.90,127.33,123.59,122.91,26.65,23.56,23.23(2C);

化合物 Luo261



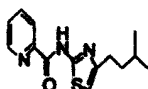
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,300MHz): δ (ppm) 11.40(br, 1H), 8.47(s, 1H), 8.18(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.71(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.52(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.03(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 2.70(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.70-1.59(m, 2H), 1.43-1.31(m, 2H), 0.94(t, $J=7.2$ Hz, 3H).

化合物 Luo262-2



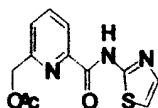
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD ,300MHz): δ (ppm) 8.57(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 7.92(d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.52(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.22(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 2.20(s, 3H). EIMS (m/z) : 262 (M^+).

化合物 Liu275



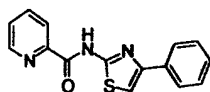
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,300MHz): δ (ppm)11.17(s,1H), 8.63(d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.29(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.93(dd, $J=7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.52(dd, $J=7.5, 4.5$ Hz, 1H), 6.61(s,1H), 2.71(t, $J=7.5, 7.5$ Hz, 2H), 1.63-1.57(m, 3H), 0.96(d, $J=5.7$ Hz, 6H);

化合物 Liu277



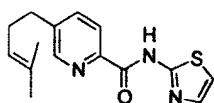
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,300MHz): δ (ppm)11.22(br,1H), 8.24(d, $J=7.5$ Hz,1H),7.96(t, $J=7.5,7.5$ Hz,1H), 7.60(d, $J=7.5$ Hz,1H), 7.54(d, $J=3.6$ Hz,1H), 7.07(d, $J=3.6$ Hz,1H), 5.29(s,2H), 2.20(s, 3H) ;

化合物 Liu281



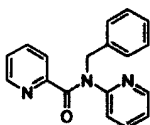
^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz): δ (ppm)11.25(s,1H), 8.66(d, J =4.5Hz,1H), 8.30(d, J =7.8Hz, 1H), 7.92(dd, J =7.8,7.8Hz,1H), 7.89(d, J =7.8Hz,2H), 7.53(dd, J =7.8,4.5Hz,1H),7.43(t, J =7.8, 7.8Hz,2H), 7.33(t, J =7.8,7.8Hz,1H), 7.22(s,1H); ^{13}C NMR(CDCl_3 ,300MHz): δ (ppm)162.34,157.45,150.73,148.86,147.98,138.02,134.63,128.98(2C), 128.27,127.59,126.34(2C), 123.08,108.21;

化合物 Luo287



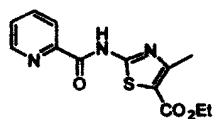
^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz): δ (ppm) 11.16(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.19(d, J =7.8Hz, 1H), 7.72(d, J =6.3Hz, 1H), 7.53(d, J =3.3Hz, 1H), 7.04(d, J =3.3Hz, 1H), 5.12(t, J =7.2Hz, 1H), 2.74(t, J =7.4Hz, 2H), 2.35(q, J =7.1Hz, 2H) 1.68(s, 3H), 1.50(s, 3H).

化合物 Liu289



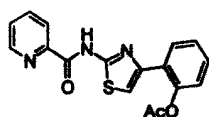
^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz): δ (ppm)8.76(d, J =4.8Hz,1H), 8.14(d, J =7.8Hz,1H), 8.20(dt, J =7.8,7.8,1.8Hz,1H), 7.50-7.32(m,10H), 5.45(s,2H); ^{13}C NMR(CDCl_3 ,300MHz): δ (ppm)164.87,149.81(2C), 147.84(2C), 136.90(2C), 135.52,128.30(5C), 126.86(2C), 125.14(2C), 67.35;

化合物 Liu291



^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz): δ (ppm)11.21(s,1H), 8.63(d, J =4.8Hz,1H), 8.27(d, J =7.5Hz, 1H), 7.94(ddd, J =7.5,7.5,1.5Hz,1H), 7.54(dd, J =7.5,4.8Hz,1H), 4.32(q, J =7.2,7.2,7.2Hz,2H), 2.67(s,3H), 1.31(t, J =7.2,7.2Hz,3H);

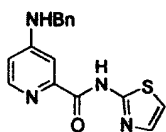
化合物 Liu297



^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz): δ (ppm)10.84(br,1H), 8.82(d, J =4.8Hz,1H),8.14(d, J =7.8Hz, 1H), 7.83(m,2H), 7.51(m,1H), 7.40(t, J =7.8,7.8Hz,1H), 7.30(dd, J =7.8,7.8Hz,2H), 7.24(s,1H),

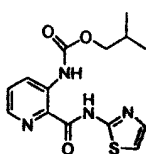
1.90(s,3H);

化合物 Luo311



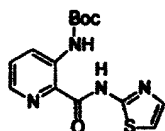
^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 300MHz): δ (ppm) 8.52(d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.93(s, 1H), 7.48(d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.34(m, 5H), 7.27(d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 5.31(s, 2H).

化合物 Luo320i



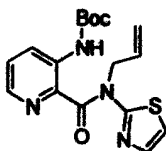
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.49 (br, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.93(dd, $J = 1.5$, 8.7Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 1.5$, 4.5Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1), 7.51(dd, $J = 4.5$, 8.7Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.01 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.03(m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 6H). EI-MS m/z : 320(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (M^+), 320.0943; 测定值为 320.0971. HPLC 纯度 99.93%.

化合物 Luo320t



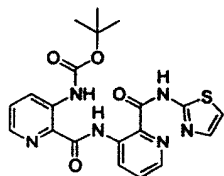
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.50 (br, 1H), 10.66 (br, 1H), 8.92 (dd, $J = 1.2$, 8.7Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.2$, 4.2Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J = 4.2$, 8.7Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 1.55 (s, 9H). EI-MS m/z : 320(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (M^+), 320.0943; 测定值为 320.0972. HPLC 纯度 99.76%.

化合物 Luo360



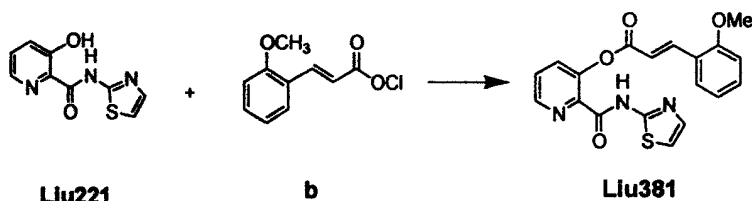
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 8.58 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J = 4.6$, 8.6Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 5.94(m, 1H), 5.06-4.94(m, 4H), 1.48 (s, 9H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 167.54, 160.00, 152.69, 141.96, 139.24, 137.79, 136.20, 133.20, 128.50, 126.07, 117.35, 116.03, 81.57, 51.62, 28.35($\times 3$).

