

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D277/82

A61K 31/425 C07D417/12

C07D277/46

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97190997.0

[45] 授权公告日 2001 年 9 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1070856C

[22] 申请日 1997.7.29

[21] 申请号 97190997.0

[30] 优先权

[32] 1996.7.31 [33] JP [31] 200898/1996

[86] 国际申请 PCT/JP97/02609 1997.7.29

[87] 国际公布 WO98/04536 英 1998.2.5

[85] 进入国家阶段日期 1998.3.30

[73] 专利权人 大塚制药株式会社

地址 日本东京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地

[72] 发明人 森丰树 富永道明 田房不二男
泳和良 阿部薰 中矢贤治 竹村勋
筱原友一 棚田喜久 山内孝仁

[56] 参考文献

EP - A - 412404 1991. 2. 13

EP - A - 63564 1995. 2. 15

审查员 周胡斌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 吴玉和 谭明胜

权利要求书 19 页 说明书 363 页 附图页数 0 页

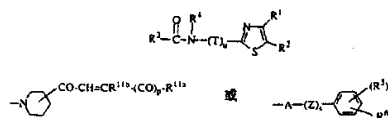
[54] 发明名称 噻唑衍生物

[57] 摘要

下式噻唑化合物:

其中 T 是低级亚烷基; u 是 0 或 1; R¹ 和 R² 可相同或不同并且各自是 H 或低级烷基等; R³ 是

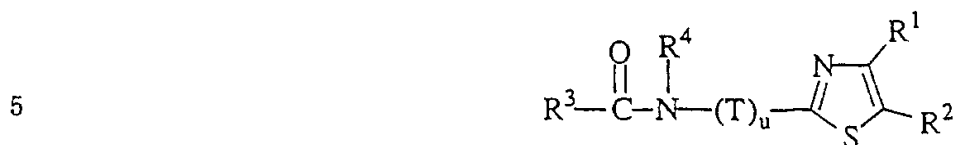
R⁴ 是 H 或低级链烷酰氧基—低级烷基, 所述化合物对蛋白激酶 C (PK C, Ca²⁺/磷脂依赖性丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶) 具有抑制活性并可用作蛋白激酶 C 抑制剂。



ISSN 1000-8424

权 利 要 求 书

1. 下式噻唑化合物或其盐:

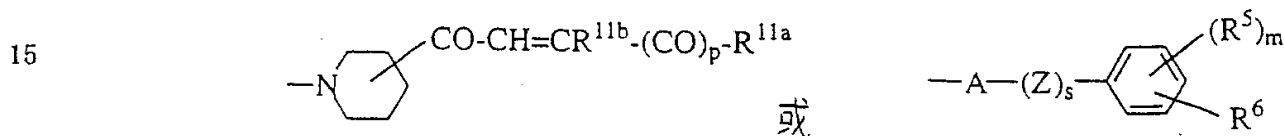


其中T是低级亚烷基;

u是0或1;

10 R^1 和 R^2 可相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基, 或者一起形成n是4或5的 $-(\text{CH}_2)_n-$ 基团或者形成可被选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基或卤原子的取代基任意取代的苯环;

R^3 是下式基团:



其中 R^{11b} 、p、 R^{11a} 如下定义; A是低级亚烷基; Z是O或S; s是0或1; m是1或2;

20 R^4 是氢原子或低级链烷酰氧基-低级烷基;

各 R^5 可以相同或不同并且各自选自(a)氢原子; (b)任意地带有羟基取代基的烷基; (c)卤原子; (d)下式基团: $-(\text{O})_t\text{—A—(CO)}_1\text{—NR}^7\text{R}^8$, 其中t是0或1, A是低级亚烷基, 1是0或1, 以及 R^7 和 R^8 可相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基、或者与它们所连接的氮原子一起形成可被氮原子或氧原子间隔的5-或7-元饱和杂环基, 所述杂环基可任意地被选自下列的基团取代, 所述基团选自下式基团: $-(\text{A})_1\text{—NR}^9\text{R}^{10}$, 其中A和1如上定义, 以及 R^9 和 R^{10} 可相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基、或者与它们所连接的氮原子一起形成可被氮原子或氧原子间隔的5-或7-元饱和杂环基, 所述杂环基可任意地带有低级烷基取代基; 任意地带有羟基取代基的低级烷基; 羟基和低级链烷酰基; (e)低级烷氧羰基-低级烷基; (f)低级链烷酰氧基-低级烷基; (g)任意地带有卤素取代基的低级烷氧基; (h)卤素取代的低级烷基; (i)羧基取代的低级烷基; (j)低级烷氧羰基;

25

30

(k) 低级链烯氧基; (l) 苯基-低级烷氧基; (m) 环烷氧基; (n) 苯基; (o) 苯氧基; (p) 羟基; (q) 低级烷硫基; (r) 低级链烯基; 或 (s) 任意地带有低级烷基取代基的氨基;

R^6 是下式基团:

5 (1) $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-\text{(CO)}_p-\text{R}^{11a}$ 或 (2) $-\text{CO}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COR}^{14}$

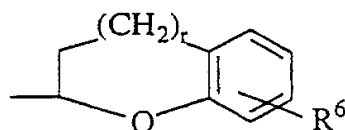
p 是 0 或 1;

R^{11b} 是氢原子或低级烷基;

R^{11a} 是羟基、低级烷氧基或含有 1-4 个选自氮、氧或硫原子杂原子作为环原子的 5-至 10-元单环或双环、饱和或不饱和杂环基, 所述杂环基可任意地带有 1-3 个选自下列的取代基: (i) 低级烷基; (ii) 下式基团: $-(B)_1-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, 其中 1 如上定义, B 是 A 如上定义的 $-\text{CO}-\text{A}-$ 、羰基或低级亚烷基, 以及 R^{12} 和 R^{13} 可相同或不同并且各自是氢原子、低级烷基或被任意带有低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基, 或者与它们所连接的氮原子一起形成可被氮或氧原子间隔的 5-至 12-元饱和的、单环、双环或螺环杂环基, 所述杂环基可任意地带有选自下列的取代基: 低级烷基、低级烷氧羰基、低级烷氧基取代的低级烷基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和羟基取代的低级烷基; (iii) 低级烷氧羰基; (iv) 羟基取代的低级烷基; (v) 在所述吡啶环被任意地带有卤素取代基的低级烷基任意取代的吡啶基; (vi) 卤素取代的低级烷基; (vii) 低级烷氧基; (viii) 环烷基; (ix) 羟基; (x) 四氢吡喃氧基-取代的低级烷基; (xi) 嘧啶基; (xii) 低级烷氧基取代的低级烷基; (xiii) 羧基; (xiv) 苯基-低级烷氧基; (xv) 在所述苯环上任意地带有低级亚烷二氧基的苯基-低级烷基; (xvi) 低级链烷酰氧基; 和 (xvii) 在所述哌啶环上任意地带有低级烷基取代基的哌啶基;

25 R^{14} 是羟基或低级烷氧基; 和

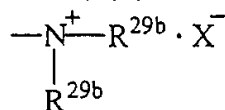
当 m 是 1 时, 基团 A 和 R^5 可一起形成下式基团:



30

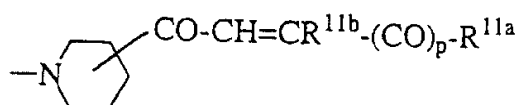
其中 R^6 如上定义, 并且 r 是 0、1 或 2; 或者当 m 是 2 时, 两个 R^5 基团可一起

形成低级亚烷二氧基、低级亚烷基或基团 $-(CH_2)_2-CONH-$ ，或者基团 R^5 和 R^6 可一起形成下式基团： $-CO-CH(R^{28})-CH(R^{28'})-W-$ ，其中 R^{28} 和 $R^{28'}$ 是氢原子或羧基，条件是 R^{28} 和 $R^{28'}$ 不同时是羧基，并且 W 是 $-N(R^{29a})-$ 或



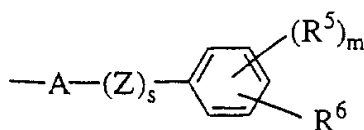
其中 R^{29a} 是氢原子或低级烷基， R^{29b} 是低级烷基，并且 X 如上定义。

2. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐，其中 u 是0； R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基， R^3 是下式基团：



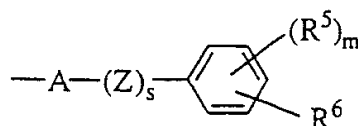
其中 R^{11b} 、 R^{11a} 和 p 如权利要求1中定义。

3. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐，其中 u 是0； R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基， R^3 是下式基团：



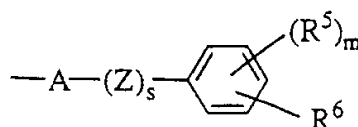
其中 A 、 R^5 、 R^6 和 m 如权利要求1中定义，和 s 是0。

4. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐，其中 u 是0； R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基， R^3 是下式基团：



其中 A 、 R^5 、 R^6 和 m 如权利要求1中定义， s 是1，和 Z 是0。

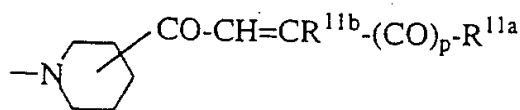
5. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐，其中 u 是0； R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基， R^3 是下式基团：



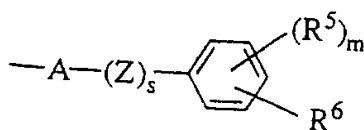
其中 A 、 R^5 、 R^6 和 m 如权利要求1中定义， s 是1，和 Z 是 S 。

6. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐，其中 u 是0； R^1 和 R^2 一起

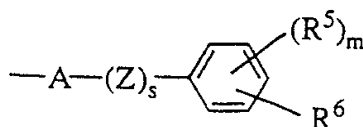
形成基团 $-(CH_2)_n-$ ，其中n是4； R^3 是下式基团：



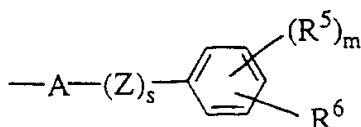
7. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐, 其中u是0; R^1 和 R^2 一起形成基团 $-(CH_2)_n-$, 其中n是4; R^3 是下式基团:



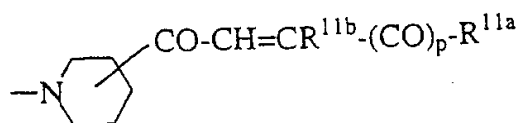
8. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐, 其中u是0; R^1 和 R^2 一起形成基团 $-(CH_2)_n-$, 其中n是4; R^3 是下式基团:



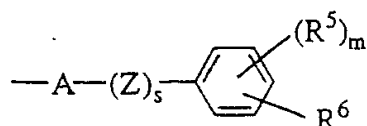
9. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐, 其中u是0; R^1 和 R^2 一起形成基团 $-(CH_2)_n-$, 其中n是4; R^3 是下式基团:



10. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐, 其中u是0; R^1 和 R^2 一起形成基团 $-(CH_2)_n-$, 其中n是5; R^3 是下式基团:

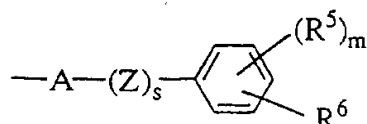


11. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐, 其中u是0; R^1 和 R^2 一起形成基团 $-(CH_2)_n-$, 其中n是5; R^3 是下式基团:



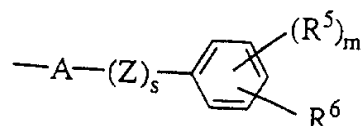
其中A、 R^5 、 R^6 和m如权利要求1中定义，和s是0。

- 5 12. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐，其中u是0； R^1 和 R^2 一起形成基团 $-(CH_2)_n-$ ，其中n是5； R^3 是下式基团：



- 10 其中A、 R^5 、 R^6 和m如权利要求1中定义，s是1，和Z是O。

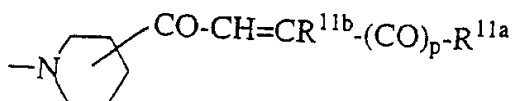
13. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐，其中u是0； R^1 和 R^2 一起形成基团 $-(CH_2)_n-$ ，其中n是5； R^3 是下式基团：



15

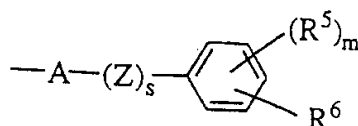
其中A、 R^5 、 R^6 和m如权利要求1中定义，s是1，和Z是S。

14. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐，其中u是0； R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基或卤原子； R^3 是下式基团：
- 20



其中 R^{11b} 、 R^{11a} 和p如权利要求1中定义。

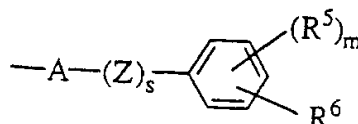
- 25 15. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐，其中u是0； R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基或卤原子； R^3 是下式基团：



30

其中A、 R^5 、 R^6 和m如权利要求1中定义，和s是0。

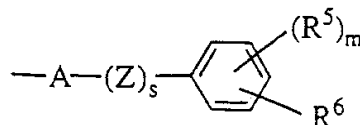
16. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐，其中u是0； R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环，所述取代基选自低级烷基、
5 低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基或卤原子； R^3 是下式基团：



10 其中A、 R^5 、 R^6 和m如权利要求1中定义，s是1，和Z是0。

17. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐，其中u是0； R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环，所述取代基选自低级烷基、
低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基或卤原子； R^3 是下式基团：

15



其中A、 R^5 、 R^6 和m如权利要求1中定义，s是1，和Z是S。

18. 根据权利要求4所述噻唑化合物或其盐，其中 R^6 是下式基团：
20 $\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ ，其中 R^{11b} 和p如权利要求1中定义， R^{11a} 是羟基或低级烷氧基。

19. 根据权利要求4所述噻唑化合物或其盐，其中 R^6 是下式基团：
 $\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ ，其中 R^{11b} 如权利要求1中定义，p是1， R^{11a} 是含有1-4个选自氮、氧或硫原子杂原子作为环原子的5-至10-元单环或
25 双环、饱和或不饱和杂环基，所述杂环基可任意地带有1-3个选自下列的取代基：(i) 低级烷基；(ii) 下式基团： $-(B)_1-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 其中1如上定义；B是A如上定义的 $-\text{CO}-\text{A}-$ 、羰基或低级亚烷基；以及 R^{12} 和 R^{13} 可相同或不同并且各自是氢原子、低级烷基或被任意带有低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基，或者与它们所连接的氮原子一起形成可被氮或氧原子
30 间隔的5-至12-元饱和的、单环、双环或螺环杂环基，所述杂环基可任意地带有选自下列的取代基：低级烷基、低级烷氧羰基、低级烷氧基取

代的低级烷基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和羟基取代的低级烷基；(iii)低级烷氧羰基；(iv)羟基取代的低级烷基；(v)在所述吡啶环被任意地带有卤素取代基的低级烷基任意取代的吡啶基；(vi)卤素取代的低级烷基；(vii)低级烷氧基；(viii)环烷基；(ix)羟基；(x)四氢吡喃氧基-取代的低级烷基；(xi)嘧啶基；(xii)低级烷氧基取代的低级烷基；(xiii)羧基；(xiv)苯基-低级烷氧基；(xv)在所述苯环上任意地带有低级亚烷二氧基的苯基-低级烷基；(xvi)低级链烷酰氧基；和(xvii)在所述哌啶环上任意地带有低级烷基取代基的哌啶基。

20. 根据权利要求4所述噻唑化合物或其盐，其中 R^6 是下式基团：
 $CO-CH=CR^{11b}-(CO)_p-R^{11a}$ ，其中 R^{11b} 如权利要求1中定义， p 是0， R^{11a} 如权利要求19中定义。

21. 根据权利要求4所述噻唑化合物或其盐，其中 R^6 是下式基团：
 $CO-C\equiv C-COR^{14}$ ，其中 R^{14} 如权利要求1中定义。

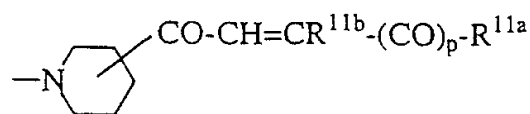
22. 根据权利要求16所述噻唑化合物或其盐，其中 R^6 是下式基团：
 $CO-CH=CR^{11b}-(CO)_p-R^{11a}$ ，其中 R^{11b} 和 p 如权利要求1中定义， R^{11a} 是羟基或低级烷氧基。

23. 根据权利要求16所述噻唑化合物或其盐，其中 R^6 是下式基团：
 $CO-CH=CR^{11b}-(CO)_p-R^{11a}$ ，其中 R^{11b} 如权利要求1中定义， p 是1， R^{11a} 如权利要求19中定义。

24. 根据权利要求16所述噻唑化合物或其盐，其中 R^6 是下式基团：
 $CO-CH=CR^{11b}-(CO)_p-R^{11a}$ ，其中 R^{11b} 如权利要求1中定义， p 是0， R^{11a} 如权利要求19中定义。

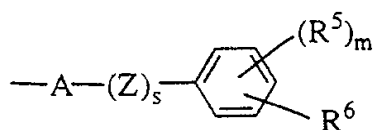
25. 根据权利要求16所述噻唑化合物或其盐，其中 R^6 是下式基团：
 $CO-C\equiv C-COR^{14}$ ， R^{14} 如权利要求1中定义。

26. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐，其中 u 是1； R^3 是下式基团：



其中 R^{11b} 、 R^{11a} 和 p 如权利要求1中定义。

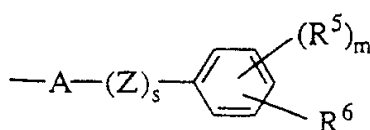
27. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐, 其中u是1; R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基; R^3 是下式基团:



5

其中A、Z、s、 R^5 、 R^6 和m如权利要求1中定义。

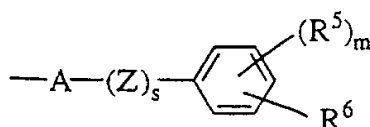
28. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐, 其中u是1; R^1 和 R^2 一起形成基团 $-(CH_2)_n-$, 其中n是4; R^3 是下式基团:



10

其中A、Z、s、 R^5 、 R^6 和m如权利要求1中定义。

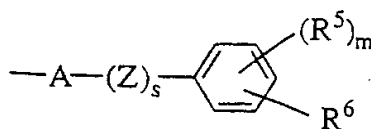
29. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐, 其中u是1; R^1 和 R^2 一起形成基团 $-(CH_2)_n-$ 其中n是5; R^3 是下式基团:



15

其中A、Z、s、 R^5 、 R^6 和m如权利要求1中定义。

30. 根据权利要求1所述噻唑化合物或其盐, 其中u是1; R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基或卤原子, R^3 是下式基团:



25

其中A、Z、s、 R^5 、 R^6 和m如权利要求1中定义。

31. 根据权利要求2、3、6-15和17-30中任一权利要求所述噻唑化合物或其盐, 其中 R^{11a} 所述杂环基选自下列基团: 吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、1-氮杂环辛基、高哌嗪基、高吗啉代、1,4-二氮杂双环[4.3.0]壬基、1,4-二氮杂双环[4.4.0]癸基、吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、噻吩基、1,2,4-三唑基、1,2,3,4-四唑基、1,3,4-三唑基、噻

5 咪基、1,4-二氢喹啉基、苯并噻唑基、吡唑基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯
 基、吡咯咪基、喹诺酮、1,3-二氧戊环基、硫代吗啉代、3,4-二氢喹诺
 酮、1,2,3,4-四氢喹啉基、2,3,4,5-四氢呋喃基、吡啶基、异吡啶基、
 3H-吡啶基、二氢吡啶基、全氢吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑
 基、咪唑基、咪唑烷基、异喹啉基、全氢萘基、全氢间二氮杂萘基、
 喹啉基、1,2-二氮杂萘基、2,3-二氮杂萘基、苯并二氢吡喃基、异二
 氢氮杂茛基、异苯并二氢吡喃基、吡唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-噻
 二唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑烷基、苯并呋喃基、2,3-二氢苯并[b]呋
 喃基、苯并噻吩基、四氢吡喃基、4H-苯并吡喃基、1H-吡唑基、异二氢
 10 氮杂茛基、2-咪唑基、2-吡咯基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、噻
 唑基、噻唑基、异噻唑基、吡喃基、吡唑烷基、2-吡唑基、奎宁环
 基、1,4-苯并噻唑基、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻唑基、3,4-二氢-2H-
 1,4-苯并噻唑基、1,4-苯并噻唑基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,2,3,4-
 四氢喹啉基、1,3-二硫杂-2,4-二氢萘基、1,4-二硫杂萘基、2,5-二氢
 15 呋喃并[3,4-c]吡啶基、2,3,4,5,6,7-六氢-1H-吡庚因基、
 1,2,3,4,5,6,7,8-八氢吡辛因基、1,2,3,4,5,6-六氢氧庚因基、1,3-二
 氧戊环基、3,4,5,6-四氢-2H-吡喃基和5,6-二氢-2H-吡喃基。

32. 根据权利要求1的化合物，选自下列的噻唑化合物或其盐：

- 20 (1) 2-{(3-甲氧基-4-(3-(4-(4-甲基-1-高哌嗪基)-1-哌啶基羰基)
 丙烯酰基)苯氧基)甲基羰基氨基}苯并噻唑，
- (2) 2-{(2-异丙基-4-(3-(4-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-哌啶基羰基)
 丙烯酰基)苯氧基)甲基羰基氨基}苯并噻唑，
- (3) 2-{(2-甲氧基-4-(3-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)甲基-4-吗啉代羰
 基)丙烯酰基)苯氧基)甲基羰基氨基}苯并噻唑，
- 25 (4) 2-{(2-乙氧基-4-(3-(4-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-哌啶基羰基)
 丙烯酰基)苯氧基)甲基羰基氨基}苯并噻唑，
- (5) 2-{(3-甲基-4-(3-(4-(4-甲基-1-高哌嗪基)-1-哌啶基羰基)
 丙烯酰基)苯氧基)甲基羰基氨基}苯并噻唑，
- (6) 2-{(3-甲氧基-6-乙基-4-(3-(4-(4-甲基-1-高哌嗪基)-1-哌
 30 啶基羰基)丙烯酰基)苯氧基)甲基羰基氨基}苯并噻唑，
- (7) 2-{(3-甲氧基-6-乙基-4-(3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙烯酰基)苯

氧基)甲基羰基氨基}苯并噻唑,

(8) 2-{(2-三氟甲基-4-(3-(4-羟基-1-哌嗪基)丙烯酰基)苯氧基)甲基羰基氨基}苯并噻唑,

(9) 2-{(2-氟-4-(3-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)甲基-4-吗啉代羰基)丙烯酰基)苯氧基)甲基羰基氨基}苯并噻唑,

(10) 2-{(2-甲氧基-4-(3-(4-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-哌啶基羰基)丙烯酰基)苯氧基)甲基羰基氨基}苯并噻唑,

(11) 2-{(2,3-二甲基-4-(3-(4-(4-甲基-1-高哌嗪基)-1-哌啶基羰基)丙烯酰基)苯氧基)甲基羰基氨基}苯并噻唑,

(12) 2-{(3-甲氧基-4-(3-(4-(3,4-二甲基-1-哌嗪基)-1-哌啶基羰基)丙烯酰基)苯氧基)甲基羰基氨基}苯并噻唑,

(13) 2-{(3-甲氧基-6-异丙基-4-(3-(4-甲基-1-哌嗪基)羰基)丙烯酰基)苯氧基)甲基羰基氨基}苯并噻唑,

(14) 2-{(2-甲氧基-4-(3-(4-(4-甲基-1-高哌嗪基)-1-哌啶基羰基)丙烯酰基)苯氧基)甲基羰基氨基}苯并噻唑, 和

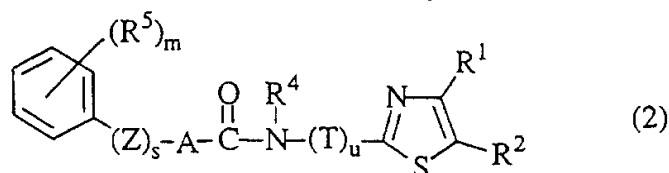
(15) 2-{(2-正丁基-4-(3-(4-(4-甲基-1-高哌嗪基)-1-哌啶基羰基)丙烯酰基)苯氧基)甲基羰基氨基}苯并噻唑。

33. 蛋白激酶C抑制剂, 所述抑制剂含有作为活性成分的权利要求1—32中任一权利要求所述的噻唑化合物或其盐。

34. 一种制备权利要求1—32中任一权利要求所述噻唑化合物的方法, 所述方法包括下列步骤:

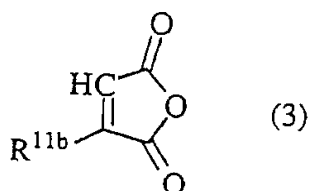
(a) 将下列式(2)化合物与式(3)化合物或式(4)化合物反应, 得到式(1a)化合物,

25

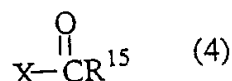


其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Z 、 m 、 s 、 T 、 u 和 A 如权利要求1中定义,

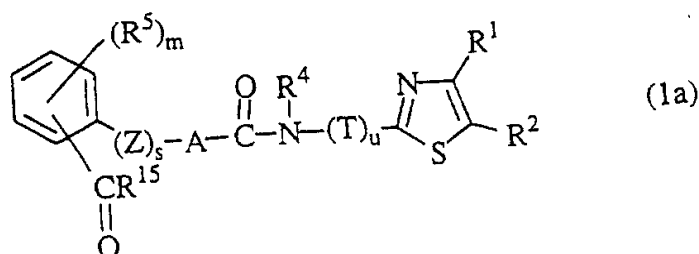
30



其中 R^{11b} 如权利要求1中定义，

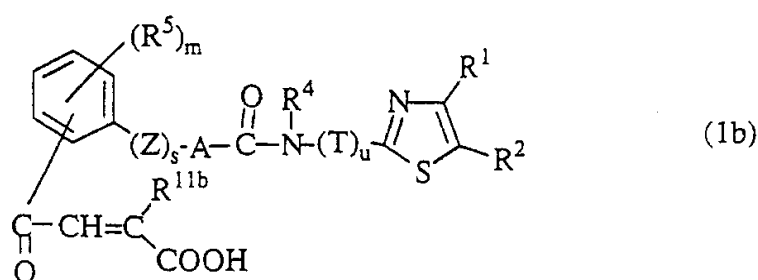


其中 R^{15} 是基团： $-\text{CH}=\text{C}(R^{11b})(\text{COR}^{16})$ ，其中 R^{11b} 如权利要求1中定义，
和 R^{16} 是羟基或低级烷氧基；或者是基团： $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COR}^{14}$ ，其中 R^{14} 如权利要求1中定义；和X是卤原子；



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、Z、m、s、T、u和A如权利要求1中定义，和 R^{15} 如上定义；

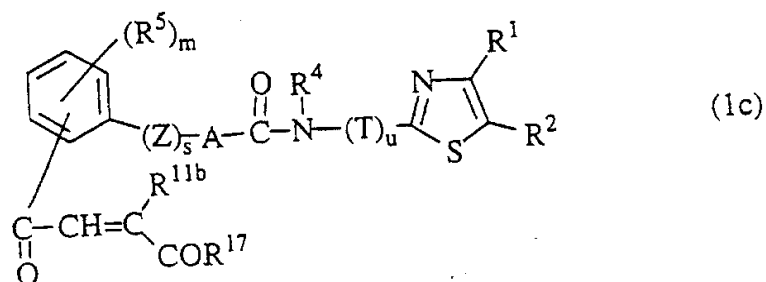
(b) 将下列式(1b)化合物与式(5)化合物反应，得到式(1c)化合物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{11b} 、Z、m、s、T、u和A如权利要求1中定义，

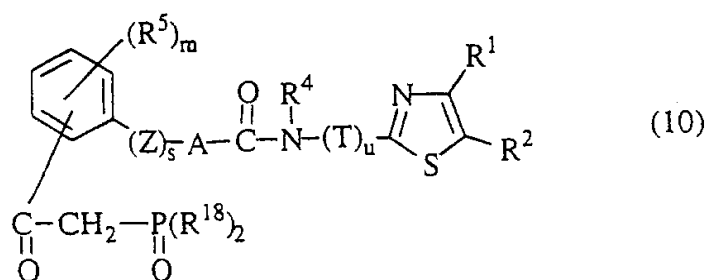


其中 R^{17} 是 R^{11a} 中所述杂环基，只是在所述杂环核中含有至少一个
 $-\text{N}<$ ，

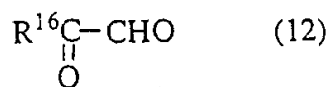


其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{11b} 、 Z 、 m 、 s 、 T 、 u 和 A 如权利要求1中定义，和 R^{17} 如上定义；

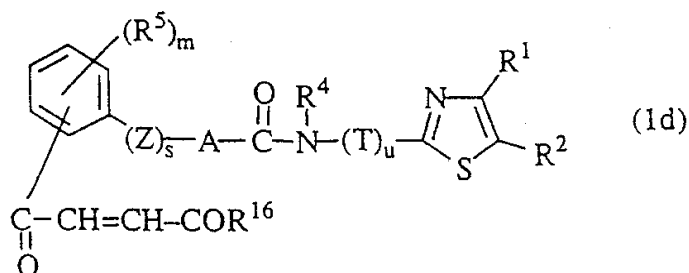
(c) 将下列式(10)化合物与式(12)化合物反应，得到式(1d)化合物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Z 、 m 、 s 、 T 、 u 和 A 如权利要求1中定义，和 R^{18} 是低级烷氧基，

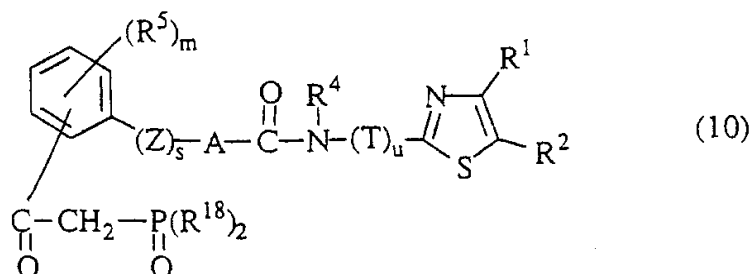


其中 R^{16} 如上定义，



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Z 、 m 、 s 、 T 、 u 和 A 如权利要求1中定义，和 R^{16} 如上定义；

