[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810033294.2

[51] Int. Cl.
C07D 209/48 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 7 月 23 日

[11] 公开号 CN 101225070A

[22] 申请日 2008.1.31
[21] 申请号 200810033294.2
[71] 申请人 上海交通大学
地址 200240 上海市闵行区东川路 800 号
[72] 发明人 毛振民 刘增路 范柏林 唐 玫

[74] 专利代理机构 上海交达专利事务所
代理人 王锡麟 王桂忠

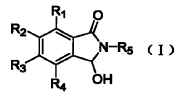
权利要求书 3 页 说明书 35 页

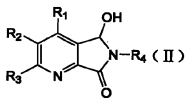
[54] 发明名称

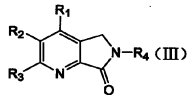
用于抗肿瘤的药物

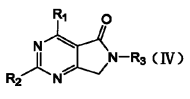
[57] 摘要

本发明公开了一类医药化工技术领域的用于抗肿瘤的药物，即 2－取代－3－羟基－2，3－二氢－异吲哚－1－酮(I)，6－取代－5－羟基－5，6－二氢吡咯并［3，4－b］吡啶－7－酮(II)，6－取代－5，6－二氢吡咯并［3，4－b］吡啶－7－酮(III)，6－取代－5，6－二氢吡咯并［3，4－d］嘧啶－7－酮(IV)，结构通式分别如上。本发明是一种具有较高蛋白质激酶抑制活性的化合物，制备方法容易，原料来源方便，易于实现工业化，能够满足临床癌症治疗药物制备的需要。

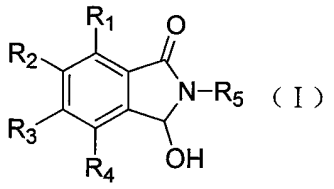




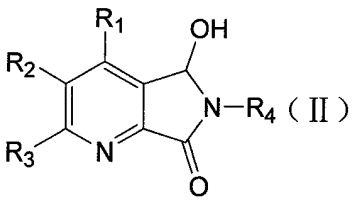




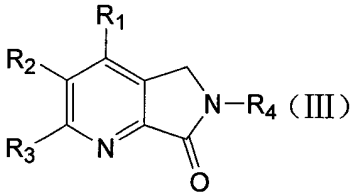
1、一种用于抗肿瘤的药物，其特征在于，包括四类化合物，即 2-取代-3-羟基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮（Ⅰ），6-取代-5-羟基-5,6-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮（Ⅱ），6-取代-5,6-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮（Ⅲ），6-取代-5,6-二氢-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮（Ⅳ），其结构通式分别如下：



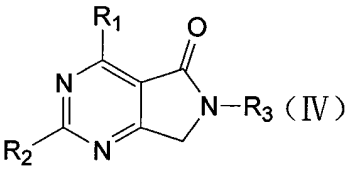
（Ⅰ）



（Ⅱ）



（Ⅲ）



（Ⅳ）

化合物（Ⅰ）中， R_1、R_2、R_3和R_4基，表示 H，烃基，烷氧基，酯基，芳基，芳氧基，苄基，CF_3，OH，N_3，NH_2，NO_2，CN，$NHCOR_1'$，$NR_2'R_3'$， F，Cl，Br 中的一种；$N-R_5$表示 N-H，N-烃基，N-芳基，N-苄基，N-杂环化合物，氨基酸及其氨基酸酯中的一种；

化合物（Ⅱ）中：R_1、R_2、R_3基，表示 H，烃基，烷氧基，酯基，芳基，芳氧基，苄基，CF_3，OH，N_3，NH_2，NO_2，CN，$NHCOR_1'$，$NR_2'R_3'$， F，Cl，Br 中的一种；$N-R_4$表示 N-H，N-烃基，N-芳基，N-苄基，N-杂环化合物，氨基酸及其氨基酸酯中的一种；

化合物（Ⅲ）中，R_1、R_2、R_3基，表示 H，烃基，烷氧基，酯基，芳基，芳氧基，苄基，CF_3，OH，N_3，NH_2，NO_2，CN，$NHCOR_1'$，$NR_2'R_3'$， F，Cl，Br 中的一种；$N-R_4$表示 N-H，N-烃基，N-芳基，N-苄基，N-杂环化合物，氨基酸及其氨基酸酯中的一种；

化合物（Ⅳ）中，R_1、R_2基，表示 H，烃基，烷氧基，酯基，芳基，芳氧基，苄基，CF_3，OH，N_3，NH_2，NO_2，CN，$NHCOR_1'$，$NR_2'R_3'$， F，Cl，Br 中的一种；$N-R_4$表示 N-H，N-烃基，N-芳基，N-苄基，N-杂环化合物，氨基酸及其氨基酸酯

中的一种。

2、根据权利要求 1 所述的用于抗肿瘤的药物，其特征是，所述化合物（Ⅰ）中，R_1、R_2、R_3和 R_4，表示 H 时，R_5分别如下：

(1) $CH_2COOC_2H_5$

(2) $CH_3CHCOOCH_3$

(3) $CH_3OOCCHCH_2COOCH_3$

(4) $C_2H_5OOCCH(CH_2)_2COOCH_3$

(5) $CH_3OOCCHCH_2C_6H_6$

(6) $CH_3OOCCHCH(CH_3)_2$。

3、根据权利要求 1 所述的用于抗肿瘤的药物，其特征是，所述化合物（Ⅱ）中， R_1、R_2、R_3为 H 时，R_4分别如下：

(1) $CH_2CH_2CH_3$

(2) $CH_2(CH_2)_2CH_3$

(3) $CH_2(CH_2)_4CH_3$

(4) $CH_2(CH_2)_2OCH_3$

(5) $CH(CH_2)_4$

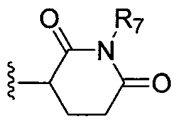
(6) $CH(CH_2)_5$

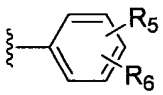
(7) CH_2COOCH_3

(8) $CH_3CHCOOCH_3$

(9) $(CH_3)_2CHCHCOOCH_3$

(10) $C_6H_6CH_2CHCOOCH_3$

(11) 

(12) 

R_7= CH_3, C_2H_5, C_3H_7,
$CH(CH_3)_2$, C_4H_9, s-C_4H_9, $CH_2C_6H_6$

R_5=F, Cl, Br
R_6=Me, CH_3O。

4、根据权利要求 3 所述的用于抗肿瘤的药物，其特征是，所述化合物(12)，具体为：

（1）R_5=F 时，R_6=Me 或 CH_3O

（2）R_5=Cl 时，R_6= Me 或 CH_3O

（3）R_5=Br 时，R_6= Me 或 CH_3O。

5、根据权利要求 1 所述的用于抗肿瘤的药物，其特征是，所述化合物（Ⅲ）中， R_1、R_2、R_3为 H 时，R_4分别如下：

(1) CH_2CH_3

(2) $CH_2CH_2CH_3$

(3) CH_3CHCH_3

(4) $CH_2(CH_2)_2CH_3$

(5) $CH_2(CH_2)_4CH_3$

(6) $CH_2(CH_2)_2OCH_3$

(7) $CH(CH_2)_4$

(8) $CH(CH_2)_5$

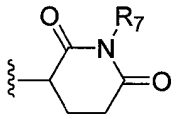
(9) CH_2COOCH_3

(10) $CH_3CHCOOCH_3$

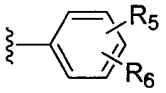
(11) $(CH_3)_2CHCHCOOCH_3$

(12) $C_6H_6CH_2CHCOOCH_3$

(13) $HOCH_2CHCOOCH_3$

(14) 

R_7= H, CH_3, C_2H_5, C_3H_7, $CH(CH_3)_2$, C_4H_9, s-C_4H_9, $CH_2C_6H_6$

(15) 

R_5=F, Cl, Br

R_6=Me, CH_3O。

6、根据权利要求 5 所述的用于抗肿瘤的药物，其特征是，所述化合物（15），具体为：

（1）R_5=F 时， R_6=Me 或 CH_3O

（2）R_5=Cl 时，R_6= Me 或 CH_3O

（3）R_5=Br 时，R_6= Me 或 CH_3O。

7、根据权利要求 1 所述的用于抗肿瘤的药物，其特征是，所述化合物（Ⅳ）中， R_1、R_2 为 H 时，R_3 分别如下：

(1) H

(2) $CH_2CH_2CH_3$

(3) CH_3CHCH_3

(4) $CH_2(CH_2)_2CH_3$

(5) $CH_2(CH_2)_4CH_3$

(6) $CH_2(CH_2)_2OCH_3$

(7) $CH(CH_2)_4$

(8) $CH(CH_2)_5$

(9) CH_2COOCH_3。

用于抗肿瘤的药物

技术领域

本发明涉及一种医药化学工程技术领域的化合物，具体是一种用于抗肿瘤的药物。

背景技术

沙利度胺（thalidomide）是一种谷氨酸衍生物，有如下六个生物活性：（1）抗恶病质效应。(2)抗肿瘤的启动效应。（3）抗血管生成的效应即抑制血管内皮生长效应。（4）抗细胞侵蚀效应。（5）抗病毒效应。（6）低血糖效应。沙利度胺是一种多靶向的药物，它可以作用于雄性激素受体（AR)、脱氧胸腺嘧啶苷磷酸化霉（TP）/血小板导出的内皮细胞增长因子（PD-ECGF)、二肽肽霉 IV（DPP-IV)、嘌呤霉素氨基肽霉（PSA）及α-葡萄糖苷霉。沙利度胺于 2003 年 12 月被澳大利亚批准用于治疗多发性骨髓瘤。但沙利度胺有便秘、皮疹、周围神经病变、致畸等副作用。许多国家大公司正在研制沙利度胺类似物，以增强其抗肿瘤活性，降低其毒副作用。

经对现有技术的文献检索发现，Bull.Chem.Soc.Jpn. 1989,62,1205 上刊登的“Magnesium Ion Assisted Highly Regio- and Chemoselective Reduction of 5H-Pyrrolo[3,4-b]pyridine-5,7(6H)-diones with Sodium Borohydride. A Convenient Synthesis of 6,7-Dihydro-7-hydroxy-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-5-ones.”（以镁离子协助硼氢化钠位置和化学选择性还原 5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5,7(6H)-二酮:一种简便合成 6,7-二氢-7 羟基-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮)，该文中提到以硼氢化钠和高氯酸镁选择性还原邻二甲酰亚胺得到 7-位羟基内酰亚胺化合物，文中并未给出本发明提到的化合物 5-羟基- 6-乙基-5,6-二氢-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮、5-羟基- 6-异丙基-5,6-二氢-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮的谱图数据。

Synth.Commun.2006,36,435 上刊登的“Efficient Synthesis of Ary Hydroxylactams by Reducing Imides with Activated Zinc Dust.”（通过活

化锌粉还原二酰亚胺有效合成芳香羟基内酰亚胺），该文中提到以活化锌粉选择性还原邻二甲酰亚胺得到 7-位羟基内酰亚胺化合物，文中并未给出本发明提到的化合物 3-(5-羟基- 7-酮-5,7-二氢-吡咯并[3,4-b]吡啶)-哌啶-2,6-二酮的谱图数据。由于沙利度胺有严重的毒副作用，及该药的溶解度差，使其应用受到限制。因此开发出高效、低毒副作用的抗肿瘤药物具有重要的现实意义。

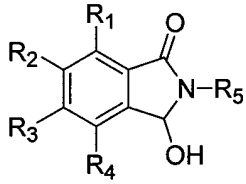
发明内容

本发明的目的在于针对现有技术的不足，提供一类用于抗肿瘤的药物，使其解决现有技术中抗癌药物有较强毒性、及耐药性的技术问题。

本发明是通过以下技术方案实现的：

本发明所涉及的用于抗肿瘤的药物包括三个系列四大类化合物即：(1) 2-取代-3-羟基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮Ⅰ，（2）6-取代-5-羟基-5,6-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮Ⅱ，（3）6-取代-5,6-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮Ⅲ，（4）6-取代-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-酮Ⅳ，其结构通式分别如下：