化合物 Luo440



^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.52(s, 1H), 10.93(s, 1H), 9.34(dd, $J=1.5$, 8.8Hz, 1H), 8.90(dd, $J=1.2$, 8.7Hz, 1H), 8.43(dd, $J=1.5$, 4.5Hz, 1H), 8.36(dd, $J=1.4$, 4.4Hz, 1H), 7.56(dd, $J=4.5$, 8.4Hz, 1H), 7.55(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.48(dd, $J=4.4$, 8.6Hz, 1H), 7.07(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 1.55(s, 9H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 167.63(C), 164.20(C), 157.40(C), 153.14(C), 142.93(CH), 141.71(CH), 139.76(C), 138.42(CH), 138.03(C), 132.77(C), 132.38(C), 129.26(CH), 128.54(CH), 128.12(CH), 127.39(CH), 114.21(CH), 81.30(C), 28.51($\text{CH}_3 \times 3$).

实施例 2 化合物 Liu381 的制法:

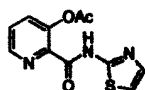


将 Liu221 (98mg, 0.45mmol) 溶于二氯甲烷 (8ml) 中, 加入三乙胺(0.1ml, 68mg, 0.67mmol), 然后将溶于二氯甲烷的酰氯 b 在 -78°C 下加入。同温下反应 1h, 然后自然升至室温, 继续反应过夜。抽干, 溶于二氯甲烷 / 甲苯, 经柱色谱纯化(石油醚 : 乙酸乙酯=3 : 1, V/V), 得到 48mg 白色固体产物, 为化合物 Liu381:

Yield 28%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.24(br, 1H), 8.55 (dd, $J = 1.5$, 4.2Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.69-7.59 (m, 3H), 7.51 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.40 (dt, $J = 1.5$, 8.1Hz, 1H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.92(s, 3H). EI-MS m/z : 381(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (M^+), 381.0778; 测定值为 381.0777. HPLC 纯度 99.63%.

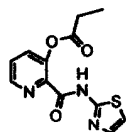
同法可以合成下列化合物:

化合物 Liu263



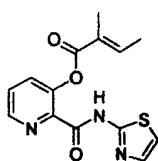
Yield 23%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.24 (br, 1H), 8.54 (dd, $J = 1.8$, 4.2Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 169.57, 160.40, 157.67, 148.38, 145.98, 139.71, 138.20, 133.71, 128.78, 113.39, 21.28; EI-MS m/z : 263(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (M^+), 263.0365; 测定值为 263.0357. HPLC 纯度 95.79%.

化合物 Luo277



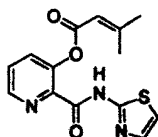
Yield 80%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.30 (br, 1H), 8.55 (dd, $J = 1.8$, 4.2Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 2.7$, 4.2Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). EI-MS m/z : 277(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (M^+), 277.0521; 测定值为 277.0514. HPLC 纯度 98.23%.

化合物 Luo303-2



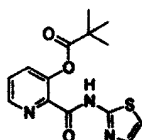
Yield 76%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 8.56 (dd, $J = 2.7$, 4.2Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). EI-MS m/z : 303(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (M^+), 303.0678; 测定值为 303.0661. HPLC 纯度 97.49%.

化合物 Luo303-3

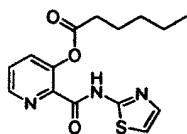


Yield 56%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.40 (br, 1H), 8.52 (dd, $J = 3.0$, 3.3Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). EI-MS m/z : 303(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (M^+), 303.0678; 测定值为 303.0686. HPLC 纯度 97.94%.

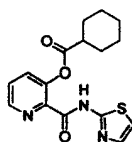
化合物 Luo305



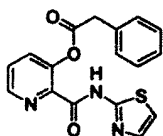
Yield 97%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.50 (br, 1H), 8.55 (dd, $J = 1.5$, 4.2Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H). EI-MS m/z : 305(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (M^+), 305.0829; 测定值为 305.0829. HPLC 纯度 99.42%.

化合物 Luo319

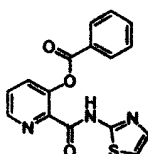
Yield 62%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 8.53 (dd, $J = 1.2, 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.51 (m, 3H), 7.01 (dd, $J = 0.9, 3.6\text{Hz}$, 1H), 2.76 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.45-1.40 (m, 4H), 0.95 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 172.36, 160.44, 157.79, 148.45, 145.83, 139.85, 138.13, 133.71, 128.66, 113.84, 34.27, 31.42, 24.34, 22.57, 14.16; EI-MS m/z : 319(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (M^+), 319.0985; 测定值为 319.0984. HPLC 纯度 98.03%.

化合物 Luo331

Yield 82%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 8.55 (dd, $J = 1.8, 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 3.9\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 3H), 1.35 (m, 3H). EI-MS m/z : 331(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (M^+), 331.0985; 测定值为 331.0985. HPLC 纯度 99.11%.

化合物 Luo339

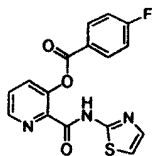
Yield 77%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.40 (br, 1H), 8.55 (dd, $J = 1.5, 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.10 (s, 2H). EI-MS m/z : 339(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (M^+), 339.0678; 测定值为 339.0668. HPLC 纯度 96.57%.

化合物 Liu325

Yield 47%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.33 (br, 1H), 8.60 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 7.75-7.63 (m, 3H), 7.56 (t, $J = 4.5\text{Hz}$, 2H), 7.50 (d, $J = 3.0\text{Hz}$,

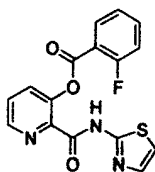
1H), 7.05 (d, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H). EI-MS m/z : 325(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $C_{16}H_{11}N_3O_3S$ (M^+), 325.0521; 测定值为 325.0541. HPLC 纯度 97.40%.

化合物 Liu343



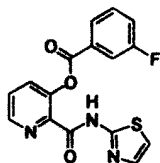
Yield 52%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.38 (br, 1H), 8.60 (dd, $J = 1.6, 4.5\text{Hz}$, 1H), 8.27 (ddd, $J = 1.6, 7.2, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.60 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 3.6$, 1H), 7.36-7.20 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H). EI-MS m/z : 343(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $C_{16}H_{10}FN_3O_3S$ (M^+), 343.0421; 测定值为 343.0429. HPLC 纯度 99.55%.

化合物 Luo343-2



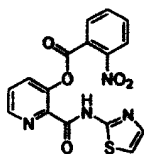
Yield 34%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.38 (br, 1H), 8.62 (dd, $J = 1.4, 4.3\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.96 (ddd, $J = 1.5, 2.5, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J = 1.7, 8.0$, 1H), 7.60 (dd, $J = 4.5, 8.4$, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 3.6$, 1H), 7.38 (ddd, $J = 1.9, 7.8, 8.2\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H). EI-MS m/z : 343(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $C_{16}H_{10}FN_3O_3S$ (M^+), 343.0421; 测定值为 343.0423. HPLC 纯度 99.22%.