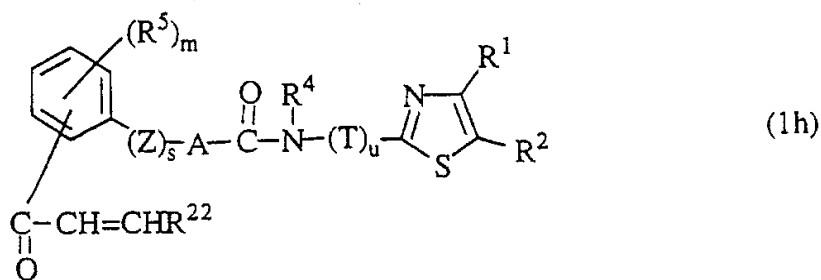
(d) 将下列式(10)化合物与式(20)化合物反应，得到式(1h)化合物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Z 、 m 、 s 、 T 、 u 和 A 如权利要求1中定义，和 R^{18} 如上定义，

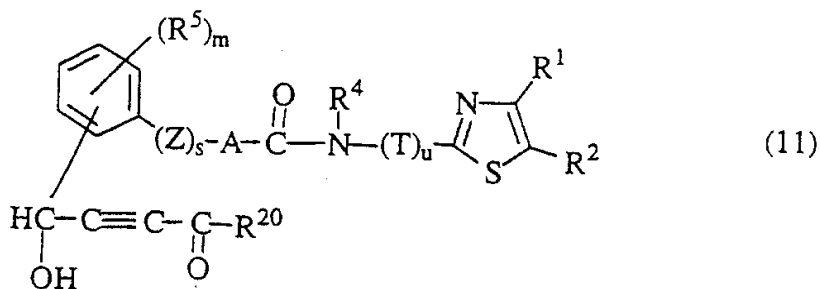


其中 R^{22} 是5-至10元饱和或不饱和杂单环、杂双环基(所述杂环基任意地带有选自下列的1-3个取代基，所述取代基是：(i)低级烷基；(ii)基团-(B)₁-NR¹²R¹³，其中1如上定义；B是A如上定义的基团-CO-A-、羰基或低级亚烷基， R^{12} 和 R^{13} 可相同或不同并且各自是氢原子、低级烷基、被任意带有低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基，或者与它们所连接的相邻氮原子一起形成被或者没有被其他氮原子或氧原子间隔的5-至12-元饱和杂单环、杂双环或杂螺环杂环，所述杂环基可任意地带有选自下列的取代基：低级烷基、低级烷氧羰基、低级烷氧基取代的低级烷基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和羟基取代的低级烷基；(iii)低级烷氧羰基；(iv)羟基取代的低级烷基；(v)在所述吡啶环被任意地带有卤素取代基的低级烷基任意取代的吡啶基；(vi)卤素取代的低级烷基；(vii)低级烷氧基；(viii)环烷基；(ix)羟基；(x)四氢吡喃氧基-取代的低级烷基；(xi)嘧啶基；(xii)低级烷氧基取代的低级烷基；(xiii)羧基；(xiv)苯基-低级烷氧基；(xv)在所述苯环上任意地带有低级亚烷二氧基的苯基-低级烷基；(xvi)低级链烷酰氧基；和(xvii)在所述哌啶环上任意地带有低级烷基取代基的哌啶基，

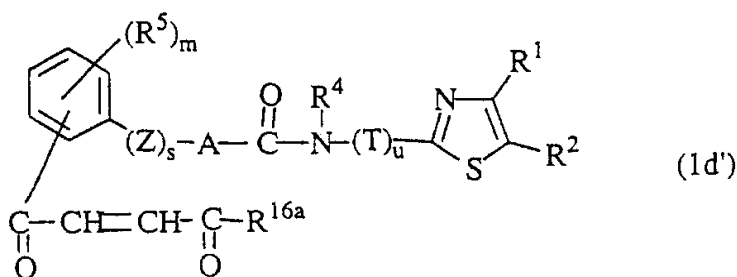


其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Z 、 m 、 s 、 T 、 u 和 A 如权利要求1中定义， R^{18} 和 R^{22} 如上定义；

(e) 在碱性化合物存在下，将下列式(11)化合物转变成式(1d')化合物，

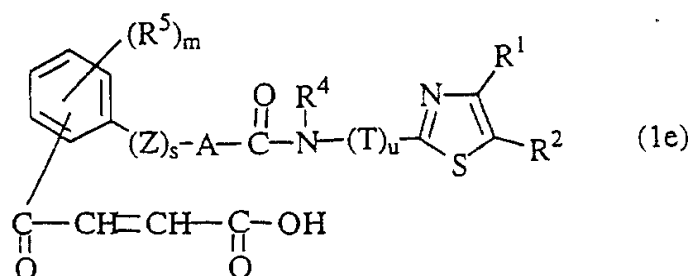


其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Z 、 m 、 s 、 T 、 u 和 A 如权利要求1中定义，和 R^{20} 是低级烷氧基，



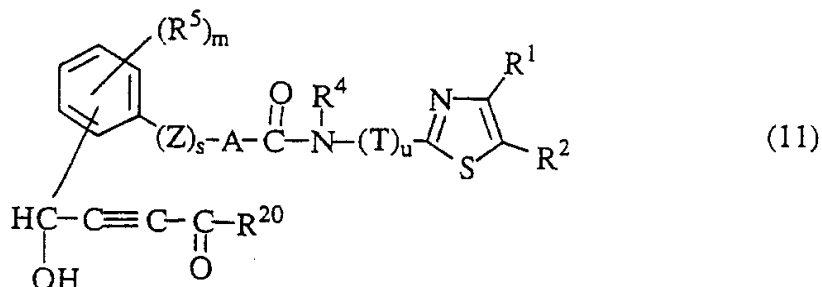
其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Z 、 m 、 s 、 T 、 u 和 A 如权利要求1中定义，和 R^{16a} 是低级烷氧基，

任意地，在酸或碱性化合物存在下，将所述式(1d')化合物转变成下列式(1e)化合物：

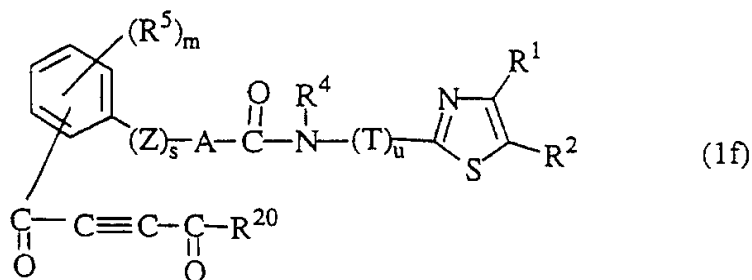


其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Z 、 m 、 s 、 T 、 u 和 A 如权利要求1中定义；

(f)在氧化剂存在下，将下列式(11)化合物转变成式(1f)化合物，

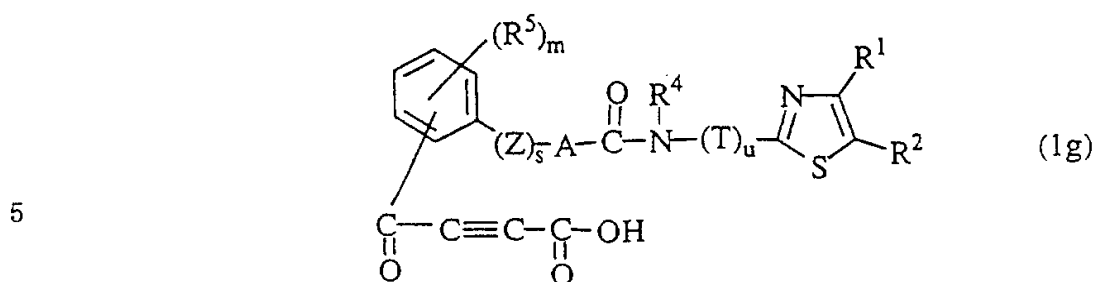


其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Z 、 m 、 s 、 T 、 u 和 A 如权利要求1中定义，和 R^{20} 是低级烷氧基，



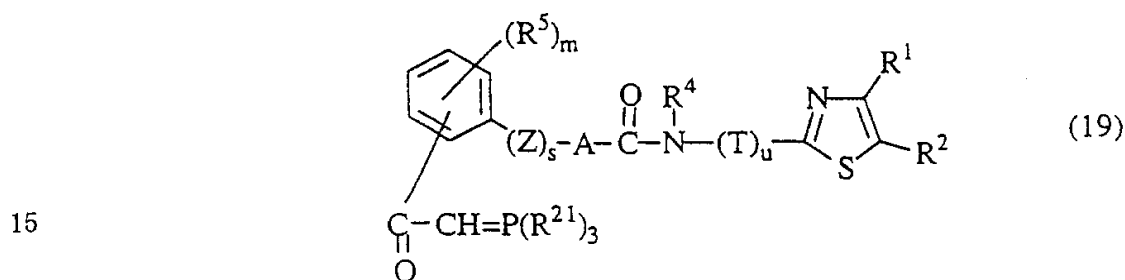
其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Z 、 m 、 s 、 T 、 u 和 A 如权利要求1中定义，和 R^{20} 如上定义，

任意地，在酸或碱性化合物存在下，将所述式(1f)化合物转变成下列式(1g)化合物：

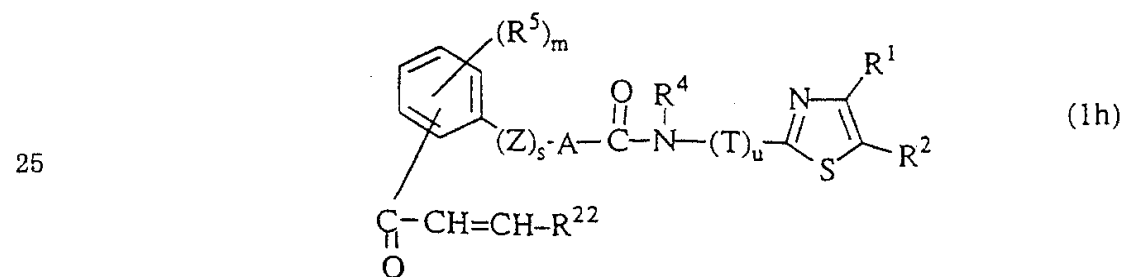
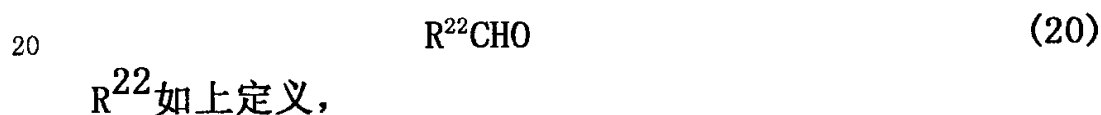


其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Z 、 m 、 s 、 T 、 u 和 A 如权利要求1中定义；

10 (g)将下列式(19)化合物与式(20)化合物反应，得到式(1h)化合物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Z 、 m 、 s 、 T 、 u 和 A 如权利要求1中定义，和 R^{21} 是苯基，



30 其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Z 、 m 、 s 、 T 、 u 和 A 如权利要求1中定义，和 R^{22} 如上定义；

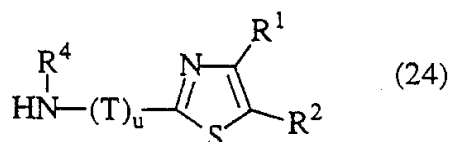
(h)将下列式(23)化合物与式(24)化合物反应，得到式(1)化合物

物,



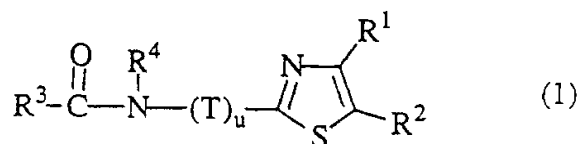
5

其中 R^3 如权利要求1中定义,



10

其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、T和u如权利要求1中定义,

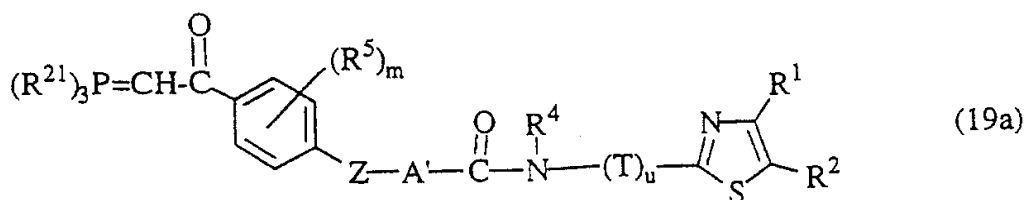


15

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、T和u如权利要求1中定义;

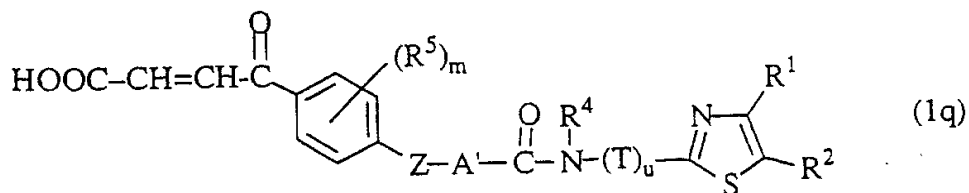
(i) 将下列式(19a)化合物与式(44)化合物反应, 得到式(1q)化合物,

20



其中T、u、 R^1 、 R^2 、 R^4 、Z、 R^5 和m如权利要求1中定义, 和 R^{21} 如上定义, A' 是低级亚烷基,

25

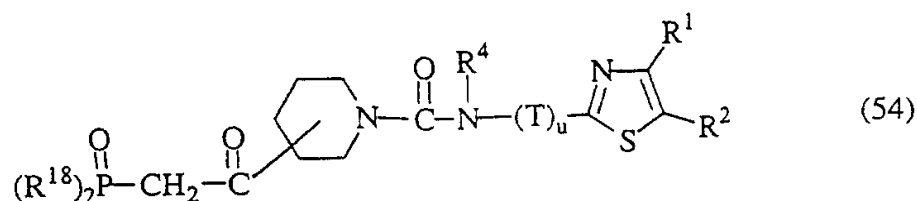


30

其中T、u、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 A' 、Z、 R^5 和m如权利要求1中定义, 和 R^{21} 如上

定义;

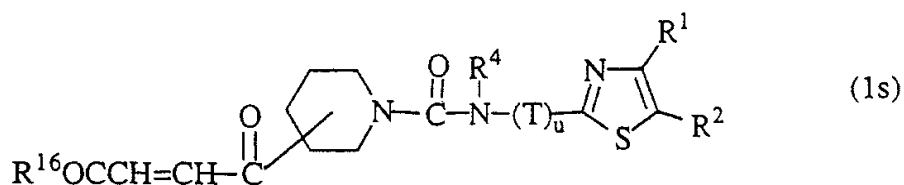
(j) 将下列式 (54) 化合物与式 (12) 化合物反应, 得到式 (1s) 化合物,



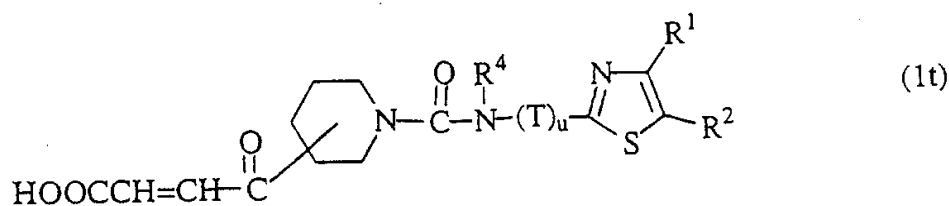
其中 R^1 、 R^2 、 T 、 u 和 R^4 如权利要求 1 中定义, 和 R^{18} 如上定义,



其中 R^{16} 如上定义,

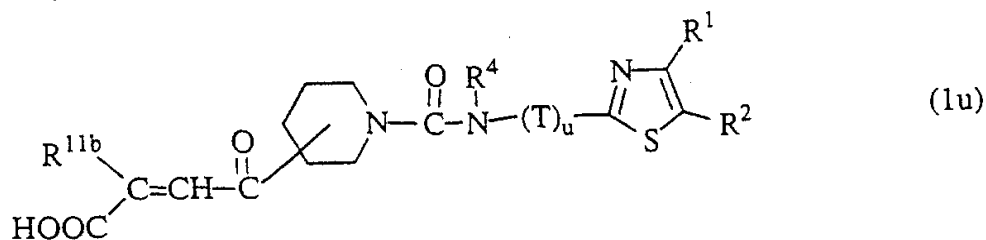


其中 R^1 、 R^2 、 T 、 u 和 R^4 如权利要求 1 中定义, 和 R^{16} 如上定义,
任意地, 将所述式 (1s) 化合物转变成下列式 (1t) 化合物:



其中 R^1 、 R^2 、 T 、 u 和 R^4 如权利要求 1 中定义;

(k) 将下列式 (1u) 化合物与式 (5) 化合物反应, 得到式 (1v) 化合物,



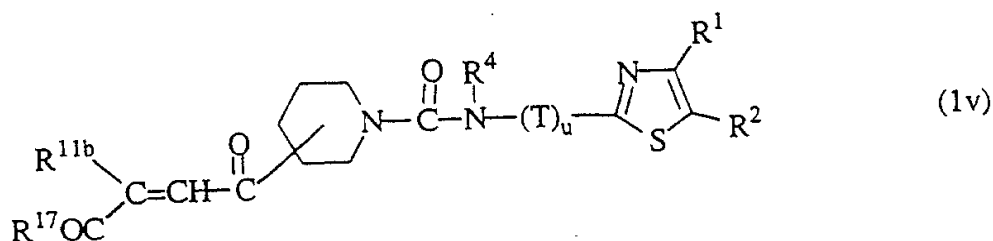
其中 R^1 、 R^2 、 T 、 u 、 R^4 、和 R^{11b} 如权利要求1中定义，



(5)

其中 R^{17} 如上定义，

5

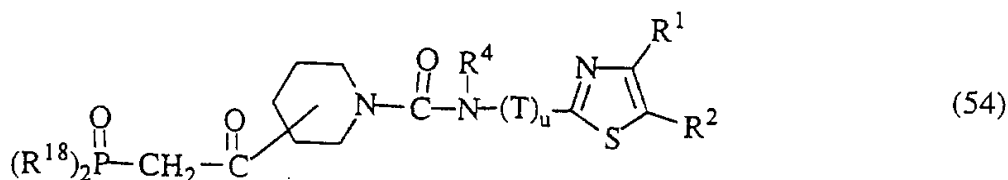


10

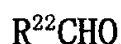
其中 R^1 、 R^2 、 T 、 u 、 R^4 、和 R^{11b} 如权利要求1中定义；或

(1) 将下列式(54)化合物与式(20)化合物反应，得到式(1w)化合物，

15



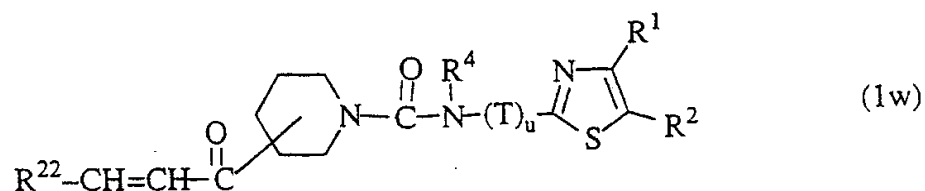
其中 R^1 、 R^2 、 T 、 u 、 R^4 和 R^{18} 如上定义，



(20)

20

其中 R^{22} 如上定义，



25

其中 R^1 、 R^2 、 T 、 u 和 R^4 如权利要求1中定义，和 R^{22} 如上定义。

说明书

噻唑衍生物

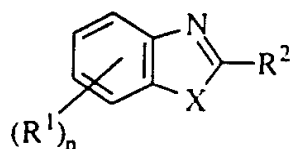
技术领域

本发明涉及新的噻唑衍生物。

背景技术

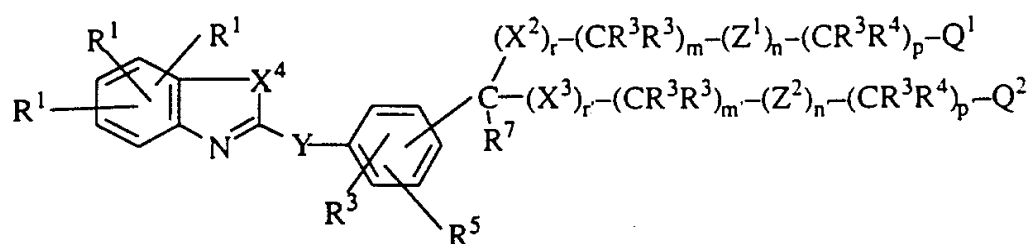
迄今为止，已有各种各样的噻唑衍生物为人们所公知，其中与本发明化合物相比具有较相似取代基的某些化合物公开于下列文献中。

JP-A-2-306916公开了包括下列噻唑化合物的血小板粘附抑制剂：



其中X是S或 $>N-R^3$ (R^3 是H、低级烷基等)； R^1 是卤素、氰基、氰基取代的低级烷氧基、苯环上带有取代基的苯基-烷基、取代的呋喃基-烷氧基、取代的吡咯烷基-烷基、取代的氨基、取代的氨基-烷基或-烷氧基等； R^2 是具有任意的烷基取代基的吡咯基，噻吩基，吡啶基硫基-低级烷基，可任意地带有1-3个选自下列取代基的苯基，所述取代基为低级烷氧基、低级烷基、OH、卤素或 $-O-Y-NR^8R^9$ (Y 是低级亚烷基、 R^8 和 R^9 各自是H、低级烷基、环烷基，或者一起形成一个含氮的5-或6-元饱和杂环基，或者 $-NR^{10}R^{11}$ (R^{10} 和 R^{11} 各自是H、低级烷基、被取代的苯基，或者一起形成一个杂环基)。但是，该文献所述噻唑化合物在噻唑核的2-位取代基上明显不同于本发明所述噻唑化合物。此外，该文献没有公开任何具有本发明所述蛋白激酶C抑制剂活性的化合物。

欧洲专利318 084(=美国专利4,957,932和5,037,840)公开了作为白细胞三烯拮抗剂和白细胞三烯生物合成抑制剂并且可用作止喘药、抗变应性药、抗炎药和细胞保护剂的下式苯并杂唑类化合物

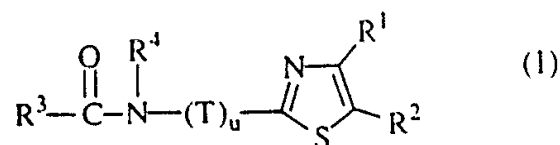


其中 R^1 是H、卤素、烷基等； R^2 是烷基、链烯基等； R^3 是H或 R^2 ； R^4 是H、卤素、 $-\text{NO}_2$ 等； R^5 是H、卤素、 $-\text{NO}_2$ 等； R^7 是H或烷基； X^2 和 X^3 是O、S、 $\text{S}(\text{O})$ 等； X^4 是 NR^3 、O或S； Z^1 和 Z^2 是 $-\text{CONR}^3$ -或 $-\text{HET}(-\text{R}^3, -\text{R}^5)-$ 以及 Q^1 和 Q^2 是 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{CONHS}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CN}$ 等。但是，实际上该文献中所述苯并杂唑类化合物在所述杂唑核2-位取代基上不同于本发明所述噻唑化合物。此外，该文献也没有公开任何具有蛋白激酶C抑制剂活性的化合物。

与上述欧洲专利318084所述苯并杂唑类化合物具有相似化学结构的某些噻唑或苯并噻唑化合物还公开于PCT 公开文本WO 93/21168和WO 93/21169中，其中提到这些化合物可用作白细胞三烯拮抗剂，但是，同样地，这些文献中所述噻唑或苯并噻唑化合物在2-位取代基上明显不同于本发明所述噻唑化合物，而且这些文献也没有公开任何具有蛋白激酶C抑制剂活性的化合物。

发明内容

本发明所述噻唑衍生物是任何文献中未曾公开的下列式(1)所示新的化合物或其盐

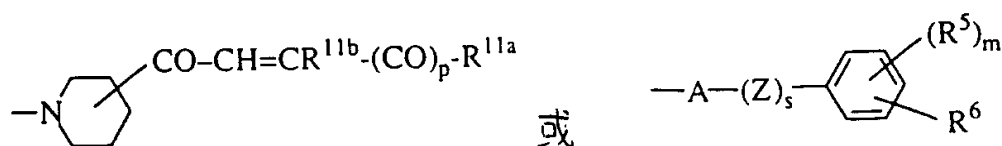


其中T是低级亚烷基；

u是0或1；

R^1 和 R^2 可相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基，或者一起形成基团： $-(\text{CH}_2)_n$ -(n是4或5)或者形成可被选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基或卤原子的取代基任意取代的苯环；

R^3 是下式基团：

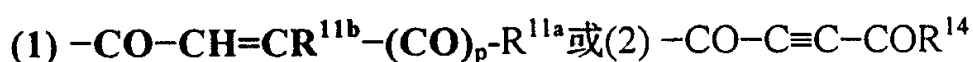


其中 R^{11b} 、 p 、 R^{11a} 如下文定义；A是低级亚烷基；Z是O或S；s是0或1；m是1或2；

R^4 是氢原子或低级链烷酰氧基-低级烷基；

各 R^5 可以相同或不同并且各自选自(a)氢原子，(b)任意地带有羟基取代基的烷基，(c)卤原子，(d)下式基团： $-(O)_t-A-(CO)_l-NR^7R^8$ (其中t是0或1，A是低级亚烷基，l是0或1，以及 R^7 和 R^8 可相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基，或者与它们所连接的氮原子一起形成可被氮原子或氧原子间隔的5-或7-元饱和杂环基，所述杂环基可任意地被选自下列的基团取代，所述基团选自下式基团： $-(A)_l-NR^9R^{10}$ (其中A和l如上定义，以及 R^9 和 R^{10} 可相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基，或者与它们所连接的氮原子一起形成可被氮原子或氧原子间隔的5-或7-元饱和杂环基，所述杂环基可任意地带有低级烷基取代基)、任意地带有羟基取代基的低级烷基、羟基和低级链烷酰基)、(e)低级烷氧基-羰基-低级烷基，(f)低级链烷酰氧基-低级烷基，(g)任意地带有卤素取代基的低级烷氧基，(h)卤素取代的低级烷基，(i)羧基取代的低级烷基，(j)低级烷氧羰基，(k)低级链烯氧基，(l)苯基-低级烷氧基，(m)环烷氧基，(n)苯基，(o)苯氧基，(p)羟基，(q)低级烷硫基，(r)低级链烯基，或(s)任意地带有低级烷基取代基的氨基；

R^6 是下式基团：



p是0或1；

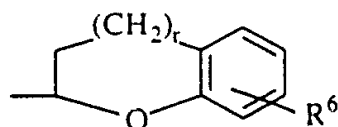
R^{11b} 是氢原子或低级烷基；

R^{11a} 是羟基、低级烷氧基或含有1-4个选自氮、氧或硫原子之杂原子作为环原子的5-至10-元单环或双环、饱和或不饱和杂环基，所述杂环基可任意地带有1-3个选自下列的取代基：(i)低级烷基，(ii)下式基团： $-(B)_l-NR^{12}R^{13}$ (其中l如上定义，B是 $-CO-A$ (A如上定义)、羰基或低级亚烷基，以及 R^{12} 和 R^{13} 可相同或不同并且各自是氢原子、低级烷基或被任意带有低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基，或者与它们所连接的氮原子一起形成可被氮或氧原子间隔的5-至12-元饱和的、单环、双环或螺环杂环基，所述杂环基可任意地带有选自下列的取代基：低级烷基、

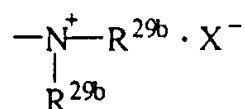
低级烷氧羰基、低级烷氧基取代的低级烷基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和羟基取代的低级烷基), (iii)低级烷氧羰基, (iv)羟基取代的低级烷基, (v) 低级烷基任意取代的吡啶基, 在所述吡啶环上任意地带有卤素取代基, (vi)卤素取代的低级烷基, (vii)低级烷氧基, (viii)环烷基, (ix)羟基, (x)四氢吡喃氧基-取代的低级烷基, (xi)嘧啶基, (xii)低级烷氧基取代的低级烷基, (xiii)羧基, (xiv)苯基-低级烷氧基, (xv)在所述苯环上任意地带有低级亚烷二氧基的苯基-低级烷基, (xvi)低级链烷酰氧基, 和(xvii)在所述哌啶环上任意地带有低级烷基取代基的哌啶基;

R^{14} 是羟基或低级烷氧基; 和

当m是1时, 基团A和 R^5 可一起形成下式基团:



(其中 R^6 如上定义, 并且r是0、1或2), 或者当m是2时, 两个 R^5 基团可一起形成低级亚烷二氧基、低级亚烷基或下式基团: $-(CH_2)_2-CONH-$, 或者基团 R^5 和 R^6 可一起形成下式基团: $-CO-CH(R^{28})-CH(R^{28'})-W-$ (其中 R^{28} 和 $R^{28'}$ 是氢原子或羧基, 条件是 R^{28} 和 $R^{28'}$ 不同时是羧基, 并且W是 $-N(R^{29a})-$ 或



(其中 R^{29a} 是氢原子或低级烷基, R^{29b} 是低级烷基, 并且X是卤原子))。

式(1)噻唑衍生物对蛋白激酶C(PKC, Ca^{2+} /磷脂依赖性丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶)具有抑制活性并可用作蛋白激酶C抑制剂。

现已发现, PKC在各种生物机能的调节方面例如代谢调节、细胞增生、细胞分化、神经递质释放反应等方面起着十分重要的作用。因此, PKC抑制剂可用于预防或治疗PKC参与的上述生物机能亢进所引起的各种疾病。

特别是, 含有本发明噻唑衍生物作为活性成分的蛋白激酶抑制剂可用作治疗自身免疫疾病例如类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、多发性

硬化、牛皮癣等；各种变应性疾病例如节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、哮喘、特应性皮炎的药剂；在器官移植、GVHD反应等中防止排异反应的药剂；预防或治疗如心、肝、肾、脑等器官各种局部缺血疾病、急性胰腺炎、脓毒症、因烧伤、ARDS、因抑制由T-细胞例如IL-2衍生的细胞因子（cytokinin）或炎症细胞因子如TNF- α 的产生而引起的多种器官功能衰竭的药剂。

另外，通过与PKC有关的其他生物机能例如细胞增生、激素分泌、代谢调节等，本发明所述蛋白激酶C抑制剂可用于预防或治疗癌症、糖尿病、老年性痴呆、动脉硬化、HIV感染、肾炎、血管炎等。