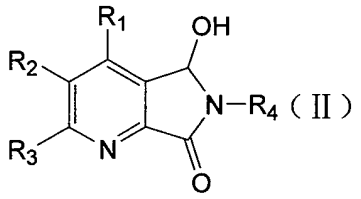
化合物Ⅰ结构通式：



（Ⅰ）

其中：R_1、R_2、R_3和 R_4基，表示 H，烃基，烷氧基，酯基，芳基，芳氧基，苄基，CF_3，OH，N_3，NH_2，NO_2，CN，$NHCOR_1'$，$NR_2'R_3'$， F，Cl，Br 中的一种；$N-R_5$表示 N-H，N-烃基，N-芳基，N-苄基，N-杂环化合物，氨基酸及其氨基酸酯中的一种，优选的化合物见表-1。

化合物Ⅱ结构通式如下：

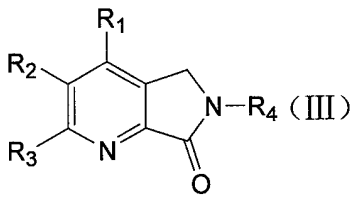


（Ⅱ）

其中：R_1、R_2、R_3基，表示 H，烃基，烷氧基，酯基，芳基，芳氧基，苄基，CF_3，OH，N_3，NH_2，NO_2，CN，$NHCOR_1'$，$NR_2'R_3'$， F，Cl，Br 中的一种；$N-R_4$表示 N-H，N-烃基，N-芳基，N-苄基，N-杂环化合物，氨基酸及其氨基酸酯中的

一种，优选的化合物见表-2。

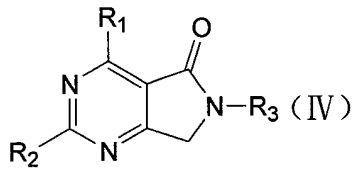
化合物III结构通式如下：



（III）

其中：R_1、R_2、R_3基，表示H，烃基，烷氧基，酯基，芳基，芳氧基，苄基，CF_3，OH，N_3，NH_2，NO_2，CN，$NHCOR_1'$，$NR_2'R_3'$，F，Cl，Br 中的一种；$N-R_4$表示N-H，N-烃基，N-芳基，N-苄基，N-杂环化合物，氨基酸及其氨基酸酯中的一种，优选的化合物见表-3。

化合物IV结构通式如下：



（IV）

其中：R_1、R_2基，表示H，烃基，烷氧基，酯基，芳基，芳氧基，苄基，CF_3，OH，N_3，NH_2，NO_2，CN，$NHCOR_1'$，$NR_2'R_3'$，F，Cl，Br 中的一种；$N-R_4$表示N-H，N-烃基，N-芳基，N-苄基，N-杂环化合物，氨基酸及其氨基酸酯中的一种，优选的化合物见表-4。

结构通式为Ⅰ的化合物的制备方法是以邻苯二甲醛为原料，与有机胺反应得到 2-取代-2,3-二氢-异吲哚-1-酮。然后将中间体 2-取代-2,3-二氢-异吲哚-1-酮与N-溴代丁二酰亚胺（NBS）/过氧化苯甲酰（BPO）在苯中回流，分离、提纯便得到目标化合物Ⅰ。

结构通式为Ⅱ、III的化合物的制备方法是以 2-氰基-3-甲基-吡啶原料在氢氧化钠的水溶液中水解，以盐酸调 ph=2-3，得到中间体 3-甲基-2-吡啶甲酸。然后，以浓硫酸催化，与甲醇反应得到 3-甲基-2-吡啶甲酸甲酯。再将 3-甲基-2-吡啶甲酸甲酯与 N-溴代丁二酰亚胺（NBS）/偶氮异丁氰（AIBN）反应得到中间体 3-溴甲基-2-吡啶甲酸甲酯。然后再将 3-溴甲基-2-吡啶甲酸甲酯与相应有机胺反应得到化合物III。再将化合物III与 N-溴代丁二酰亚胺（NBS）/偶氮异丁氰

（AIBN）反应得到化合物Ⅱ。

结构通式为Ⅳ的化合物的制备方法是以 4-氯-乙酰乙酸乙酯为原料，与原甲酸三乙酯及醋酐反应得到化合物 4-氯-2-乙氧基乙烯基-3-羰基-丁酸乙酯，随后与醋酸甲脒反应得 4-氯甲基-5-嘧啶甲酸乙酯。再将 4-氯甲基-5-嘧啶甲酸乙酯与相应的有机胺反应得到相应的化合物Ⅳ。

本发明还提供了上述这类化合物在抗肿瘤药物中的应用，即按照现有药物筛选的方法将化合物Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ对血管内皮细胞（ECV-304）、人肺癌细胞（A549）、人 T 细胞白血病细胞（CEM）、人原髓细胞白血病细胞（HL-60）等细胞株进行生物活性筛选，其药理结果分别见表-5，表-6，表-7，表-8。

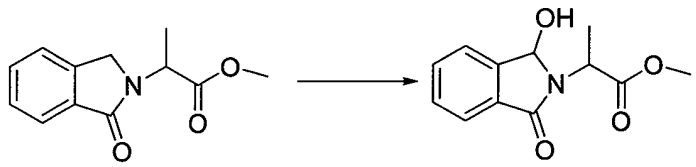
本发明提供的化合物Ⅱ的制备方法与上述文献所提到的方法相比，上述文献所提到的方法难以得到 5-羟基- 6-取代-5,6-二氢-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮这类化合物。本发明所提到的化合物在抑制血管内皮细胞（ECV-304）及抗肺癌（A549） 、抗白血病细胞(CEM, HL-60)方面与沙利度胺相比显著增强。

具体实施方式

下面对本发明的实施例作详细说明：本实施例在以本发明技术方案为前提下进行实施，给出了详细的实施方式和具体的操作过程，但本发明的保护范围不限于下述的实施例。

实施例 1

2-丙酸甲酯基-3-羟基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮Ⅰ-2

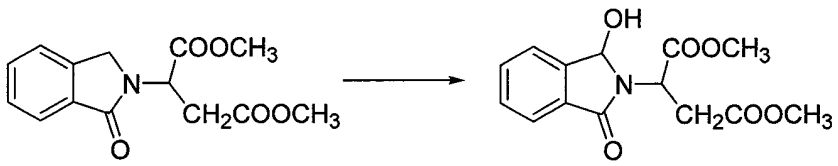


V-2 Ⅰ-2

将 438mg（2mmol）2-丙酸甲酯基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮Ⅴ-2 和 442mg（2mmol）三氟乙酸银溶于 10ml $CHCl_3$，于-20℃滴加 320mg（2mmol）Br_2（溶于 10ml $CHCl_3$），1 小时左右滴加完毕。然后于室温下搅拌 3h，过滤，滤液减压蒸馏至干，提纯得无色油状液体 360mg，收率 76.6%。其分析测试数据见表-1。

实施例 2

2-丁二酸二甲酯基-3-羟基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮Ⅰ-3

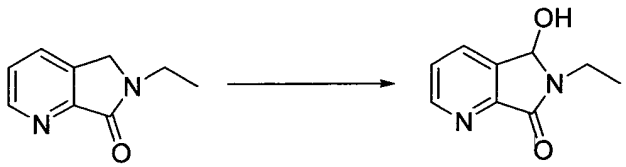


V-3 Ⅰ-3

将 277mg(1mmol) 2-丁二酸二甲酯基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮Ⅴ-3 和 48mg（0.2mmol）过氧苯甲酰溶于 15ml 的乙腈，于室温下慢慢加入 358mg（2mmol）NBS。然后 0℃下 5h，冷却，过滤，滤液减压蒸馏至干，提纯得无色油状液体 206mg，收率 88.74%。其分析测试数据见表-1。

实施例 3

5-羟基- 6-乙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮 Ⅱ-1

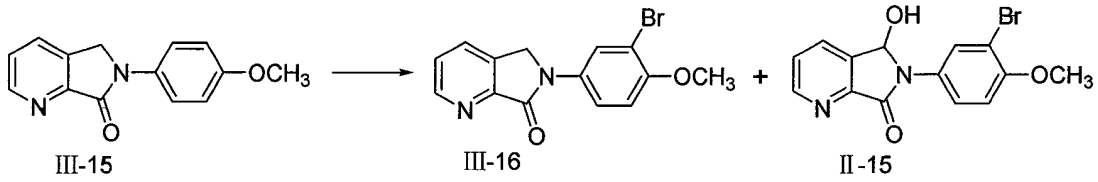


Ⅲ-1 Ⅱ-1

6-乙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮Ⅲ-1（0.243g,1.5mmol），N-溴代丁二酰亚胺（NBS）（ 0.333g,1.875mmol），偶氮二异丁氰（AIBN）(0.031g，0.1875mmol),无水乙腈 20ml 于 50ml 的二口瓶中，搅拌，回流 2-4h，反应结束后，按常规方法处理提纯，得无色固体 0.112 克，收率 42%。其分析测试数据见表-2

实施例 4

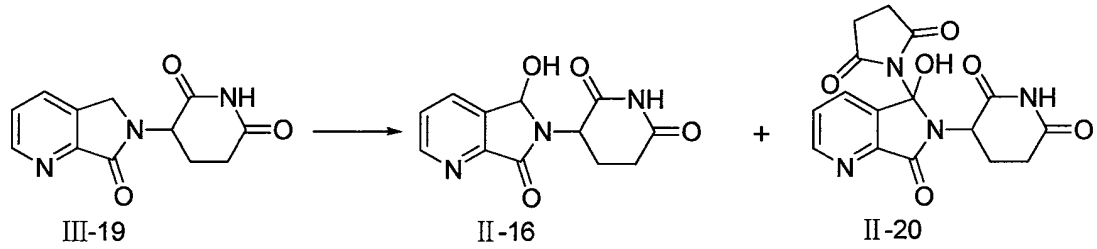
5-羟基- 6-（3-溴-4-甲氧基）苯基-5,6-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮Ⅱ-15



6-（4-甲氧基）苯基－5,6-二氢-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮III-15（0.36g,1.5mmol），N-溴代丁二酰亚胺（NBS）（1.068g,6.0mmol），偶氮二异丁氰（AIBN）(0.098g,0.60mmol),无水乙腈50ml于100ml的反应瓶中，搅拌、回流，以薄层分析板（TLC）跟踪反应进程，原料基本反应结束即可终止反应，然后减压旋蒸除去乙腈，柱层析提纯，以二氯甲烷:甲醇＝80:1洗脱，无色固体II-15，0.165g,收率33%，无色固体III-16，0.306g收率64%。其分析测试数据见表-2。

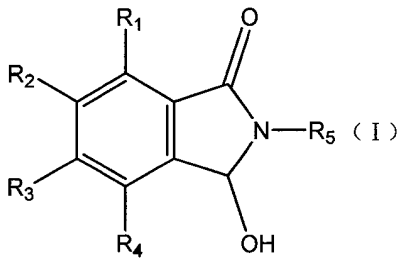
实施例5

3-(5-羟基-7-酮-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶)-哌啶-2,6-二酮II-16

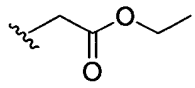
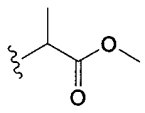
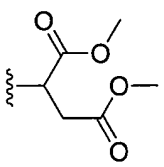


3-(7-羰基-5,7-二氢-吡咯并[3,4-b]吡啶-)哌啶-2,6-二酮III-19（0.245g,1.0mmol），*N*-溴代丁二酰亚胺（NBS）(0.534g,3.0mmol)，偶氮二异丁氰（AIBN）(0.050g，0.3mmol),无水乙腈60ml于100ml的反应瓶中，搅拌，回流,以薄层分析板（TLC）跟踪反应进程，原料基本反应结束即可终止反应，然后减压旋蒸除去乙腈，柱层析提纯。以二氯甲烷:甲醇＝80:1和二氯甲烷:甲醇＝50:1梯度洗脱。得无色固体3-(5-羟基-7-酮-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶)-哌啶-2,6-二酮II-16,0.029g收率11%,无色固体3-[5-(2,5-二羰基-吡咯烷)-5-羟基-7-酮-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶)]-哌啶-2,6-二酮II-20,0.266g收率74.3%。其分析测试数据见表-2。