化合物 Luo343-3



Yield 33%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.29(br, 1H), 8.59 (dd, $J = 1.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 8.33-8.28 (m, 2H), 7.71 (dd, $J = 1.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.65 (dd, $J = 4.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.22 (dt, $J = 4.2, 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H). EI-MS m/z : 343(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $C_{16}H_{10}FN_3O_3S$ (M^+), 343.0421; 测定值为 343.0417. HPLC 纯度 99.78%.

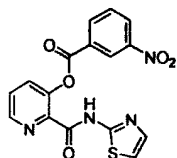
化合物 Liu370-o



Yield 42%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 8.64 (dd, $J = 1.2, 4.2\text{Hz}$, 1H), 8.31

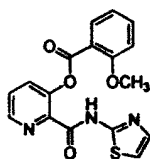
(dd, $J = 0.9, 7.5\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.88 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H); EI-MS m/z : 370(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $C_{16}H_{10}N_4O_5S$ (M^+), 370.0372; 测定值为 370.0367. HPLC 纯度 96.19%.

化合物 Liu370-m



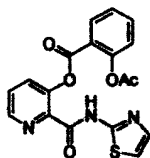
Yield 15%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.28 (br, 1H), 9.12 (dd, $J = 1.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.64 (dd, $J = 1.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 8.60 (dt, $J = 1.5, 7.5\text{Hz}$, 1H), 8.54 (ddd, $J = 1.5, 2.4, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.69 (dd, $J = 4.5, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H). EI-MS m/z : 370(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $C_{16}H_{10}N_4O_5S$ (M^+), 370.0366; 测定值为 370.0364. HPLC 纯度 96.58%.

化合物 Liu355



Yield 56%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.23 (br, 1H), 8.56 (dd, $J = 1.5, 4.2\text{Hz}$, 1H), 8.32 (dd, $J = 1.5, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.72 (dd, $J = 1.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.12 (dt, $J = 1.2, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 163.55, 160.41, 160.38, 157.85, 148.54, 145.81, 140.12, 138.10, 134.88, 134.14, 133.27, 128.55, 120.62, 118.45, 113.75, 112.33, 56.29; EI-MS m/z : 355(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $C_{17}H_{13}N_3O_4S$ (M^+), 355.0621; 测定值为 355.0621. HPLC 纯度 99.81%.

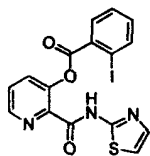
化合物 Liu383



Yield 35%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.22 (br, 1H), 8.60 (dd, $J = 1.5, 4.2\text{Hz}$, 1H), 8.44 (dd, $J = 1.5, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.72-7.62 (m, 3H), 7.51 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 2.28 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 169.81, 162.65, 160.16, 157.77, 151.42, 148.16, 146.15, 139.84, 138.09, 134.94, 134.01, 132.95, 128.76, 126.51, 124.01, 122.34, 113.91, 21.24; EI-MS m/z : 383(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $C_{18}H_{13}N_3O_5S$ (M^+), 383.0570; 测定值为

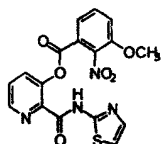
383.0573. HPLC 纯度 99.51%.

化合物 Liu451



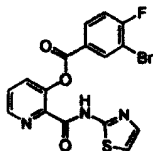
Yield 41%. ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 8.55 (dd, $J = 1.5, 4.2\text{Hz}$, 1H), 8.35 (dd, $J = 1.8, 7.5\text{Hz}$, 1H), 8.04(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.59 (m, 3H), 7.51 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.24 (dt, $J = 1.5, 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H). EI-MS m/z : 451(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{IN}_3\text{O}_3\text{S}$ (M^+), 450.9482; 测定值为 450.9483. HPLC 纯度 98.99%.

化合物 Liu400



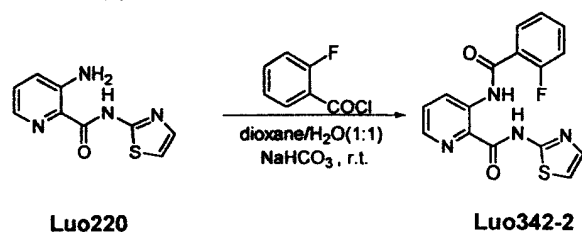
Yield 50%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 8.73 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.81 (m, 4H), 7.56 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.98(s, 3H). EI-MS m/z : 400(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ (M^+), 400.0472; 测定值为 400.0474. HPLC 纯度 95.20%.

化合物 Liu422



Yield 30%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.30(br, 1H), 8.62 (dd, $J = 1.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 8.51(dd, $J = 2.1, 6.6\text{Hz}$, 1H), 8.27-8.21 (m, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.4, 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 172.5, 164.6-161.2($J = 254.6\text{Hz}$), 163.9, 160.3, 148.7, 146.2, 139.8, 138.2, 136.6-136.5($J = 1.7\text{Hz}$), 133.7, 132.2-132.0($J = 8.6\text{Hz}$), 128.8, 126.8-126.7($J = 3.6\text{Hz}$), 117.2-116.9($J = 23.1\text{Hz}$), 113.9, 110.0-109.7($J = 21.6\text{Hz}$). EI-MS m/z : 421, 423(M^+). HREI-MS: 精确质量计算值为 $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrFN}_3\text{O}_3\text{S}$ (M^+), 420.9527; 测定值为 420.9536. HPLC 纯度 96.45%.

实施例 3 化合物 Luo342-2 的制法:

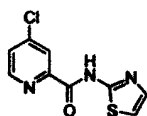


将化合物 **Luo220** (27mg, 0.12mmol) 溶于二氧六环 / 水的混合溶剂 (1: 1, 1ml), 加入碳酸氢钠至体系为碱性。滴加邻氟苯甲酰氯 (40ul, 0.3mmol), 室温搅拌 5h。蒸干溶剂, 用水稀释, 常规方法处理, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯: 丙酮: 乙酸=30: 10: 1: 1), 得到化合物 **Luo342-2** (7.7mg 白色粉末, 产率 19%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 12.37 (s, 1H), 9.37 (dd, $J = 0.9, 8.7\text{Hz}$, 1H), 8.38 (dd, $J = 0.9, 4.2\text{Hz}$, 1H), 8.07 (dd, $J = 1.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H). EI-MS m/z : 342(M^+). HREI-MS: exact mass calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ (M^+), 342.0587; found, 342.0561. HPLC purity 99.47%.

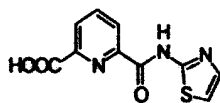
同法可以合成下列化合物:

化合物 Nan239



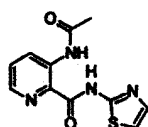
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 8.55 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.07 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 161.05, 157.71, 149.70, 149.51, 146.56, 138.39, 127.64, 123.71, 114.35;

化合物 Liu249

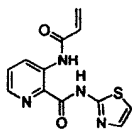


^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 8.53 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.14 (t, $J=7.2, 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H);

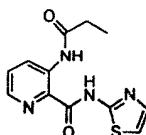
化合物 Luo262



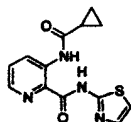
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.51 (s, 1H), 9.17 (dd, $J=1.4, 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.30 (dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J = 4.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 2.31 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 170.12, 164.88, 157.12, 142.48, 139.14, 138.57, 130.96, 128.99, 128.83, 114.23, 25.71.