上述式(1)中的各基团具体地是指下列基团。

所述低级烷基包括直链或支链C₁-C₆烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己烷等。

所述低级烷氧基包括直链或支链C₁-C₆烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。

所述卤原子是氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

所述低级链烷酰氧基-取代的低级烷基包括被1或2个直链或支链C₂-C₆链烷酰氧基基团取代的直链或支链C₁-C₆烷基，例如乙酰氧基甲基、2-丙酰氧基乙基、1-丁酰氧基乙基、3-乙酰氧基丙基、4-乙酰氧基丁基、4-异丁酰氧基丁基、5-戊酰氧基戊基、6-乙酰氧基己基、6-叔丁基羰氧基己基、1,1-二甲基-2-己酰氧基乙基、2-甲基-3-乙酰氧基丙基、二乙酰氧基甲基、1,3-二乙酰氧基丙基等。

所述任意地带有羟基取代基的烷基包括可任意地带有1-3个羟基取代基的直链或支链C₁-C₈烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2,3-二羟基丙基、4-羟基丁基、1,1-二甲基-2-羟乙基、1,3-二羟基丙基、5,5,4-三羟基戊基、5-羟基戊基、6-羟基己基、1-羟基异丙基、2-甲基-3-羟基丙基、7-羟基庚基、8-羟基辛基等。

所述低级亚烷基包括直链或支链C₁-C₆亚烷基，例如亚甲基、1,2-亚乙基、1,3-亚丙基、2-甲基-1,3-亚丙基、2,2-二甲基-1,3-亚丙基、1-甲基-1,3-亚丙基、甲基亚甲基、乙基亚甲基、1,4-亚丁基、1,5-亚戊基、

1,6-亚己基等。

所述由 R^7 和 R^8 ，或 R^9 和 R^{10} 与它们相邻的氮原子一起形成的、被或没有被其他氮原子或氧原子间隔的5-至7-元饱和杂环基例如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、高哌嗪基、高吗啉代等。

所述任意地带有羟基取代基的低级烷基，除了上述低级烷基基团以外，还包括可任意地带有1-3个羟基取代基的直链或支链 C_1 - C_6 烷基，例如羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2,3-二羟基丙基、4-羟基丁基、1,1-二甲基-2-羟乙基、5,5,4-三羟基戊基、5-羟基戊基、6-羟基己基、1-羟基异丙基、2-甲基-3-羟基丙基等。

所述低级链烷酰基包括直链或支链 C_1 - C_6 链烷酰基，例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、叔丁基羰基、己酰基等。

所述被下式基团： $-(A)_l-NR^9R^{10}$ （其中A是低级亚烷基，l是0或1，以及 R^9 和 R^{10} 可相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基，或者 R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮原子一起形成有或者没有被其他氮原子或氧原子间隔的5-或7-元饱和杂环基，所述杂环基可任意地带有低级烷基取代基）、任意地带有羟基取代基的低级烷基、羟基和低级链烷酰基，所取代的上述杂环基包括带有1-3个选自下列取代基的上述杂环基，所述取代基选自下式基团： $-(A)_l-NR^9R^{10}$ （其中A是直链或支链 C_1 - C_6 亚烷基，l是0或1， R^9 和 R^{10} 可相同或不同并且各自是氢原子或直链或支链 C_1 - C_6 烷基，或者 R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮原子一起形成被或者没有被其他氮原子或氧原子间隔的5-或7-元饱和杂环基，并且所述杂环基可任意地带有1-3个直链或支链 C_1 - C_6 烷基取代基）、任意地带有1-3个羟基取代基的烷基、羟基和直链或支链 C_1 - C_6 链烷酰基，例如4-甲基哌嗪基、2-(4-甲基-1-哌嗪基)甲基吗啉代、4-(4-甲基-1-哌嗪基)哌啶基、4-甲基高哌嗪基、4-(2-羟乙基)哌嗪基、4-吗啉代哌啶基、2-[(1-吡咯烷基)甲基]吗啉代、4-羟基哌啶基、4-乙酰基哌嗪基、4-二甲氨基哌啶基、4-(4-甲基-1-高哌嗪基)哌啶基、4-(4,5-二甲基-1-高哌嗪基)哌啶基、4-(3-甲基-4-乙基-1-哌嗪基)哌啶基、4-(3-甲基-4-正丙基-1-哌嗪基)哌啶基、4-(3,4-二甲基-1-哌嗪基)哌啶基、4-(4-异丙基-3-甲基哌嗪基)哌啶基、4-(4-甲基-3-异丙

基哌嗪基)哌啶基、2-甲基吡咯烷基、3-乙基吡咯烷基、2,3-二甲基吡咯烷基、2,3,4-三甲基吡咯烷基、2-丙基吗啉代、3-(1-吡咯烷基)吡咯烷基、3-异丙基吗啉代、2,3-二甲基吗啉代、4-正丁基哌啶基、3,4,5-三甲基哌啶基、3-戊基哌啶基、4-甲基高哌嗪基、4,5-二甲基高哌嗪基、4-己基高哌嗪基、3-甲基-4-乙基-哌嗪基、3-甲基-4-正丙基-1-哌嗪基、3,4-二甲基哌嗪基、4-异丙基-3-甲基哌嗪基、4-甲基-3-异丙基哌嗪基、4-甲基高吗啉代、3-丙酰基吡咯烷基、4-丁酰基哌啶基、4-戊酰基哌嗪基、3-己酰基吗啉代、4-乙酰基高哌嗪基、3-羟基吗啉代、4-羟基高哌嗪基、4-羟基哌嗪基、3-羟基吡咯烷基、3-羟甲基吡咯烷基、3-(3-羟丙基)吗啉代、2-羟甲基高吗啉代、2-(4-甲基-1-哌嗪基)甲基高吗啉代、4-(1,3-二羟基-2-丙基)哌嗪基、4-乙基高哌嗪基、3-(4-甲基-1-高哌嗪基)吡咯烷基、4-甲基-3-(1-哌啶基)甲基哌嗪基、4-甲基-3-(4-甲基-1-高哌嗪基)甲基哌嗪基、4-甲基-3-(4-甲基-1-哌嗪基)甲基哌嗪基等。

被低级烷基取代的上述杂环基包括被1-3个直链或支链C₁-C₆烷基取代的上述杂环基，例如4-甲基哌嗪基、3,4-二甲基哌嗪基、3-乙基吡咯烷基、2-丙基吡咯烷基、1-甲基吡咯烷基、3,4,5-三甲基哌啶基、4-丁基哌啶基、3-戊基吗啉代、4-乙基高哌嗪基、4-甲基高哌嗪基、4-己基哌嗪基、4-甲基高哌嗪基、4,5-二甲基高哌嗪基、3-甲基-4-乙基哌嗪基、3-甲基-4-正丙基哌嗪基、4-异丙基-3-甲基哌嗪基、4-甲基-3-异丙基哌嗪基、4-甲基高吗啉代等。

所述低级烷氧羰基取代的低级烷基基团包括被含有1-6个碳原子的直链或支链烷氧羰基取代的直链或支链C₁-C₆烷基，例如，甲氧羰基甲基、3-甲氧羰基丙基、乙氧羰基甲基、3-乙氧羰基丙基、4-乙氧羰基丁基、5-异丙氧羰基戊基、6-丙氧羰基己基、1,1-二甲基-2-丁氧羰基乙基、2-甲基-3-叔丁氧羰基丙基、2-戊氧羰基乙基、己氧羰基甲基等。

所述低级链烷酰氧基取代的低级烷基基团包括被直链或支链C₂-C₆链烷酰氧基取代的直链或支链C₁-C₆烷基，例如，乙酰氧基甲基、2-丙酰氧基乙基、1-丁酰氧基乙基、3-乙酰氧基丙基、4-乙酰氧基丁基、4-异丁酰氧基丁基、5-戊酰氧基戊基、6-乙酰氧基己基、6-叔丁氧羰基己基、1,1-二甲基-2-己酰氧基乙基、2-甲基-3-乙酰氧基丙基等。

所述任意地带有卤素取代基的低级烷氧基基团包括任意地带有1-3个卤素取代基的直链或支链C₁-C₆烷氧基，例如，除了上述低级烷氧基以外，包括三氟甲氧基、三氯甲氧基、氯甲氧基、溴甲氧基、氟甲氧基、碘甲氧基、二氟甲氧基、二溴甲氧基、2-氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、3-氯丙氧基、2,3-二氯丙氧基、4,4,4-三氯丁氧基、4-氟丁氧基、5-氯戊氧基、3-氯-2-甲基丙氧基、6-溴己氧基、5,6-二氯己氧基等。

所述卤素取代的低级烷基基团包括带有1-3个卤素取代基的直链或支链C₁-C₆烷基，例如，三氟甲基、三氯甲基、氯甲基、溴甲基、氟甲基、碘甲基、二氟甲基、二溴甲基、2-氯乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基、3-氯丙基、2,3-二氯丙基、4,4,4-三氯丁基、4-氟丁基、5-氯戊基、3-氯-2-甲基丙基、6-溴己基、5,6-二氯己基等。

所述羧基取代的低级烷基基团包括其中所述烷基基团是直链或支链C₁-C₆烷基的羧基烷基，例如，羧甲基、2-羧基乙基、1-羧基乙基、3-羧基丙基、4-羧基丁基、5-羧基戊基、6-羧基己基、1,1-二甲基-2-羧基乙基、2-甲基-3-羧基丙基等。

所述低级烷氧羰基基团包括烷氧基部分含有1-6个碳原子的直链或支链烷氧羰基基团，例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、己氧羰基等。

所述任意地带有低级烷基基团的氨基羰基取代的低级烷氧基基团包括带有可任意的带有1-2个直链或支链C₁-C₆烷基基团的氨基羰基的直链或支链C₁-C₆烷氧基，例如，氨基羰基甲氧基、2-氨基羰基乙氧基、1-氨基羰基乙氧基、3-氨基羰基丙氧基、4-氨基羰基丁氧基、5-氨基羰基戊氧基、6-氨基羰基己氧基、1,1-二甲基-2-氨基羰基乙氧基、2-甲基-3-氨基羰基丙氧基、甲基氨基羰基甲氧基、1-乙基氨基羰基乙氧基、2-丙基氨基羰基乙氧基、1-乙基氨基羰基乙氧基、2-丙基氨基羰基乙氧基、3-异丙基氨基羰基丙氧基、4-丁基氨基羰基丁氧基、5-戊基氨基羰基戊氧基、6-己基氨基羰基己氧基、二甲氨基羰基甲氧基、2-二乙氨基羰基乙氧基、2-二甲氨基羰基乙氧基、(N-乙基-N-丙基氨基)羰基甲氧基、2-(N-甲基-N-己基氨基)羰基乙氧基等。

所述任意地带有低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基基团包括可被任意地带有1-2个C₁-C₆烷基取代基的氨基取代的直链或支链C₁-C₆烷基,例如,氨基、2-氨基乙基、1-氨基乙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基、5-氨基戊基、6-氨基己基、1,1-二甲基-2-氨基乙基、2-甲基-3-氨基丙基、甲氨基甲基、1-乙氨基乙基、2-丙氨基乙基、3-异丙氨基丙基、4-丁氨基丁基、5-戊氨基戊基、6-己氨基己基、二甲氨基甲基、(N-乙基-N-丙基氨基)甲基、2-(N-甲基-N-己基氨基)乙基等。

所述由R¹²和R¹³与它们所键合的相邻氮原子(被或者没有被其他氮原子或氧原子间隔)一起形成的5-至12-元饱和杂单环,杂双环或杂螺环基团包括,例如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、高哌嗪基、高吗啉代、1,4-二氮杂双环[4.3.0]壬基、1,4-二氮杂双环[4.4.0]癸基、1,4-二氮杂双环螺[5.5]十一烷基等。

所述低级烷氧基取代的低级烷基基团包括带有1-3个直链或支链C₁-C₆烷氧基的直链或支链C₁-C₆烷基基团,例如,甲氧基甲基、3-甲氧基丙基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、3-乙氧基丙基、4-乙氧基丁基、5-异丙氧基戊基、6-丙氧基己基、1,1-二甲基-2-丁氧基乙基、2-甲基-3-叔丁氧基丙基、2-戊氧基乙基、己氧基甲基等。

任意地带有低级烷基取代基的氨基基团包括任意地带有1-2个直链或支链C₁-C₆烷基的氨基基团,例如,氨基、甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、叔丁氨基、戊氨基、己氨基、二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、二丁氨基、二戊氨基、二己氨基、N-甲基-N-乙基氨基、N-乙基-N-丙基氨基、N-甲基-N-丁基氨基、N-甲基-N-己基氨基等。

带有选自低级烷基、低级烷氧基取代的低级烷基、低级烷氧羰基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和羟基取代的低级烷基基团的取代基的上述杂环基包括带有1-3个选自直链或支链C₁-C₆烷基、带有1-3个直链或支链C₁-C₆烷氧基的直链或支链C₁-C₆烷基、在所述烷氧基部分含有1-6个碳原子的直链或支链烷氧羰基、任意地带有1-2个直链或支链C₁-C₆烷基的氨基和带有1-3个羟基取代基的直链或支链C₁-C₆烷基基团的取代基的上述杂环基,例如,4-甲基哌嗪基、3,4-二甲基哌嗪基、4-乙基

哌嗪基、4-甲基高哌嗪基、4-二甲氨基哌啶基、4-叔丁氧羰基高哌嗪基、4-正丁基高哌嗪基、4-(2-羟乙基)哌嗪基、3-甲基哌嗪基、4-(1,3-二羟基-2-丙基)哌嗪基、4-(1,3-二羟基-2-丙基)高哌嗪基、3,4,5-三甲基哌嗪基、4-异丙基哌嗪基、3,3,4-三甲基哌嗪基、4,5-二甲基高哌嗪基、3-甲基-4-乙基哌嗪基、3-甲基-4-正丙基哌嗪基、3-正丙基-4-甲基哌嗪基、3-甲基-4-异丙基哌嗪基、3-乙基-4-甲基哌嗪基、3-甲基-4-(2-甲氧基乙基)哌嗪基、3-甲基-4-(2-羟乙基)哌嗪基、3-异丙基-4-甲基哌嗪基、4-甲基-1,4-二氮杂螺[5.5]十一烷基、3-氨基-1,4-二氮杂双环[4.4.0]癸基、5-羟甲基-1,4-二氮杂双环[4.3.0]壬基、3-乙氧羰基高吗啉代、3-二乙氨基吗啉代、3-甲氧基甲基吡咯烷基等。

所述任意地带有卤素取代基的低级烷基基团包括，例如，除上述低级烷基基团以外，还有卤素取代的低级烷基基团。

所述在吡啶环任意地带有可任意地带有卤素取代基的低级烷基取代基的吡啶基包括在所述吡啶环上带有1-3个可任意地带有1-3个卤素取代基的直链或支链C₁-C₆烷基的吡啶基，例如吡啶基、3-甲基吡啶基、4-乙基吡啶基、2-丙基吡啶基、3-丁基吡啶基、4-戊基吡啶基、4-己基吡啶基、3,4-二甲基吡啶基、3,4,5-三甲基吡啶基、3-三氟甲基吡啶基、2-氯甲基吡啶基、4-(5-溴己基)吡啶基、3-碘甲基吡啶基、4-(2,2,2-三氟乙基)吡啶基、4-(5,6-二氯己基)吡啶基等。

所述环烷基基团包括C₃-C₈环烷基基团，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

所述四氢吡喃基氧基取代的低级烷基基团包括四氢吡喃基氧基取代的烷基基团，其中所述烷基是直链或支链C₁-C₆烷基基团，例如，(2-四氢吡喃基)氧甲基、2-(3-四氢吡喃基)氧乙基、1-(4-四氢吡喃基)氧乙基、3-(2-四氢吡喃基)氧丙基、4-(3-四氢吡喃基)氧丁基、5-(4-四氢吡喃基)氧戊基、6-(2-四氢吡喃基)氧己基、1,1-二甲基-2-(3-四氢吡喃基)氧乙基、2-甲基-3-(4-四氢吡喃基)氧丙基等。

所述苯基-低级烷基基团包括苯基烷基基团，其中所述烷基是直链或支链C₁-C₆烷基，例如，苄基、2-苯基乙基、1-苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、5-苯基戊基、6-苯基己基、1,1-二甲基-2-苯基乙基、2-

甲基-3-苯基丙基等。

所述苯基-低级烷氧基基团包括苯基烷氧基基团，其中所述烷氧基是直链或支链C₁-C₆烷氧基，例如，苄氧基、2-苯基乙氧基、1-苯基乙氧基、3-苯基丙氧基、4-苯基丁氧基、5-苯基戊氧基、6-苯基己氧基、1,1-二甲基-2-苯基乙氧基、2-甲基-3-苯基丙氧基等。

所述低级链烷酰氧基基团包括直链或支链C₁-C₆链烷酰氧基，例如，甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、戊酰氧基、叔丁基羧氧基、己酰氧基等。

在所述哌啶环上任意地带有低级烷基取代基的所述哌啶基基团包括任意地带有直链或支链C₁-C₆烷基的哌啶基，例如，哌啶基、1-甲基-4-哌啶基、1-乙基-3-哌啶基、1-乙基-2-哌啶基、1-丙基-4-哌啶基、1-丁基-4-哌啶基、1-戊基-4-哌啶基、1-己基-4-哌啶基、1-异丁基-3-哌啶基、1-叔丁基-2-哌啶基等。

在所述苯环上任意地带有低级亚烷基二氧基取代基的所述苯基-低级烷基基团包括在所述苯环上任意地带有直链或支链C₁-C₄亚烷二氧基的苯基烷基，其中所述烷基是直链或支链C₁-C₆烷基，除了上述苯基-低级烷基基团以外，还包括例如3,4-亚甲二氧基苄基、2-(3,4-亚乙二氧基苯基)乙基、1-(3,4-亚乙二氧基苯基)乙基、3-(2,3-三亚甲二氧基苯基)丙基、4-(3,4-四亚甲二氧基苯基)丁基、5-(3,4-亚甲二氧基苯基)戊基、6-(2,3-三亚甲二氧基苯基)己基等。

所述低级亚烷二氧基基团包括直链或支链C₁-C₄亚烷二氧基，例如，亚甲二氧基、亚乙二氧基、亚丙二氧基、亚丁二氧基等。

所述含有1-4个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的5-至10-元、饱和或不饱和杂单环或杂双环基团例如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、1-氮杂双环辛基、高哌嗪基、高吗啉代、1,4-二氮杂双环[4.3.0]壬基、1,4-二氮杂双环[4.4.0]癸基、吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、噻吩基、1,2,4-三唑基、1,2,3,4-四唑基、1,3,4-三唑基、喹啉基、1,4-二氢喹啉基、苯并噻唑基、吡唑基、噻唑基、哒嗪基、吡咯基、吡咯啉基、喹诺酮、1,3-二氧戊环基、硫代吗啉代、3,4-二氢喹诺酮、1,2,3,4-四氢喹啉基、2,3,4,5-四氢咪唑基、吡啶基、异吡啶基、3H-吡啶基、二

氢吡啶基、全氢吡啶基(indolidinyl)、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、异喹啉基、全氢萘基、全氢间二氮杂萘基、喹啉基、1,2-二氮杂萘基、2,3-二氮杂萘基、苯并二氢吡喃基、异二氢氮杂茛基、异苯并二氢吡喃基、吡唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑烷基、苯并呋喃基、2,3-二氢苯并[b]呋喃基、苯并噻吩基、四氢吡喃基、4H-苯并吡喃基、1H-吡唑基、2-咪唑啉基、2-吡咯啉基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻唑啉基、异噻唑基、吡喃基、吡唑烷基、2-吡唑啉基、奎宁环基、1,4-苯并噁嗪基、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪基、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪基、1,4-苯并噻嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,3-二硫杂-2,4-二氢萘基、1,4-二硫杂萘基、2,5-二氢呋喃并[3,4-c]吡啶基、2,3,4,5,6,7-六氢-1H-吡啶基、1,2,3,4,5,6,7,8-八氢吡啶基、1,2,3,4,5,6-四氢氧庚因基(oxepinyl)、1,3-二氧戊环基、3,4,5,6-四氢-2H-吡喃基、5,6-二氢-2H-吡喃基等。

含有1-3个选自下列的取代基的上述杂环基：(i)低级烷基；(ii)基团： $-(B)_l-NR^{12}R^{13}$ (I如上定义，B是基团： $-CO-A-$ (A如上定义)、羰基或低级亚烷基， R^{12} 和 R^{13} 相同或不同并且各自是氢原子、低级烷基、任意地带有低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基，或者与它们所连接的相邻氮原子一起形成被或者没有被其他氮原子或氧原子间隔的5-至12-元饱和杂单环、杂双环或螺-环杂环，所述杂环基可任意地带有选自下列的取代基，所述取代基是低级烷基、低级烷氧羰基、低级烷氧基取代的低级烷基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和羟基取代的低级烷基基团)；(iii)低级烷氧羰基；(iv)羟基取代的低级烷基；(v)在所述吡啶环被任意带有卤素取代基的低级烷基任意取代的吡啶基；(vi)卤素取代的低级烷基；(vii)低级烷氧基；(viii)环烷基；(ix)羟基；(x)四氢吡喃氧基取代的低级烷基；(xi)嘧啶基；(xii)低级烷氧基取代的低级烷基；(xiii)羧基；(xiv)苯基-低级烷氧基；(xv)在所述苯环上任意地带有低级亚烷二氧基的苯基-低级烷基；(xvi)低级链烷酰氧基，和(xvii)在所述哌啶环上任意地带有低级烷基取代基的哌啶基，包括含有1-3个选自下列取代基的上述杂环基，所述取代基是(i)直链或支链 C_1-C_6 烷基；(ii)基团： $-(B)_l-$

$\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ (I如上定义, B是基团: $-\text{CO}-\text{A}$ (A如上定义)、羰基或直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 亚烷基, R^{12} 和 R^{13} 相同或不同并且各自是氢原子、直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或可带有任意地带有1-2个直链或支链烷基取代基的氨基的直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 或者与它们所连接的相邻氮原子一起形成被或者没有被其他氮原子或氧原子间隔的5-至12-元饱和杂单环、杂双环或螺-环杂环, 所述杂环基可任意地带有1-3个选自下列的取代基, 所述取代基是直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、带有1-3个直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基取代基的直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、在所述烷氧基部分含有1-6个碳原子的直链或支链烷氧羰基、任意地带有1-2个直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代基的氨基和含有1-3个羟基取代的直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基); (iii)在所述烷氧基部分含有1-6个碳原子的烷氧羰基; (iv)带有1-3个羟基取代基的直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基; (v)在所述吡啶环上任意地带有1-3个任意带有1-3个卤素取代基的直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基的吡啶基; (vi)带有1-3个卤素取代基的直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基; (vii)直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基; (viii) $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基; (ix)羟基; (x)四氢吡喃氧基取代的烷基, 其中所述烷基是直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基; (xi)嘧啶基; (xii)带有1-3个直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基取代基的直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基; (xiii)羧基; (xiv)苯基烷氧基, 其中所述烷氧基是直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基; (xv)在所述苯环上任意地带有直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷二氧基取代基的苯基烷基, 其中所述烷基是直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基; (xvi)直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 链烷酰氧基, 和(xvii)在所述哌啶环上任意地带有1-3个直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代基的哌啶基, 例如, 4-甲基哌嗪基、4-(4-甲基-1-哌嗪基)哌啶基、2-(4-甲基-1-哌嗪基甲基)吗啉代、2-(4-甲基-1-哌嗪基甲基)吡咯烷基、3-(4-甲基-1-哌嗪基)吡咯烷基、1-乙基-1,2,3,4-四唑基、1-叔丁氧羰基哌啶基、1-甲基哌啶基、2,2-二甲基-1,3-二氧戊环基、4-(3,4-二甲基-1-哌嗪基)哌啶基、4-(4-乙基-1-哌嗪基)哌啶基、4-[N-(2-二乙氨基乙基)-N-甲基氨基]哌啶基、4-(4-甲基-1-高哌嗪基)哌啶基、2-(4-乙基-1-哌嗪基甲基)吗啉代、4-二甲氨基哌啶基、2-吗啉代甲基吡咯烷基、4-(1-吡咯烷基)哌啶基、4-异戊基哌嗪基、4-(2-羟乙基)哌嗪基、2-(1-吡咯烷基甲基)吗啉代、4-吗啉代哌啶基、2-氮甲基吗啉代、1-二甲氨基甲羰基哌啶基、1-甲基咪唑基、4-(2-吡啶基)哌嗪基、4-

(3,4-亚甲二氧基苄基)哌嗪基、1-(4-氯丁基)-1,2,3,4-四唑基、2-甲氧羰基吡啶基、2-羧基吡啶基、4-异丙基吡啶基、4-羟基哌啶基、2-甲基-3-羟基-2,5-二氢呋喃[3,4-c]吡啶基、1-环己基-1,2,3,4-四唑基、3-(4-甲基-1-哌嗪基)吡咯烷基、1-[(3-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃基)甲基]-1,2,3,4-四唑基、1-(3-氯丙基)-1,2,3,4-四唑基、2-氨基甲酰基吡咯烷基、4-(3-三氟甲基-2-吡啶基)哌嗪基、4-苄基哌啶基、4-正丁基-1,2,3,4-四唑基、4-氨基甲酰基哌啶基、2-(4-甲基-1-哌嗪基)高吗啉代、2-甲基吗啉代、2-甲氧基甲基吗啉代、2-氯甲基吗啉代、2-羟甲基吗啉代、2-正丁氧基甲基吗啉代、2-(4-甲基-1-高哌嗪基甲基)吗啉代、6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢-异喹啉基、2-(4-甲基-1-高哌嗪基甲基)高吗啉代、2-氯甲基高吗啉代、2-羟甲基高吗啉代、4-羟基哌嗪基、2-甲氧基甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氧庚因基、4-(2-苯基乙氧基)哌啶基、4-苄氧基哌啶基、4-羟基-3-甲基哌嗪基、4-甲基高哌嗪基、4-乙酰氧基哌嗪基、4-甲氧基哌嗪基、4-(4-叔丁氧羰基-1-高哌嗪基)哌啶基、4-(4-正丁基-1-高哌嗪基)哌啶基、4-(1-甲基-4-哌啶基)高哌嗪基、3-(4-甲基-1-高哌嗪基)哌啶基、2-(4-二甲氨基-1-哌啶基甲基)吗啉代、2-(4-甲基-1-哌嗪基甲基)高吗啉代、2-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基甲基]吗啉代、4-(3-甲基-1-哌嗪基)哌啶基、4-(4-乙基-1-高哌嗪基)哌啶基、3-(4-甲基-1-高哌嗪基)吡咯烷基、4-[4-(1,3-二羟基-2-丙基)-1-哌嗪基]哌啶基、4-[4-(1,3-二羟基-2-丙基)-1-高哌嗪基]哌啶基、4-甲基-3-(1-哌啶基甲基)哌嗪基、4-甲基-3-(4-甲基-1-哌嗪基甲基)哌嗪基、4-甲基-3-(4-甲基-1-高哌嗪基甲基)哌嗪基、3,4,5-三甲氧基哌嗪基、4-异丙基哌嗪基、4-(1,4-二氮杂双环[4.3.0]壬基)哌啶基、(3,3,4-三甲基-1-哌嗪基)哌啶基、4-(1,4-二氮杂双环[4.4.0]癸基)哌啶基、4-(3-甲基-4-乙基-1-哌嗪基)哌啶基、4-(3-甲基-4-丙基-1-哌嗪基)哌啶基、4-(3-丙基-4-甲基-1-哌嗪基)哌啶基、4-(3-甲基-4-异丙基-1-哌嗪基)哌啶基、4-(3-乙基-4-甲基-1-哌嗪基)哌啶基、4-[3-甲基-4-(2-甲氧基乙基)-1-哌嗪基]哌啶基、4-[3-甲基-4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]哌啶基、4-(4-甲基-1-1,4-二氮杂螺[5.5]十一烷基)哌啶基、4-(4-甲基-3-异丙基-1-哌嗪基)哌啶基、4-(2-噻啶基)哌嗪基等。

所述低级链烯氧基基团包括C₂-C₆直链或支链链烯氧基，例如乙烯氧基、1-甲基乙烯氧基、2,2-二甲基乙烯氧基、1,2-二甲基乙烯氧基、1-

丙基乙烯氧基、烯丙氧基、2-丁烯氧基、3-丁烯氧基、1-乙基乙烯氧基、1-甲基烯丙氧基、1-戊烯氧基、2-戊烯氧基、2-己烯氧基、3-甲基-1-丁烯氧基、1-丁烯氧基等。

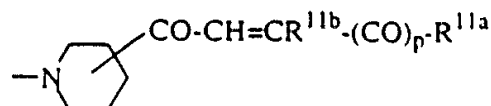
所述环烷氧基基团包括C₃-C₈环烷氧基，例如，环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基、环辛氧基等。

所述低级烷硫基基团包括C₁-C₆直链或支链烷硫基，例如，甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、己硫基等。

所述低级链烯基基团包括C₂-C₆直链或支链链烯基，例如，乙烯基、1-甲基乙烯基、2,2-二甲基乙烯基、1,2-二甲基乙烯基、1-丙烯基乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-乙基乙烯基、1-甲基烯丙基、1-戊烯基、2-戊烯基、2-己烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-丁烯基等。

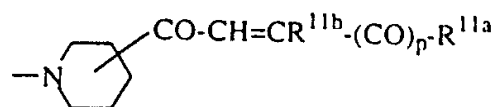
本发明具体地包括下列化合物。

(1)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中R¹和R²相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基，R³是下式基团：



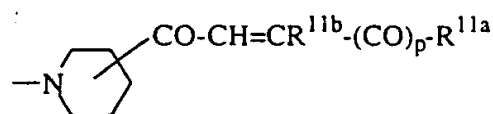
(R^{11b}、p和R^{11a}如式(1)中定义)，R⁴是氢原子，和u是0。

(2)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中R¹和R²相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基，R³是下式基团：



(R^{11b}、p和R^{11a}如式(1)中定义)，R⁴是低级链烷酰氧基-低级烷基，和u是0。

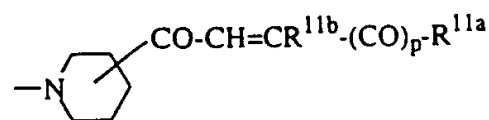
(3)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中R¹和R²相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基，R³是下式基团：



(R^{11b}、p和R^{11a}如式(1)中定义)，R⁴是氢原子，和u是1。

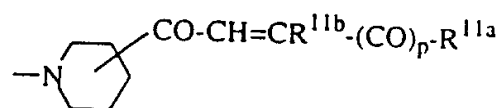
(4)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中R¹和R²相同或不同并且各自是氢