表-1 Ⅰ类衍生物的物性数据



（Ⅰ） $R_1=R_2=R_3=R_4=H$

编号	R_5	谱 图 及 物 性 数 据
Ⅰ-1		^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$)：δ 7.77 (d, 1H, J=7.4Hz), 7.61 (m, 2H, J=7.4Hz), 7.41 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 1.28 (m, 3H)。^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100MHz) : 169.37, 167.68, 144.23, 132.55, 130.64, 129.65, 123.38, 123.34, 82.36, 61.54, 40.76, 14.00 HRMS: calcd for $C_{12}H_{13}NO_4$, 235.0845, found: 235.0821. 淡黄色的液体, 84.2%.
Ⅰ-2		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.79 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.76(d, 3H, J=5.2Hz), 1.72(m, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100MHz), 173.65, 167.71, 144.37, 132.49, 130.83, 129.69, 123.43, 123.21, 82.10, 52.66, 49.96, 15.97. HRMS: calcd for $C_{12}H_{13}NO_4$: 235.0845, found: 235.0852. 淡黄色的液体, 48%.
Ⅰ-3		^{1}HNMR(300MHz, $CDCl_3$)： δ 7.78 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.29 (m, 2H) . ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100MHz): 171.66, 170.63, 167.56, 144.34, 132.53, 130.68, 129.57, 123.27, 82.40, 52.70,

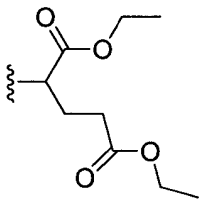
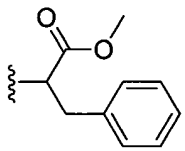
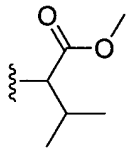
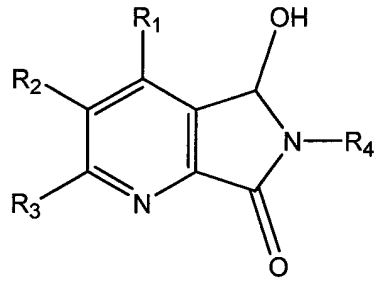
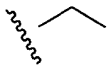
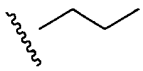
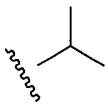
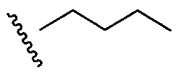
		51.97, 50.40, 34.46,29.48. HRMS: calcd for $C_{14}H_{15}NO_6$, 293.0899, found 293.0896, 淡黄色的液体, 88.7%.
I-4		^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.68 (d, 2H, J=7.7Hz), 7.5 (m, 1H), 6.00 (d, 1H, J=8.4Hz), 4.82 (m, 1H), 4.22(m, 2H), 3.98 (m,2H), 2.50(4H, m), 1.28 (t, 3H), 1.19 (t, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100MHz): 173.10, 171.02, 167.94, 144.46, 132.26, 130.32, 129.36, 123.43, 123.01, 82.24, 61.44, 60.34, 53.54, 30.85, 24.96, 23.73, 13.73. HRMS: calcd for $C_{17}H_{21}NO_6$, 335.1369, found 335.1402
I-5		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.77(t, 1H), 7.54(m, 1H), 7.48(m, 2H), 7.21(m, 5H) 5.46(s, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.52 (m, 2H)。^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100MHz): 172.66, 167.636, 144.17, 137.63, 132.49, 130.67, 129.71, 128.65, 128.48, 126.86, 126.64,123.47, 12.411, 123.214, 83.01, 56.07, 52.79, 35.29.HRMS: calcd for $C_{18}H_{17}NO_4$, 311.1158, found 311.1109. 白色固体, 52.7%, mp 130～131℃.
I-6		^{1}H NMR ($CDCl_3$,300MHz) δ 7.81 (d, 1H, J=10.2Hz), 7.61(m,2H), 7.48 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.67 (d, 1H, J=9.9Hz), 3.76 (d, 3H), 2.56(m,1H), 1.07(m, 3H), 0.98(m, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$,100MHz) : 173.37, 167.73, 144.40, 132.41, 130.77, 129.60, 123.31, 123.18 , 82.00, 52.55, 49.83, 48.94, 15.85, 14.53, HRMS: calcd for: $C_{14}H_{17}NO_4$: 263.1158 , found: 263.1119. 淡黄色液体, 83.9%.

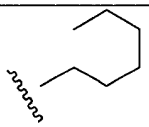
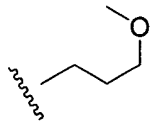
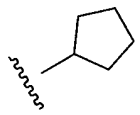
表-2 II类衍生物的物性数据

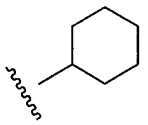
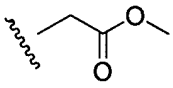


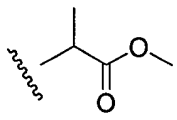
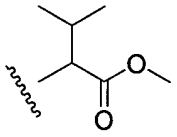
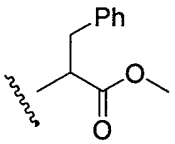
（Ⅱ） $R_1=R_2=R_3=H$

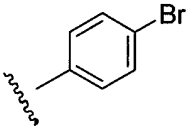
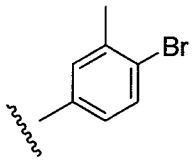
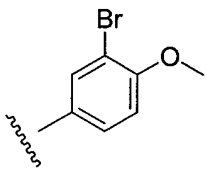
编号	R_4	谱 图 及 物 性 数 据
Ⅱ-1		^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6): δ 8.69-8.71 (1H, d d, J= 4.8, 1.2Hz, Py-2), 8.00-8.02 (1H, d d, J= 7.6, 1.2Hz, Py-4), 7.54-7.57(1H, d d, J= 7.6, 4.8Hz, Py-3), 6.67 (1H, d, J =8.8Hz , OH). 5.87 (1H, d, J=8.8Hz, PyCH), 3.60-3.63 (1H, m, J= 7.2Hz, NCH_2), 3.32-3.37(1H, m, J= 7.2Hz, NCH_2), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d_6): δ 164.9(C=O), 151.8(Py-2), 150.9(Py-6), 139.7(Py-5), 132.6(Py-4), 126.5(Py-3), 79.1(CHOH), 34.5(NCH_2), 14.1(CH_3). HRMS(EI^+): $C_9H_{10}N_2O_2$, Calc 178.0742, Found 178.0735. found: 235.0821. 无色固体，mp:104-105℃
Ⅱ-2		^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6): δ 8.70-8.71 (1H, d d, J= 4.8, 1.6Hz, Py-2), 8.00-8.02 (1H, d d, J= 7.2, 1.6Hz, Py-4), 7.54-7.58(1H, d d, J= 7.2, 4.8Hz, Py-3), 6.68 (1H, d, J =8.8Hz ,OH), 5.84 (1H, d, J=8.8Hz , PyCH), 3.53 (1H, m , NCH_2), 3.24-3.26(1H, m, NCH_2), 1.55-1.62 (2H, m, CH_2), 0.86 (3H, t, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d_6): δ 165.1(C=O), 152.0(Py-2), 150.7(Py-6), 139.9(Py-5), 132.7(Py-4), 126.5(Py-3), 79.3(CHOH), 41.3(NCH_2), 21.7 (CH_2), 11.9(CH_3). HRMS(EI^+): $C_{10}H_{12}N_2O_2$, Calc 192.0899, Found 192.0898. 无色固体，

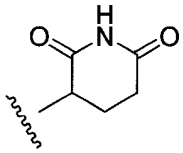
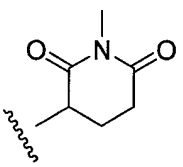
		mp:75-77℃。
II-3		^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6): δ 8.68-8.69 (1H, d d, J= 4.8, 1.6Hz, Py-2), 7.97-7.99 (1H, d d, J= 7.2, 1.6Hz, Py-4), 7.53-7.56(1H, d d, J= 7.2, 4.8Hz, Py-3), 6.57 (1H, d, J =9.6Hz, OH), 5.84 (1H, d, J=9.6Hz , PyCH), 4.15-4.22 (1H, m , NCH), 1.35-1.37(3H, d, J=6.8Hz, CH_3), 1.30-1.31(3H, d, J=6.8Hz, CH_3). ^{13}CNMR(75MHz, DMSO-d_6): δ 164.8 (C=O), 151.8 (Py-2), 150.8 (Py-6), 140.0(Py-5), 132.4(Py-4), 126.6(Py-3), 78.9 (CHOH), 44.2(NCH), 22.0(CH_3), 20.4(CH_3). HRMS (EI^+): $C_{10}H_{12}N_2O_2$, Calc 192.0899, Found 192.0898. 无色固体，mp:113-115℃.
II-4		^{1}HNMR(300MHz, DMSO-d_6): δ 8.69-8.71 (1H , d d, J= 4.8, 1.2Hz, Py-2), 8.00-8.03 (1H, d d , J= 7.2, 1.2Hz, Py-4), 7.54-7.58(1H, d d, J= 7.2, 4.8Hz, Py-3), 6.68 (1H, d, J =10.4Hz , OH), 5.84 (1H, d, J=10.4Hz, PyCH), 3.55 (1H, m, NCH_2), 3.25-3.30 (1H, m, NCH_2) , 1.54-1.62 (2H, m, CH_2), 1.21-1.33(2H, m, CH_2), 0.87-0.92(3H, t, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d_6): δ 165.1(C=O), 151.8(Py-2), 150.7(Py-6), 139.6(Py-5), 132.5(Py-4), 126.5(Py-3), 79.3(CHOH), 41.3(NCH_2), 30.4 (CH_2), 20.8 (CH_2), 14.3(CH_3). 油状物。
		^{1}HNMR(300MHz, DMSO-d_6): δ 8.69-8.71 (1H, d d, J= 4.8, 1.2Hz, Py-2), 8.00-8.03 (1H, d d, J= 7.2, 1.2Hz, Py-4), 7.54-7.58(1H, d d, J= 7.2, 4.8Hz,

II-5		Py-3), 6.68 (1H, d, J =8.7Hz , OH), 5.83 (1H, d, J=8.7Hz, PyCH), 3.55 (1H, m, NCH_2), 3.24-3.32(1H, m, NCH_2), 1.54-1.62 (2H, m, CH_2), 1.21-1.27 (6H, s, CH_2), 0.82-0.86 (3H, t, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d_6): δ 165.1(C=O), 151.8(Py-2), 150.3(Py-6), 139.7(Py-5), 132.5(Py-4), 126.5(Py-3), 79.3(CHOH), 41.9(NCH_2), 31.60(CH_2), 28.3 (CH_2), 26.8 (CH_2), 22.6(CH_2), 14.5(CH_3). 油状物。
II-6		^{1}HNMR(300MHz, DMSO-d_6): δ 8.69-8.71 (1H, d d, J= 4.8, 1.2Hz, Py-2), 8.01-8.03 (1H, d d, J= 7.2, 1.2Hz, Py-4), 7.54-7.58(1H, d d, J= 7.2, 4.8Hz, Py-3), 6.68 (1H, d, J =9.0Hz , OH), 5.84 (1H, d, J=9.0Hz, PyCH), 3.57 (1H, m, NCH_2), 3.32-3.37 (1H, m, NCH_2), 3.20(3H, s, CH_3O)1.74-1.91(2H, m, CH_2), 1.21-1.27 (2H, m, CH_2). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d_6): δ 165.2(C=O), 151.8(Py-2), 150.7(Py-6), 139.8(Py-5), 132.6(Py-4), 126.6(Py-3), 79.5(CHOH), 70.4(CH_3O), 58.5(CH_2O), 37.2(NCH_2), 28.6 (CH_2). 油状物。
II-7		^{1}HNMR(300MHz, CD_3COCD_3): δ 8.68-8.70 (1H, d d, J= 4.8, 1.2Hz, Py-2), 7.97-8.00 (1H, d d, J= 7.2, 1.2Hz, Py-4), 7.53-7.57(1H, d d, J= 7.2, 4.8Hz, Py-3), 6.55 (1H, d, J =10.2Hz, OH), 5.92 (1H, d, J=10.2Hz, PyCH), 4.21 (1H, m, NCH), 1.21-2.47(8H, m, CH_2). ^{13}CNMR(75MHz, CD_3COCD_3): δ 165.1(C=O), 151.5(Py-2), 151.2(Py-6), 139.3(Py-5), 131.4(Py-4), 125.7(Py-3), 79.7(CHOH), 54.0(NCH), 30.4(CH_2), 30.4(CH_2), 24.0 (CH_2), 24.0 (CH_2). 无色