化合物 Luo274

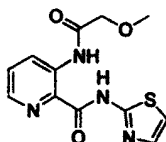
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.77 (br, 1H), 11.50(br, 1H), 9.28 (d, J = 8.7Hz, 1H), 8.33 (d, J = 4.5Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 4.5, 8.7Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.6Hz, 1H), 6.48(dd, J =9.6, 14.4Hz, 1H), 6.48(dd, J =1.8, 9.6Hz, 1H), 5.86(dd, 1.8, 14.4Hz, 1H).

化合物 Luo276

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.52 (s, 1H), 9.20 (dd, J = 1.5, 8.7Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 1.5, 4.5Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 4.5, 8.7Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.6Hz, 1H), 2.57 (q, J = 7.5Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.5Hz, 3H). EI-MS m/z : 276(M^+). HREI-MS: exact mass calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M^+), 276.0681; found, 276.0681. HPLC purity 98.81%.

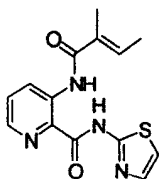
化合物 Luo288-2

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.73(s, 1H), 11.60(br, 1H), 9.14(dd, J =1.4, 8.6Hz, 1H), 8.26(dd, J =1.5, 4.5Hz, 1H), 7.54(d, J =3.6Hz, 1H), 7.47(dd, J =4.4, 8.8Hz, 1H), 7.06(d, J =3.6Hz, 1H). 1.80-1.70(m, 1H), 1.12-1.09(m, 2H), 0.94-0.90(m, 2H) ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 173.80, 164.98, 157.22, 142.22, 139.28, 138.49, 130.70, 128.98, 128.82, 114.16, 16.96, 8.92.

化合物 Luo292

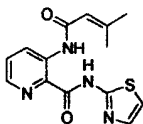
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 12.19(s, 1H), 9.22(dd, J =1.8, 8.7Hz, 1H), 8.37 (dd, J =1.6, 4.4Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.06(d, J = 3.6Hz, 1H), 4.14(s, 3H), 3.61 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 170.41, 164.65, 157.79, 143.06, 138.06, 137.94, 131.98, 129.16, 128.76, 114.24, 72.71, 60.06.

化合物 Luo302-2



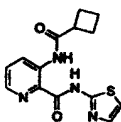
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.86 (br, 1H), 9.25 (dd, $J = 1.2, 8.7\text{Hz}$, 1H), 8.29 (dd, $J = 1.2, 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J = 4.5, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.90 (m, 1H), 2.04 (s, 3H) 1.90 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 3H). EI-MS m/z : 302(M^+). HREI-MS: exact mass calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M^+), 302.0837; found, 302.0827. HPLC purity 96.66%.

化合物 Luo302-3



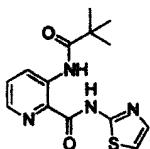
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.38 (s, 1H), 9.26 (dd, $J = 1.5, 9.0\text{Hz}$, 1H), 8.28 (dd, $J = 1.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J = 4.5, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 5.90 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). EI-MS m/z : 302(M^+). HREI-MS: exact mass calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M^+), 302.0837; found, 302.0825. HPLC purity 97.80%.

化合物 Luo302-5



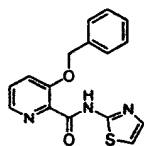
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.56 (br, 1H), 11.42 (s, 1H), 9.20 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=4.5, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 4H), 2.11-1.91 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): δ (ppm) 175.23, 164.90, 157.23, 142.28, 139.30, 138.48, 131.04, 128.95, 128.78, 114.13, 41.77, 25.53 ($\times 2$), 18.22.

化合物 Luo304



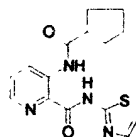
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.80 (br, 2H), 9.23 (dd, $J = 1.5, 8.7\text{Hz}$, 1H), 8.30 (dd, $J = 1.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J = 4.5, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 1.38 (s, 9H). EI-MS m/z : 304(M^+). HREI-MS: exact mass calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M^+), 304.0994; found, 304.0988. HPLC purity 99.76%.

化合物 Liu311



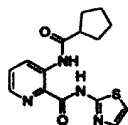
^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 8.25(dd, $J=2.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.50(m, 3H), 7.42-7.32(m, 5H), 7.02(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75MHz): δ (ppm) 161.30, 158.38, 156.33, 140.73, 137.80, 136.47, 135.85, 129.06(2C), 128.54, 128.42, 127.12, 127.06, 123.50, 113.64, 71.14; EIMS(m/z): 311(M^+ , 6%), 220(7), 197(8), 189(43), 123(19), 111(29), 97(44), 91(100), 85(55), 71(83), 69(78).

化合物 Luo314



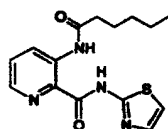
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.87(s, 1H), 10.89(s, 1H), 9.26(dd, $J=1.5, 8.7\text{Hz}$, 1H), 8.31(dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.55(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.51(dd, $J=4.5, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.07(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6.88(m, 1H), 2.82-2.76(m, 2H), 2.66-2.58(m, 2H), 2.13-2.01(m, 2H).

化合物 Luo316-3



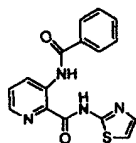
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.53(s, 2H), 9.19(dd, $J=1.5, 8.7\text{Hz}$, 1H), 8.27(dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.54(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.48(dd, $J=4.5, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.06(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 2.93-2.82(m, 1H), 2.12-1.60(m, 8H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 176.58, 164.96, 157.28, 142.30, 139.40, 138.43, 130.98, 129.00, 128.80, 114.14, 47.92, 30.57($\times 2$), 26.12($\times 2$).

化合物 Luo318



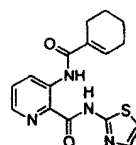
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.49 (s, 1H), 9.20 (dd, $J = 1.2, 8.7\text{Hz}$, 1H), 8.29 (dd, $J = 1.2, 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J = 4.2, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 2.51 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 1.79 (m, 2H) 1.39 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H). EI-MS m/z : 318(M^+). HREI-MS: exact mass calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M^+), 318.1150; found, 318.1136. HPLC purity 97.52%.

化合物 Liu324



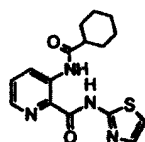
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 12.49 (s, 1H), 11.55 (br, 1H), 9.40 (dd, $J = 1.5$, 8.4Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 1.5$, 4.5Hz, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 5H), 7.09 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H). EI-MS m/z : 324(M^+). HREI-MS: exact mass calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M^+), 324.0681; found, 324.0688. HPLC purity 99.72%.