原子或低级烷基， R^3 是下式基团：



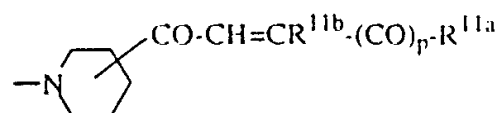
(R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基，和 u 是1。

(5)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n 是4)， R^3 是下式基团：



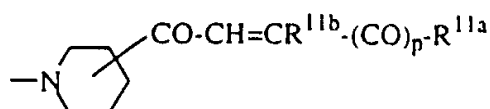
(R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^4 是氢原子，和 u 是0。

(6)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n 是4)， R^3 是下式基团：



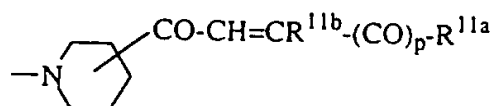
(R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基，和 u 是0。

(7)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n 是4)， R^3 是下式基团：



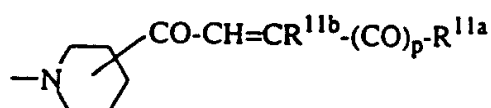
(R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^4 是氢原子，和 u 是1。

(8)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n 是4)， R^3 是下式基团：



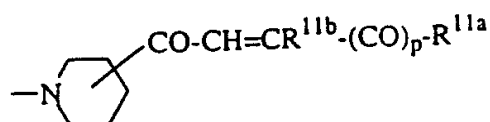
(R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是1。

(9)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n 是5)， R^3 是下式基团：



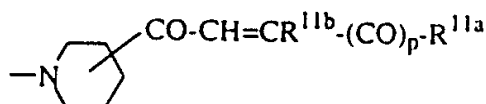
(R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和 u 是0。

(10)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $\text{—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ (n 是5), R^3 是下式基团:



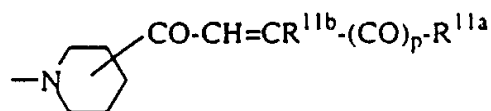
(R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是0。

(11)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $\text{—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ (n 是5), R^3 是下式基团:



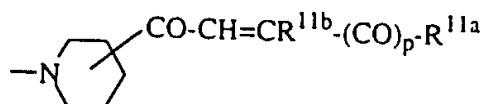
(R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和 u 是1。

(12)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $\text{—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ (n 是5), R^3 是下式基团:



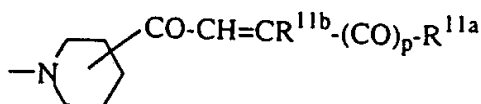
(R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是1。

(13)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



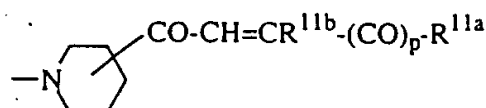
(R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和 u 是0。

(14)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



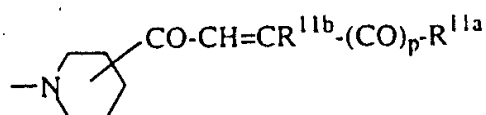
(R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是0。

(15)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



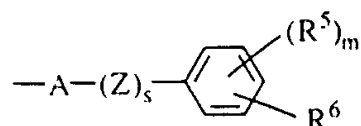
(R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是1。

(16)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



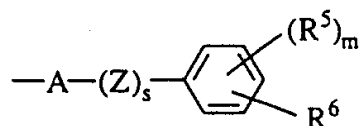
(R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是1。

(17)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基, R^3 是下式基团:



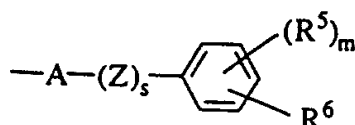
(s 是0, R^6 是基团: $\text{—CO—CH=CR}^{11b}\text{—(CO)}_p\text{—R}^{11a}$ (R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、 m 、 A 和 Z 如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是0。

(18)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基, R^3 是下式基团:



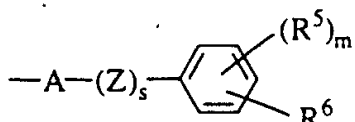
(s 是0, R^6 是基团: $\text{—CO—CH=CR}^{11b}\text{—(CO)}_p\text{—R}^{11a}$ (R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、 m 、 A 和 Z 如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是0。

(19)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基, R^3 是下式基团:



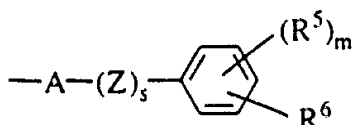
(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、m、A和Z如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是1。

(20)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基, R^3 是下式基团:



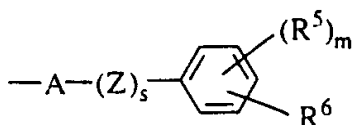
(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、m、A和Z如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是1。

(21)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(\text{CH}_2)_n-$ (n是4), R^3 是下式基团:



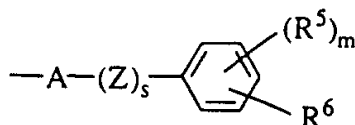
(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、m、A和Z如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是0。

(22)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(\text{CH}_2)_n-$ (n是4), R^3 是下式基团:



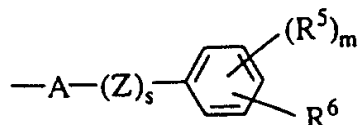
(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、m、A和Z如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是0。

(23)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(\text{CH}_2)_n-$ (n是4), R^3 是下式基团:



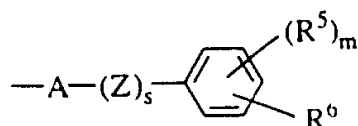
(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义, R^5 、m、A和Z如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是1。

(24)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n 是4)， R^3 是下式基团：



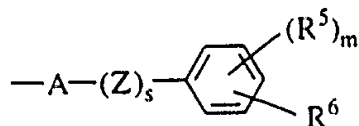
(s 是0， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-R^{11a}$ (R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^5 、 m 、 A 和 Z 如式(1)中定义)， R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是1。

(25)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n 是5)， R^3 是下式基团：



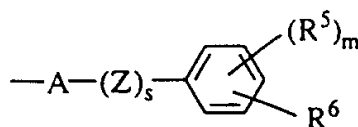
(s 是0， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-R^{11a}$ (R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^5 、 m 、 A 和 Z 如式(1)中定义)， R^4 是氢原子，和 u 是0。

(26)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n 是5)， R^3 是下式基团：



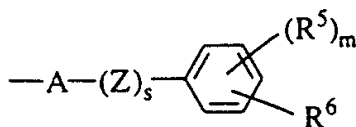
(s 是0， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-R^{11a}$ (R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^5 、 m 、 A 和 Z 如式(1)中定义)， R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是0。

(27)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n 是5)， R^3 是下式基团：



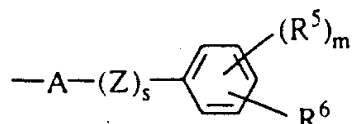
(s 是0， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-R^{11a}$ (R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^5 、 m 、 A 和 Z 如式(1)中定义)， R^4 是氢原子，和 u 是1。

(28)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n 是5)， R^3 是下式基团：



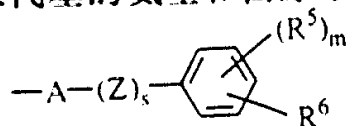
(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、m、A和Z如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是1。

(29)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



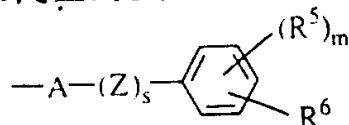
(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、m、A和Z如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是0。

(30)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



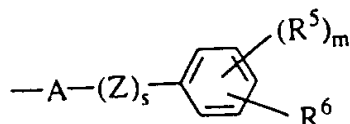
(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、m、A和Z如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是0。

(31)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



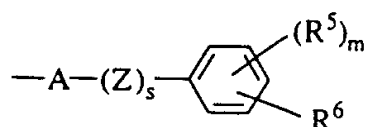
(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、m、A和Z如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是1。

(32)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



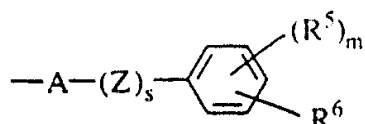
(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}(\text{R}^{11b})$ 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、m、A和Z如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是1。

(33)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基, R^3 是下式基团:



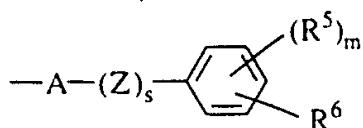
(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}(\text{R}^{11b})$ 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是0。

(34)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基, R^3 是下式基团:



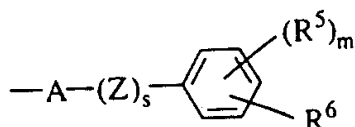
(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}(\text{R}^{11b})$ 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是0。

(35)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基, R^3 是下式基团:



(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}(\text{R}^{11b})$ 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是1。

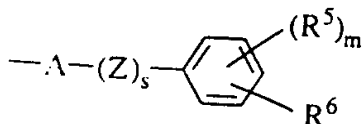
(36)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基, R^3 是下式基团:



(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}(\text{R}^{11b})$ 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰

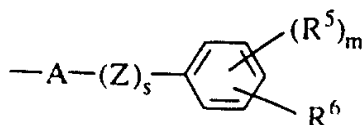
氧基-低级烷基和u是1。

(37)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n是4)， R^3 是下式基团：



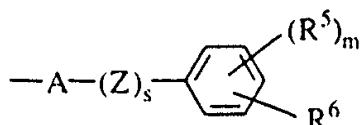
(s是1，Z是氧原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^5 、m和A如式(1)中定义)， R^4 是氢原子，和u是0。

(38)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n是4)， R^3 是下式基团：



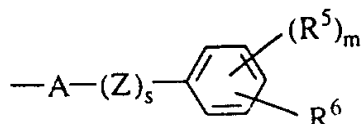
(s是1，Z是氧原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^5 、m和A如式(1)中定义)， R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是0。

(39)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n是4)， R^3 是下式基团：



(s是1，Z是氧原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^5 、m和A如式(1)中定义)， R^4 是氢原子，和u是1。

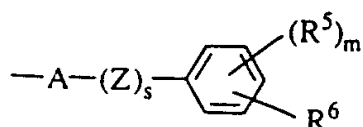
(40)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n是4)， R^3 是下式基团：



(s是1，Z是氧原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^5 、m和A如式(1)中定义)， R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是1。

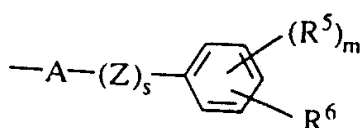
(41)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$

(n是5), R^3 是下式基团:



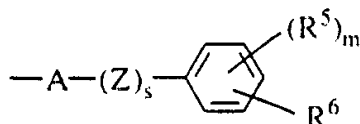
(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}(\text{R}^{11b}$ 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、 m 和 A 如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和 u 是0。

(42)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(\text{CH}_2)_n-$ (n是5), R^3 是下式基团:



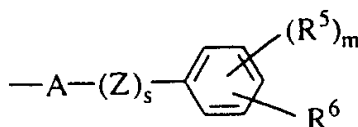
(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}(\text{R}^{11b}$ 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、 m 和 A 如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是0。

(43)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(\text{CH}_2)_n-$ (n是5), R^3 是下式基团:



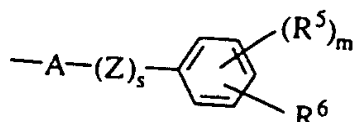
(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}(\text{R}^{11b}$ 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、 m 和 A 如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和 u 是1。

(44)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(\text{CH}_2)_n-$ (n是5), R^3 是下式基团:



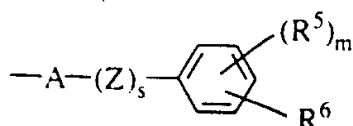
(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}(\text{R}^{11b}$ 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、 m 和 A 如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是1。

(45)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



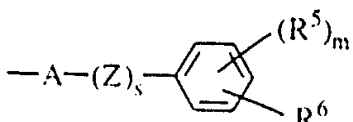
(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是0。

(46)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



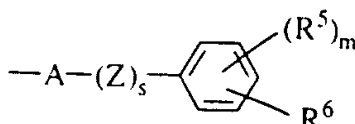
(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是0。

(47)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是1。

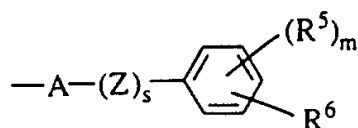
(48)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是1。

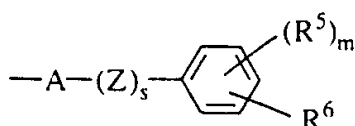
(49)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是

氢原子或低级烷基， R^3 是下式基团：



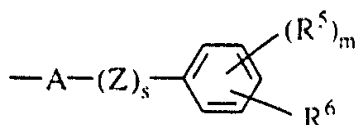
(s是1，Z是硫原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^5 、m和A如式(1)中定义)， R^4 是氢原子，和u是0。

(50)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基， R^3 是下式基团：



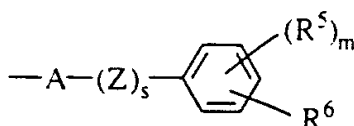
(s是1，Z是硫原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^5 、m和A如式(1)中定义)， R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是0。

(51)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基， R^3 是下式基团：



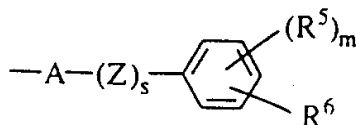
(s是1，Z是硫原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^5 、m和A如式(1)中定义)， R^4 是氢原子，和u是1。

(52)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基， R^3 是下式基团：



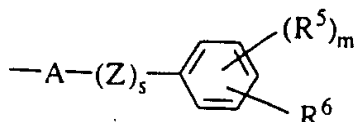
(s是1，Z是硫原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^5 、m和A如式(1)中定义)， R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是1。

(53)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(\text{CH}_2)_n-$ (n是4)， R^3 是下式基团：



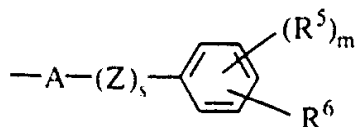
(s是1, Z是硫原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、 m 和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和 u 是0。

(54)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(\text{CH}_2)_n-$ (n 是4), R^3 是下式基团:



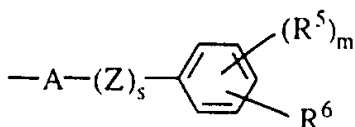
(s是1, Z是硫原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、 m 和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是0。

(55)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(\text{CH}_2)_n-$ (n 是4), R^3 是下式基团:



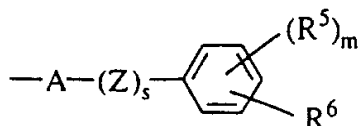
(s是1, Z是硫原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、 m 和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和 u 是1。

(56)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(\text{CH}_2)_n-$ (n 是4), R^3 是下式基团:



(s是1, Z是硫原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、 p 和 R^{11a} 如式(1)中定义), R^5 、 m 和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是1。

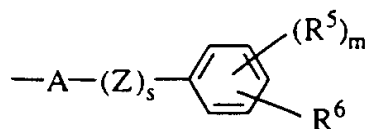
(57)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(\text{CH}_2)_n-$ (n 是5), R^3 是下式基团:



(s是1, Z是硫原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b} 、

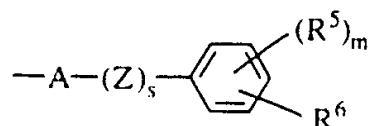
p和R^{11a}如式(1)中定义), R⁵、m和A如式(1)中定义), R⁴是氢原子, 和u是0。

(58)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中R¹和R²一起形成基团: $-(CH_2)_n-$ (n是5), R³是下式基团:



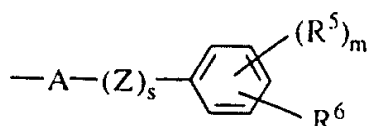
(s是1, Z是硫原子, R⁶是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b}、p和R^{11a}如式(1)中定义), R⁵、m和A如式(1)中定义), R⁴是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是0。

(59)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中R¹和R²一起形成基团: $-(CH_2)_n-$ (n是5), R³是下式基团:



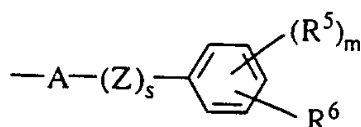
(s是1, Z是硫原子, R⁶是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b}、p和R^{11a}如式(1)中定义), R⁵、m和A如式(1)中定义), R⁴是氢原子, 和u是1。

(60)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中R¹和R²一起形成基团: $-(CH_2)_n-$ (n是5), R³是下式基团:



(s是1, Z是硫原子, R⁶是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b}、p和R^{11a}如式(1)中定义), R⁵、m和A如式(1)中定义), R⁴是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是1。

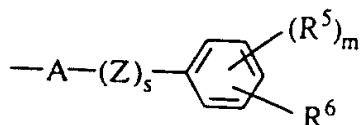
(61)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中R¹和R²一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R³是下式基团:



(s是1, Z是硫原子, R⁶是基团: $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}$ (R^{11b}、p和R^{11a}如式(1)中定义), R⁵、m和A如式(1)中定义), R⁴是氢原子, 和

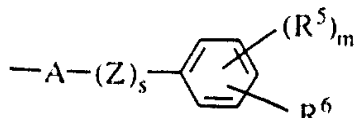
u是0。

(62)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子， R^3 是下式基团：



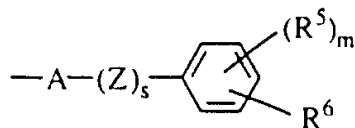
(s是1，Z是硫原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}(\text{R}^{11b})$ 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^5 、m和A如式(1)中定义)， R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是0。

(63)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子， R^3 是下式基团：



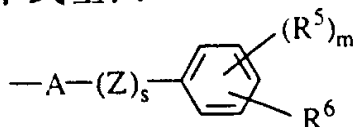
(s是1，Z是硫原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}(\text{R}^{11b})$ 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^5 、m和A如式(1)中定义)， R^4 是氢原子，和u是1。

(64)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子， R^3 是下式基团：



(s是1，Z是硫原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CR}^{11b}-(\text{CO})_p-\text{R}^{11a}(\text{R}^{11b})$ 、p和 R^{11a} 如式(1)中定义)， R^5 、m和A如式(1)中定义)， R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是1。

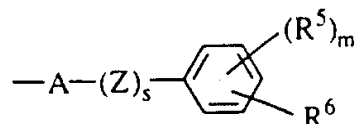
(65)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基， R^3 是下式基团：



(s是0， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}(\text{R}^{14})$ 如式(1)中定义)， R^5 、Z、m

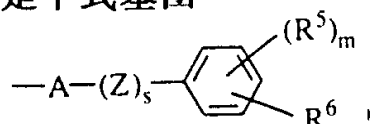
和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是0。

(66)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基, R^3 是下式基团:



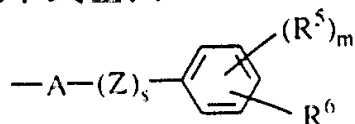
(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、Z、m和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是0。

(67)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基, R^3 是下式基团:



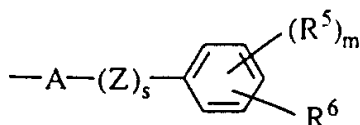
(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、Z、m和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是1。

(68)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基, R^3 是下式基团:



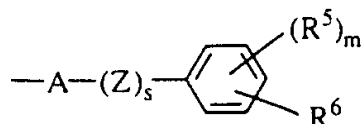
(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、Z、m和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是1。

(69)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(\text{CH}_2)_n-$ (n是4), R^3 是下式基团:



(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、Z、m和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是0。

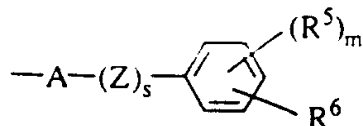
(70)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(\text{CH}_2)_n-$ (n是4), R^3 是下式基团:



(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、Z、m

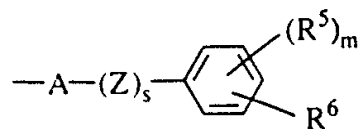
和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是0。

(71)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(CH_2)_n-$ (n是4), R^3 是下式基团:



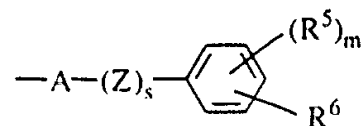
(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、Z、m和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是1。

(72)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(CH_2)_n-$ (n是4), R^3 是下式基团:



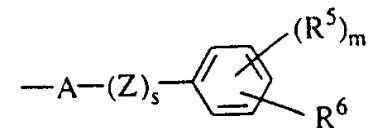
(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、Z、m和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是1。

(73)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(CH_2)_n-$ (n是5), R^3 是下式基团:



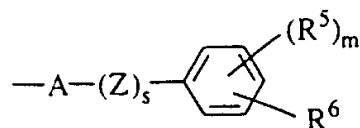
(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、Z、m和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是0。

(74)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(CH_2)_n-$ (n是5), R^3 是下式基团:



(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、Z、m和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是0。

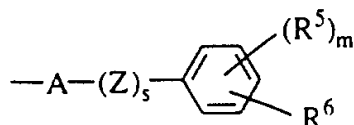
(75)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(CH_2)_n-$ (n是5), R^3 是下式基团:



(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、Z、m

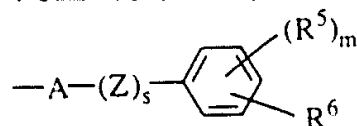
和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是1。

(76)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(CH_2)_n-$ (n是5), R^3 是下式基团:



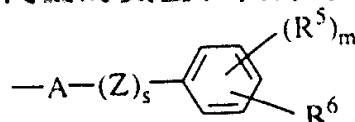
(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、Z、m和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是1。

(77)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



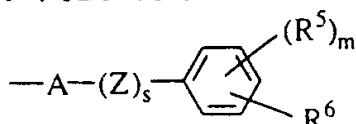
(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、Z、m和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是0。

(78)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、Z、m和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是0。

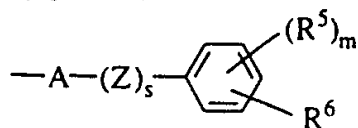
(79)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



(s是0, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、Z、m和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是1。

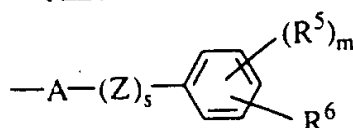
(80)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:

基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子， R^3 是下式基团：



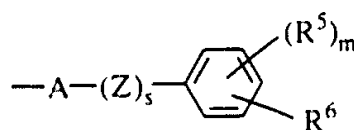
(s 是0， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义)， R^5 、 Z 、 m 和 A 如式(1)中定义)， R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是1。

(81)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基， R^3 是下式基团：



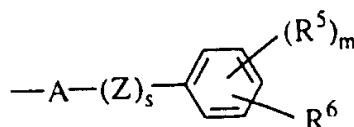
(s 是1， Z 是氧原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义)， R^5 、 m 和 A 如式(1)中定义)， R^4 是氢原子，和 u 是0。

(82)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基， R^3 是下式基团：



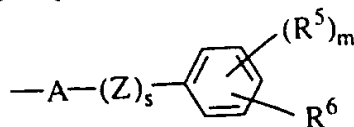
(s 是1， Z 是氧原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义)， R^5 、 m 和 A 如式(1)中定义)， R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是0。

(83)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基， R^3 是下式基团：



(s 是1， Z 是氧原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义)， R^5 、 m 和 A 如式(1)中定义)， R^4 是氢原子，和 u 是1。

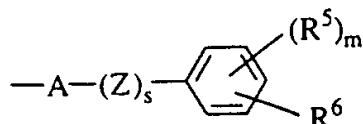
(84)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基， R^3 是下式基团：



(s 是1， Z 是氧原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义)， R^5 、 m 和 A 如式(1)中定义)， R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是

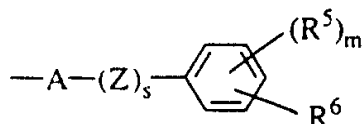
1。

(85)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n 是4)， R^3 是下式基团：



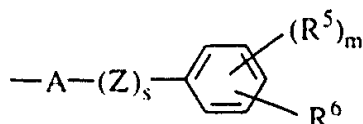
(s 是1， Z 是氧原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义)， R^5 、 m 和 A 如式(1)中定义)， R^4 是氢原子，和 u 是0。

(86)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n 是4)， R^3 是下式基团：



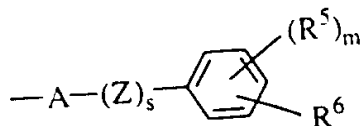
(s 是1， Z 是氧原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义)， R^5 、 m 和 A 如式(1)中定义)， R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是0。

(87)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n 是4)， R^3 是下式基团：



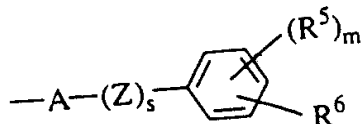
(s 是1， Z 是氧原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义)， R^5 、 m 和 A 如式(1)中定义)， R^4 是氢原子，和 u 是1。

(88)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n 是4)， R^3 是下式基团：



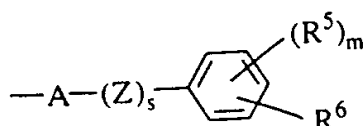
(s 是1， Z 是氧原子， R^6 是基团： $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义)， R^5 、 m 和 A 如式(1)中定义)， R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是1。

(89)式(1)噻唑衍生物或其盐，其中 R^1 和 R^2 一起形成基团： $-(CH_2)_n-$ (n 是5)， R^3 是下式基团：



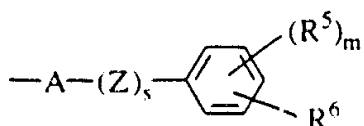
(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是0。

(90)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(\text{CH}_2)_n-$ (n是5), R^3 是下式基团:



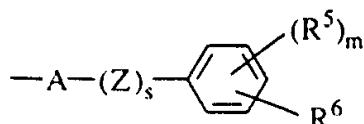
(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是0。

(91)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(\text{CH}_2)_n-$ (n是5), R^3 是下式基团:



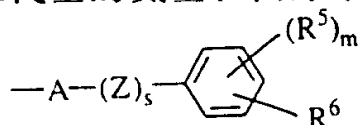
(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是1。

(92)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(\text{CH}_2)_n-$ (n是5), R^3 是下式基团:



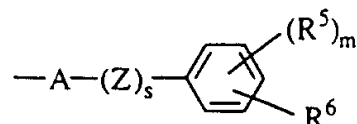
(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是1。

(93)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



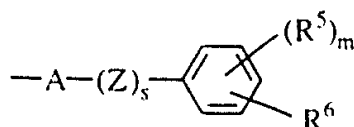
(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是0。

(94)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



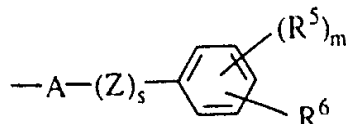
(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是0。

(95)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



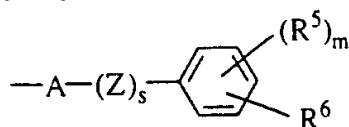
(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是1。

(96)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



(s是1, Z是氧原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是1。

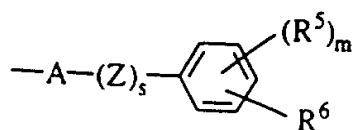
(97)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基, R^3 是下式基团:



(s是1, Z是硫原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是0。

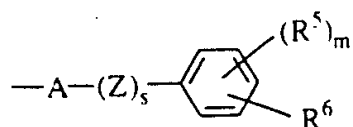
(98)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是

氢原子或低级烷基, R^3 是下式基团:



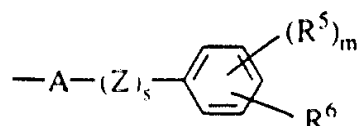
(s 是 1, Z 是硫原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m 和 A 如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是 0。

(99) 式(1) 噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基, R^3 是下式基团:



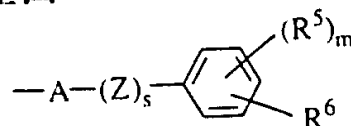
(s 是 1, Z 是硫原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m 和 A 如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和 u 是 1。

(100) 式(1) 噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 相同或不同并且各自是氢原子或低级烷基, R^3 是下式基团:



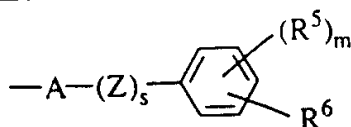
(s 是 1, Z 是硫原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m 和 A 如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是 1。

(101) 式(1) 噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(\text{CH}_2)_n$ (n 是 4), R^3 是下式基团:



(s 是 1, Z 是硫原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m 和 A 如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和 u 是 0。

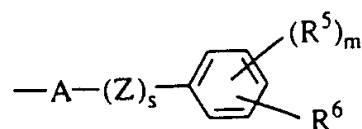
(102) 式(1) 噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(\text{CH}_2)_n$ (n 是 4), R^3 是下式基团:



(s 是 1, Z 是硫原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定

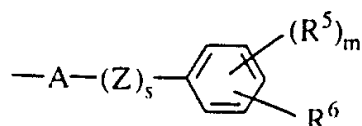
义), R^5 、 m 和 A 如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是0。

(103)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(CH_2)_n$ -(n 是4), R^3 是下式基团:



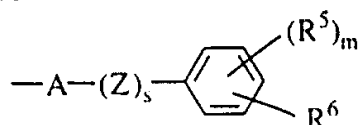
(s 是1, Z 是硫原子, R^6 是基团: $-CO-C \equiv C-COR^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、 m 和 A 如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和 u 是1。

(104)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(CH_2)_n$ -(n 是4), R^3 是下式基团:



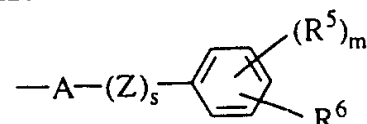
(s 是1, Z 是硫原子, R^6 是基团: $-CO-C \equiv C-COR^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、 m 和 A 如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是1。

(105)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(CH_2)_n$ -(n 是5), R^3 是下式基团:



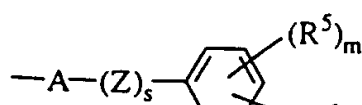
(s 是1, Z 是硫原子, R^6 是基团: $-CO-C \equiv C-COR^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、 m 和 A 如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和 u 是0。

(106)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(CH_2)_n$ -(n 是5), R^3 是下式基团:



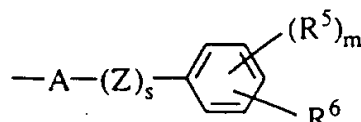
(s 是1, Z 是硫原子, R^6 是基团: $-CO-C \equiv C-COR^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、 m 和 A 如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和 u 是0。