		固体，mp:153-154℃。
II-8		^{1}HNMR(300MHz, DMSO-d_6)：δ 8.68-8.69 (1H, d d, J= 4.8, 1.2Hz, Py-2), 7.97-7.99 (1H, d d, J= 7.2, 1.2Hz, Py-4), 7.53-7.56(1H, d d, J= 7.2, 4.8Hz, Py-3), 6.54 (1H, d, J =10.2Hz, OH), 5.92 (1H, d, J=10.2Hz，PyCH), 3.71 (1H, m，NCH), 1.21-1.82 (10H, m, CH_2) . ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d_6)： δ 164.6(C=O), 151.5(Py-2), 150.6(Py-6), 139.6(Py-5), 132.1(Py-4), 126.2(Py-3), 79.0(CHOH), 52.1(NCH), 31.7(CH_2), 30.1(CH_2), 26.0 (CH_2) , 26.0 (CH_2) , 25.6 (CH_2). HRMS (ESI^+)：$C_{13}H_{17}N_2O_2$, Calc 233.1290, Found 233.1289. 无色固体，mp:151-152℃。
II-9		^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6)：δ 8.75-8.76 (1H, d d, J= 4.8, 1.6Hz, Py-2), 8.06-8.08 (1H, d, J= 7.2, 1.6Hz, Py-4), 7.61-7.64(1H, d d, J= 7.2, 4.8Hz, Py-3), 6.86-6.89 (1H, d, J =8.8Hz, OH), 5.86-5.88(1H, d, J=8.8Hz, PyCH), 4.40-4.45(1H, d, J=18Hz, NCH_2), 4.11-4.15 (1H, d, J=18Hz, NCH_2), 3.66(3H, s, CH_3O). ^{13}CNMR(75MHz, DMSO-d6)： δ 169.9 ($COOCH_3$), 165.4 (C=O), 152.2 (Py-2), 150.0 (Py-6), 139.8 (Py-5), 133.0 (Py-4), 127.1 (Py-3), 79.8 (CHOH), 52.8 (CH_3O), 41.2 (CH_2) . HRMS(EI^+) ：$C_{10}H_{10}N_2O_4$, Calc 222.0641, Found 222.0643. 无色固体，mp:156-157℃。
		^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6)： δ 8.73-8.74 (1H, d, J= 4.8Hz, Py-2), 8.02-8.05 (1H, d, J= 4.8, 7.6Hz, Py-4), 7.59-7.63(1H, d d, J= 4.8, 7.6Hz, Py-3), 6.76-6.78 (1H, d, J =8.8Hz, OH), 5.89-5.91(1H, d, J=8.8Hz,

II-10		PyCH), 4.65-4.67(1H, q, J=7.6Hz,CH), 3.57 (3H, s,CH_3O), 1.52(3H, d, J=7.6Hz, CH_3). ^{13}CNMR(75MHz, DMSO-d6): δ 172.3($COOCH_3$), 165.5(C=O), 152.3(Py-2), 150.3(Py-6), 140.3(Py-5), 132.9(Py-4), 127.1(Py-3), 79.6(CHOH), 52.9(CH_3O), 49.9(CH), 15.9(CH_3). HRMS (EI^+): $C_{11}H_{12}N_2O_4$, Calc 236.0797, Found 236.0797. 无色固体，mp:157-159℃。
II-11		^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 8.81-8.83 (1H,d, J=1.2, 4.8Hz, Py-2), 7.96-8.00 (1H, d, J= 1.2, 7.6Hz, Py-4), 7.48-7.52(1H, d d, J= 4.8, 7.6Hz, Py-3), 6.25(1H, s, PyCH), 4.70-4.73(1H, d, J=10.0Hz, NCH), 3.76 (3H, s, CH_3O), 2.45-2.57(1H, m, CH), 0.94-1.09(6H, d, J=6.8Hz, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, $CDCl_3$): δ 175.0($COOCH_3$), 166.5(C=O), 152.6(Py-2), 149.9(Py-6), 138.7(Py-5), 132.0(Py-4), 126.6(Py-3), 80.9(CHOH), 61.6(CH_3O), 53.1(NCH), 31.0(CH), 19.8(CH_3), 19.8(CH_3). HRMS (EI^+): $C_{13}H_{16}N_2O_4$, Calc 264.1110, Found 264.1111. 无色固体，mp:61-63℃。
II-12		^{1}HNMR(300MHz, DMSO-d6): δ 8.69-8.72 (1H, d, J=1.2, 4.8Hz, Py-2), 7.96-8.00 (1H, d, J= 1.2, 7.2Hz, Py-4), 7.54-7.58(1H, d d, J= 4.8, 7.2Hz, Py-3), 7.11-7.25(5H, m, Ph), 6.78-6.80(1H, d, J=6.6Hz, OH), 5.89-5.91(1H, d, J=6.6Hz, PyCH), 4.76-4.80 (1H, d, J=3.9Hz,NCH), 3.65 (3H, s, CH_3O), 3.34-3.47(1H, m, $PhCH_2$), 3.24-3.28(1H, d, $PhCH_2$). ^{13}CNMR(75MHz, DMSO-d6): δ 171.4($COOCH_3$), 165.2(C=O), 152.2(Py-2), 149.8(Py-6), 139.7(Py-5), 138.5(Ph), 132.9(Py-4), 129.4(Ph), 129.4(Ph)

		128.9(Ph), 128.9(Ph), 127.2(Py-3), 127.0(Ph), 80.7(CHOH), 56.0(CH_3O), 53.9(NCH), 35.3(CH_2). 无色固体，mp:180-182℃。
II-13		^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6): δ 8.79-8.81 (1H , d d, J= 4.8, 1.2Hz, Py-2), 8.12-8.14 (1H, d d, J= 7.6, 1.2Hz, Py-4), 7.75-7.78(2H, m, ph-2, ph-6), 7.65-7.69 (1H, d d, J= 7.6, 4.8Hz, Py-3), 7.63-7.66(2H, m, ph-3, ph-5) , 6.99-7.02 (1H, d, J=10Hz, OH, D_2O Exchange), 6.55-6.57 (1H, d, J=10Hz, PyCH). ^{13}CNMR(75MHz, DMSO-d_6): δ 164.5(C=O), 152.6(Py-2), 149.6(Py-6), 139.3(Py-5), 137.1(Ph-1),132.9(Py-4),132.2(Ph-3), 132.2(Ph-5),127.6(Py-3), 124.6(Ph-2), 124.6(Ph-6), 117.9(Ph-4), 80.6(CHOH). 无色固体，mp:207-209℃。
II-14		^{1}HNMR(300MHz, DMSO-d_6): δ 9.02-9.03 (1H, d, J= 4.8Hz, Py-2), 8.34-8.37 (1H, d, J= 7.8Hz, Py-4), 7.81-7.98 (4H, m, Ph-2, Ph-5, Ph-6, Py-3), 7.22-7.25 (1H, d, J=10.0Hz, OH),6.76-6.80(1H, d, J= 10.0Hz, PyCH), 2.60 (3H, s, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d_6): δ 164.4 (C=O), 152.6 (Py-2), 149.7 (Py-6), 139.3 (Py-5), 138.2 (Ph-3), 137.3 (Ph-1),132.9 (Ph-5), 132.8(Py-4), 127.5 (Py-3), 125.1 (Ph-2), 122.2 (Ph-6), 120.5(Ph-4), 80.6 (CHOH), 23.3(CH_3) 无色固体，mp: 219-220℃.
II-15		^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6): δ 8.79-8.80 (1H, d d, J= 4.8, 1.2Hz, Py-2), 8.10-8.13 (1H, d d, J=7.6, 1.2Hz, Py-4), 7.96(1H, d, J= 2.8Hz, ph-2), 7.65-7.70(2H, m, Py-3, ph-6), 7.20-7.22(1H, d, J= 9.2Hz, ph-5), 6.95-6.98 (1H, d, J =10Hz,OH, D_2O Exchange), 6.46-6.49(1H, d, J=10Hz, PyCH). ^{13}CNMR (75MHz,

		DMSO-d_6)： δ 164.4(C=O), 153.7(Ph-4), 152.4(Py-2), 149.7(Py-6), 139.3(Py-5), 132.8(Py-4), 131.2(Ph-1), 128.1(Ph-2), 127.4(Py-3), 124.4(Ph-6), 113.2(Ph-5), 110.7(Ph-3), 80.9 (CHOH), 57.0(CH_3O). HRMS (EI^+):$C_{14}H_{11}N_2O_3Br$(79) Calc 333.9953, Found333.9944.无色固体 mp:251-252℃。
II-16		^{1}HNMR(300MHz, DMSO-d_6)： δ 11.0 (1H, s, NH, D_2O Exchange) , 8.76-8.78(1H, d, J=4.5Hz, Py-2), 8.05-8.08 (1H, d, J=7.8Hz, Py-4), 7.619-7.661(1H, d, d, J=4.5, 7.8Hz, Py-3), 6.78-6.83(1H, d, J=9.0Hz, OH, D_2O Exchange), 5.86-5.97(1H, d, J=9.0Hz, PyCH), 4.67-5.02(1H, m, NCHCO), 2.78-2.84(1H, m, $COCH_2$) , 2.49-2.65(2H, m, $COCH_2$, CH_2CH_2CO), 2.03-2.07(1H, m, CH_2CH_2CO). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d_6)： δ 173.6(C=O), 171.4(C=O), 165.9(C=O), 152.2(Py-2), 149.5(Py-6), 139.8(Py-5), 132.9(Py-4), 127.1(Py-3), 79.5(CHOH), 52.1(NCHCO), 31.7($COCH_2$), 23.1($COCH_2CH_2$). LC- MS: (ESI) $(M+1)^+$ 262.1, $(M+Na^+)^+$ 283.9. 无色固体, mp: 252-255℃
II-17		^{1}HNMR(300MHz, CD_3OD)： δ 8.76-8.78 (1H , d, J=4.8Hz, Py-2) , 8.12-8.15 (1H, d, d, J=1.2, 7.8Hz, Py-4), 7.66-7.70(1H, d, d, J=4.8, 7.8Hz, Py-3), 6.01-6.08(1H, s, PyCH), 4.75-5.14(1H, m, NCHCO), 3.16(3H, s, CH_3), 2.60-2.92(3H, m, $COCH_2$, CH_2CH_2CO), 2.16-2.24(1H, m, CH_2CH_2CO). ^{13}CNMR (75MHz, CD_3OD): δ 172.5(C=O), 170.6(C=O), 165.9(C=O), 151.5(Py-2), 149.5(Py-6), 139.7 (Py-5), 132.5 (Py-4), 126.8 (Py-3), 80.0