化合物 Luo328-3



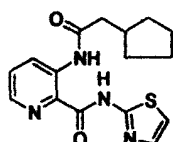
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.80(s,1H), 11.60(br, 1H), 9.26(dd, $J=1.2$, 8.7Hz, 1H), 8.29(dd, $J=1.3$, 4.4Hz, 1H), 7.55(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.51(dd, $J=4.5$, 8.7Hz, 1H), 7.06(d, $J=3.9$ Hz, 1H), 6.99(m, 1H), 2.48-2.42(m, 2H), 2.34-2.26(m, 2H), 1.82-1.71(m, 2H), 1.70-1.62(m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 168.01, 165.05, 157.34, 142.26, 139.63, 138.42, 136.87, 133.89, 131.28, 129.16, 128.84, 114.18, 26.08, 24.22, 22.38, 21.66.

化合物 Luo330



Yield 61%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.49 (br, 1H), 9.23 (dd, $J = 1.2$, 8.4Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 1.2$, 4.5Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 4.5$, 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.04 (m, 2H) 1.86 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.33 (m, 3H). EI-MS m/z : 330(M^+). HREI-MS: exact mass calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M^+), 330.1150; found, 330.1144. HPLC purity 99.76%.

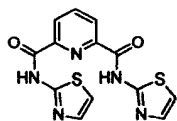
化合物 Luo330-3



^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.50(s, 2H), 9.21(dd, $J=1.6$, 8.6Hz, 1H), 8.30 (dd, $J=1.4$, 4.4Hz, 1H), 7.56(d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.51(dd, $J=4.2$, 8.7Hz, 1H), 7.08(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 2.53(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.46-2.31(m, 1H), 1.96-1.86(m, 2H), 1.73-1.53(m, 4H), 1.31-1.19(m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 173.12, 164.93, 157.20, 142.42,

139.28, 138.53, 131.78, 129.09, 128.89, 114.23, 44.96, 37.12, 32.74($\times 2$), 25.19($\times 2$).

化合物 Liu331



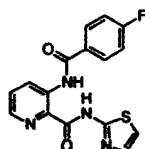
^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 12.26(s, 2H), 8.51(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 8.22(t, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.53(d, $J=3.3\text{Hz}$, 2H), 7.08(d, $J=3.3\text{Hz}$, 2H); EIMS(m/z): 332($M+1$, 11%), 331(M^+ , 35), 239(11), 221(17), 205(24), 149(20), 127(24), 121(25), 105(37), 97(65), 71(90), 69(100).

化合物 Luo338



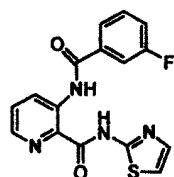
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.57 (br, 2H), 9.18 (dd, $J = 1.2, .7\text{Hz}$, 1H), 8.28 (dd, $J = 1.2, 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J = 4.2, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.07 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.84 (s, 1H). EI-MS m/z : 338(M^+). HREI-MS: exact mass calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M^+), 338.0837; found, 338.0833. HPLC purity 99.24%.

化合物 Luo342



^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 12.49 (s, 1H), 11.38 (br, 1H), 9.36 (dd, $J = 0.9, 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.36 (dd, $J = 0.9, 4.5\text{Hz}$, 1H), 8.14-8.10 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 167.27-163.91 ($J=252.8\text{Hz}$), 165.53, 165.12, 157.06, 142.79, 139.75, 139.47, 138.62, 131.52, 130.33, 130.21, 129.17-129.04($J=9.8\text{Hz}$), 116.45-116.16($J=21.8\text{Hz}$), 114.46. EI-MS m/z : 342(M^+). HREI-MS: exact mass calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ (M^+), 342.0587; found, 342.0583. HPLC purity 99.81%.

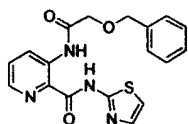
化合物 Luo342-3



^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 12.52(s, 1H), 11.54(s, 1H), 9.36 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.53 (m,

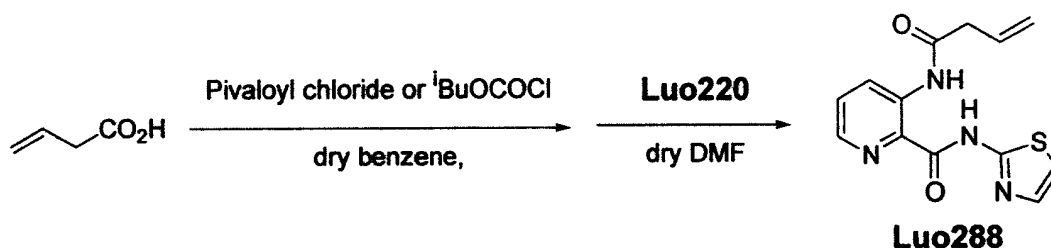
3H), 7.32(dt, $J = 8.4, 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H). EI-MS m/z : 342(M^+). HREI-MS: exact mass calcd for $C_{16}H_{11}FN_4O_2S$ (M^+), 342.0587; found, 342.0583. HPLC purity 99.57%.

化合物 Luo368



^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 12.38(s, 1H), 11.50(br, 1H), 9.24(dd, $J=1.4, 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.33(dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.61(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.56(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.31(m, 3H), 7.08(d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 4.78(s, 2H), 4.22(s, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 170.15, 164.39, 157.42, 142.93, 138.40, 138.16, 137.08, 131.90, 129.15, 128.77($\times 2$), 128.74, 128.19($\times 2$), 128.02, 114.25, 73.98, 70.37.

实施例 4 化合物 Luo288 的制法:

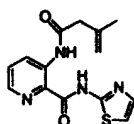


在冰水浴冷却下将 0.12ml 吡啶加入到 0.08ml 新戊酰氯或氯甲酸异丁酯在 1ml 新蒸苯的溶液中, 搅拌 15min, 加入 3-丁烯酸(0.1ml), 室温搅拌 30min, 加入 Luo220(0.1mmol) 溶于 1.5ml 无水 DMF 的溶液, 室温搅拌过夜, 加 10ml 水稀释, EtOAc 萃取(10ml \times 3), 无水 MgSO_4 干燥, 过硅胶柱(Pe:AcOEt:HOAc=40:10:3), 得 22mg 浅黄色固体 Luo288。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.59 (s, 1H), 11.50 (br, 1H), 9.18 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J = 4.2, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.39 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.30 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 170.97, 164.88, 142.84, 142.57, 139.07, 138.37, 131.28, 130.25, 129.12, 128.81, 120.53, 114.23, 43.55. EI-MS m/z : 288 (M^+), HREI-MS: exact mass calcd for $C_{13}H_{12}N_4O_2S$ (M^+), 288.0681; found, 288.0683. Anal. ($C_{13}H_{12}N_4O_2S$) C, H, N, S.

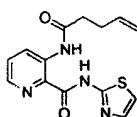
同法可以合成下列化合物:

化合物 Luo302-1



^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.62 (s, 1H), 9.18 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J = 4.5, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 5.11 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 3.24 (s, 2H), 1.89(s, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 171.01(C), 164.88(C), 158.92(C), 142.73(CH), 139.18(C), 138.99(C), 137.01(CH), 130.98(C), 129.12(CH), 129.05(CH), 116.73(CH_2), 114.28(CH), 48.29(CH_2), 22.74(CH_3). EI-MS m/z : 302 (M^+), HREI-MS: exact mass calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M^+), 302.0837; found, 302.0833. HPLC purity 95.21%.