(107)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(CH_2)_n$ -(n 是5), R^3 是下式基团:



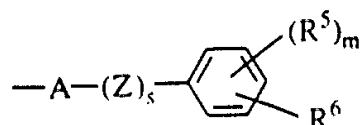
(s是1, Z是硫原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是1。

(108)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成基团: $-(\text{CH}_2)_n$ (n是5), R^3 是下式基团:



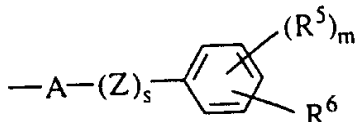
(s是1, Z是硫原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是1。

(109)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



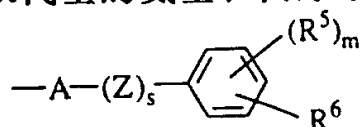
(s是1, Z是硫原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是0。

(110)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



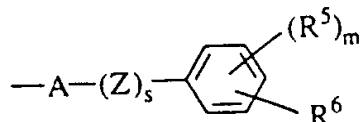
(s是1, Z是硫原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是0。

(111)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



(s是1, Z是硫原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是氢原子, 和u是1。

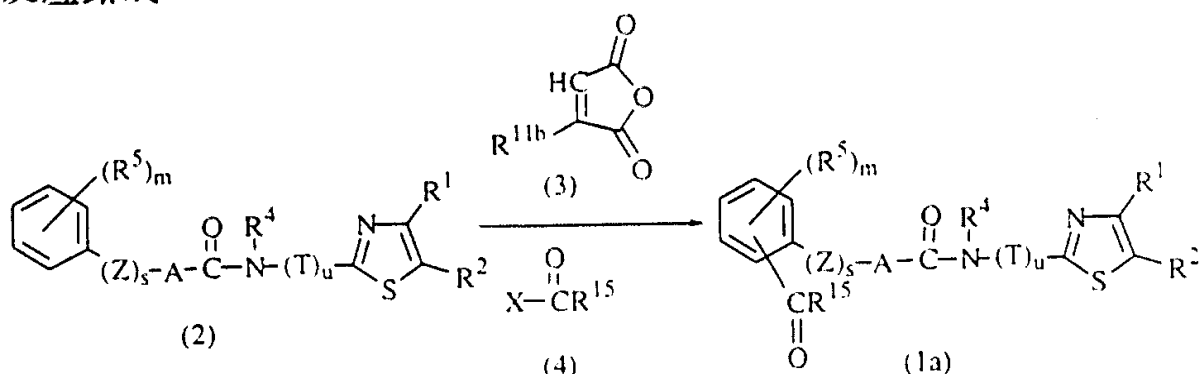
(112)式(1)噻唑衍生物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 一起形成可任意地带有选自下列取代基的苯环, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和卤原子, R^3 是下式基团:



(s是1, Z是硫原子, R^6 是基团: $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如式(1)中定义), R^5 、m和A如式(1)中定义), R^4 是低级链烷酰氧基-低级烷基和u是1。

本发明式(1)化合物可通过各种方法制备, 但优选地是通过下述方法制备。

反应路线-1



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、Z、m、s、T、u和A如上定义, R^{15} 是基团: $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11b})(\text{COR}^{16})$ (R^{11b} 如上定义, 和 R^{16} 是羟基或低级烷氧基)或者基团: $-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ (R^{14} 如上定义), 和X是卤原子。

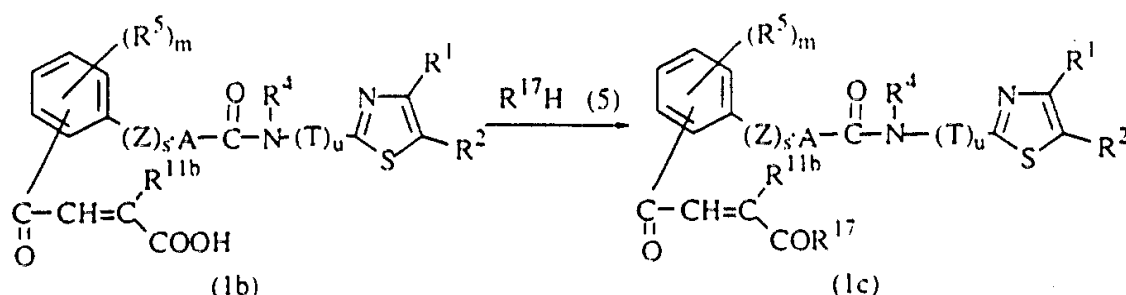
化合物(2)和化合物(3)或化合物(4)之间的反应被称作Friedel-Crafts反应并且在Lewis酸存在下于适宜的溶剂中进行。所述Lewis酸可以是用于此类Friedel-Crafts反应中的任何常规Lewis酸, 并且例如是氯化铝、氯化锌、氯化铁、氯化亚锡、三溴化硼、三氟化硼、浓硫酸等。所述溶剂可以是例如二硫化碳, 芳族烃如硝基苯、氯代苯, 卤代烃如二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷, 脂族硝基化合物如硝基乙烷、硝基甲烷, 或者这些溶剂的混合物。所述化合物(3)和化合物(4)相对于1摩

尔化合物(2)分别以至少等摩尔量，优选1-5摩尔的量使用。所述Lewis酸相对于1摩尔化合物(2)通常以1-6摩尔的量使用。所述反应通常于0-120℃，优选0-70℃下进行约0.5-24小时。

其中 R^{15} 是基团： $-\text{CH}=\text{C}(R^{11b})(\text{COR}^{16})$ 并且所述双键为顺式构型的所述化合物可以通过将其于约50℃-100℃下二甲基甲酰胺中加热异构化成其中所述双键为反式构型的所述化合物。

其中 R^{15} 是基团： $-\text{CH}=\text{C}(R^{11b})(\text{COR}^{16})$ 或基团： $-\text{C}=\text{C}-\text{COR}^{14}$ 并且 R^{16} 和 R^{14} 同时是低级烷氧基的所述化合物可以在如下文反应路线4中所述化合物(1d)转变成化合物(1e)的反应相同条件下加热转变成其中 R^{16} 和 R^{14} 是羟基的化合物(1a)。

反应路线-2



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{11b} 、 Z 、 m 、 s 、 T 、 u 和 A 如上定义， R^{17} 是 R^{11a} 中所述杂环基，只是在所述杂环核中含有至少一个-N<。

反应路线-2是常规生成酰胺键反应的方法并且通过将所述噻唑化合物(1b)与所述胺化合物(5)反应进行。所述生成酰胺键的反应可以在例如下列常规生成酰胺键反应的相同条件下进行，

(a)混合酸酐法，即将所述羧酸化合物(1b)与卤代碳酸烷基酯反应生成混合酸酐并且将所得产物与所述胺化合物(5)反应的方法；

(b)活性酯法，即将所述羧酸化合物(1b)转变成活性酯如对-硝基苯酯、N-羟基琥珀酰亚胺酯、1-羟基苯并三唑酯等并且将所得产物与所述胺化合物(5)反应的方法；

(c)碳化二亚胺法，即在活化剂如二环己基碳化二亚胺、羰基二咪唑等存在下，将所述羧酸化合物(1b)与所述胺化合物(5)进行缩合；

(d)其他方法，即通过将其用脱水剂如乙酸酐处理，将所述羧酸化合物(1b)转变成羧酸酐并且将所得产物与所述胺化合物(5)反应的方法；在高温高压下将所述羧酸化合物(1b)的酯与低级链烷醇和所述胺化合物(5)反应的方法；将所述羧酸化合物(1b)的酰卤化合物，即羧酸卤化物，与所述胺化合物(5)反应的方法。

上述混合酸酐法(a)中所用混合酸酐可通过公知的 Schotten-Baumann 反应获得，并且所述反应产物无需由反应混合物中分离直接用于与所述胺化合物(5)的反应，得到本发明所需化合物(1)。所述 Schotten-Baumann 反应通常在碱性化合物存在下进行。所述碱性化合物可以是用于所述 Schotten-Baumann 反应的任何常规化合物并且包括，例如，有机碱性化合物如三乙胺、三甲胺、吡啶、二甲基苯胺、N-甲基吗啉、4-二甲氨基吡啶、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烯-5(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一烯-7(DBU)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)等，以及无机碱性化合物如碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠等。所述反应通常在约-20℃至约100℃，优选-20℃至约50℃温度下进行约5分钟至约10小时，优选5分钟至约2小时。

所得混合酸酐与所述胺化合物(5)之间的反应通常在-20℃至约150℃，优选-20℃至约50℃温度下进行约5分钟至约35小时，优选约5分钟至约30小时。所述混合酸酐法通常在碱性化合物存在于溶剂中进行。所述碱性化合物可以是用于上述 Schotten-Baumann 反应中的任何碱性化合物。所述溶剂可以是通常用于所述混合酸酐法中的任何常规溶剂，例如，卤代烃(例如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷等)、芳族烃(例如苯、对-氯代苯、甲苯、二甲苯等)、醚(例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二甲氧基乙烷等)、酯(乙酸甲酯、乙酸乙酯等)、非质子传递溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙腈、六甲基磷酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)等)，或者这些溶剂的混合物。用于所述混合酸酐法中的所述卤代碳酸烷基酯包括，例如，氯甲酸甲酯、溴甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、溴甲酸乙酯、氯甲酸异丁酯等。在所述方法中，所述羧酸化合物(1b)、卤代碳酸烷基酯和胺化合物(5)通常以等摩尔量使用，但优选的是，相对于1摩尔所述羧酸(1b)，卤代碳酸烷基酯和胺化合物(5)的使用量约为1-1.5摩

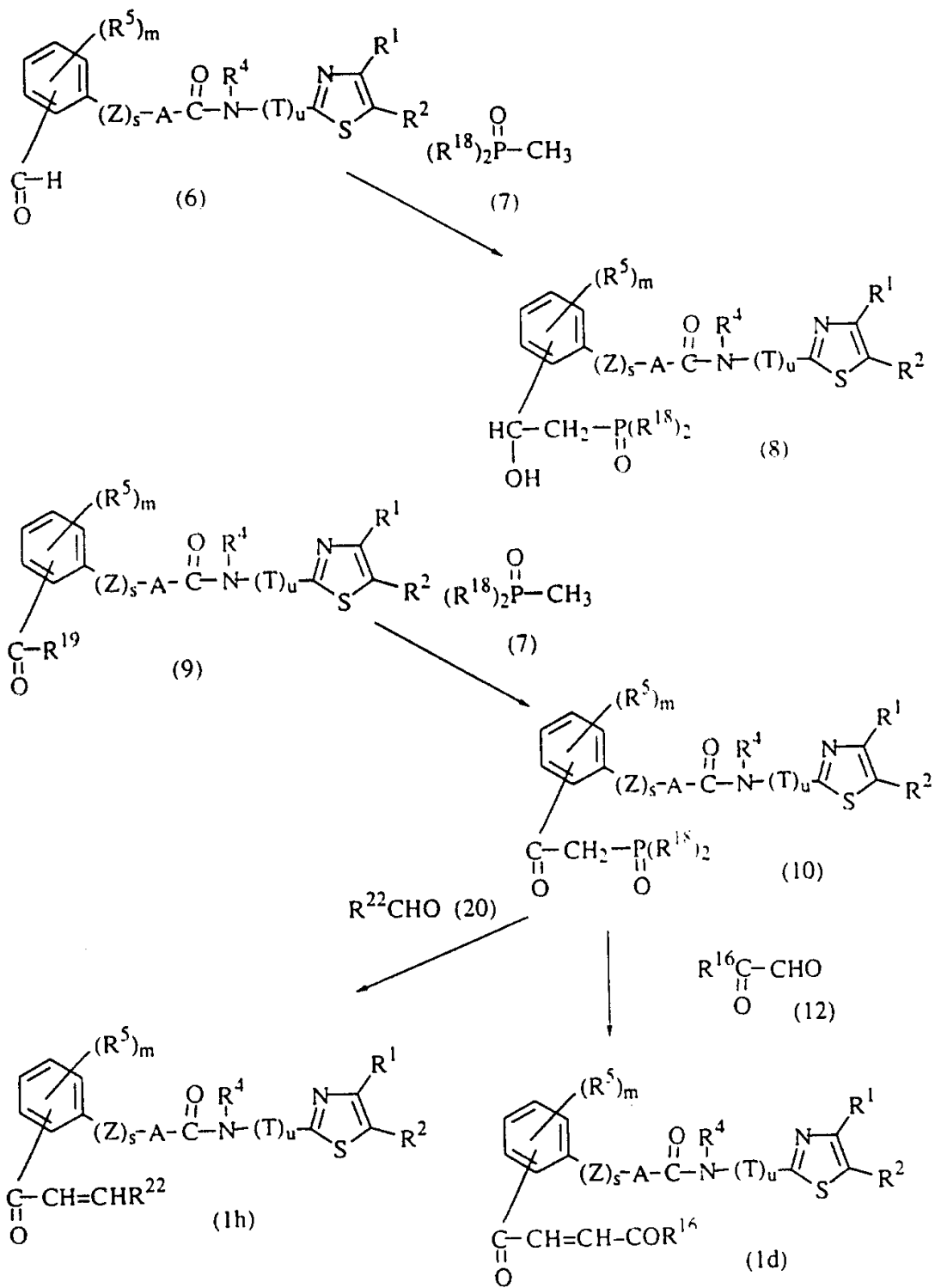
尔。

在上述其他方法(d)中，对于所述羧酸卤化物与所述胺化合物(5)反应法，所述反应通常在碱性化合物存在下于适宜溶剂中进行。所述碱性化合物是任何常规碱性化合物并且除了用于上述Schotten-Baumann反应中的碱性化合物以外还包括，例如，氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠、氢化钾等。除了用于所述混合酸酐法中的溶剂以外，所述溶剂还包括，例如，醇(例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、3-甲氧基-1-丁醇、2-乙氧基乙醇(ethylcellosolve)、2-甲氧基乙醇(methylcellosolve)等)、吡啶、丙酮、水，或者这些溶剂中的两种或多种混合物等。所述胺化合物(5)和羧酸卤化物的量并没有严格限定，但相对于1摩尔所述羧酸卤化物，所述胺化合物(5)通常以至少等摩尔量使用，优选约1-5摩尔。所述反应通常在约-70℃至约180℃，优选约-50℃至约150℃温度下进行约5分钟至约30小时。

此外，反应路线-2中所述生成酰胺键的反应还可以在缩合剂如磷化合物(例如苯基膦-2,2'-二硫基吡啶、二苯基膦氯化物、苯基-N-苯基磷酰胺氯化物、氰基磷酸二乙酯、氰基磷酸二乙酯、二苯基磷酰基叠氮化物、N,N'-二(2-氧代-3-咪唑烷基)膦酰氯等)存在下，通过将所述羧酸化合物(1b)与所述胺化合物(5)反应进行。

所述反应通常在可用于上述羧酸卤化物和胺化合物(5)反应中的相同溶剂和相同碱性化合物存在下进行。所述反应通常在-20℃至约150℃，优选0℃至约100℃温度下进行约5分钟至约30小时。相对于1摩尔所述羧酸化合物(1b)，所述缩合剂和所述胺化合物(5)通常以至少等摩尔量使用，优选约1-2摩尔。

反应路线-3



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、Z、m、s、T、u、 R^{16} 和A如上定义， R^{18} 和 R^{19} 是低级烷氧基，和 R^{22} 如下定义。

所述化合物(6)和化合物(7)之间的反应可在碱性化合物存在下于适宜溶剂中碱性。所述碱性化合物包括无机碱性化合物例如金属钠、金属钾、氢化钠、氮化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠等，有机碱性化合物例如碱性链烷醇碱金属盐(例如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾)、烷基锂、芳基锂或氮化锂(例如甲基锂、正丁基锂、苯基锂、二异丙基氮化锂)、吡啶、哌啶、喹啉、三乙胺、N,N-二甲基苯胺等。所述溶剂可以是任何对所述反应没有干扰的溶剂，例如，水、醚(例如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、一甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚等)、芳族烃(例如苯、甲苯、二甲苯等)、脂族烃(例如正己烷、庚烷、环己烷等)、胺(例如吡啶、N,N-二甲基苯胺等)、非质子传递溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、六甲基磷酰胺等)、卤代烃(例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等)、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇等)、脲(例如N,N'-二甲基丙烯脲(DMPU)等)、1,3-二甲基-3,4,5,6四氢-2(1H)-嘧啶酮，或者这些溶剂的混合物。所述反应通常在-80℃至150℃，优选约-80℃至约120℃温度下进行0.5至约15小时。

所述化合物(7)相对于1摩尔所述化合物(6)通常以至少等摩尔量使用，优选1-5摩尔。

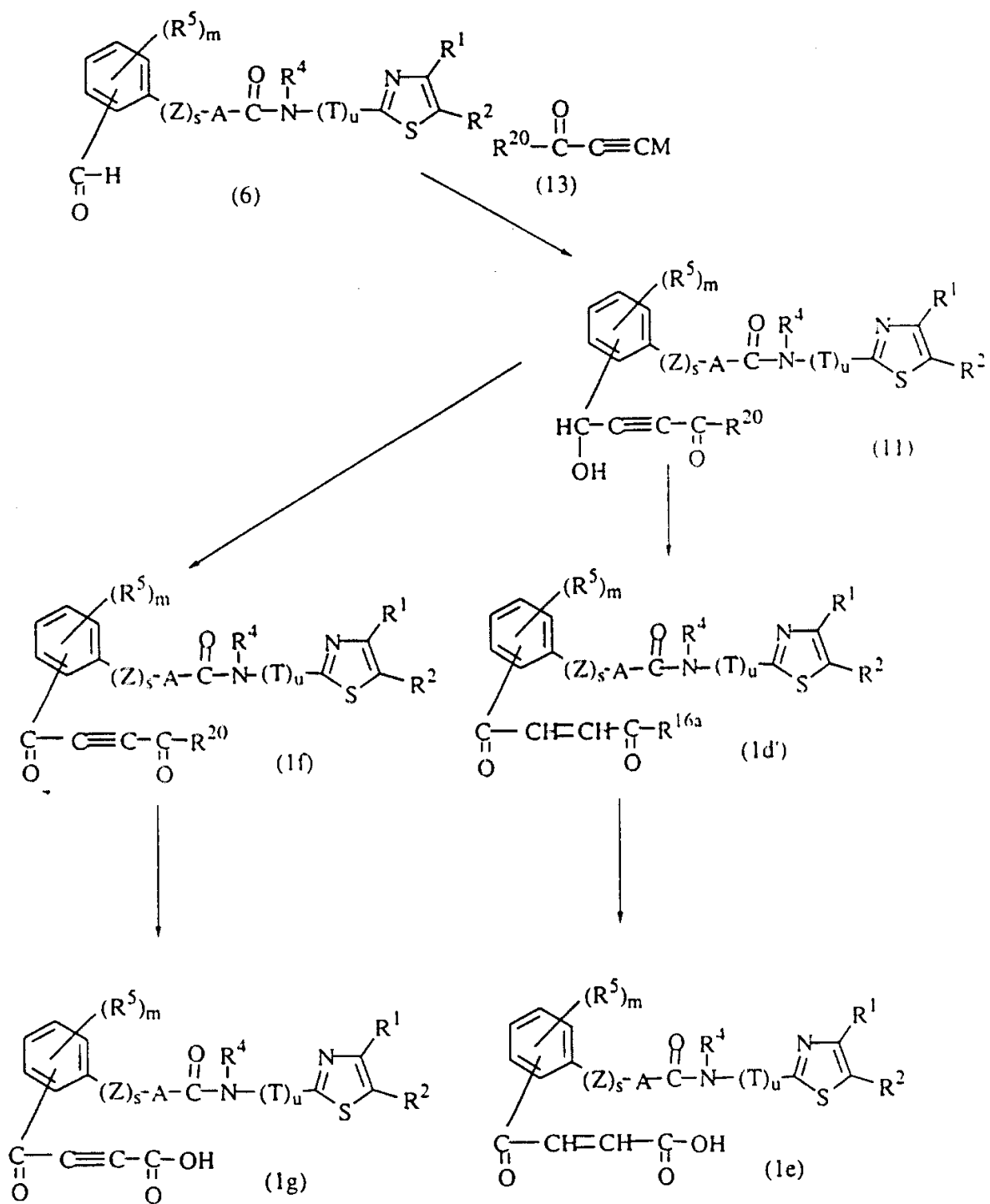
将所述化合物(8)转变成所述化合物(10)的反应可在氧化剂存在下于适宜溶剂中进行。所述氧化剂包括，例如，苯醌(例如2,3-二氯-5,6-二氮基-1,4-苯醌(DDQ))、吡啶鎓铬酸盐(例如吡啶鎓氯铬酸盐、吡啶鎓二氯铬酸盐等)、二甲亚砜-噁唑基氯化物、重铬酸、重铬酸盐(重铬酸钠、重铬酸钾等)、高锰酸、高锰酸盐(例如高锰酸钾、高锰酸钠等)、二氧化锰等。所述溶剂包括，例如，水、有机酸(例如甲酸、乙醇酸、三氟乙酸等)、醇(例如甲醇、乙醇等)、卤代烃(例如氯仿、二氯甲烷等)、醚(例如四氢呋喃、乙醚、二噁烷等)、二甲亚砜、二甲基甲酰胺，或者这些溶剂的混合物。相对于所述起始化合物，优选的是使用过量的所述氧化剂。上述反应通常在0℃-200℃，优选0℃-约150℃温度下进行1小时至约10小时。

所述化合物(9)和化合物(7)之间的反应可在所述化合物(6)和化合物(7)反应中所述相同条件下进行。

所述化合物(10)和化合物(12)之间的反应可在所述化合物(6)和化合物(7)反应中所述相同条件下进行。

所述化合物(10)和化合物(20)之间的反应可在所述化合物(6)和化合物(7)反应中所述相同条件下进行。

反应路线-4



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、Z、m、s、T、u和A如上定义， R^{20} 是低级烷氧基，M是碱金属例如锂、钠、钾等，和 R^{16a} 是低级烷氧基。

所述化合物(6)与化合物(13)之间的反应可在碱性化合物存在下于适宜溶剂中在-80℃至室温下进行5分钟至6小时。所述溶剂可以是例如醚(例如乙醚、二噁烷、四氢呋喃等)、芳族烃(例如苯、甲苯等)、饱和烃(例如己烷、庚烷、戊烷、环己烷等)、脲(例如N,N'-二甲基乙氨基丙烯脲(DMPU)等)。所述碱性化合物与上述反应路线-3中所述化合物(6)与化合物(7)反应中所用碱性化合物相同。相对于1摩尔化合物(6)，所述化合物(13)通常以至少等摩尔量使用，优选1-5摩尔。

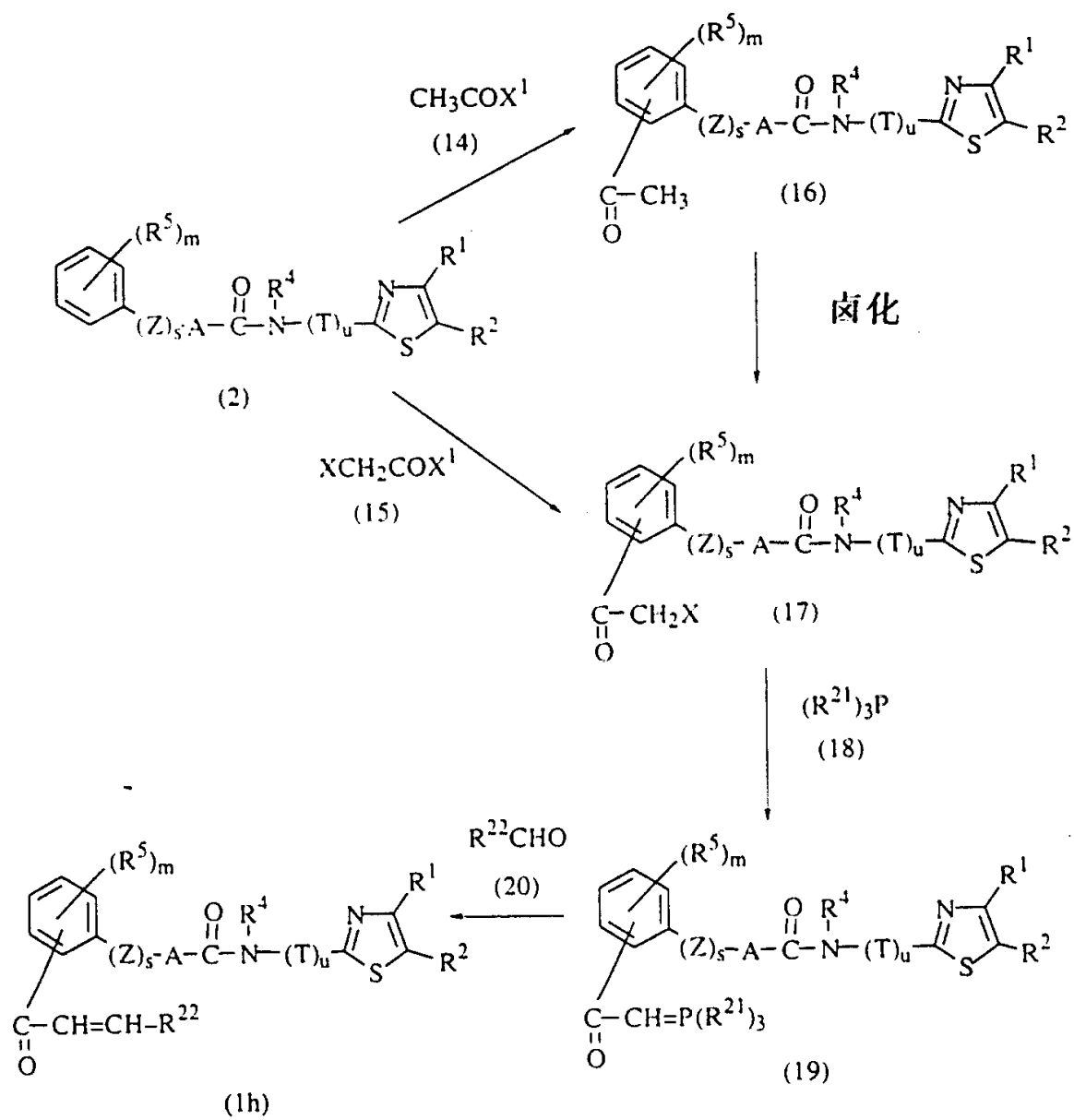
将所述化合物(11)转变成化合物(1d')的反应可在碱性化合物存在下于适宜溶剂中进行。所述碱性化合物可以是有机碱性化合物例如三乙胺、三甲胺、二异丙基胺、三正丁基胺、乙胺、吡啶、二甲基苯胺、N-甲基吗啉、4-二甲氨基吡啶、DBN、DBU、DABCO等。所述溶剂包括，例如，水、醇(例如乙醇、甲醇、异丙醇等)、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、六甲基磷酰胺，或者这些溶剂的混合物。所述反应通常在室温至150℃，优选室温至100℃下反应约1-5小时。

将所述化合物(11)转变成化合物(1f)的反应可在上述反应路线-3中所述将化合物(8)转变成化合物(10)的反应相同的条件下进行。

将所述化合物(1d')转变成化合物(1e)的反应可在酸或者碱性化合物存在下于适宜溶剂中或者没有溶剂存在下进行。所述溶剂包括，例如，水、低级链烷醇(例如乙醇、甲醇、异丙醇等)、酮(例如丙酮、甲基乙基酮等)、卤代烃(例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等)、醚(例如二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚等)、脂肪酸(例如乙酸、甲酸等)，或者这些溶剂的混合物。所述酸包括，例如，无机酸(例如盐酸、硫酸、氢溴酸等)、有机酸(例如甲酸、乙酸、三氟乙酸、芳族磺酸等)。所述碱性化合物包括，例如，碱金属碳酸盐(例如碳酸钠、碳酸钾等)、碱金属氢氧化物(例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化锂等)等等。所述反应通常在室温至约200℃，优选室温至150℃下进行约10分钟至25小时。

将所述化合物(1f)转变成化合物(1g)的反应可在上述将化合物(1d')转变成化合物(1e)的反应相同的条件下进行。

反应路线-5



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、Z、m、s、T、u和A如上定义， X^1 是卤原子， R^{21} 是苯基， R^{22} 是5-至10元饱和或不饱和杂单环、杂双环基(所述杂环基任意地带有选自下列的1-3个取代基，所述取代基是(i)低级烷基；(ii)下式基团： $-(B)_l-NR^{12}R^{13}$ (l如上定义，B是-CO-A-(A如上定义)、羰基或低级亚烷基， R^{12} 和 R^{13} 可相同或不同并且各自是氢原子、低级烷基或被任意带有低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基，或者与它们所连接的相邻氮原子一起形成被或者没有被其他氮原子或氧原子间隔的5-至12-元饱和杂单环、杂双环或杂螺环杂环，所述杂环基可任意地带有选自下列的取代基：低级烷基、低级烷氧羰基、低级烷氧基取代的低级烷基、任意地带有低级烷基取代基的氨基和羟基取代的低级烷基)；(iii)低级烷氧羰基；(iv)羟基取代的低级烷基；(v)在所述吡啶环被任意地带有卤素取代基的低级烷基任意取代的吡啶基；(vi)卤素取代的低级烷基；(vii)低级烷氧基；(viii)环烷基；(ix)羟基；(x)四氢吡喃氧基-取代的低级烷基；(xi)嘧啶基；(xii)低级烷氧基取代的低级烷基；(xiii)羧基；(xiv)苯基-低级烷氧基；(xv)在所述苯环上任意地带有低级亚烷二氧基的苯基-低级烷基；(xvi)低级链烷酰氧基；和(xvii)在所述哌啶环上任意地带有低级烷基取代基的哌啶基。

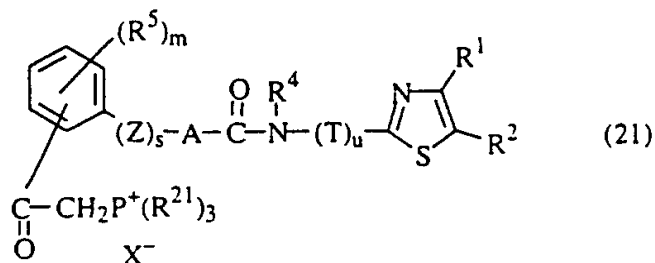
所述化合物(2)与化合物(14)之间的反应以及所述化合物(2)与化合物(15)之间的反应可在上述反应路线-1中所述化合物(2)与化合物(3)或化合物(4)反应的相同条件下进行。