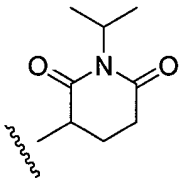
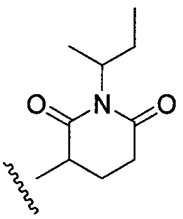
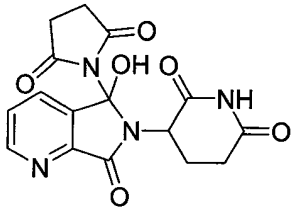
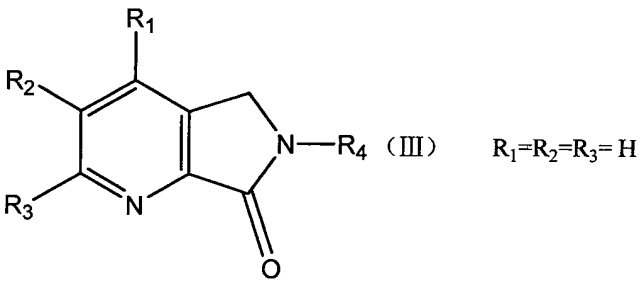
		(CHOH), 52.8 (NCHCO), 31.4($COCH_2$), 26.1(NCH_3), 22.1($COCH_2CH_2$). 无色固体，mp: 113-115 ℃.
II-18		^{1}HNMR(300MHz, CD_3Cl): δ 8.76-8.80 (1H, d, d, J=1.2, 4.5Hz, Py-2), 7.96-8.00 (1H, (1H, d, d, J=1.2, 7.8Hz, Py-4), 7.46-7.52(1H, d, d, J=4.5, 7.8Hz, Py-3), 5.95-6.00 (1H, d, J=12.9Hz, PyCH), 4.88-4.96(2H, m, NCHCO, NCH), 2.66-2.95(3H, m, $COCH_2$, CH_2CH_2CO), 2.17-2.18(1H, m, CH_2CH_2CO), 1.33-1.37(6H, d, J=5.4Hz, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, CD_3OD): δ 171.2(C=O), 171.1(C=O), 152.5(Py-2), 149.7(Py-6), 138.9(Py-5), 132.1(Py-4), 126.6(Py-3), 80.7(CHOH), 52.7(NCHCO), 46.1(NCH), 33.0($COCH_2$), 22.1($COCH_2CH_2$), 19.6(CH_3). 无色固体，mp: 214-215 ℃。
II-19		^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 8.74-8.78(1H, d, J=4.8Hz, Py-2), 7.96-7.98(1H, d, J=7.8Hz, Py-4), 7.46-7.50(1H, d, d, J=4.8, 7.8Hz, Py-3), 5.95-5.98(1H, d, J=8.7Hz, PyCH), 4.67-5.02(2H, m, NCHCO, $NCHCH_3$), 2.63-3.01(3H, m, $COCH_2$, CH_2CH_2CO), 2.09-2.19(H, m , CH_2CH_2CO), 1.87-1.91(1H, m, CH_2CH_3), 1.67-1.70 (1H, m, CH_2CH_3), 1.25-1.35(3H, t, CH_2CH_3), 0.78-0.86(3H, q, $CHCH_3$). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d_6): δ 172.2(C=O), 172.0(C=O), 165.8(C=O), 152.4(Py-2), 149.5(Py-6), 138.5(Py-5), 131.9(Py-4), 126.5(Py-3), 80.3(CHOH), 52.7(NCHCO), 52.0 (NCH), 33.0($COCH_2$), 26.2(CH_2CH_3), 22.8($COCH_2CH_2$), 17.8(CH_3CH), 11.5(CH_3CH_2). 无色固体，mp: 163-165℃。

表-2 II类衍生物的物性数据（续）

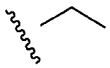
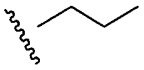
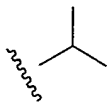
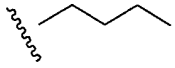

II-20

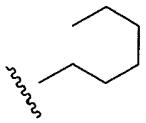
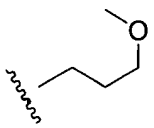
^{1}HNMR(300MHz, DMSO-d_6): δ 11.1(1H, s, OH), 11.0 (1H, br, NH), 9.02-9.04 (1H, d, d, J=1.5, 5.1Hz, Py-2), 8.36-8.39(1H, d, d, J=1.5, 7.8Hz, Py-4), 7.82-7.871(1H, d, d, J=5.1, 7.8Hz, Py-3), 5.19-5.28(1H, d, d, J=5.7, 7.5Hz, NCHCO), 2.85-2.94(2H, m, $COCH_2$), 2.48-2.63(5H, m, $COCH_2CH_2CO$, CH_2CH_2CO), 2.04-2.10 (1H, m, CH_2CH_2CO). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d_6): δ 180.0(CO), 180.0(CO), 173.4(C=O), 170.3(C=O), 166.1(C=O), 156.0(Py-2), 151.7(Py-6), 132.4(Py-5), 129.0(Py-4), 127.6(Py-3), 88.1(NCHOH), 49.7(NCHCO), 31.4($COCH_2$), 30.1($COCH_2CH_2CO$), 30.1($COCH_2CH_2CO$), 22.5($COCH_2CH_2$). LC-MS: (ESI) $(M+2)^+$ 360.2. 收率 74.3%, 无色固体, mp: 119-121℃。

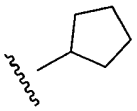
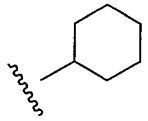
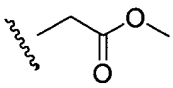
表-3 III类衍生物的物性数据

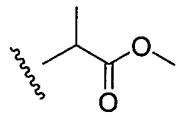
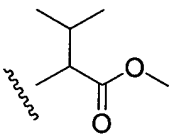

(III) $R_1=R_2=R_3=H$

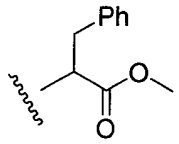
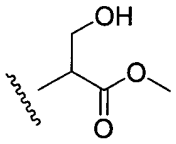
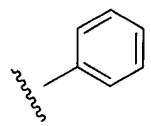
编号	R_4	谱 图 及 物 性 数 据
		^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.68 (1H , d d, J= 4.4, 1.2 Hz, Py-2), 8.04 (1H, d d, J= 8.0, 1.2Hz, Py-4), 7.54(1H, d d, J= 8.0, 4.4Hz, Py-3), 4.47 (2H, s, $PyCH_2$), 3.55(2H, q, J=7.2Hz, NCH_2), 1.17(3H, t,

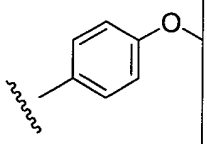
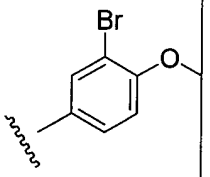
III		J=7.2 Hz, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d_6): δ 166.1(C=O), 151.2(Py-6), 150.7(Py-2), 136.8(Py-5), 132.6(Py-4), 125.8(Py-3), 47.2($PyCH_2$), 37.5(NCH_2), 13.9(CH_3). 黄色固体，Mp: 96-98℃.
III		^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.68 (1H, d d, J= 4.4, 1.2 Hz, Py-2), 8.04 (1H, d d , J= 7.6, 1.2Hz, Py-4), 7.54(1H, d d, J= 7.6, 4.4Hz, Py-3), 4.46 (2H, s, $PyCH_2$). 3.47 (2H, t, J=7.2Hz, NCH_2), 1.62 (2H, m, J=7.2 Hz, NCH_2CH_2). 0.837(3H, t, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d_6): δ 166.4(C=O), 151.1(Py-6), 150.7(Py-2), 136.9(Py-5), 132.5(Py-4), 125.8(Py-3), 47.7($PyCH_2$), 44.4(NCH_2), 21.6 (NCH_2CH_2), 11.9(CH_3). LC-MS (ESI$^+$) : $C_{10}H_{12}N_2O$ (M+1) 177.1, (M+Na^+) 199.0. 油状物。
III		^{1}HNMR(400MHz, $DCCl_3$): δ 8.76 (1H, d, J= 4.8 Hz, Py-2), 7.83 (1H, d, J= 7.6 Hz, Py-4), 7.41(1H, d d, J= 7.6, 4.8Hz, Py-3), 4.78 (1H, m, NCH), 4.34(2H, s, $PyCH_2$), 1.30 (6H, d, J= 6.8Hz, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, $DCCl_3$): δ 166.0(C=O), 151.4(Py-6), 150.9(Py-2), 135.1(Py-5), 131.3(Py-4), 125.0(Py-3), 43.2(NCH), 42.9($PyCH_2$), 20.9(CH_3), 20.9(CH_3). LC-MS(ESI$^+$) :$C_{10}H_{12}N_2O$(M+1)177.0, (M+Na^+) 199.0。无色固体，Mp:65-66℃.
III-4		^{1}HNMR(400MHz, $DCCl_3$): δ 8.76-8.78 (1H, d, J= 4.8 Hz, Py-2), 7.80-7.82 (1H, d, J= 7.6 Hz, Py-4), 7.41-7.42(1H, d d, J= 7.6 , 4.8Hz, Py-3), 4.39 (2H, s, $PyCH_2$), 3.65-3.70(2H, t, NCH_2), 1.65-1.68 (2H, m, NCH_2CH_2) 1.36-1.41(2H, m, $NCH_2CH_2CH_2$),

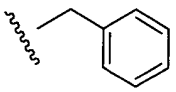
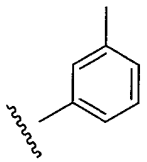
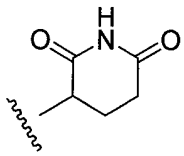
		0.93-0.97(3H, t, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, $DCCl_3$): δ 166.3(C=O), 151.1(Py-6), 150.7(Py-2), 134.8(Py-5), 130.9(Py-4), 124.8(Py-3), 47.5($PyCH_2$), 42.6(NCH_2), 30.3(NCH_2CH_2), 20.0 ($NCH_2CH_2CH_2$), 13.7(CH_3). LC-MS (ESI^+) : $C_{11}H_{14}N_2O$ (M+1) 191.1, (M+Na^+) 213.1 无色固体, Mp: 63-65℃.
III-5		^{1}HNMR(400MHz, $DCCl_3$): δ 8.76-8.78 (1H, d, J= 4.8 Hz, Py-2), 7.80-7.82 (1H, d, J= 7.6 Hz, Py-4), 7.41-7.42(1H, d d, J= 7.6 , 4.8Hz, Py-3), 4.39 (2H, s, $PyCH_2$), 3.65-3.70(2H, t, NCH_2), 1.64-1.71 (2H, m, NCH_2CH_2), 1.24-1.37 (8H, m, $(CH_2)_4$) , 0.85-0.89 (3H, t, CH_3). ^{13}CNMR(75MHz, $DCCl_3$): δ 166.2(C=O), 151.1(Py-6), 150.7(Py-2), 134.8(Py-5), 130.9(Py-4), 124.8(Py-3), 47.5($PyCH_2$), 42.9(NCH_2), 31.4(NCH_2CH_2), 28.2($NCH_2CH_2CH_2$), 26.4($NCH_2CH_2CH_2CH_2$), 22.4($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$), 13.9(CH_3). LC-MS (ESI^+) : $C_{14}H_{22}N_2O$ (M+1) 219.0, (M+Na^+) 241.1. 黄色固体, Mp:74-76℃.
III-6		^{1}HNMR(400MHz, $DCCl_3$): δ 8.76-8.77 (1H, d, J= 4.8 Hz, Py-2), 7.80-7.82 (1H, d, J= 7.6 Hz, Py-4), 7.39-7.43(1H, d d, J= 7.6, 4.8Hz, Py-3), 4.41 (2H, s, $PyCH_2$), 3.74-3.77(2H, t, CH_2O), 3.42-3.45 (2H, t, NCH_2), 3.31(3H, s, CH_3O), 1.95-1.98(2H, m, CH_2). ^{13}CNMR (75MHz, $DCCl_3$): δ 166.7(C=O), 151.3(Py-6), 150.9(Py-2), 135.2(Py-5), 131.2(Py-4), 125.1(Py-3), 70.2 (CH_3O), 58.9 (CH_2O), 48.2($PyCH_2$), 40.6 (NCH_2), 28.7(CH_2). LC-MS (ESI^+) : $C_{11}H_{14}N_2O_2$ (M+1) 207.1, (M+Na^+) 229.1. 淡黄色固体, Mp:75-77℃.