化合物 Luo302-4



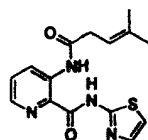
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.54(br, 2H), 9.20(dd, $J=1.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.30(dd, $J=1.5, 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.56(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.51(dd, $J=4.8, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.08(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 5.90(m, 1H), 5.11(m, 2H), 2.64(m, 2H), 2.52(m, 2H).

化合物 Luo316



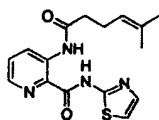
Yield 22%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 12.70 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J = 4.5, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H). EI-MS m/z : 316(M^+). HREI-MS: exact mass calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M^+), 316.0242; found, 316.0263. HPLC purity 95.05%.

化合物 Luo316-2



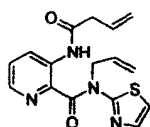
Yield 63%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.65 (br, 2H), 9.21 (dd, $J = 1.5, 8.7\text{Hz}$, 1H), 8.28 (dd, $J = 1.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J = 4.5, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 5.45 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.23 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 172.16, 164.65, 157.35, 142.48, 139.75, 139.06, 138.43, 131.39, 128.97, 128.77, 115.64, 114.15, 38.13, 26.14, 18.28. EI-MS m/z : 316(M^+), HREI-MS: exact mass calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M^+), 316.0994; found, 316.0999. Anal. ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$) C, H, N, S.

化合物 Luo330-2



Yield 47%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.50 (br, 2H), 9.19 (dd, $J = 1.2, 8.7\text{Hz}$, 1H), 8.28 (dd, $J = 1.2, 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J = 4.5, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 5.18 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 2.56 (m, 3H), 2.48 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.65 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 173.02, 164.87, 157.20, 142.43, 139.24, 138.48, 133.76, 130.95, 129.09, 128.92, 122.35, 114.27, 38.85, 25.94, 24.14, 17.97. EI-MS m/z : 330(M^+). HREI-MS: exact mass calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M^+), 330.1150; found, 330.1170. HPLC purity 98.71%.

化合物 Luo328



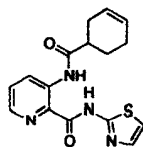
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 9.23(br, 1H), 8.76(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.31(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.40(dd, $J=4.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.13(d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.02-5.88(m, 2H), 5.33(dd, $J=9.3, 24\text{Hz}$, 2H), 5.37-5.28(m, 2H), 5.12(d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 5.07-4.91(m, 2H), 3.18(d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 169.97(c), 167.40(C), 159.91(C), 143.21(CH), 140.13(C), 137.92(CH), 135.33(C), 133.11(CH), 130.17(C), 130.10(CH), 126.18(CH), 121.42(CH_2), 117.30(CH_2), 116.31(CH), 51.53(CH_2), 42.94(CH_2).

化合物 Luo328-2



^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.64(s, 1H), 11.46(br, 1H), 9.21(dd, $J=1.6, 8.6\text{Hz}$, 1H), 8.30(dd, $J=1.4, 4.3\text{Hz}$, 1H), 7.55(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.50(dd, $J=4.4, 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.06(d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 5.82(t, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 3.33(s, 2H), 2.56-2.51(m, 2H), 2.43-2.37(m, 2H), 2.12-1.97(m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 171.36(C), 164.64(C), 157.31(C), 142.55(CH), 139.05(C), 138.38(CH), 132.04(CH), 131.35(C), 129.01(CH), 128.80(CH), 114.22(CH), 41.32(CH_2), 35.49(CH_2), 33.10(CH_2), 23.70(CH_2).

化合物 Luo328-4



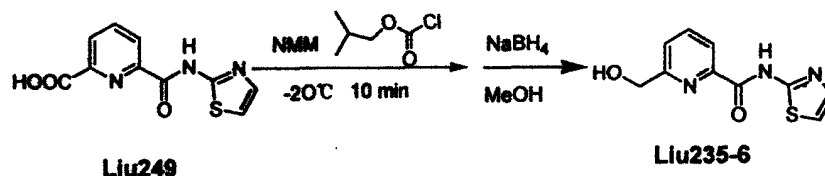
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.62(s, 1H), 11.51(br, 1H), 9.23(dd, $J=1.5$, 8.7Hz, 1H), 8.30(dd, $J=1.5$, 4.5Hz, 1H), 7.56(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.50(dd, $J=4.5$, 8.7Hz, 1H), 7.08(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.77(s, 2H), 2.74-2.65(m, 1H), 2.43-2.38(m, 2H), 2.36-2.18 (m, 2H), 1.92-1.78(m, 2H).

化合物 Luo342-4



^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.69(s, 1H), 11.55(br, 1H), 9.21(dd, $J=1.4$, 8.6Hz, 1H), 8.27(dd, $J=1.4$, 4.4Hz, 1H), 7.53(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.48(dd, $J=4.5$, 8.7Hz, 1H), 7.04(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.86(t, $J=0.3$ Hz, 1H), 3.13(s, 3H), 2.28-2.21(m, 2H), 2.06-1.98(m, 2H), 1.76-1.58(m, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 171.15(C), 164.56(C), 157.41(C), 142.41(CH), 139.03(C), 138.38(CH), 131.34(C), 131.00(C), 129.67(CH), 128.89(CH), 128.61(CH), 114.11(CH), 48.39(CH_2), 28.76(CH_2), 25.72(CH_2), 22.73(CH_2), 21.96(CH_2).

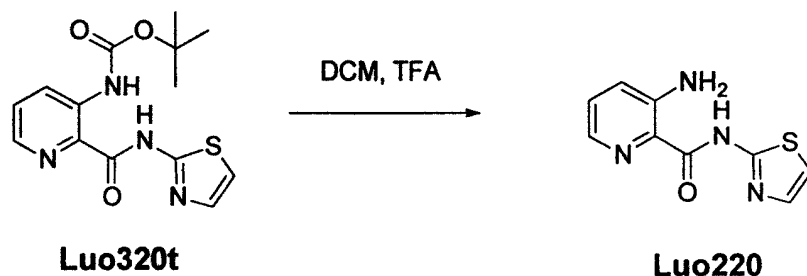
实施例 5 化合物 Liu235-6 的制法:



氩气保护下, 将 Liu249(50mg, 0.2mmol)溶于 THF(3.2ml)中, -20°C 下依次加入 N-甲基吗啡啉 (88ul, 80.3mg, 0.794mmol, NMM), 氯甲酸异丁酯 (30ml, 29.1mg, 0.213mmol), 反应 15 分钟。将 NaBH_4 (13mg, 0.341mmol) 溶于 1.5ml THF/ MeOH(4:1, v:v)中, 所得溶液置于 -78°C 下, 将前面反应物加入其中, 反应约 2 小时后, 用稀盐酸淬灭, 乙酸乙酯稀释, 碳酸氢钠溶液洗涤。无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液浓缩。经柱色谱纯化(氯仿: 甲醇= 20 : 1, V/V)得到 5mg 白色固体产物即为化合物 Liu235-6。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 11.24(s, 1H), 8.21(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.95(t, $J=7.8$, 7.8Hz, 1H), 7.61(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.52(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.06(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.99(d, $J=3.3$ Hz, 2H); EIMS(m/z): 235(M^+ , 38%), 207(17), 179(17), 149(26), 127(75), 109(73), 97(70), 81(72), 69(100).