所述化合物(16)的卤化反应可在卤化剂存在下于适宜溶剂中进行。所述卤化剂可以是例如卤素分子(例如溴、氯等)、碘化物、氯化物、亚硫酸氯、铜化合物(例如溴化铜(II)等)、N-卤代琥珀酰亚胺(例如N-溴代琥珀酰亚胺、N-氯代琥珀酰亚胺等)。所述溶剂可以是例如卤代烃(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等)、脂肪酸(例如乙酸、丙酸等)、二硫化碳等。相对于1摩尔化合物(16)，通常使用1-10摩尔量，优选1-5摩尔量的所述卤化剂。所述反应通常在0℃至所用溶剂的沸点，优选0℃-100℃下进行约5分钟至20小时。

所述化合物(17)与化合物(18)之间的反应可在室温至150℃，优选室温至约100℃下于适宜溶剂中进行约1小时至10小时。所述溶剂可以与上述反应路线-2中所述化合物(1b)与化合物(5)反应中的酰卤与胺化合物(5)反应所用溶剂相同。相对于1摩尔化合物(17)，化合物(18)以至少等摩尔

量使用，优选1-1.5摩尔。

在上述反应中，可获得式(21)化合物：

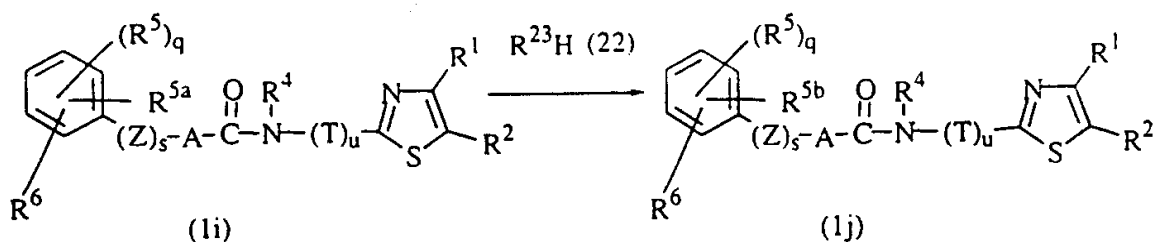


其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Z 、 m 、 A 、 R^{21} 、 s 、 T 、 u 和 Z 如上定义，将其在碱性化合物存在下于适宜溶剂中进行处理，可得到化合物(19)。所述溶剂和碱性化合物与上述反应路线-2中所述化合物(1b)与化合物(5)反应中的酰卤与胺化合物(5)反应中所用的相同。所述反应通常在 0°C - 100°C ，优选 0°C - 约 70°C 下进行约1小时-5小时。

所述化合物(19)与化合物(20)之间的反应可在上述反应路线-3中所述化合物(6)与化合物(7)反应相同条件下进行。

另外，化合物(19)与化合物(20)的反应通常在 0°C - 150°C ，优选室温至约 100°C 下于适宜溶剂中进行约0.5小时至8小时。所述溶剂可以是任何对所述反应没有干扰的溶剂，例如，水、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇等)、芳族烃(例如苯、甲苯、二甲苯等)、醚(例如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甘醇二甲醚、一甘醇二甲醚等)、卤代烃(例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等)、非质子传递溶剂(例如 N,N -二甲基甲酰胺、二甲亚砜、六甲基磷酰胺等)等等。相对于1摩尔化合物(19)，化合物(20)通常以至少等摩尔量使用，优选1-5摩尔。当向所述反应体系中加入多聚甲醛时可促进所述反应的进行。

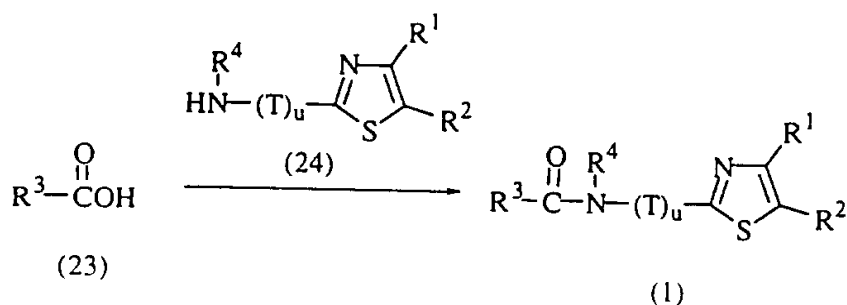
反应路线-6



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Z 、 s 、 T 、 u 和 A 如上定义， q 是1， R^{5a} 是卤素取代的低级烷基， R^{5b} 是基团： $-A-NR^7R^8$ (A 、 R^7 、 R^8 如上定义)或低级链烷酰氧基-低级烷基， R^{23} 是基团： $-NR^7R^8$ (R^7 和 R^8 如上定义)或低级链烷酰氧基。

所述化合物(1f)与化合物(22)之间的反应可在有或没有碱性化合物存在下于适宜惰性溶剂中或者没有溶剂存在下进行。所述惰性溶剂包括，例如，芳族烃(例如苯、甲苯、二甲苯等)、醚(例如四氢呋喃、二噁烷、乙二醇二甲醚等)、卤代烃(例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等)、低级链烷醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇等)、水、乙酸、乙酸乙酯、丙酮、乙腈、吡啶、二甲亚砜、二甲基甲酰胺、六甲基磷酰胺，或者这些溶剂的混合物。所述碱性化合物包括，例如，碱金属碳酸盐(例如碳酸钠、碳酸钾等)、碱金属碳酸氢盐(例如碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属氢氧化物(例如氢氧化钠、氢氧化钾等)、氢化钠、钾、钠、氨化钠、链烷醇碱金属盐(例如甲醇钠等)、有机碱性化合物(例如吡啶、 N -乙基二异丙基胺、二甲氨基吡啶、三乙胺、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烯-5(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一烯-7(DBU)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)等)。所述化合物(1i)和化合物(22)的使用量并没有严格限定，但相对于1摩尔化合物(1i)，化合物(22)通常以至少等摩尔量使用，优选1-10摩尔。所述反应通常在 0°C - 200°C ，由优选 0°C - 170°C 下进行约30分钟至75小时。反应体系中可加入碱金属卤化物例如碘化钠、碘化钾或铜粉。

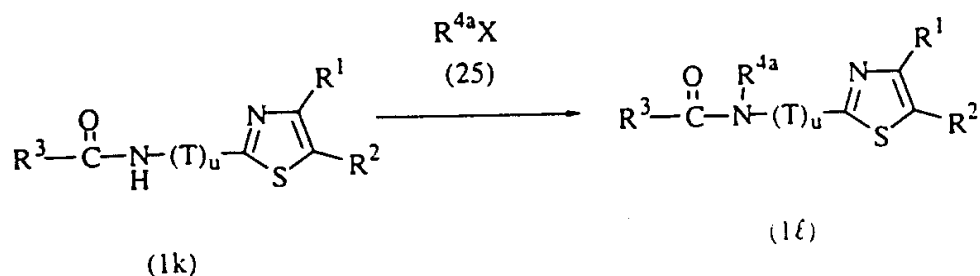
反应路线-7



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 T 和 u 如上定义。

所述化合物(23)与化合物(24)之间的反应可在上述反应路线-2中所述化合物(1b)与化合物(5)反应相同条件下进行。

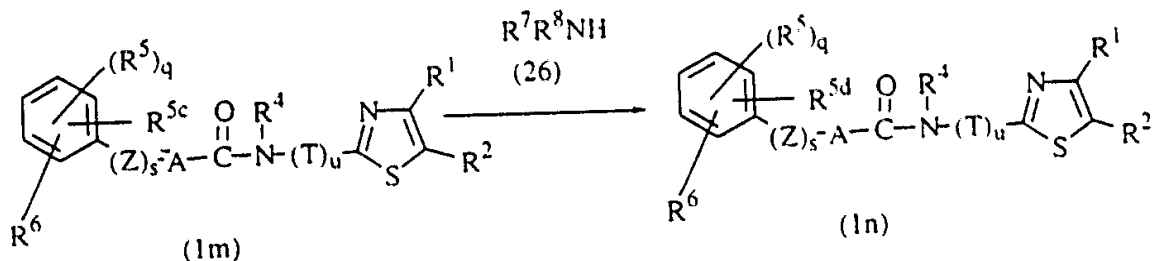
反应路线-8



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 T 、 X 和 u 如上定义，和 R^{4a} 是低级链烷酰氧基-低级烷基。

所述化合物(1k)与化合物(25)之间的反应可在上述反应路线-6中所述化合物(1i)与化合物(22)反应相同条件下进行。

反应路线-9

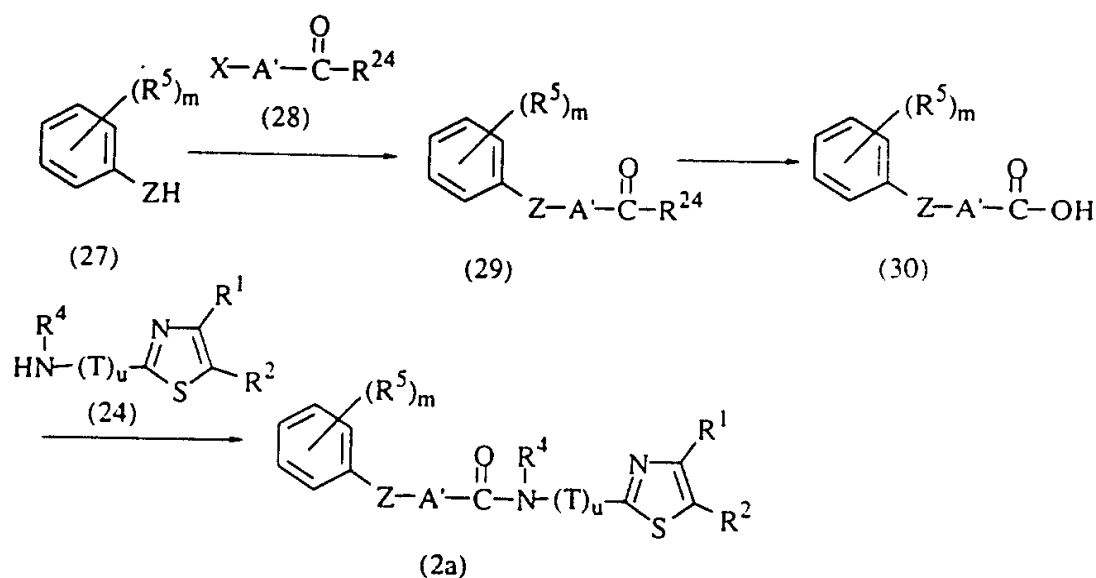


其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 Z 、 s 、 T 、 u 和 q 如上定义，和 R^{5c} 是羧基取代的低级烷基， R^{5d} 是基团： $-\text{A}-\text{CO}-\text{NR}^7\text{R}^8$ (R^7 和 R^8 如上定义)。

所述化合物(1m)与化合物(26)之间的反应可在上述反应路线-2中所述化合物(1b)与化合物(5)反应相同条件下进行。

上述反应路线中所述起始化合物(2)、(6)和(23)按下述方法制备。

反应路线-10



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 X 、 Z 、 T 、 u 和 m 如上定义，和 R^{24} 是羟基、低级烷氧基或苯基-低级烷氧基，和 A' 是低级亚烷基。

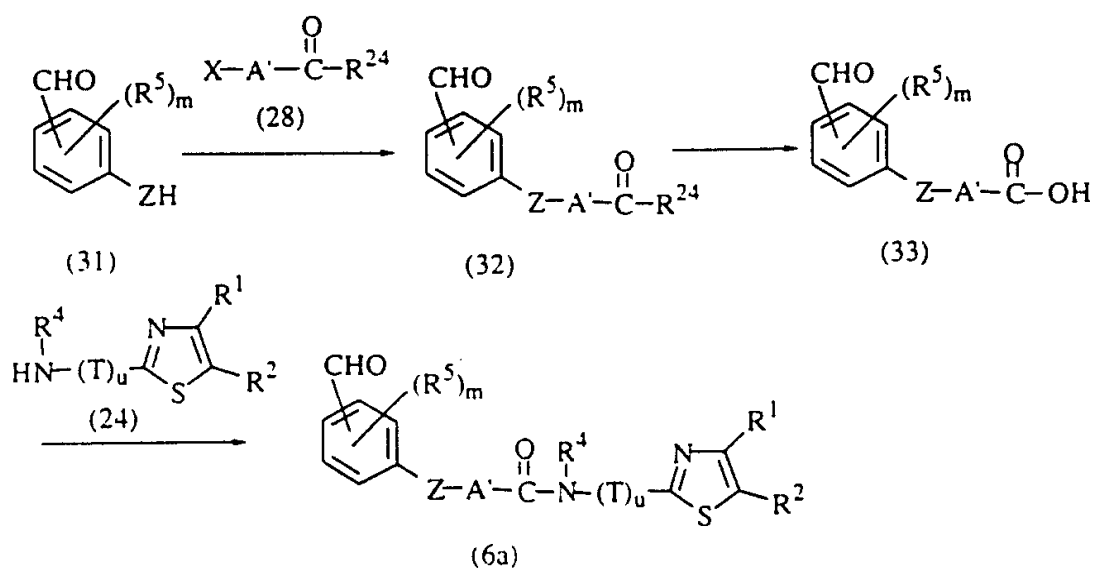
所述化合物(27)与化合物(28)之间的反应可在上述反应路线-6中所述化合物(1i)与化合物(22)反应相同条件下进行。

将其中 R^{24} 是低级烷氧基的化合物(29)转变成化合物(30)的反应可在上述反应路线-4中所述将化合物(1d)转变成化合物(1e)的反应相同条件下进行。

将其中 R^{24} 是苯基-低级烷氧基的化合物(29)转变成化合物(30)的反应可在下文所述反应路线-13中所述将化合物(5b)转变成化合物(5c)的反应相同条件下进行。

所述化合物(30)与化合物(24)之间的反应可在上述反应路线-2中所述化合物(1b)与化合物(5)反应相同条件下进行。

反应路线-11



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 A' 、 Z 、 R^{24} 、 T 、 u 和 m 如上定义。

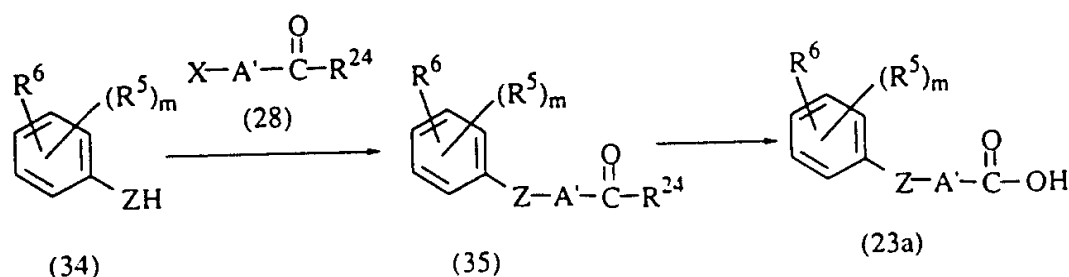
所述化合物(31)与化合物(28)之间的反应可在上述反应路线-10中所述化合物(27)与化合物(28)反应相同条件下进行。

将其中 R^{24} 是低级烷氧基的化合物(32)转变成化合物(33)的反应可在上述反应路线-10中所述将其中 R^{24} 是低级烷氧基的化合物(29)转变成化合物(30)的反应相同条件下进行。

将其中 R^{24} 是苯基-低级烷氧基的化合物(32)转变成化合物(33)的反应可在下文所述反应路线-13中所述将化合物(5b)转变成化合物(5c)的反应相同条件下进行。

所述化合物(33)与化合物(24)之间的反应可在上述反应路线-10中所述化合物(30)与化合物(24)反应相同条件下进行。

反应路线-12



其中 R^5 、 R^6 、 m 、 A' 、 X 、 Z 和 R^{24} 如上定义。

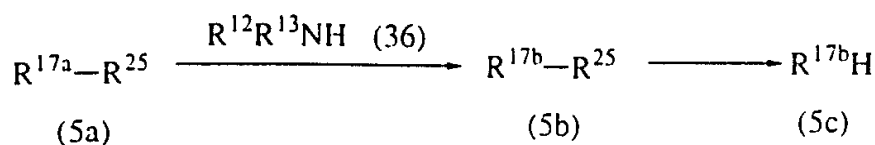
所述化合物(34)与化合物(28)之间的反应可在上述反应路线-10中所述化合物(27)与化合物(28)反应相同条件下进行。

将其中 R^{24} 是低级烷氧基的化合物(35)转变成化合物(23a)的反应可在上述反应路线-10中所述将其中 R^{24} 是低级烷氧基的化合物(29)转变成化合物(30)的反应相同条件下进行。

将其中 R^{24} 是苯基-低级烷氧基的化合物(35)转变成化合物(23a)的反应可在下文所述反应路线-13中所述将化合物(5b)转变成化合物(5c)的反应相同条件下进行。

所述起始化合物(5)按下述方法制备。

反应路线-13



其中 R^{12} 、 R^{13} 如上定义， R^{17a} 与所述杂环上带有至少一个氧代基团的 R^{17} 相同， R^{17b} 与所述杂环上带有至少一个基团： $-N-R^{12}R^{13}$ (R^{12} 和 R^{13} 如上定义)的 R^{17} 相同，和 R^{25} 是苯基-低级烷基。

所述化合物(5a)与化合物(36)之间的反应可在还原剂存在下于适宜溶剂中或者没有溶剂存在下进行。所述溶剂可以是例如水、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇等)、乙腈、甲酸、乙酸、醚(例如二噁烷、乙醚、二

甘醇二甲醚、四氢呋喃等)、芳族烃(例如苯、甲苯、二甲苯等),或者这些溶剂的混合物。所述还原剂可以是例如甲酸、碱金属脂肪酸盐(例如甲酸钠等)、氢化试剂(例如硼氢化钠、氰基硼氢化钠、氢化锂铝等)、催化剂(例如钨黑、钨-碳、氧化钨、铂黑、阮内镍等)。

当用甲酸作还原剂时,所述反应通常在室温至约200℃,优选50-150℃下进行1-约10小时。相对于所述化合物(5a),使用过量的甲酸。

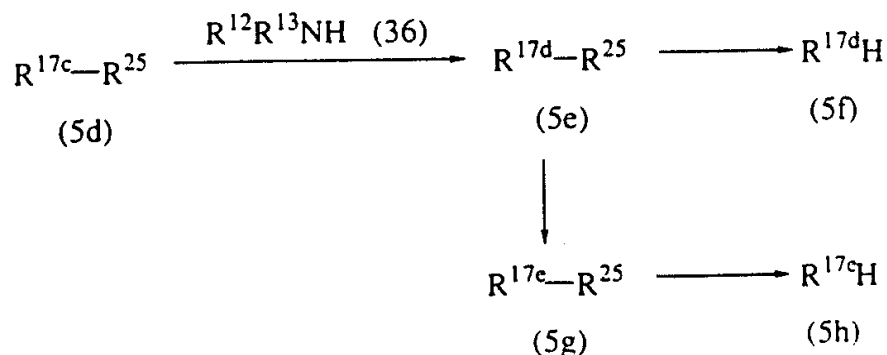
当用氢化试剂作还原剂时,所述反应通常在-30℃至约100℃,优选0℃至70℃下进行30分钟至约12小时。相对于所述化合物(5a),所述氢化试剂的使用量为1-20摩尔,优选1-6摩尔。特别是,当用氢化锂铝作氢化试剂时,所述溶剂可以是醚(例如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、二甘醇二甲醚等)或者芳族烃(例如苯、甲苯、二甲苯等)。

当用催化剂作还原剂时,所述反应通常在-30℃至约100℃,优选0℃-60℃温度下,在常压至20atm,优选常压至10atm氢气压下,于氢供体例如甲酸、甲酸铵、环己烯、水合肼等存在下进行约1-12小时。相对于所述化合物(5a),所述催化剂的使用量为0.1-40%重量比,优选0.1-20%重量比。

相对于所述化合物(5a),所述化合物(36)通常以至少等摩尔量使用,优选1-3摩尔。

将化合物(5b)转变成化合物(5c)的反应可在催化剂存在下于适宜溶剂中经氢化进行。所述溶剂可以是例如水、乙酸、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇等)、烃(例如己烷、环己烷等)、醚(例如二噁烷、四氢呋喃、乙醚等)、非质子传递溶剂(例如二甲基甲酰胺等),或者这些溶剂的混合物。所述催化剂可以是例如钨、钨黑、氢氧化钨、氢氧化钨-碳、钨-碳、铂、氧化铂、copper chromite、阮内镍等。通常所述催化剂的使用量是所述化合物(5b)的0.02-1倍。所述反应通常在-20℃至约100℃,优选0℃至约70℃温度下,1-10atm氢气压下进行约0.5至约20小时。

反应路线-14

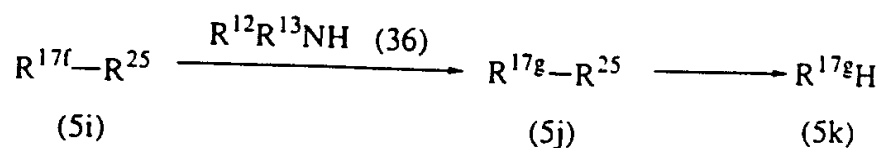


其中 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{25} 如上定义， $\text{R}^{17\text{c}}$ 除了所述杂环上带有至少一个羧基以外与 R^{17} 相同， $\text{R}^{17\text{d}}$ 除了所述杂环上带有至少一个基团： $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ (R^{12} 和 R^{13} 如上定义)以外与 R^{17} 相同，和 $\text{R}^{17\text{e}}$ 除了所述杂环上带有至少一个基团： $-\text{CH}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ (R^{12} 和 R^{13} 如上定义)以外与 R^{17} 相同。

所述化合物(5d)与化合物(36)之间的反应可在上述反应路线-2中所述化合物(1b)与化合物(5)反应相同条件下进行。

将化合物(5e)转变成化合物(5f)以及将化合物(5g)转变成化合物(5h)的反应可在上述反应路线-13中所述将化合物(5b)转变成化合物(5c)的反应相同条件下进行。

将化合物(5e)转变成化合物(5g)的反应可用氢化试剂经还原反应进行。所述氢化试剂可以是例如氢化锂铝、硼氢化钠、乙硼烷等，并且相对于1摩尔起始化合物，以至少等摩尔量使用，优选1-15摩尔。所述还原反应可在适宜溶剂例如水、低级链烷醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇等)、醚(例如四氢呋喃、乙醚、二异丙基醚、二甘醇二甲醚等)，或者这些溶剂的混合物中进行。所述反应通常在 -60°C 最高至 150°C ，优选 -30°C 至 100°C 温度下进行约10分钟至5小时。当用氢化锂铝或乙硼烷作氢化试剂时，可优选使用无水溶剂如四氢呋喃、乙醚、二异丙基醚、二甘醇二甲醚等。

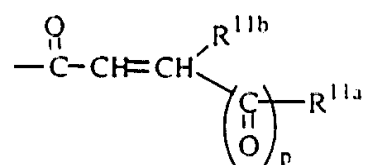
[illegible]

其中 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{25} 如上定义， R^{17f} 除了所述杂环上带有至少一个卤素取代的低级烷基以外与 R^{17} 相同，和 R^{17g} 除了所述杂环上带有至少一个基团： $-B'-NR^{12}R^{13}$ (B' 是低级亚烷基， R^{12} 、 R^{13} 如上定义)以外与 R^{17} 相同。

所述化合物(5i)与化合物(36)之间的反应可在上述反应路线-6中所述化合物(1i)与化合物(22)反应相同条件下进行。

将化合物(5j)转变成化合物(5k)的反应可在上述反应路线-13中所述将化合物(5b)转变成化合物(5c)的反应相同条件下进行。

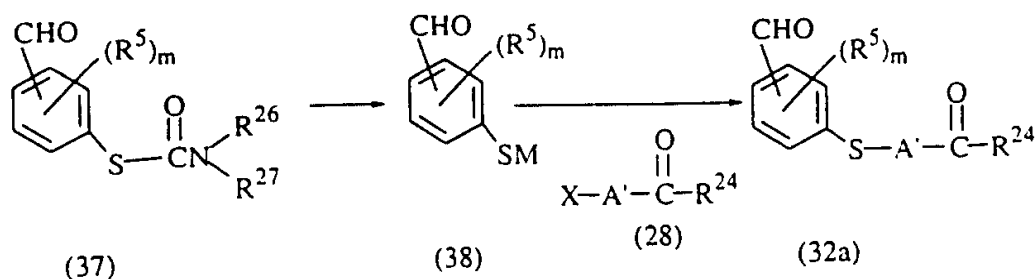
式(1)化合物, 其中 R^6 是下式基团:



其中R^{11b}、p和R^{11a}如上定义，并且上式中所述双键为反式构型，可在适宜溶剂中通过与光接触异构成相应双键为顺式的化合物。所述溶剂可以与上述反应路线-2中所述酰卤与胺化合物(5)反应中所用溶剂相同。所述反应可在0℃-70℃，优选0℃-室温下进行约1-10小时。

在用于反应路线-11中的起始化合物(32)中, 某些化合物(32)可按下述方法制备。

反应路线-16



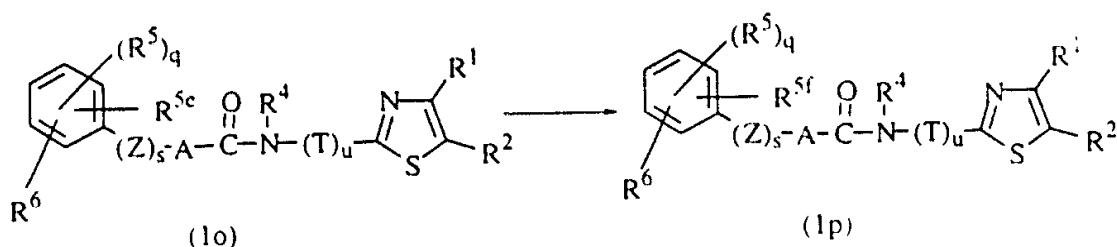
其中 R^5 、 m 、 A' 、 M 和 R^{24} 如上定义，和 R^{26} 和 R^{27} 可相同或不同并且各自是低级烷基。

将化合物(37)转变成化合物(38)的反应可在碱性化合物存在下于适宜溶剂中进行。所述溶剂可以是例如水、低级链烷醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇等)、酮(例如丙酮、甲基乙基酮等)、卤代烃(例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等)、醚(例如二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚等)，或者这些溶剂的混合物。所述碱性化合物可以是例如碱金属碳酸盐(例如碳酸钠、碳酸钾等)或碱金属氢氧化物(例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化锂等)等等。所述反应通常在室温至约 200°C ，优选室温至约 150°C 温度下进行约10分钟至约25小时。

所述化合物(38)与化合物(28)之间的反应可在上述反应路线-10中所述化合物(27)与化合物(28)反应相同条件下进行。

上述反应路线-16中的各步反应可以无需由反应体系中分离出化合物(38)经一锅法进行。

反应路线-17

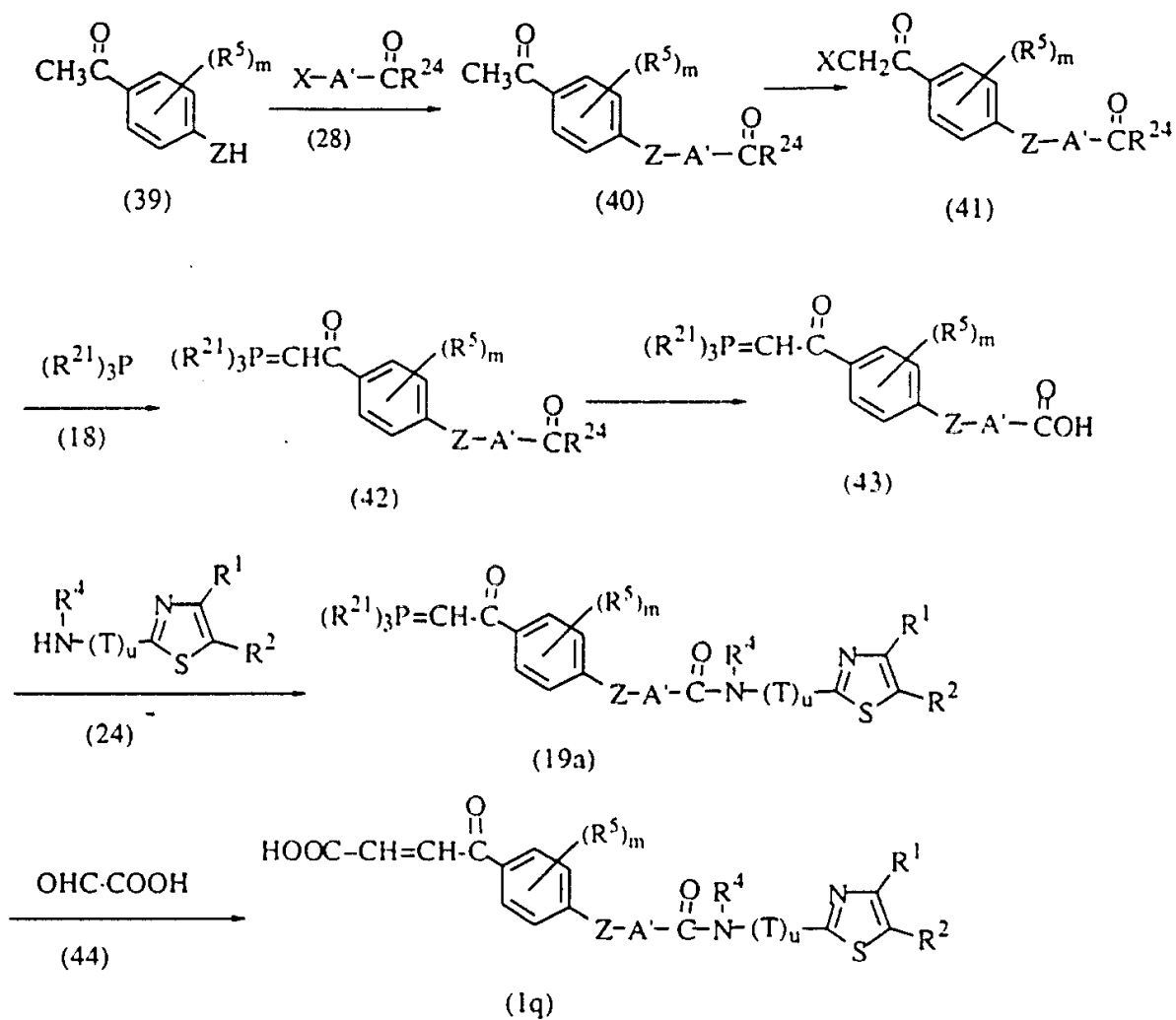


其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 s 、 T 、 u 、 q 、 Z 和 A 如上定义， R^{5e} 是低级链烯氧基，和 R^{5f} 是羟基。