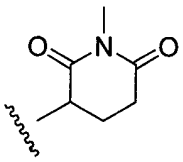
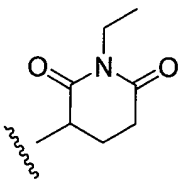
III-7		^{1}HNMR (400MHz, $DCCl_3$): δ 8.76-8.77 (1H, d, J= 4.8 Hz, Py-2), 7.80-7.82 (1H, d, J= 7.6 Hz, Py-4), 7.39-7.42(1H, d d, J= 7.6, 4.8Hz, Py-3), 4.84-4.89 (1H, m, $NCH(CH_2)_4$), 4.37(2H, s, $PyCH_2$), 1.63-2.04(8H, m, $(CH_2)_4$). ^{13}CNMR(75MHz, $DCCl_3$): δ 166.6(C=O), 151.4(Py-6), 151.0(Py-2), 135.3(Py-5), 131.2(Py-4), 125.0(Py-3), 53.0(NCH), 43.9($PyCH_2$), 30.2($NCH(CH_2)_2$), 30.2($NCH(CH_2)_2$), 24.2 ($(CH_2)_2$), 24.2 ($(CH_2)_2$). LC-MS (ESI$^+$) : $C_{12}H_{14}N_2O$ (M+1) 203.1, (M+Na^+) 225.1. 黄色固体，Mp:75-77℃.
III-8		^{1}HNMR (400MHz, $DCCl_3$): δ 8.76-8.78 (1H, d, J= 4.8 Hz, Py-2), 7.80-7.82 (1H, d, J= 7.6 Hz, Py-4), 7.39-7.42(1H, d d, J= 7.6 , 4.8Hz, Py-3), 4.36 (2H, s, $PyCH_2$), 1.41-1.90(11H, m, $CH(CH_2)_5$). ^{13}CNMR(75MHz, $DCCl_3$): δ 165.9 (C=O), 151.6 (Py-6), 150.9 (Py-2), 135.1 (Py-5), 131.2(Py-4), 125.0(Py-3), 51.0(NCH), 43.9($PyCH_2$), 31.5($NCH(CH_2)_2$), 31.5($NCH(CH_2)_2$), 25.7 ($(CH_2)_2$), 25.7 ($(CH_2)_2$), 25.6(CH_2). LC-MS(ESI$^+$): $C_{15}H_{16}N_2O$(M+1) 217.0, (M+Na^+) 239.0. 无色固体, Mp:125-128℃.
III-9		^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6): δ 8.71-8.72 (1H , d , J= 4.8Hz, Py-2), 8.07-8.09 (1H, d, J= 7.6Hz, Py-4), 7.57-7.60 (1H, d d, J= 7.6, 4.8Hz, Py-3), 4.53 (2H, s, $COCH_2$), 4.42 (2H, s, $PyCH_2$), 3.67 (3H, s, CH_3O). ^{13}CNMR(75MHz, DMSO-d_6): δ 170.0($COOCH_3$), 166.7(CON), 151.0(Py-2), 150.0(Py-6), 137.2(Py-5), 132.9(Py-4), 126.3(Py-3), 52.7(CH_3O), 48.7(CH_2CO), 44.4($PyCH_2$). LC-MS (ESI$^+$) :

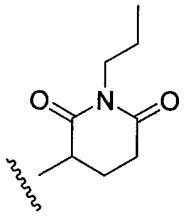
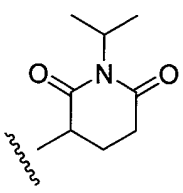
		$C_{10}H_{10}N_2O_3$（M+1）207.0,（M+Na^+）229.0. 无色固体，Mp:119-120℃.
III-10		^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.71-8.72 (1H, d, J= 4.8Hz, Py-2), 8.06-8.08 (1H, d, J= 7.6Hz, Py-4), 7.57-7.60 (1H, d d, J= 7.6, 4.8Hz, Py-3), 4.95-4.97 (1H, q, J =7.2Hz, COCHN). 4.46-4.58 (2H, q, J=17.2Hz, $PyCH_2$), 3.64 (3H, s, CH_3O), 1.50-1.52(3H, d, J=7.2 Hz, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d_6): δ 172.2($COOCH_3$), 166.4(CON), 151.1(Py-2), 150.1(Py-6), 137.2(Py-5), 132.9(Py-4), 126.3(Py-3), 52.9(CH_3O), 50.2(CH_2CO), 45.5($PyCH_2$), 15.6(CH_3). LC-MS(ESI^+): $C_{11}H_{12}N_2O_3$ (M+1)221.0, (M+Na^+) 243.1. 无色固体, Mp:105-106℃.
III-11		^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6): δ 8.80-8.81 (1H , d , J= 4.8Hz, Py-2), 7.84-7.86 (1H ,d , J= 7.6Hz, Py-4), 7.44-7.47 (1H, d d, J= 7.6, 4.8Hz, Py-3), 4.91-4.94 (1H, d, J =10.8Hz, COCHN). 4.79-4.82 (1H, d, J=17.2Hz ,$PyCH_2$), 4.42-4.46 (1H, d, J=17.2Hz, $PyCH_2$), 3.72 (3H, s, CH_3O), 2.31-2.37(1H, m, $CH(CH_3)_2$) 1.05-1.06(3H, d, J=6.4 Hz, CH_3), 0.924-0.941(3H, d, J=6.4 Hz, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d_6): δ 171.8 ($COOCH_3$), 167.2(CON), 151.1(Py-2), 150.1(Py-6), 135.7(Py-5), 131.4(Py-4), 125.5(Py-3), 60.0(CH_3O), 52.0(NCHCO), 45.3($PyCH_2$), 29.3(CH), 19.5(CH_3), 19.3 （CH_3）. LC-MS(ESI^+): $C_{13}H_{16}N_2O_3$ (M+1)249.1, (M+Na^+) 271.1. 油状物。
		^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.67-8.68 (1H, d, J= 4.0Hz, Py-2), 8.00-8.02 (1H, d, J= 7.2Hz, Py-4), 7.52-7.56 (1H, d d, J= 7.2, 4.0Hz,

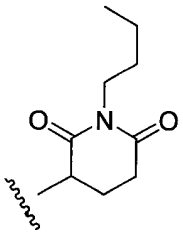
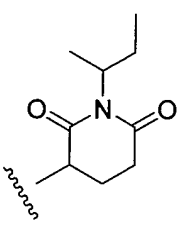
III-12		Py-3), 7.13-7.24(5H, m, Ph), 5.22-5.26 (1H, q, J =4.8Hz, COCHN), 4.33-4.52 (2H, q, J=17.2Hz, $PyCH_2$), 3.65 (3H, s, CH_3O), 3.20-3.40(2H, m, $PhCH_2$). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d_6): δ 171.1 ($COOCH_3$), 166.7 (CON), 151.1(Py-2), 149.8 (Py-6), 137.6(Ph-1), 136.9 (Py-5), 132.9 (Py-4), 130.9 (Ph-3), 130.9 (Ph-5), 129.0 (Ph-2), 129.0 (Ph-4), 127.3 (Ph-4), 126.4 (Py-3), 55.9 (CH_3O), 53.1 (COCHN), 46.1($PyCH_2$), 35.1 ($PhCH_2$). 黄色固体，Mp:84-86℃.
III-13		^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.75-8.76 (1H , d , J= 4.8Hz, Py-2), 7.81-7.83 (1H, d, J= 7.6Hz, Py-4), 7.40-7.45 (1H, d d, J= 7.6, 4.8Hz, Py-3), 5.14-5.17 (1H, q, J =3.6Hz, COCHN). 4.68 (2H, s, $PyCH_2$), 4.13-4.29 (2H, m, CH_2OH), 2.58 (1H, br, OH). ^{13}CNMR (75MHz, $CDCl_3$): δ 169.8($COOCH_3$), 167.6(CON), 150.7(Py-2), 149.7(Py-6), 136.4(Py-5), 131.6(Py-4), 125.7(Py-3), 61.6 (CH_2OH), 57.3(CH_3O), 52.8(COCHN), 47.2($PyCH_2$). LC-MS(ESI$^+$): $C_{11}H_{12}N_2O_4$ (M+1)236.1, ($M+Na^+$) 259.1. 无色固体,Mp:113-114℃。
III-14		^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6): δ 8.75-8.76 (1H, d, d, J= 4.8, 1.2Hz, Py-2), 8.00-8.02 (1H ,d , J= 7.2Hz, Py-4), 7.90-7.93(2H, m, Ph-2,6), 7.61-7.64 (1H, d d, J= 7.2, 4.8Hz, Py-3), 7.43-7.47(2H, m, Ph-3, 5), 7.18-7.24(1H, m, Ph-4), 5.03(2H, s, $PyCH_2$). ^{13}CNMR(75MHz, DMSO-d_6): δ 165.5(CO), 151.3(Py-2), 150.4(Py-6), 139.9(Ph-1), 136.3(Py-5), 132.6(Py-4), 129.6(Ph-3), 129.6(Ph-5), 126.8(Py-3),

		125.2(Ph-4), 120.1(Ph-2), 120.1(Ph-4), 48.8($PyCH_2$). LC-MS(ESI^+):$C_{13}H_{10}N_2O$ (M+1) 211.0, ($M+Na^+$) 233.0. 灰色固体, Mp:192-194℃。
III-15		^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6): δ 8.73-8.74 (1H, d, d, J= 4.8, 1.2Hz, Py-2), 8.08-8.11 (1H, d, J= 7.6Hz, Py-4), 7.78-7.80(2H, m, Ph-2, 6), 7.59-7.62 (1H, d d, J= 7.2, 4.8Hz, Py-3), 7.00-7.02(2H, m, Ph-3, 5), 4.97 (2H, s, $PyCH_2$) 3.76(3H, s, CH_3O). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d_6): δ 165.2(CO), 157.1(Ph-4), 151.1(Py-2), 150.6(Py-6), 136.1(Ph-1), 133.0(Py-5), 132.5(Py-4), 126.5(Py-3), 122.0(Ph-2), 122.0(Ph-4), 114.8(Ph-3), 114.8(Ph-5), 55.9(CH_3O), 49.1($PyCH_2$). LC-MS (ESI^+): $C_{14}H_{12}N_2O_2$ (M+1)241.1, ($M+Na^+$) 263.1. 红棕色, Mp:202-204℃。
III-16		^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6): δ 8.74-8.75 (1H, d, d, J= 4.8, 1.6Hz, Py-2), 8.21(1H, s, Ph-2), 8.09-8.11 (1H, d, J= 8.0Hz, Py-4), 7.78-7.81(1H, d, Ph-6), 7.59-7.62 (1H, d d, J= 8.0, 4.8Hz, Py-3), 7.19-7.21(1H, m, Ph-5), 4.99 (2H, s, $PyCH_2$), 3.85(3H, s, CH_3O). ^{13}CNMR(75MHz, DMSO-d_6): δ 165.3(CO), 153.3(Ph-4), 151.2 (Py-2), 150.4 (Py-6), 136.4(Ph-1), 134.1(Py-5), 132.6(Py-4), 126.7(Py-3), 124.9(Ph-2), 120.8 (Ph-6), 113.4(Ph-5), 111.2(Ph-3), 57.1(CH_3O), 49.0($PyCH_2$). LC-MS (ESI^+): $C_{14}H_{11}BrN_2O_2$ (M+1)319.2, ($M+Na^+$) 341.0. 灰色固体, Mp:186-188℃。
		^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.78-8.79 (1H, d, J= 4.0Hz, Py-2), 7.73-7.75 (1H, d, J= 7.6Hz, Py-4), 7.25-7.42(6H, m, Ph, Py-3), 4.86(2H, s,

III-17		$PyCH_2$), 4.26(2H, s, $PhCH_2$). ^{13}CNMR (75MHz, $CDCl_3$): δ 166.5(CO), 151.3(Py-2), 151.0 (Py-6), 136.4(Ph-1), 135.2(Py-5), 131.3(Py-4), 129.1(Ph-3), 129.1(Ph-5), 128.5(Ph-2), 128.5(Ph-5), 128.1 (Ph-4), 125.3(Py-3), 47.3($PhCH_2$), 47.0 ($PyCH_2$). LC-MS (ESI^+): $C_{14}H_{12}N_2O$ (M+1)225.1, ($M+Na^+$) 247.1. 黄色固体, Mp:158-160℃。
III-18		^{1}HNMR (300MHz, $DMSO_{d-6}$): δ 8.74-8.76(1H, d, J= 4.8Hz, Py-2), 8.105-8.130(1H, d, J= 7.5Hz, Py-4), 7.714-7.742(2H, d, Ph-2, Ph-6), 7.609-7.650 (1H, d d, J= 4.8, 7.5Hz, Py-3), 7.305-7.356(1H, t, J=7.5Hz, Ph-5), 7.014-7.038 (1H, d, J=7.5Hz, Ph-4), 5.01(2H, s, $PyCH_2$), 2.349 (3H, s, CH_3). ^{13}CNMR(75MHz, DMSO-d_6): δ 165.4(CO), 151.3(Py-2), 150.5(Py-6), 139.9 (Ph-1), 138.9(Ph-3), 136.2 (Py-5), 132.6 (Py-4), 129.5 (Py-3), 126.7 (Ph-5), 125.9 (Ph-4), 120.6 (Ph-2), 117.3 (Ph-6), 48.9($PyCH_2$),21.9(CH_3) 无色固体, Mp:214-215℃。
III-19		^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d6): δ 11.0(1H, s, CONHCO), 8.72-8.74(1H, dd, J=1.2, 4.8Hz, py-2), 8.05-8.08(1H, dd, J=1.2, 7.8Hz, py-4), 7.57-7.61(1H, dd, J=7.8, 4.8Hz, py-3), 5.12-5.18(1H, d, J=4.8 Hz, COCHN), 4.32-4.51 (2H, d, J=17.4Hz, $PyCH_2$), 2.84-2.96(1H, m, $COCH_2$), 2.56-2.62(1H, m, $COCHCH_2$), 2.33-2.47(1H, m, $COCH_2$), 1.97-2.05(1H, m, $COCHCH_2$). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d6): δ 173.4(CONHCO), 171.4(CONHCO), 166.9(CON),