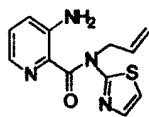
实施例 6 化合物 Luo220 的制法:



1.56g(4.6mmol) Luo320t 溶于 10ml 二氯甲烷, 冰盐浴冷却下滴加 4ml TFA, 让其自然升至室温, TLC 监测, 待原料反应完毕后于旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 溶于水, 用饱和 NaHCO_3 中和, EtOAc 萃取, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 蒸干溶剂, 得产品 **Luo220** 0.94g, 产率 91%: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 11.32 (br, 1H), 7.94 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J = 4.2, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 5.97 (br, 2H). EI-MS m/z : 220(M^+). HREI-MS: exact mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{OS}$ (M^+), 220.0419; found, 220.0421. HPLC purity 99.29%.

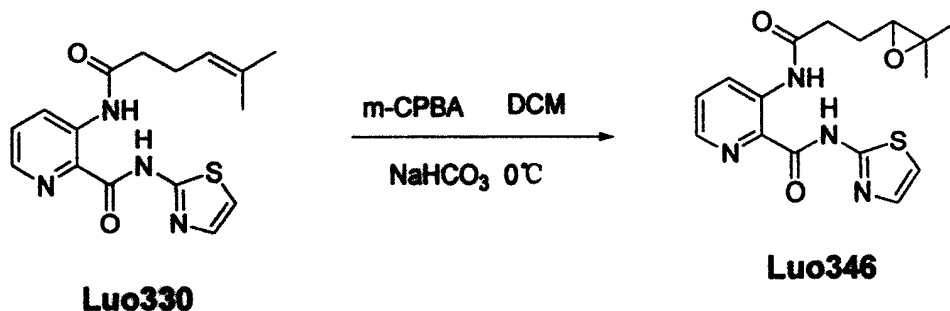
同法可以合成下列化合物:

化合物 Luo260



^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 7.98(dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.65(d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 7.16(dd, $J=4.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.07(dd, $J=1.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.06(d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 6.01-5.91(m, 1H), 5.21-5.18(m, 2H), 5.07-4.96(m, 2H), 4.78(br, 2H).

实施例 7 化合物 Luo346 的制法:

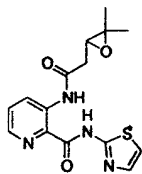


Luo330(6.9mg) 溶于 1ml 二氯甲烷中, 冰水浴冷却, 搅拌 15min, 加入 30mg NaHCO_3 , 搅拌 5min, 加入 m-CPBA(8.3mg), 继续在冰水浴中搅拌并用 TLC 监测, 约 20min 原料消耗完毕, 直接过硅胶柱(Pe:AcOEt=2:1), 得 6.4mg 白色固体 Luo346, 产率 92%: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 11.60(s, 1H), 11.50(br, 1H), 9.18(dd, $J=1.6, 8.6\text{Hz}$, 1H), 8.31(dd, $J=1.4, 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.56(d, 3.3Hz, 1H), 7.52(dd, $J=4.2, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.08(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 2.86(dd, $J=5.0, 7.4\text{Hz}$, 1H), 2.71(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.10-2.04(m, 1H), 1.98-1.89(m, 1H), 1.32(s,

6H).

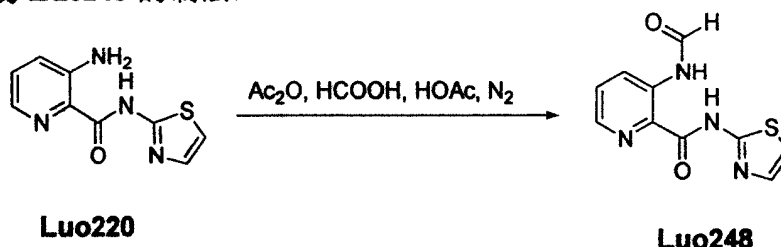
同法可以合成下列化合物:

化合物 Luo332



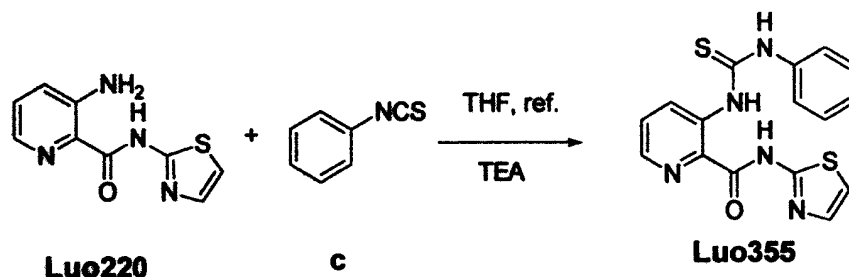
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.66(s, 1H), 9.20(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.34(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.52(m, 2H), 7.08(d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 3.26(t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 2.80(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.47(s, 3H), 1.41(s, 3H).

实施例 8 化合物 Luo248 的制法:



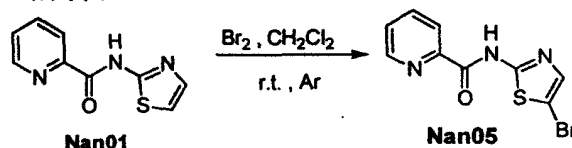
将 1ml Ac_2O 和 0.5ml HCOOH 的混合物于 N_2 保护下在 60°C 下加热 2h, 加入 1ml HOAc , 将该混合物冷至 40°C , 加入 40mg Luo220, 在 60°C 下加热 2h, 然后倾入 2g 碎冰中, 用饱和 NaHCO_3 溶液中和至中性, EtOAc 萃取($3 \times 10\text{ mL}$), 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 蒸干溶剂, EtOAc 重结晶, 得白色固体 9mg, 产率 36%: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 11.50 (s, 1H), 11.00 (br. 1H), 9.17 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.36 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.09 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H). EI-MS m/z : 248(M^+). HREI-MS: exact mass calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M^+), 248.0368; found, 248.0366. HPLC purity 98.63%.