将化合物(10)转变成化合物(1p)的反应可在催化剂和酸存在下于适宜溶剂中进行。所述溶剂可以是例如水、乙醇酸、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇等)、烃(例如己烷、环己烷等)、醚(例如二噁烷、四氢呋喃、乙醚、乙二醇二甲醚等)、酯(例如乙酸乙酯、乙酸甲酯等)、非质子传递溶剂(例如二甲基甲酰胺等)，或者这些溶剂的混合物。所述催化剂可以是例如钯、钯黑、氢氧化钯、氢氧化钯-碳、钯-碳、铂、氧化铂、copper

cromite、阮内镍等。所述酸包括例如有机酸例如对甲苯磺酸等。所用催化剂的量为化合物(1o)的0.02-1倍。所用酸的量为催化量。所述反应通常在-20℃至约150℃，优选0℃至约120℃温度下进行约0.5至约20小时。

反应路线-18



其中T、u、 R^1 、 R^2 、 R^4 、A'、Z、 R^5 、m、 R^{21} 、 R^{24} 和X如上定义。

所述化合物(39)与化合物(28)之间的反应可在上述反应路线-6中所述化合物(1i)与化合物(22)反应相同条件下进行。

将所述化合物(40)转变成化合物(41)的反应可在上述反应路线-5中所述将化合物(16)转变成化合物(17)的反应相同的条件下进行。

所述化合物(41)与化合物(18)之间的反应可在上述反应路线-5中所述化合物(17)与化合物(18)反应相同条件下进行。

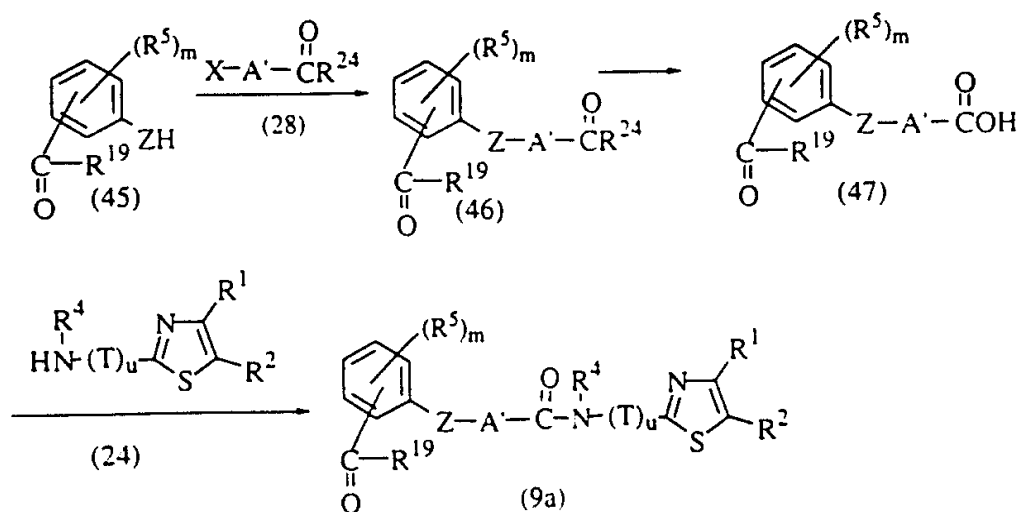
将其中 R^{24} 是低级烷氧基的化合物(42)转变成化合物(43)的反应可在上述反应路线-4中所述将化合物(1d)转变成化合物(1e)的反应相同的条件下进行。

将其中 R^{24} 是苯基-低级烷氧基的化合物(42)转变成化合物(43)的反应可在上述反应路线-13中所述将化合物(5b)转变成化合物(5c)的反应相同的条件下进行。

所述化合物(43)与化合物(24)之间的反应可在上述反应路线-2中所述化合物(1b)与化合物(5)反应相同条件下进行。

所述化合物(19a)与化合物(44)之间的反应可在碱性化合物存在下于适宜溶剂中在0℃-150℃，优选室温至约100℃下进行约0.5-8小时。所述溶剂可以是任何对所述反应没有干扰的溶剂，并且可以是水、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇等)、芳族烃(例如苯、甲苯、二甲苯等)、醚(例如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甘醇二甲醚、一甘醇二甲醚等)、卤代烃(例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等)、非质子传递溶剂(例如二甲基甲酰胺、二甲亚砜、六甲基磷酰胺等)，或者这些溶剂的混合物。相对于1摩尔化合物(19a)，所述化合物(44)通常以至少等摩尔量使用，优选1-5摩尔。所述碱性化合物可以与上述反应路线-3中所述化合物(6)与化合物(7)反应中所用碱性化合物相同。所述起始化合物(9)可按例如下列所述反应路线-19或20中所述方法制备。

反应路线-19



其中 T 、 u 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 A' 、 Z 、 R^5 、 m 、 R^{24} 和 R^{19} 如上定义。

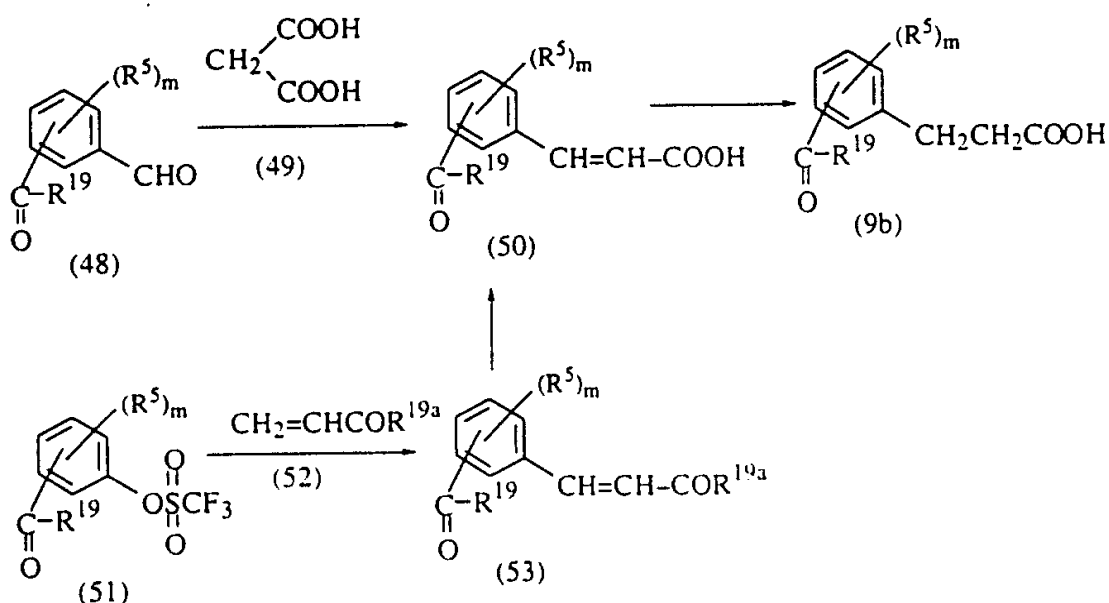
所述化合物(45)与化合物(28)之间的反应可在上述反应路线-6中所述化合物(1i)与化合物(22)反应相同条件下进行。

将其中 R^{24} 是低级烷氧基的化合物(46)转变成化合物(47)的反应可在上述反应路线-4中所述将化合物(1d)转变成化合物(1e)的反应相同的条件下进行。

将其中 R^{24} 是苯基-低级烷氧基的化合物(46)转变成化合物(47)的反应可在上述反应路线-13中所述将化合物(5b)转变成化合物(5c)的反应相同的条件下进行。

所述化合物(47)与化合物(24)之间的反应可在上述反应路线-2中所述化合物(1b)与化合物(5)反应相同条件下进行。

反应路线-20



其中 R^{19} 、 R^5 和 m 如上定义， R^{19a} 是低级烷氧基。

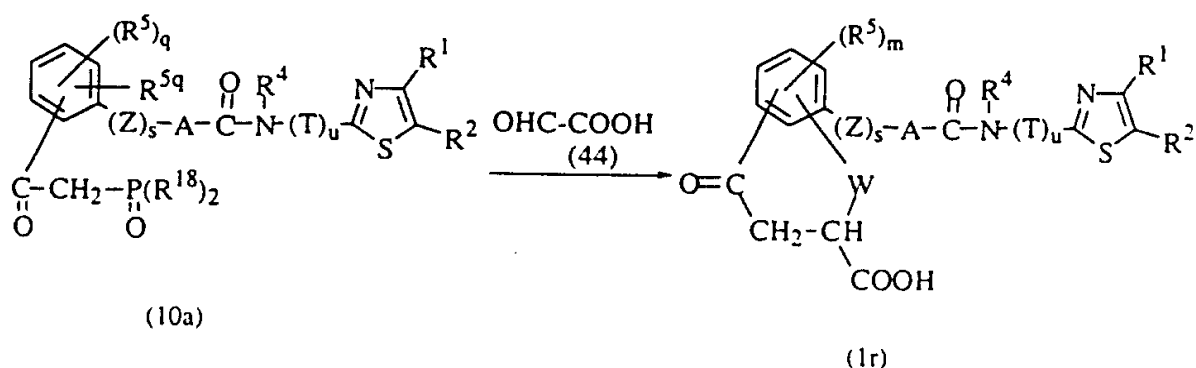
所述化合物(48)与化合物(49)之间的反应可在碱性化合物存在下于适宜溶剂中进行。所述溶剂和碱性化合物与上述反应路线-3中化合物(6)与化合物(7)反应中所用相同。相对于1摩尔化合物(48)，所述化合物(49)通常以至少等摩尔量使用，优选1-3摩尔。所述反应通常在室温至200℃，优选室温至约150℃下进行约1至约60小时。

将化合物(50)转变成化合物(9b)的反应可在上述反应路线-13中所述将化合物(5b)转变成化合物(5c)的反应相同的条件下进行。

所述化合物(51)与化合物(52)之间的反应可在碱性化合物和催化剂存在下于适宜溶剂中进行。所述溶剂包括，例如，醚(例如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、一甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚等)、芳族烃(例如苯、甲苯、二甲苯等)、脂肪烃(例如正己烷、庚烷、环己烷等)、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、六甲基磷酰胺，或者这些溶剂的混合物。所述碱性化合物可以与上述反应路线-2中所述用酰卤将化合物(1b)与化合物(5)反应中所用的相同。所述催化剂包括，例如，氯化钯、四(三苯膦)钯、乙酸钯、1,3-二(二苯膦基)丙烷，或者这些溶剂的混合物。所述反应通常在0℃-200℃，优选室温至约150℃下进行约1至约20小时。相对于化合物(51)，所述化合物(52)通常以至少等摩尔量使用，优选1-10摩尔。相对于1摩尔化合物(51)，所述碱性化合物通常以至少等摩尔量使用，优选1-3摩尔。所用催化剂的量至少超过化合物(51)的量。

将所述化合物(53)转变成化合物(50)的反应可在上述反应路线-4中所述将化合物(1d)转变成化合物(1e)的反应相同的条件下进行。

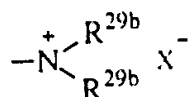
反应路线-21



其中T、u、 R^5 、q、 R^{18} 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、A、Z、s和W如上定义， R^{5q} 是任意地带有低级烷基取代基的氨基，并且基团： $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{18})_2$ 和基团： $-\text{R}^{5q}$ 彼此在邻位。

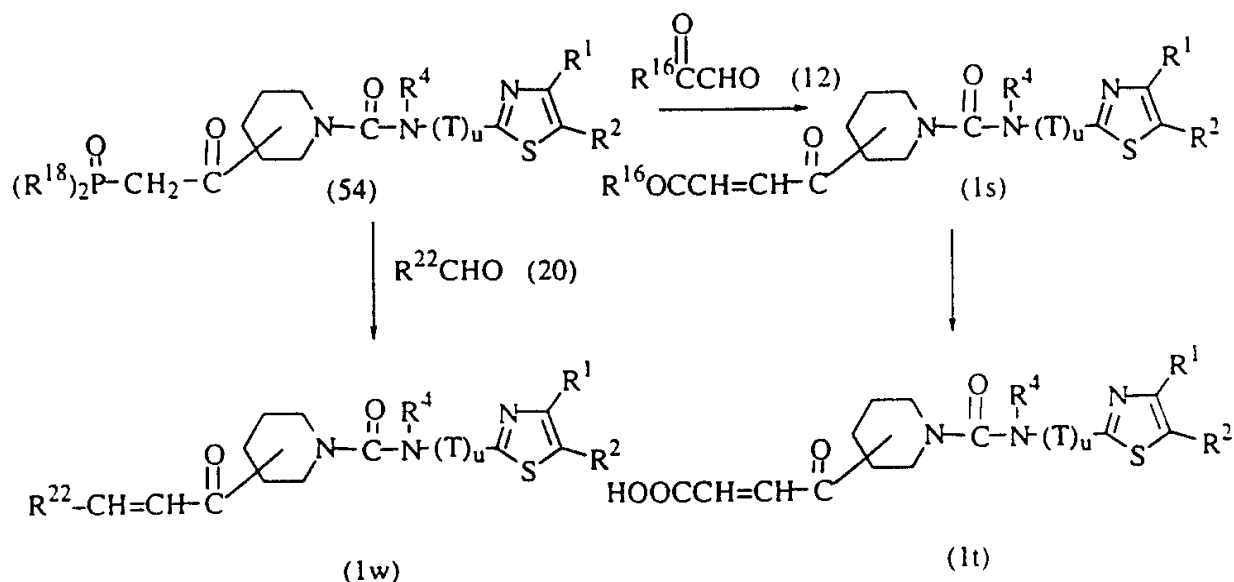
所述化合物(10a)与化合物(44)之间的反应可在上述反应路线-3中所述化合物(10)与化合物(12)反应相同条件下进行。

反应完成后，通过用氢卤酸例如盐酸、氢溴酸等处理，可得到化合物(1r)，其中W是下式基团：



其中 R^{29b} 和 X^- 如上定义。

反应路线-22



其中 R^1 、 R^2 、 T 、 u 、 R^4 、 R^{16} 、 R^{18} 和 R^{22} 如上定义。

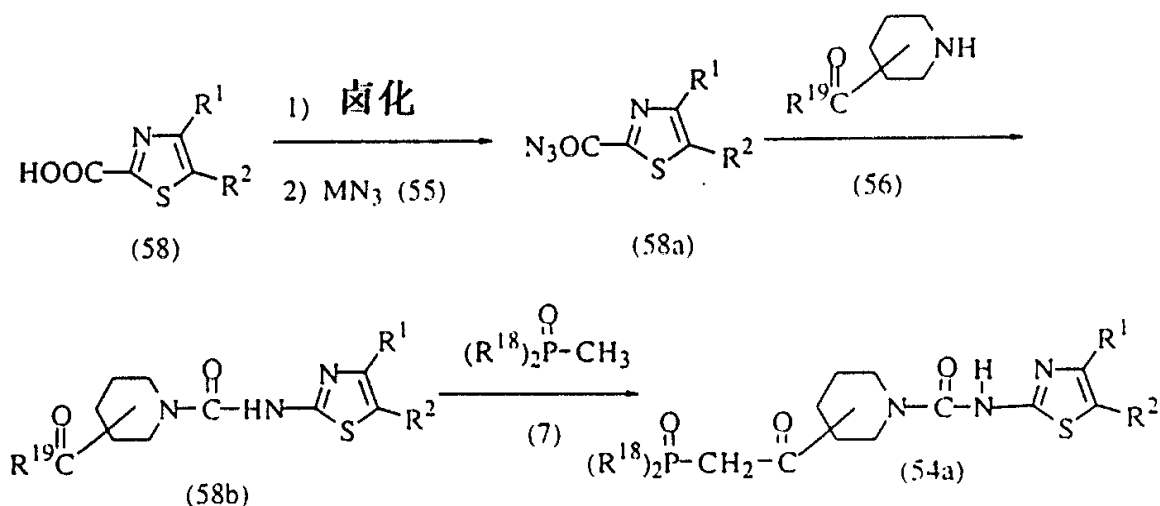
所述化合物(54)与化合物(12)之间的反应可在上述反应路线-3中所述化合物(10)与化合物(12)反应相同条件下进行。

将其中 R^{16} 是低级烷氧基的化合物(1s)转变成化合物(1t)的反应可在上述反应路线-4中所述将化合物(1d)转变成化合物(1e)的反应相同的条件下进行。

所述化合物(54)与化合物(20)之间的反应可在上述反应路线-3中所述化合物(10)与化合物(20)反应相同条件下进行。

所述起始化合物(54)可按例如下述方法制备。

反应路线-23



其中 R^1 、 R^2 、 M 、 R^{19} 和 R^{18} 如上定义。

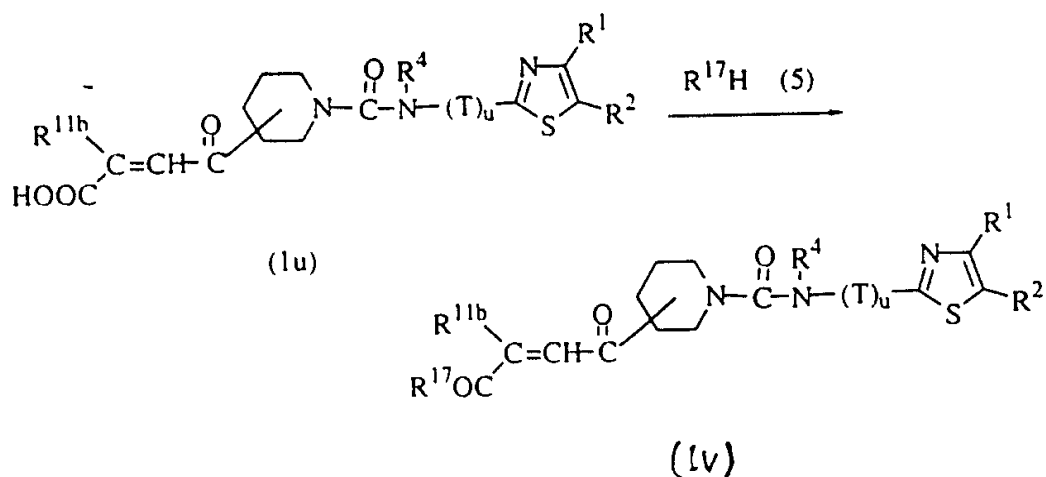
所述化合物(58)的卤化反应可在用于羧酸卤化反应中的常规卤化反应条件下进行。所述化合物(58)的羧酸卤化物化合物与化合物(55)之间的反应可在有或者没有碱性化合物存在下于适宜溶剂中进行。所述溶剂包括，例如，卤代烃(例如二氯甲烷、氯仿等)、芳族烃(例如苯、甲苯、二甲苯等)、醚(例如乙醚、四氢呋喃、二甲氧基乙烷等)、酯(例如乙酸甲酯、乙酸乙酯等)、非质子传递溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、六甲基磷酰胺等)、醇(例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、3-甲氧基-1-丁醇、2-乙氧基乙醇、2-甲氧基乙醇等)、吡啶、丙酮、乙腈、水，或者

这些溶剂的混合物。所述碱性化合物包括，例如，有机碱性化合物例如三乙胺、三甲胺、吡啶、二甲基苯胺、N-甲基吗啉、DBN、DBU、DABCO等，或者无机碱性化合物例如碳酸钾、碳酸钠、氢化钾、氢化钠、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸银、甲醇钠、乙醇钠等。相对于1摩尔化合物(58)的羧酸卤化物化合物，所述化合物(55)以至少等摩尔量使用，优选1-3摩尔。所述反应通常在-30℃至约180℃，优选0℃至约150℃下进行约5分钟至约30小时。

所述化合物(58a)与化合物(56)之间的反应可在0℃至约200℃，优选室温至约150℃于适宜溶剂中或者没有溶剂存在下进行。所述溶剂可以与上述化合物(58)的酰卤与化合物(55)反应中所用溶剂相同。相对于1摩尔化合物(58a)，所述化合物(56)以至少等摩尔量使用，优选1-1.5摩尔。所述反应进行约1小时至约5小时。

所述化合物(58b)与化合物(7)之间的反应可在上述反应路线-3中所述化合物(9)与化合物(7)反应相同条件下进行。

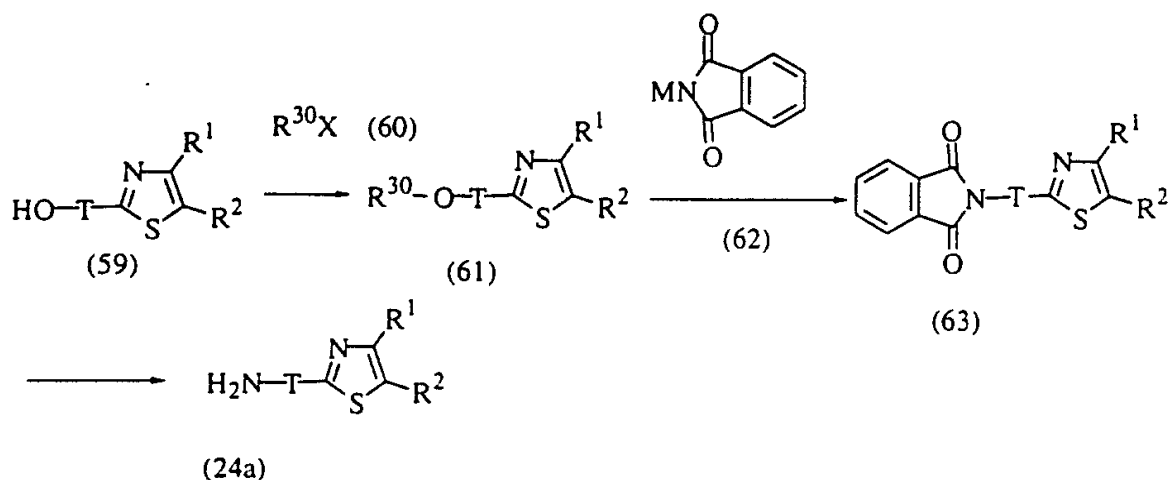
反应路线-24



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^{11b} 、T、u和 R^{17} 如上定义。

所述化合物(Iu)与化合物(5)之间的反应可在上述反应路线-2中所述化合物(1b)与化合物(5)反应相同条件下进行。所述起始化合物(24)可按例如下文所述反应路线-25的方法按制备。

反应路线-25



其中 R^1 、 R^2 、M、X和T如上定义，和 R^{30} 是低级烷基磺酰基。

所述化合物(59)与化合物(60)之间的反应可在上述反应路线-6中所述化合物(1i)与化合物(22)反应相同条件下进行。所述化合物(61)与化合物(62)之间的反应可在上述反应路线-6中所述化合物(1i)与化合物(22)反应相同条件下进行。

将所述化合物(63)转变成化合物(24a)的反应可在适宜溶剂中通过用肼处理化合物(63)或者将化合物(63)水解进行。与肼反应中所用溶剂除了水以外，可以与反应路线-2中所述化合物(1b)和化合物(5)反应中利用羧酸卤化物的反应所用溶剂相同。所述反应通常在室温至约 120°C ，优选 0°C 至约 100°C 下进行约0.5小时至约5小时。相对于1摩尔化合物(63)，所述肼通常以至少等摩尔量使用，优选1-6摩尔。

所述水解反应可在酸或碱性化合物存在下于适宜溶剂中或者没有溶剂存在下进行。所述溶剂包括，例如，水、低级链烷醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇等)、酮(例如丙酮、甲基乙基酮等)、醚(例如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚等)、脂肪酸(例如乙酸、甲酸等)，或者这些溶剂的混合物。所述酸包括，例如，无机酸(例如盐酸、氢溴酸等)、有机酸(例如甲酸、乙酸、芳族磺酸等)。所述碱性化合物包括，例如，碱金属碳酸盐(例如碳酸钠、碳酸钾等)、碱金属或碱土金属氢氧化物(例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙等)。所述反应通常在室温至约 200°C ，优选室温至约 150°C 下进行约10分钟至约25小时。

在本发明所需化合物(1)中,通过用药物上可接受的碱性化合物处理,可将具有酸性基团的化合物容易地转变成盐。所述碱性化合物包括,例如,碱金属氢氧化物例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钙等,碱金属碳酸盐例如碳酸钠等,碱金属碳酸氢盐例如碳酸氢钾,碱金属链烷醇盐例如甲醇钠、乙醇钾等。

另外,本发明所需化合物(1)中,通过用药物上可接受的酸处理,可将具有碱性基团的化合物容易地转变成其酸加成盐。所述酸包括,例如,无机酸(例如硫酸、硝酸、盐酸、氢溴酸等)和有机酸(例如乙酸、对甲苯磺酸、乙磺酸、草酸、马来酸、富马酸、柠檬酸、琥珀酸、苯甲酸等)。这些盐以及游离状态的化合物(1)还可以用作本发明药物组合物中的活性成分。另外,本发明化合物还包括立体异构体和光学异构体,并且这些异构体也可用作活性成分。

上述反应路线中所得所需化合物可经常规分离方法容易地由反应体系中分离和纯化出。所述分离方法例如有蒸馏法、重结晶法、柱色谱法、离子交换色谱法、硅胶色谱法、亲和色谱法、制备薄层色谱法、溶剂萃取法、稀释法等。

本发明所述化合物(1)可用作蛋白激酶抑制剂,并且可以以常规药物制剂形式使用。所述制剂可用常规稀释剂或载体例如填充剂、增稠剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、表面活性剂、润滑剂等制备。根据用途不同所述药物制剂可以选自不同形式,并且所述剂型有片剂、丸剂、粉剂、溶液、悬浮液、乳化剂、颗粒剂、胶囊剂、栓剂、注射剂(溶液、悬浮液等)等等。为了制备片剂,所用载体有例如赋形剂(例如乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素、硅酸等)、粘合剂(例如水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液、羧甲基纤维素、虫胶、甲基纤维素、磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等)、崩解剂(例如干淀粉、藻酸钠、琼脂粉、昆布多糖粉、碳酸氢钠、碳酸钙、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、单硬脂酸甘油酯、淀粉、乳糖等)、崩解抑制剂(例如白糖、硬脂精、可可脂、氢化油等)、吸收促进剂(例如季铵碱、十二烷基硫酸钠等)、润湿剂(例如甘油、淀粉等)、吸附剂(例如淀粉、乳糖、高岭土、皂粘土、胶体硅胶等)、润

滑剂(例如纯滑石、硬脂酸盐、硼酸粉、聚乙二醇等)等等。另外,所述片剂还可以是常规包衣片剂形式,例如蔗糖包衣片剂、明胶包衣片剂、肠溶包衣片剂、膜包衣片剂或者两层或多层片剂。在制备丸剂时,所述载体可以是常规载体,并且包括例如赋形剂(例如葡萄糖、乳糖、淀粉、可可脂、氢化植物油、高岭土、滑石等)、粘合剂(例如阿拉伯胶粉、黄蓍胶粉、明胶、乙醇等)、崩解剂(例如昆布多糖、琼脂等)等等。在制备栓剂时,所述载体可以是常规载体,并且包括例如聚乙二醇、可可脂、高级链烷醇、高级链烷醇酯、明胶、半合成甘油酯等。所述胶囊剂可通过将所述活性化合物与常规载体混合并将所述混合物装填到硬明胶胶囊或软明胶胶囊中制得。在制备注射剂时,所述溶液和悬浮液应是无菌的并且优选制成与体液等渗的。在制备溶液、乳液和悬浮液时,所用常规稀释剂例如有水、乙醇、微凝胶(microgol)、丙二醇、乙氧基异硬脂醇、聚氧基异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯等。此时,所述药物制剂还可以以足以制成等渗形式的量与氯化钠、葡萄糖或甘油混合,并且也可以与常规增溶剂、缓冲剂、麻醉剂混合。此外,如果需要,所述药物制剂可以任意地与着色剂、防腐剂、芳香剂、调味剂、甜味剂以及其他药物混合。

混合到所述药物制剂中的本发明所需化合物(1)或其盐的量并没有特别说明,但可以在较宽范围内选择,通常,其优选地是在约1-70%重量比范围内,优选在约5-50%重量比范围内。

本发明所述药物制剂可以经任何方法施用,并且可根据不同剂型,患者的年龄、性别以及其他条件,疾病的严重程度等确定适宜的用药方法。例如,片剂、丸剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒剂和胶囊剂可以口服。注射剂可单独或者与常规辅助液(例如葡萄糖、氨基酸溶液)一起静脉内施用,如果需要,还可任意地经肌内、皮内、皮内或腹膜内单独施用。栓剂经直肠内施用。

本发明所述药物制剂的剂量可以根据用途、患者的年龄、性别和其他条件、疾病的严重程度等进行选择,但其通常是在每日每公斤患者体重约0.6-50mg所述化合物(1)或其盐范围内。每单位剂型中含有所述活性化合物的量约为10-1000mg。

实施本发明最佳实施例

本发明可通过下列所述药物组合物制剂、用于制备本发明所需化合物的起始化合物的制备方法的参考实施例和所需化合物制备方法的实施例以及本发明所需化合物的活性试验得以更具体地说明。

制剂1

由下列组分制得膜包衣片剂。

组分	量
2-[2-甲氧基-4-{3-[4-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-哌啶基羰基]丙烯酰基}苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑	150g
Avicel(Asahi Chemical Industry,Co.Ltd.生产的微晶纤维素商品名)	40g
玉米淀粉	30g
硬脂酸镁	2g
羟丙甲基纤维素	10g
聚乙二醇-6000	3g
蓖麻油	40g
乙醇	40g

将本发明所述活性化合物、Avicel、玉米淀粉和硬脂酸镁混合并进行捏和。用适用于蔗糖包衣的常规捣器(pounder)(R 10mm)将混合物制成片剂，所得片剂用由羟丙甲基纤维素、聚乙二醇-6000、蓖麻油和乙醇构成的膜包衣剂进行包衣，得到膜包衣片剂。