		151.0(py-2), 150.1(py-6), 137.1(py-4), 132.9(py-5), 126.3(py-3), 52.7(NCHCO), 45.8($PyCH_2$), 31.8($COCH_2$), 22.9($COCHCH_2$). LC-MS(ESI^+): $C_{12}H_{11}N_3O_3$ ($M+Na^+$)268.0. 无色固体 mp:259-262℃。
III-20		^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d6): δ8.80-8.82(1H, dd, J=1.2, 4.5Hz, py-2), 7.83-7.86 (1H, dd, J=1.2, 7.8Hz, py-4), 7.45-7.49(1H, dd, J=7.8, 4.8Hz, py-3), 5.28-5.34(1H,d, J=5.4Hz, COCHN), 4.33-4.55(2H, d, J=16.5Hz, $PyCH_2$), 2.96-2.99(1H, m, $COCH_2$), 2.86-2.92(1H, m, $COCHCH_2$), 2.30-2.36(1H, m, $COCH_2$), 2.20-2.23(1H, m, $COCHCH_2$). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d6): δ171.1 (CONCO), 169.9(CONCO), 167.4(CON), 151.3(py-2), 150.0(py-6), 135.6(py-4), 131.5(py-5), 125.7(py-3), 52.9 (NCHCO), 45.2($PyCH_2$), 32.2($COCH_2$), 27.4(CH_3), 22.9 ($COCHCH_2$). LC- MS: (ESI)(M+1)260.1, ($M+Na^+$)282.1. 无色固体, mp:168-173℃
III-21		^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d6): δ8.73-8.75(1H, dd, J=1.2, 4.8Hz, py-2), 8.06-8.09(1H, dd, J=1.2, 7.8Hz, py-4), 7.57-7.62(1H, dd, J=7.8, 4.8Hz, py-3), 5.18-5.24(1H, d, J=5.1Hz, COCHN), 4.31-4.52(2H, d, J=17.4Hz, $PyCH_2$), 3.61-3.70(2H, m, NCH_2), 2.93-3.03(1H, m, $COCH_2$), 2.70-2.78(1H, m, $COCHCH_2$), 2.33-2.49(1H, m, $COCH_2$), 2.00-2.06(1H,m, $COCHCH_2$), 0.978-1.036(3H, t, NCH_2CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d6): δ172.0(CONCO), 170.6 (CONCO), 167.0(CON), 151.0(py-2), 150.1(py-6), 137.2 (py-4), 132.9 (py-5), 126.3 (py-3),

		53.2(NCHCO), 45.9 ($PyCH_2$), 35.3(NCH_2), 32.0($COCH_2$), 22.2($COCHCH_2$), 13.6(CH_3). LC- MS : (ESI) $(M+1)^+$ 274.0, $(M+Na^+)$ 296.1. 无色固体 mp:179-180℃.
III-22		^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d6): δ 8.74-8.76(1H, dd, J=1.5, 4.5Hz, py-2), 8.08-8.10(1H, dd, J=1.5, 7.5Hz, py-4), 7.59-7.63(1H, dd, J=7.5, 4.5Hz, py-3), 5.21-5.27(1H, d, J=5.1Hz, COCHN), 4.31-4.54(2H, d, J=17.4Hz, $PyCH_2$), 3.57-3.62(2H, m, NCH_2), 2.99-3.05(1H, m, $COCH_2$), 2.74-2.79(1H, m, $COCHCH_2$), 2.39-2.49(1H, m, $COCH_2$), 2.00-2.06(1H, m, $COCHCH_2$), 1.421-1.494(2H, q, J= 7.2 Hz, CH_2CH_3), 0.797-0.847(3H, t, J=7.2Hz, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, DMSO-d6): δ 172.3(CONCO), 170.9 (CONCO), 167.0(CON), 151.0(py-2), 150.1(py-6), 137.1(py-4), 132.9(py-5), 126.3(py-3), 53.3(NCHCO), 45.9($PyCH_2$), 41.0(NCH_2), 32.0($COCH_2$), 22.2 ($COCHCH_2$), 21.3(CH_2CH_3), 11.8(CH_3). LC- MS: (ESI) $(M+1)^+$ 288.2, $(M+Na^+)$ 310.2. 无色固体 mp: 164-166 ℃。
III-23		^{1}HNMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 8.80-8.81(1H, d, d, J=1.2, 4.5Hz, py-2), 7.82-7.85(1H, d, J=7.8Hz, py-4), 7.44-7.48 (1H, dd, J=7.8, 4.8Hz, py-3), 5.23-5.29 (1H, dd, J=3.3Hz, COCHN), 4.90-4.94 (1H, m, J=6.6Hz, NCH), 4.33-4.55 (2H, d, J=16.2Hz, $PyCH_2$), 3.75-3.82(2H, m, NCH_2), 2.92-2.93(1H, m, $COCH_2$), 2.82-2.86(1H, m, $COCHCH_2$), 2.25-2.31(1H, m, $COCH_2$), 2.17-2.18(1H, m, $COCHCH_2$), 1.34-1.39(6H, d, J=2.1Hz, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz,

		$CDCl_3$)：δ171.2 (CONCO), 169.8(CONCO), 167.4(CON), 151.3(py-2), 150.0(py-6), 135.6(py-4), 131.4(py-5), 125.7 (py-3), 53.3(NCHCO), 46.0(NCH), 45.2($PyCH_2$), 32.9 ($COCH_2$), 22.9($COCHCH_2$), 20.0(CH_3), 19.5(CH_3). LC- MS:(ESI) $(M+1)^+$ 288.1, ($M+Na^+$)310.0. 浅黄色固体 mp：160-166 ℃
III-24		^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$)：δ8.83-8.84(1H, d, J=4.8Hz, py-2), 7.84-7.87(1H, d, J=7.8Hz, py-4), 7.46-7.50(1H, dd, J=7.8, 4.8Hz, py-3), 5.28-5.35 (1H, dd, J=5.4Hz, COCHN) , 4.34-4.56(2H, d, J=16.5Hz, $PyCH_2$), 3.75-3.82 (2H, m, NCH_2), 2.96-2.98(1H, m, $COCH_2$), 2.86-2.92(1H, m, $COCHCH_2$), 2.28-2.34(1H, m, $COCH_2$), 2.22-2.23(1H, m, $COCHCH_2$), 1.46-1.63(2H, m , CH_2CH_3), 1.25-1.35 (2H, m, CH_2) , 0.90-0.94(3H, t, J=7.2Hz, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, $CDCl_3$)：δ170.9(CO), 169.7(CO), 167.4(CON), 151.2(Py-2), 149.9(Py-6), 135.7(py-4), 131.5(Py-5), 125.8 (py-3), 53.0(NCH), 45.2($PyCH_2$), 40.6(NCH_2), 32.3 (CO CH_2), 30.2(NCH_2CH_2), 22.9($NCHCH_2$), 20.3 (CH_2CH_3), 13.9(CH_3). LC- MS:(ESI) $(M+1)^+$ 302.1.浅黄色粘稠物
III-25		^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$)：δ8.82-8.84(1H, dd, J=1.2, 4.8Hz, py-2), 7.84-7.87(1H, dd, J=1.2, 8.4Hz, py-4), 7.46-7.50(1H, dd, J=8.4, 4.8Hz, py-3), 5.25-5.32(1H, m, J=5.4Hz, COCHN), 4.67-4.75(1H, q, J=8.7Hz, $NCHCH_3$), 4.34-4.56(2H, d, J=18.0Hz, $PyCH_2$), 2.93-2.96(1H, m, $COCH_2$), 2.85-2.91(1H, m, $COCHCH_2$), 2.20-2.23(1H, m, $COCH_2$), 2.17-2.19(1H, m,

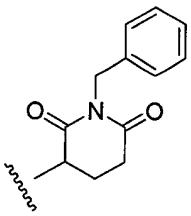
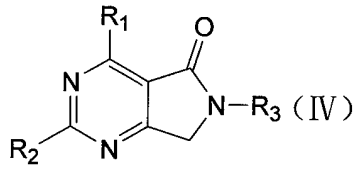
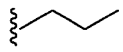
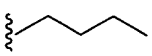
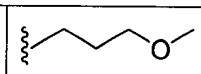
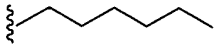
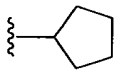
		$COCHCH_2$), 1.89-1.92(1H, m , $CHCH_2$), 1.63-1.76(1H, m, $CHCH_2$), 1.33-1.38(3H, t, J=7.2Hz, CH_3CH), 0.81-0.86 (3H, t, J=9.0Hz, CH_2CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, $CDCl_3$): δ 171.5 (CO), 170.1(CO), 167.4(CON), 151.2(Py-2), 149.9(Py-6), 135.7(py-4), 131.5 (Py-5), 125.8(py-3), 53.3(NCH), 51.8(NCH), 45.2($PyCH_2$), 32.8($COCH_2$), 26.7(CH_2CH_3), 23.0 ($NCHCH_2$), 18.3 ($CHCH_3$), 11.6(CH_3). LC- MS: (ESI) $(M+1)^+$ 302.1, ($M+Na^+$) 324.2.无色粘稠固体 mp: 42-43 ℃。
III-26		^{1}HNMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 8.82-8.83(1H, d, J=4.5Hz, Py-2), 7.83-7.86(1H, d, J=7.5Hz, Py-4), 7.46-7.50(1H, d, J=4.5Hz, Py-3), 7.27-7.38 (5H, m, ph), 5.30-5.36(1H, d d, J=6.6, 5.4Hz, NCHCO), 4.97(2H, s, $phCH_2$), 4.319- 4.537(2H, J=16.5Hz, $pyCH_2$), 2.99-3.01(1H, m, $COCH_2$), 2.88-2.95(1H, m, $NCHCH_2$), 2.30-2.36(1H, m, $NCHCH_2$), 2.09-2.23(1H, m, $COCH_2$). ^{13}CNMR (75MHz, $CDCl_3$): δ 170.8(CO), 169.7(CO), 167.4(CON), 151.3(Py-2), 149.9(Py-6), 136.8(py-4), 135.6(Ph-1), 131.5 (ph-5), 129.1(ph-3), 129.1(ph-5), 128.7(ph-2), 128.7 (ph-6) , 127.9(ph-4), 125.8(py-4), 53.0(NCH), 45.2($PyCH_2$), 44.0($PhCH_2$), 32.3($COCH_2$), 22.8($NCHCH_2$). LC- MS: (ESI) (M+1) 336.1, ($M+Na^+$) 358.0.无色固体 mp:52 -55℃

表-4 IV 类衍生物的物性数据:



（IV） $R_1=R_2=H$

编号	R_3	谱 图 及 物 性 数 据
IV-1	H	^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$)：δ 9.388 (1H, s, Pym-2), 9.200(1H, s, Pym-6), 7.204(1H, br, NH), 4.575(2H, s, $ClCH_2$). ^{13}CNMR(75MHz, $CDCl_3$)：δ 172.7 （CO）, 167.8(Pym-2), 160.9(Pym-4), 153.5(Pym-6), 124.2(Pym-5), 47.5($PymCH_2$). LC-MS (ESI^+)：(M+1)136. 浅黄色固体, 62%, mp＞200℃.
IV-2		^{1}HNMR（300MHz, $CDCl_3$）：δ 9.337（1H, s, Pym-2）, 9.143（1H, s, Pym-6）, 4.466(2H, s, CH_2), 3.598-3.647(2H, t, J=7.5Hz, NCH_2), 1.713-1.738(2H, m, J= 7.5Hz, CH_2CH_3), 0.962-1.012(3H, s, J= 7.5Hz, CH_3). ^{13}CNMR（75MHz, $CDCl_3$)：δ 170.6(CO), 164.9(Pym-2), 160.3(Pym-4), 152.9(Pym-6), 125.1(Pym-5), 51.5($PymCH_2$), 44.2(NCH_2), 21.7(CH_2), 11.4(CH_3). LC-MS (ESI^+):(M+1)178. 红棕色油状物, 71%.
IV-3		^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$)：δ 9.326 (1H, s, Pym-2), 9.129(1H, s, Pym-6), 4.457(2H, s, $PymCH_2$), 3.624-3.672(2H, t, J= 7.2Hz, NCH_2), 1.618-1.718(2H, m, CH_2), 1.353- 1.428 (2H, m, CH_2CH_3), 0.942-0.991(3H, t, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, $CDCl_3$)： δ 170.7 (CO), 164.9(Pym-2), 160.3(Pym-4), 152.9(Pym-6), 125.1(Pym-5), 51.4($PymCH_2$), 42.9(NCH_2), 30.4(CH_2), 20.8(CH_2), 13.8(CH_3). LC-MS (ESI^+)：(M+1)192. 红棕色油状物, 87%.