实施例 9 化合物 Luo355 的制法:



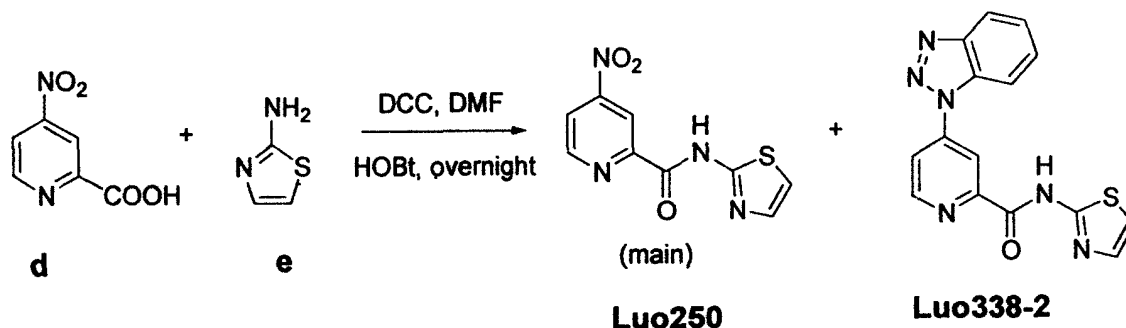
22mg Luo220 溶于 3ml 无水 THF 中, 依次加入 0.04ml 化合物 c 和 0.05ml TEA, 加热回流 2~5h, 抽干溶剂, 直接过硅胶柱 (先用 $\text{Pe}:\text{AcOEt}:\text{AcOH}=40:10:1$ 洗脱, 再用 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=30:1$ 洗脱, v: v), 得浅黄色粉末 15.5mg, 产率 46%: ^1H NMR (CD_3OD , 300MHz): δ (ppm) 8.57(dd, $J=1.8, 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.72(m, 2H), 7.55-7.42(m, 5H), 7.29-7.22(m, 2H).

实施例 10 化合物 Nan05 的制法:



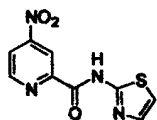
将 Nan01 (50mg, 0.24mmol) 溶于二氯甲烷 (3ml), 注入液溴 (12.5ul, 39mg, 0.24mmol), 室温下搅拌 6h。乙酸乙酯淬灭, 稀盐酸洗 (3×5ml), 常规后处理, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1, V/V), 得 25mg 白色固体产物 Nan05, 产率 36.1%。: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 8.67(dd, $J=4.5$, 1.8Hz, 1H), 8.28(dd, $J=7.8$, 1.2Hz, 1H), 7.95(dt, $J=7.8$, 7.8, 1.8Hz, 1H), 7.56(ddd, $J=7.8$, 4.5, 1.2Hz, 1H), 7.45(s, 1H);

实施例 11 化合物 Luo250 和 Luo338-2 的制法:



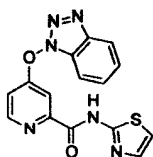
将 2-羧基吡啶 d(150mg), 2-氨基噻唑 e(95mg), DCC (200mg) 和 HOBT (132mg) 的混合物溶于二氯甲烷 (1ml) 中, 氩气保护, 室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释, 过滤, 滤液蒸除溶剂, 残留物经柱色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=2: 1~1: 1, V/V), 让所得过柱物溶剂自然挥发, 除部分混合物外, R_f 较大的部分结晶析出黄色针状晶体 80mg, 经结构鉴定为 Luo250, 总产率约 40%; R_f 较小的部分析出无色片状晶体 18mg, 经结构鉴定为 Luo338-2, 总产率约 10%。

化合物 Luo250



^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.11(br, 1H), 9.00(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.99(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.28(dd, $J=2.4$, 4.5Hz, 1H), 7.57(d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.12(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H). ^1H NMR (pyridine- d_6 , 300MHz) δ (ppm) 14.00(br, 1H), 9.10(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.97(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.28(dd, $J=2.2$, 5.5Hz, 1H), 7.81(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.31(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (pyridine- d_6 , 75MHz) δ (ppm) 162.49(C), 159.38(C), 155.83(C), 152.71(C), 151.97(CH), 139.40(CH), 120.17(CH), 116.86(CH), 115.22(CH). EI-MS m/z : 250(M^+).

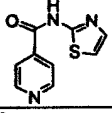
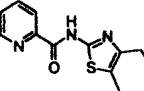
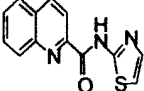
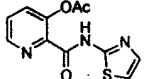
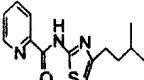
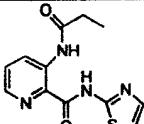
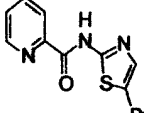
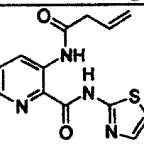
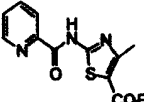
化合物 Luo338-2



^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 11.20(br, 1H), 8.64(d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.16(dt, $J=0.9$, 9.0Hz, 1H), 7.78(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.47(m, 4H), 7.10-7.04(m, 2H). EI-MS m/z : 338(M^+).

上述杂环衍生物具有抗呼吸道病毒、肠道病毒、肝炎病毒、痘类病毒、疱疹病毒、爱滋病毒的作用，在针对这些病毒的模型上表现出不同程度的活性，且不同位置的取代导致不同的活性选择性。部分实例如下所示：

| 样品信息 | 结构式 | 病毒模型 [$\text{IC}_{50}(\mu\text{g/ml})$] | | | | | | | |
|-------------------------------|-----|-------------------------------------------|--------------|-------------|------------------|---------------|------------------|------------|-------------|
| | | HSV-I | HSV-I I | HIV-1 RT | HIV-1 Pr | HIV-1 IN | 乙肝 DNA 多聚酶 | 流感 甲型 | 流感 乙型 |
| 阳性对照 (positive control) | | ACV 12.92 | ACV 10.58 | PFA 4 | 奈非 那韦 90.1 | ABPSy 0.48 | PFA 89.9 | RBV 2.2 | RBV 31.4 |
| Nan01 | | 166.07 | | | | | | 0.89 | |
| Liu259 | | | | | * | | | 1.23 | 47.24 |
| Luo288-2 | | | 406.52 | | 84.4 | | | 0.07 | |
| Luo305 | | 47.87 | 47.60 | | | | | 1.29 | |
| Luo320t | | | | | * | | | 0.09 | |
| Luo328 | | | | | | | | 6.78 | |
| Luo342 | | | | | * | | | 0.06 | |
| Luo360 | | | | | | | | 3.54 | |
| Luo368 | | 125 | 99.21 | | * | | | 5.79 | |
| Liu381 | | | | | * | | | 1.94 | |

| | | | | | | | | | |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|-------|-------|
| Liu205-B |  | | | | | | | 28.74 | |
| Liu247 |  | | | | | | | 2.51 | 21.38 |
| Liu255 |  | | | | | | | 3.56 | |
| Liu263 |  | | | | | | | 12.77 | 87.53 |
| Liu275 |  | | | | | | | 4.71 | 28.14 |
| Luo276 |  | | | | | | | 12.19 | 48.11 |
| Nan05 (284) |  | | | | | | | 2.69 | |
| Luo288 |  | | | | | | | 2.35 | 16.04 |
| Liu291 |  | | | | | | | 2.57 | 21.11 |