IV-4		^{1}HNMR(300MHz, $CDCl_3$): δ9.310(1H, s, Pym-2), 9.143(1H, s, Pym-6), 4.478(2H, s, $PymCH_2$), 3.699-3.745 (2H, t, J= 6.9Hz, OCH_2), 3.411-3.450(2H, t, J= 6.0Hz, NCH_2), 3.299(3H, s, OCH_3), 1.919-1.966(2H, m, CH_2). ^{13}CNMR (75MHz, $CDCl_3$): δ170.7 (CO), 164.9(Pym-2), 160.3(Pym-4), 152.8(Pym-6), 125.0(Pym-5), 70.3(OCH_3), 58.9(OCH_2), 51.9($PymCH_2$), 40.2(NCH_2), 28.6(CH_2). LC-MS (ESI^+): (M+1)208. 亮黄色油状物, 64%.
IV-5		^{1}HNMR(300MHz, $CDCl_3$): δ9.329(1H, s, Pym-2), 9.133(1H, s, Pym-6), 4.458(2H, s, $PymCH_2$), 3.616-3.665(2H, t, J=7.2Hz, NCH_2), 1.655-1.679(2H, m, CH_2), 1.328(8H, m, CH_2), 0.884-0.906(3H, t, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, $CDCl_3$): δ170.6 (CO), 164.8(Pym-2), 160.3(Pym-4), 152.9(Pym-6), 125.1(Pym-5), 51.4($PymCH_2$), 42.6(NCH_2), 31.6(CH_2), 28.4(CH_2), 26.6(CH_2), 22.7(CH_2), 14.1(CH_3). LC-MS (ESI^+): (M+1)220. 红棕色油状物, 82 %.
IV-6		^{1}HNMR(300MHz, $CDCl_3$): δ9.322(1H, s, Pym-2), 9.125(1H, s, Pym-6), 4.660-4.750(1H, m, CH), 4.410(2H, s, $PymCH_2$), 1.308-1.330(6H, d, CH_2). ^{13}CNMR (75MHz, $CDCl_3$): δ170.7(CO), 164.2(Pym-2), 160.2(Pym-4), 152.9(Pym-6), 125.4(Pym-5), 46.8($PymCH_2$), 43.0(NCH), 20.8(CH_3) , 20.8(CH_3). LC-MS (ESI^+): (M+1)178. 浅黄色固体, 76%, mp:146-148℃.
IV-7		^{1}HNMR(300MHz, $CDCl_3$): δ9.322(1H, s, Pym-2), 9.123(1H, s, Pym-6), 4.757-4.810(1H, m, CH), 4.437(2H, s, $PymCH_2$), 1.994-2.053(2H, m, CH_2), 1.615-1.847(6H, m, CH_2). ^{13}CNMR (75MHz, $CDCl_3$): δ170.8(CO), 164.8(Pym-2), 160.2(Pym-4), 152.8(Pym-6), 125.3(Pym-5), 52.9($PymCH_2$), 47.9(NCH), 30.3(CH_2), 30.3(CH_2), 24.2(CH_2),

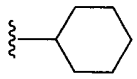
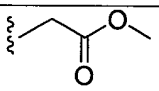
		24.2(CH_2). LC-MS (ESI^+): (M+1)204. 红棕色固体, 62%, mp:130-132℃.
IV-8		^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 9.328 (1H, s, Pym-2), 9.141(1H, s, Pym-6), 4.428(2H, s, $PymCH_2$), 4.279(1H, br, CH), 1.166-1.903(10H, m, CH_2). ^{13}CNMR(75MHz, $CDCl_3$): δ 170.8(CO), 164.2(Pym-2), 160.2(Pym-4), 152.9(Pym-6), 125.4(Pym-5), 50.9($PymCH_2$), 47.8(NCH), 31.5(CH_2), 31.5(CH_2), 25.6(CH_2), 25.6(CH_2), 25.5(CH_2). LC-MS (ESI^+): (M+1) 218. 浅黄色固体, 60 %, mp:144-145 ℃.
IV-9		^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 9.363 (1H, s, Pym-2), 9.169(1H, s, Pym-6), 4.624(2H, s, NCH_2), 4.436(2H, s, $PymCH_2$), 3.782(3H, s, CH_3). ^{13}CNMR (75MHz, $CDCl_3$): δ 170.8(CO), 168.9($COOCH_3$), 165.3(Pym-2), 160.8(Pym-4), 153.4(Pym-6), 124.1(Pym-5), 52.7(NCH_2), 52.1($PymCH_2$), 43.5(CH_3). 浅黄色固体, 69%, mp:152 -154 ℃.

表-5 I 类衍生物的药理实验结果:

样品号	ECV304	A549	CEM	HL-60
	IC50 (μg/ml)	IC50 (μg/ml)	IC50 (μg/ml)	IC50 (μg/ml)
I-1	830.19	1001.38	300.44	547.17
I-2	804.71	700.87	303.22	444.18
I-3	>1000	916.68	584.96	>1000
I-4	198.26	681.90	135.28	499.95
I-5	444.69	741.84	187.28	378.15
I-6	303.53	381.16	160.84	289.75

表-6 II 类衍生物的药理实验结果:

样品号	ECV304	A549	CEM	HL-60
	IC50 (μg/ml)	IC50 (μg/ml)	IC50 (μg/ml)	IC50 (μg/ml)
II-1	>1000	>1000	>1000	>1000
II-2	894.17	>1000	784.86	762.50
II-3	>1000	>1000	734.46	976.65
II-4	234.99	323.71	248.90	290.99
II-5	176.53	243.67	156.69	152.45
II-6	206.83	244.70	415.68	329.06
II-7	375.19	494.14	492.34	513.91
II-8	356.73	275.11	473.69	388.95
II-9	>1000	>1000	>1000	>1000
II-10	>1000	>1000	>1000	954.44
II-11	590.41	984.01	710.98	595.12
II-12	755.11	758.26	835.46	840.59
II-13	129.83	89.02	297.54	499.63
II-14	334.08	291.87	176.74	323.41
II-15	44.15	>1000	>1000	>1000
II-16	884.05	>1000	693.27	905.78
II-17	148.62	119.31	219.52	194.16
II-18	861.35	652.50	573.24	676.56
II-19	>196	>196	>196	>196
II-20	>1000	>1000	>1000	987.31

表-7 III 类衍生物的药理实验结果：

样品号	ECV304	A549	CEM	HL-60

	IC50 (μg/ml)	IC50 (μg/ml)	IC50 (μg/ml)	IC50 (μg/ml)
III-1	755.77	832.05	588.87	766.89
III-2	796.60	704.44	533.20	713.17
III-3	813.86	833.64	901.22	>1000
III-4	346.52	378.39	317.76	390.24
III-5	71.49	78.14	73.77	58.20
III-6	986.89	989.94	555.84	591.29
III-7	240.75	231.49	222.73	169.48
III-8	198.34	178.45	249.64	273.39
III-9	959.97	958.84	>1000	913.82
III-10	333.33	442.61	97.96	170.29
III-11	>200	>200	>200	>200
III-12	282.86	396.20	262.50	281.91
III-13	338.32	433.95	210.96	205.74.
III-14	172.03	698.82	616.34	293.66
III-15	551.78	1000	781.74	547.68
III-16	140.01	933.40	498.10	473.92
III-17	224.53	288.40	281.45	211.23
III-18	739.65	438.22	271.17	347.51
III-19	>1000	>1000	>1000	>1000
III-20	>1000	992.98	>1000	>1000
III-21	431.01	144.26	346.54	499.15

III-22	1006.08	523.99	315.28	550.20
III-23	1041.12	837.00	561.30	821.19
III-24	347.24	348.88	341.32	398.94
III-25	274.96	448.50	337.86	417.34
III-26	950.54	652.86	614.89	577.46

表-8 IV类衍生物的药理实验结果：

样品号	ECV304	A549	CEM	HL-60
	IC50 (μg/ml)	IC50 (μg/ml)	IC50 (μg/ml)	IC50 (μg/ml)
IV-1	>766	>766	>766	>766
IV-2	558.66	869.82	246.65	122.62
IV-3	535.26	451.62	246.71	159.30
IV-4	>1000	>1000	288.61	408.39
IV-5	99.75	71.62	32.16	33.44
IV-6	>1000	>1000	892.17	956.75
IV-7	772.84	711.35	621.15	320.21
IV-8	>1000	718.83	656.11	479.66
IV-9	>1000	>1000	696.44	901.07
thalidomide	779.82	969.19	>1000	>1000

药理实验结果总结：

以 thalidomide 为对照物， 对Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ类化合物进行了体外人脐静脉血管内皮细胞（ECV-304）、人肺癌细胞（A549）、人T细胞白血病细胞（CEM）、人原髓细胞白血病细胞（HL-60）四组细胞的筛选，结果见表-5、表-6、表-7和表-8。

Ⅰ类化合物中个别化合物的活性与 thalidomide 相当，但大部分化合物的活性均要好于 thalidomide。

Ⅱ类化合物中个别化合物的活性（如Ⅱ-9、10）与 thalidomide 相当，但大部分化合物表现出很强的抑制肿瘤和抑制血管内皮细胞的活性。从 6 位链接的基团来看，发现芳香环、脂肪链比氨基酸酯类的活性要显著增强，其中Ⅱ-4、5、6、13、14、15 有很强的抑制上述细胞的作用，随着碳链的增加，其活性显著增强（C>4）。在Ⅱ类所有化合物中，Ⅱ-15 的抑制人脐静脉血管内皮细胞（ECV-304）的活性最强，该化合物对其它三组细胞的抑制均比较弱。这说明该化合物具有选择性的抑制血管内皮细胞（ECV-304）的增殖活性。这也说明在苯环上适当引入卤原子可增加其生物活性。

Ⅲ类化合物中个别化合物的活性与 thalidomide 相当，但大部分化合物的活性要显著强于 thalidomide。其规律与Ⅱ类化合物相似，6 位链接的基团中芳香环、脂肪链比氨基酸酯类的活性要显著增强。在脂肪链中，也是随着碳链的增加，其抑制人脐静脉血管内皮细胞（ECV-304）的活性和抑制肿瘤的活性均显著增强。在芳香环中，卤原子也是明显增强了化合物的生物活性。在Ⅲ类所有化合物中，Ⅲ-5、16 有很强的抑制人脐静脉血管内皮细胞（ECV-304）的活性和抑制肿瘤的活性。

Ⅳ类化合物中大部分化合物的活性与 thalidomide 相当，但化合物Ⅳ-5 是这一类所有化合物中抑制血管内皮细胞（ECV-304）和人肺癌细胞（A549）、人 T 细胞白血病细胞（CEM）、人原髓细胞白血病细胞（HL-60）最强的化合物。再一次证明了长碳链的脂肪链能显著增强化合物的活性。