制剂2

由下列组分制得片剂。

组分	量
2-[3-甲氧基-4-{3-[4-(3,4-二甲基-1-哌嗪基)-1-哌啶基羰基]丙烯酰基}苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑	150g
柠檬酸	1.0g
乳糖	33.5g
磷酸二氢钙	70.0g
Pullonic F-68	30.0g
十二烷基硫酸钠	15.0g
聚乙烯吡咯烷酮	15.0g
聚乙二醇(Carbowax 1500)	4.5g
聚乙二醇(Carbowax 6000)	45.0g
玉米淀粉	30.0g
无水硬脂酸钠	3.0g
无水硬脂酸镁	3.0g
乙醇	适量

将本发明活性化合物、柠檬酸、乳糖、磷酸二氢钙、Pullonic-68和十二烷基硫酸钠混合。

将所述混合物用No.60筛筛分并用含有聚乙烯吡咯烷酮、Carbowax 1500和6000的醇溶液制粒。如果需要，可向其中加入醇，以使所述粉末状混合物成为糊状物。向所述混合物中加入玉米淀粉并随即将混合物混合，形成均匀颗粒。将所得颗粒过No.10筛并收集到托盘中，然后于烘箱中100℃下干燥12-14小时。将干燥的颗粒过No.6筛并向其中加入无水十二烷基硫酸钠和无水硬脂酸镁，并将所述混合物压制成所需形状的片剂。

将所制备的片剂核散开并施用滑石粉，以起到防潮作用。将所述片剂核进行底层包衣。为了得到口服片剂，需将所述片剂核筛分数次。为了得到圆形且表面光滑的片剂，可进一步用润滑剂进行底层包衣和包衣。所述片剂进一步用着色包衣材料进行包衣，脂质得到所需颜色的片剂。干燥后，将包衣片剂抛光，得到具有均匀光泽的所需片剂。

制剂3

由下列组分制得注射剂。

组分	量
2-{2-(3-吗啉代丙基)-4-[3-(4-吡啶基)丙烯酰基]苯氧甲基羰基氨基}苯并噻唑	5g
聚乙二醇(分子量：4000)	0.3g
氯化钠	0.9g
聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯	0.4g
焦亚硫酸氢钠	0.1g
对羟基苯甲酸甲酯	0.18g
对羟基苯甲酸丙酯	0.02g
注射用蒸馏水	10.0ml

于80℃搅拌下，将上述对羟基苯甲酸酯、焦亚硫酸氢钠和氯化钠溶于上述一半体积的蒸馏水中。将所得溶液冷却至40℃，将本发明活性化合物，进而将聚乙二醇和聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯溶于上述溶液。向所述溶液中加入注射用蒸馏水，以调节到所需体积，将所述溶液经适宜的滤纸过滤灭菌，得到注射剂。

参考实施例1

于80℃搅拌下，将邻-异丙基苯酚(39.5g)、碳酸钾(40g)和 α -溴乙酸乙酯(40ml)的二甲基甲酰胺(300ml)溶液加热8小时。向所述混合物中加入水，并将混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤，干燥并减压浓缩除去溶剂。将所得残余物溶于氢氧化钠(20g)的水(300ml)和乙醇(200ml)溶液中，将混合物回流1.5小时。冷却后，混合物用浓盐酸酸化，过滤收集沉淀出的结晶，得到 α -(2-异丙基苯氧基)乙酸(37g)。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.24 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.39 (1H, sept, $J=7\text{Hz}$), 4.69 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$), 6.95-7.3 (3H, m)

参考实施例2

将 α -(2-异丙基苯氧基)乙酸(13.1g)的亚硫酸氯(30ml)溶液回流30分钟。将混合物减压浓缩以除去过量的亚硫酸氯，将所得产物溶于二氯甲烷(50ml)。于冰冷却下，将所述混合物滴加到2-氨基苯并噻唑(9.1g)和吡啶(7.2ml)的二氯甲烷(100ml)溶液中，将混合物于相同温度下搅拌5小时，然后用水洗涤，干燥并减压浓缩。向残余物中加入乙醇，得到2-(2-异丙基苯氧甲基羰基氨基)苯并噻唑(16.66g)。

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.32 (6H, d, $J=7\text{Hz}$) 3.43 (1H, sept, $J=7\text{Hz}$), 4.78 (2H, s), 6.85 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$), 7.0-7.55 (5H, m), 7.8-7.9 (2H, m), 9.74 (1H, br)

参考实施例3

于-50℃下，向甲基膦酸二甲酯(19.5ml)的无水四氢呋喃(300ml)溶液中加入1.72M正丁基锂的正己烷(107ml)溶液。30分钟后，于氮气氛下向所述混合物中分批加入2-(2-甲氧基-4-甲酰基苯氧甲基羰基氨基)苯并噻唑(20.5g)，将混合物于-50℃下搅拌1小时，向其中加入水。混合物用浓盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取，萃取液用水洗涤，干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法(溶剂：二氯甲烷:甲醇=200:1→30:1)纯化，得到{2-[3-甲氧基-4-(2-苯并噻唑基氨基羰基甲氧基)苯基]-2-羟乙基}膦酸二甲酯(19.0g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 2.05-2.35 (2H, m), 3.73, 3.76, 3.78 和 3.81 (6H, 均为 s), 3.98 (2H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 4.01 (3H, s), 4.77 (2H, s), 5.0-5.15 (1H, m), 6.90 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.25-7.5 (2H, m), 7.8-7.9 (2H, m), 10.66 (1H, br)

向{2-[3-甲氧基-4-(2-苯并噻唑基氨基羰基甲氧基)苯基]-2-羟乙基}磷酸二甲酯(19.0g)的氯仿(300ml)溶液中加入活性二氧化锰(17.7g), 并将混合物回流3小时。向混合物中再加入活性二氧化锰(18g), 并将混合物回流3小时。向所述混合物中再加入活性二氧化锰(20g)并将混合物再搅拌3小时。过滤收集二氧化锰, 用氯仿洗涤。将滤液和洗液合并并减压浓缩除去氯仿, 残余物经硅胶柱色谱法(溶剂: 二氯甲烷:甲醇=200:1 $\rightarrow$ 50:1)纯化, 得到{[3-甲氧基-4-(2-苯并噻唑基氨基羰基甲氧基)苯甲酰基]甲基}磷酸二甲酯(7.76g)。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 3.62 (2H, d, $J=22.5\text{Hz}$), 3.79 (6H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 4.04 (3H, s), 4.85 (2H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.3-7.55 (2H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.8-7.9 (2H, m), 10.31 (1H, br)

参考实施例4

室温下, 向氯代乙酰氯(10.0ml)的无水1,2-二氯乙烷(250ml)溶液中加入氯化铝(12g)并将混合物搅拌20分钟。向所述混合物中立即加入2-(2-异丙基苯氧甲基羰基氨基)苯并噻唑(20g)并将混合物于室温下搅拌1小时。将反应混合物倾入水中, 向其中加入正己烷。过滤收集沉淀, 用水洗涤并干燥, 得到2-[2-异丙基-4-(2-氯乙酰基)苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑(25.9g)。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.24 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.38 (1H, m), 5.12 (4H, s), 7.01 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.25-7.55 (2H, m), 7.7-7.95 (3H, m), 7.97 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 13.00 (1H, br)

参考实施例5

将2-[2-异丙基-4-(2-氯乙酰基)苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑(4.0g)和三苯膦(2.8g)的氯仿(100ml)悬浮液回流7小时。将反应混合物减压浓缩，残余物于二氯甲烷-乙醚中析晶，得到[3-异丙基-4-(2-苯并噻唑基氨基羰基甲氧基)苯甲酰基]甲基三苯基氯化磷(3.8g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.40 (1H, m), 5.18 (2H, s), 6.19 (2H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.25-7.5 (2H, m), 7.6-8.05 (19H, m), 12.77 (1H, s)

向[3-异丙基-4-(2-苯并噻唑基氨基羰基甲氧基)苯甲酰基]甲基三苯基氯化磷(3.8g)的甲醇(50ml)溶液中加入DBU(1ml)并将混合物于室温下搅拌2小时。过滤收集沉淀出的结晶，用甲醇洗涤并干燥，得到[3-异丙基-4-(2-苯并噻唑基氨基羰基甲氧基)苯甲酰基]亚甲基三苯基磷烷(2.27g)。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.32 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.42 (1H, sept, $J=7\text{Hz}$), 4.2-4.6 (1H, m), 4.73 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25-8.0 (21H, m), 10.01 (1H, br)

用适宜的起始化合物，按照参考实施例5相同的方法可制得下列化合物。

[3-(3-氯丙基)-4-(2-苯并噻唑基氨基羰基甲氧基)苯甲酰基]亚甲基三苯基氯化磷：

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.11 (2H, tt, $J=6.6\text{Hz}$, $J=8.0\text{Hz}$), 2.86 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.71 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.20 (2H, s), 6.17 (2H, d, $J=12.8\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.48 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.76-8.02 (19H, m), 12.75 (1H, br)

参考实施例6

向二甲基甲酰胺(200ml)中加入2-甲氧基-4-乙酰基苯酚(20g)、 α -溴代乙酸乙酯(15ml)和碳酸钾(18.3g)并将混合物于室温下搅拌过夜。反应

完成后，向混合物中加入水，所述混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用碳酸氢钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥，减压浓缩除去溶剂。过滤收集所得结晶并用正己烷-乙醚洗涤，得到 α -(2-甲氧基-4-乙酰基苯氧基)乙酸乙酯(23.86g)。

向氯仿(230ml)中加入 α -(2-甲氧基-4-乙酰基苯氧基)乙酸乙酯(23g)和溴化铜(II)(55g)并将混合物回流3.5小时。反应完成后，混合物经硅藻土层过滤，除去沉淀，并用次氯酸钠洗涤。滤液用硫酸镁干燥并减压浓缩除去溶剂，然后析晶，得到 α -[2-甲氧基-4-(2-溴乙酰基)苯氧基]乙酸乙酯(21.28g)。

于冰浴中，向氯仿(200ml)中加入 α -[2-甲氧基-4-(2-溴乙酰基)苯氧基]乙酸乙酯(20g)和三苯膦(20.6g)并将混合物搅拌1小时。当证实起始化合物已被消耗掉以后，所述混合物用碳酸钾水溶液洗涤。混合物用硫酸镁干燥并减压浓缩除去溶剂。向残余物中加入甲醇(200ml)，于冰浴中向其中滴加氢氧化钠。当证实起始化合物已被消耗掉以后，向混合物中加入浓盐酸。沉淀出的结晶用水和乙醚洗涤并干燥，得到(3-甲氧基-4-羧基甲氧基苯甲酰基)亚甲基三苯基膦烷(25g)。

向二氯甲烷(50ml)中加入(3-甲氧基-4-羧基甲氧基苯甲酰基)亚甲基三苯基膦烷(5g)、2-氨基苯并噻唑(1.9g)、二(2-氧代-3-噻唑烷基)次膦酰氯(2.93g)和三乙胺(3.3ml)并将混合物搅拌过夜。反应完成后，混合物用碳酸氢钠水溶液洗涤，并用硫酸镁干燥，除去溶剂，并进一步于甲苯中重结晶，得到[3-甲氧基-4-(2-苯并噻唑基氨基羧基甲氧基)苯甲酰基]亚甲基三苯基膦烷(5.17g)。

浅黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 4.03 (3H, s), 4.12-4.62 (1H, m), 4.79 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.25-7.90 (22H, m)

参考实施例7

向N-苄基-4-哌啶酮(8.0g)和3,4-二甲基哌嗪(9.5g)的乙醇(100ml)溶液中加入5%钨-碳(2g)和乙酸(14.4ml)并于室温常压下将混合物进行催化氢化。滤除催化剂，将滤液减压浓缩。向所得产物中加入水，混合物用

5%氢氧化钠水溶液碱化，混合物用乙醚萃取。萃取液用水洗涤，干燥并减压浓缩除去溶剂。残余物溶于乙醇，向其中加入浓盐酸，得到盐酸盐。过滤收集所得白色粉末，溶于水，并用5%氢氧化钠水溶液碱化，混合物用乙醚萃取，用水洗涤，干燥并减压浓缩，得到4-(3,4-二甲基-1-哌嗪基)-1-苄基哌啶(4.2g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.04 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.45-2.5 (12H, m), 2.27 (3H, s), 2.7-3.05 (4H, m), 3.48 (2H, s), 7.31 (5H, m)

向4-(3,4-二甲基-1-哌嗪基)-1-苄基哌啶(4.2g)的乙醇(50ml)溶液中加入20%氢氧化钯-碳(0.4g)并于50℃常压下将混合物进行催化氢化。滤除催化剂，将滤液减压浓缩，将残余物蒸发，得到4-(3,4-二甲基-1-哌嗪基)哌啶(1.65g)。

无色油状物

b.p. 145℃ (0.3 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.05 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.25-1.55 (2H, m), 1.75-3.3 (14H, m), 2.31 (3H, s)

参考实施例8

将1-苄基-L-脯氨酸(50g)的二氯甲烷(300ml)溶液用冰冷却，向所述溶液中加入N-甲基吗啉(22.5g)，然后进一步向其中滴加氯甲酸异丁基酯(30g)。混合物于相同温度下搅拌约1小时，并于相同温度下向其中滴加吡咯烷(18.8ml)。将混合物温热至室温，搅拌2天。将混合物用水(250ml)洗涤两次并用硫酸镁干燥。将混合物减压浓缩，残余物于乙酸乙酯-正己烷中重结晶，得到2-(1-吡咯烷基)羰基-1-苄基吡咯烷(31g)，白色粉末。

将5%钯-碳(3g)悬浮于乙醇(300ml)中，向其中加入2-(1-吡咯烷基)羰基-1-苄基吡咯烷(30g)并于室温常压下将混合物进行催化氢化。将混合物过滤，将滤液减压浓缩除去溶剂，得到2-(1-吡咯烷基)羰基吡咯烷(约18g)，油状产物。

冰冷却下，将氢化锂铝(9g)悬浮于无水四氢呋喃(100ml)中并向其中滴加2-(1-吡咯烷基)羰基吡咯烷(33g)的无水四氢呋喃(80ml)溶液，于氮

气氛下将混合物回流4小时。混合物用冰冷却，向其中加入饱和硫酸钠水溶液(约15ml)，然后于室温下将混合物进一步搅拌3小时。滤除沉淀出的硫酸钠，用氯仿充分洗涤。将滤液和洗液合并，减压浓缩并蒸发，得到2-(1-吡咯烷基)甲基吡咯烷(22g)。

无色油状物

B.p. 99-101 °C (20 mmHg)

参考实施例9

将4-苄基-2-氯甲基吗啉(15g)和4-(2-羟乙基)哌嗪(25ml)混合并将混合物于130 °C下搅拌5小时。反应完成后，混合物用氯仿萃取，萃取液用硫酸镁干燥。将所得残余物减压浓缩，得到4-苄基-2-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]甲基吗啉(16g)。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.86 (1H, t, J=10.6Hz), 2.07-2.27 (2H, m), 2.37-

3.05 (14H, m), 3.49 (2H, d, J=2.3Hz), 3.57-3.89 (5H, m), 7.24-7.33 (5H, m)

将4-苄基-2-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]甲基吗啉(16g)溶于乙醇(160ml)并向其中加入氢氧化钡(1.6g)。于50 °C氢气压下将混合物进行脱苄基化，5小时后，混合物经硅藻土层过滤，将滤液减压浓缩。所得结晶用乙醚-正己烷洗涤，得到2-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]甲基吗啉(9.09g)。

M.p. 73-75.5 °C

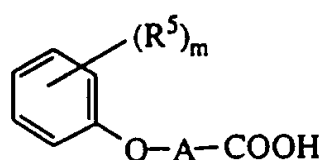
白色粉末

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 2.25 (1H, dd, J=4.2Hz, J=13.0Hz), 2.37-2.74

(11H, m), 2.74-3.02 (6H, m), 3.49-3.77 (4H, m), 3.85-3.93 (1H, m)

用适宜的起始化合物，按照参考实施例1中所述相同方法可制得表1-4中所列化合物。

表 1



参考实施例 10		
R^5 : CH_3 (2- 位)	m: 1	A: $-CH_2-$
晶形: 白色粉末	状态: 游离	NMR (1)
参考实施例 11		
R^5 : C_2H_5 (2- 位)	m: 1	A: $-CH_2-$
晶形: 白色粉末	状态: 游离	NMR (2)
参考实施例 12		
R^5 : $-(CH_2)_2CH_3$ (2- 位)	m: 1	A: $-CH_2-$
晶形: 白色粉末	状态: 游离	NMR (3)
参考实施例 13		
R^5 : $-(CH_2)_3CH_3$ (2- 位)	m: 1	A: $-CH_2-$
M.p. 102-104°C	重结晶溶剂: 乙醇 - 水	
晶形: 白色粉末	状态: 游离	

表 2

参考实施例 14		
R ⁵ : -(CH ₂) ₄ CH ₃ (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -
M.p. 71.4-74.4°C	重结晶溶剂: 乙醇 - 水	
晶形: 白色粉末	状态: 游离	
参考实施例 15		
R ⁵ : F (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -
晶形: 白色粉末	状态: 游离	NMR (4)
参考实施例 16		
R ⁵ : Cl (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -
晶形: 白色粉末	状态: 游离	NMR (5)
参考实施例 17		
R ⁵ : -(CH ₂) ₄ - (2 - 和 3 - 位一起)		
m: 2	A: -CH ₂ -	
晶形: 白色粉末	状态: 游离	NMR (6)
参考实施例 18		
R ⁵ : CH ₃ (2- 和 3 - 位)	m: 2	A: -CH ₂ -
晶形: 白色粉末	状态: 游离	NMR (7)

表 3

参考实施例 19		
R^5 : CH_3 (2- 和 6- 位)	m: 2	A: $-\text{CH}_2-$
晶形: 黄色粉末	状态: 游离	NMR (8)
参考实施例 20		
R^5 : CH_3 (3- 和 5- 位)	m: 2	A: $-\text{CH}_2-$
晶形: 白色粉末	状态: 游离	NMR (9)
参考实施例 21		
R^5 : CH_3 (3- 位)	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$
晶形: 白色粉末	状态: 游离	NMR (10)
参考实施例 22		
R^5 : C_2H_5 (3- 位)	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$
M.p. 102-104°C	重结晶溶剂: 乙醇 - 水	
晶形: 白色粉末	状态: 游离	
参考实施例 23		
R^5 : $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ (3- 位)	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$
M.p. 63.5-66.0°C	重结晶溶剂: 乙醇 - 水	
晶形: 白色粉末	状态: 游离	

表 4

参考实施例 24		
$R^5: -(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ (3- 位)	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$
M.p. 69.0-72.5°C	重结晶溶剂: 乙醇 - 水	NMR (11)
晶形: 无色棱晶	状态: 游离	
参考实施例 25		
$R^5: -\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_3$ (3- 位)	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$
晶形: 白色固体	状态: 游离	NMR (12)
参考实施例 26		
$R^5: \text{Cl}$ (3- 位)	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$
晶形: 白色粉末	状态: 游离	NMR (13)
参考实施例 27		
$R^5: \text{F}$ (3- 位)	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$
晶形: 白色粉末	状态: 游离	NMR (14)
参考实施例 28		
$R^5: \text{CH}_3\text{O}$ (3- 位)	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$
晶形: 灰棕色粉末	状态: 游离	NMR (15)
参考实施例 29		
$R^5: \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (3- 位)	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$
晶形: 灰棕色粉末	状态: 游离	NMR (16)

表1-4所述¹H-NMR谱(NMR(1)至NMR(17))如下所述:

NMR (1) (DMSO-d₆) δppm: 2.19 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.83 (2H, dd, J=7.8Hz, J=13.2Hz), 7.12 (2H, t, J=7.8Hz), 12.96 (1H, s)

NMR (2) (DMSO-d₆) δppm: 1.14 (3H, t, J=7.5Hz), 2.61 (2H, q, J=7.5Hz), 4.69 (2H, s), 6.78-6.95 (2H, m), 7.05-7.20 (2H, m), 12.97 (1H, s)

NMR (3) (CDCl₃) δppm: 0.95 (3H, t, J=7.4Hz), 1.5-1.8 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=7.4Hz), 4.65 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=8.3Hz), 6.9-7.05 (1H, m), 7.15 (2H, t, J=7.2Hz), 9.4-10.1 (1H, m)

NMR (4) (DMSO-d₆) δppm: 4.77 (2H, s), 6.88-7.30 (4H, m), 13.09 (1H, s)

NMR (5) (CDCl₃) δppm: 4.76 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J=1.5Hz, J=8.0Hz), 6.99 (1H, dt, J=1.5Hz, J=7.6Hz), 7.23 (1H, dt, J=1.5Hz, J=7.6Hz), 7.41 (1H, dd, J=1.5Hz, J=8.0Hz), 8.16 (1H, br)

NMR (6) (DMSO-d₆) δppm: 1.6-1.85 (4H, m), 2.55-2.75 (4H, m), 4.63 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=8Hz), 6.65 (1H, d, J=7.5Hz), 6.9-7.05 (1H, m), 12.94 (1H, br)

NMR (7) (DMSO-d₆) δppm: 2.10 (3H, s), 2.20 (3H, s), 4.63 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=8Hz), 6.75 (1H, d, J=7.5Hz), 6.95-7.1 (1H, m), 12.9 (1H, br)

NMR (8) (DMSO-d₆) δppm: 2.22 (6H, s), 4.35 (2H, s), 6.87-7.06 (3H, m), 12.87 (1H, s)

NMR (9) (DMSO-d₆) δppm: 2.22 (6H, s), 4.48 (2H, s), 6.48 (2H, s), 6.60 (1H, s)

NMR (10) (DMSO-d₆) δppm: 2.26 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.60-6.80 (3H, m), 7.11-7.18 (1H, m)

NMR (11) (DMSO- d_6) δ ppm: 0.85 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.17-1.38 (2H, m), 1.45-1.60 (2H, m), 2.49-2.57 (2H, m), 4.63 (2H, s), 6.66-6.79 (3H, m), 7.13-7.21 (1H, m), 13.00 (1H, br)

NMR (12) (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.77-3.00 (1H, m), 4.68 (2H, s), 6.66-6.76 (1H, m), 6.81-6.95 (2H, m), 7.17-7.29 (1H, m), 8.65 (1H, brs)

NMR (13) (CDCl_3) δ ppm: 4.69 (2H, s), 6.79-6.85 (1H, m), 6.85-7.04 (2H, m), 7.19-7.28 (1H, m), 8.00 (1H, br)

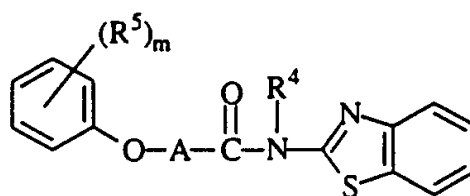
NMR (14) (CDCl_3) δ ppm: 4.69 (2H, s), 6.62-6.79 (3H, m), 7.20-7.32 (1H, m), 9.07 (1H, br)

NMR (15) (CDCl_3) δ ppm: 3.79 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.47-6.61 (3H, m), 7.16-7.26 (1H, m), 9.12 (1H, br)

NMR (16) (CDCl_3) δ ppm: 1.40 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.01 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.45-6.62 (3H, m), 7.13-7.25 (1H, m), 8.34 (1H, br)

用适宜的起始化合物, 按照参考实施例2所述相同方法可制得下列表5-9中所列化合物.

表 5



参考实施例 30			
R ⁵ : CH ₃ (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H
晶形: 黄色粉末	状态: 游离		NMR (1)
参考实施例 31			
R ⁵ : C ₂ H ₅ (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H
晶形: 浅黄色粉末	状态: 游离		NMR (2)
参考实施例 32			
R ⁵ : -(CH ₂) ₂ CH ₃ (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H
晶形: 黄色粉末	状态: 游离		NMR (3)
参考实施例 33			
R ⁵ : -(CH ₂) ₃ CH ₃ (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H
晶形: 黄色固体	状态: 游离		NMR (4)

表6

参考实施例 34			
R ⁵ : H (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H
晶形: 浅黄色粉末	状态: 游离		NMR (5)
参考实施例 35			
R ⁵ : -(CH ₂) ₄ CH ₃ (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H
晶形: 黄色粉末	状态: 游离		NMR (6)
重结晶溶剂: 乙酸乙酯 - 正己烷			
参考实施例 36			
R ⁵ : F (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H
晶形: 浅黄色粉末	状态: 游离		NMR (7)
参考实施例 37			
R ⁵ : Cl (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H
晶形: 黄色粉末	状态: 游离		NMR (8)
参考实施例 38			
R ⁵ : -(CH ₂) ₄ - (2和3位一起)			
m: 2	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H	
晶形: 白色粉末	状态: 游离		NMR (9)

表7

参考实施例 39			
R^5 : CH_3 (2- 和 3- 位)			
m: 2	A: $-\text{CH}_2-$	R^4 : H	
晶形: 黄色粉末		状态: 游离	NMR (10)
参考实施例 40			
R^5 : CH_3 (2- 和 6- 位)			
m: 2	A: $-\text{CH}_2-$	R^4 : H	
晶形: 黄色粉末		状态: 游离	NMR (11)
参考实施例 41			
R^5 : CH_3 (3- 和 5- 位)			
m: 2	A: $-\text{CH}_2-$	R^4 : H	
晶形: 白色粉末		状态: 游离	NMR (12)
参考实施例 42			
R^5 : $-(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$ (2- 位)	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$	R^4 : H
晶形: 黄色粉末		状态: 游离	NMR (13)
参考实施例 43			
R^5 : $-(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$ (2- 位)	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$	R^4 : H
晶形: 白色粉末		状态: 游离	NMR (14)

表 8

参考实施例 44			
R^5 : CH_3 (3- 位)	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$	R^4 : H
重结晶溶剂: 乙酸乙酯 - 正己烷		状态: 游离	NMR (15)
晶形: 浅褐色粉末			
参考实施例 45			
R^5 : C_2H_5 (3- 位)	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$	R^4 : H
晶形: 灰棕色针状结晶		状态: 游离	NMR (16)
参考实施例 46			
R^5 : $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ (3- 位)	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$	R^4 : H
M.p. 110.0-111.0°C		重结晶溶剂: 乙酸乙酯 - 正己烷	
晶形: 浅黄色针状结晶		状态: 游离	
参考实施例 47			
R^5 : $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ (3- 位)	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$	R^4 : H
M.p. 110.5-111.0°C		重结晶溶剂: 乙酸乙酯 - 正己烷	
晶形: 浅黄色针状结晶		状态: 游离	
参考实施例 48			
R^5 : $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (3- 位)	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$	R^4 : H
M.p. 93.7-94.0°C		重结晶溶剂: 乙酸乙酯 - 正己烷	
晶形: 粉红色粉末		状态: 游离	

表 9

参考实施例 49			
R ⁵ : Cl (3- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H
晶形: 浅黄色粉末	状态: 游离		NMR (17)
参考实施例 50			
R ⁵ : F (3- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H
晶形: 浅黄色粉末	状态: 游离		NMR (18)
参考实施例 51			
R ⁵ : CH ₃ O (3- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H
晶形: 灰棕色粉末	状态: 游离		NMR (19)
参考实施例 52			
R ⁵ : C ₂ H ₅ O (3- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H
晶形: 褐色粉末	状态: 游离		NMR (20)

表 5-9 所述 ¹H-NMR 谱 (NMR(1) 至 NMR(20)) 如下所述:

NMR (1) (DMSO- d_6) δ ppm: 2.45 (3H, s), 4.95 (2H, s), 6.81-6.95 (2H, m), 7.10-7.22 (2H, m), 7.32 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 7.45 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 12.60 (1H, s)

NMR (2) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.18 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.67 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 4.96 (2H, s), 6.89 (2H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=12.5$ Hz), 7.09-7.23 (2H, m), 7.28-7.38 (1H, m), 7.40-7.52 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 12.58 (1H, s)

NMR (3) (CDCl₃) δppm: 1.03 (3H, t, J=7.4Hz), 1.6-1.8 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.4Hz), 4.76 (2H, s), 6.84 (1H, d, J=8.0Hz), 7.01-7.50 (5H, m), 7.79-7.86 (2H, m), 9.6-9.8 (1H, s)

NMR (4) (CDCl₃) δppm: 0.95 (3H, t J=7.2Hz), 1.37-1.55 (2H, m), 1.59-1.74 (2H, m), 2.71 (2H, d, J=7.2Hz), 4.77 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.1Hz), 6.98-7.06 (1H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.30-7.38 (1H, m), 7.41-7.50 (1H, m), 7.79-7.86 (2H, m), 9.78 (1H, brs)

NMR (5) (CDCl₃) δppm: 4.76 (2H, s), 6.95-7.11 (3H, m), 7.26-7.47 (4H, m), 7.79-7.87 (2H, m), 9.92 (1H, br)

NMR (6) (CDCl₃) δppm: 0.92 (3H, t, J=6.8Hz), 1.30-1.55 (4H, m), 1.55-1.90 (2H, m), 2.71 (2H, t, J=7.6Hz), 4.77 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.0Hz), 6.98-7.05 (1H, m), 7.17-7.26 (2H, m), 7.31-7.38 (1H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 7.79-7.87 (2H, m), 9.73 (1H, brs)

NMR (7) (DMSO-d₆) δppm: 5.03 (2H, s), 6.90-7.07 (1H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 7.20-7.50 (2H, m), 7.45 (1H, dt, J=1.3Hz, J=7.3Hz), 7.77 (1H, d, J=7.8Hz), 7.99 (1H, dd, J=0.7Hz, J=7.7Hz), 12.63 (1H, s)

NMR (8) (CDCl₃) δppm: 4.80 (2H, s), 6.95-7.10 (2H, m), 7.23-7.49 (4H, m), 7.85 (2H, dd, J=2.0Hz, J=6.6Hz), 9.97 (1H, br)

NMR (9) (CDCl₃) δppm: 1.75-2.0 (4H, m), 2.75-2.9 (4H, m), 4.74 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=8Hz), 6.82 (1H, d, J=8Hz), 7.05-7.15 (1H, m), 7.3-7.5 (2H, m), 7.75-7.9 (2H, m), 9.73 (1H, br)

NMR (10) (CDCl₃) δppm: 2.29 (3H, s), 2.32 (3H, s), 4.75 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=8Hz), 6.90 (1H, d, J=7.5Hz), 7.05-7.15 (1H, m), 7.3-7.5 (2H, m), 7.75-7.9 (2H, m)

m), 9.76 (1H, br)

NMR (11) (DMSO- d_6) δ ppm: 2.27 (6H, s), 4.63 (2H, s), 6.90-7.12 (3H, s), 7.29-7.40 (1H, m), 7.42-7.52 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 12.49 (1H, s)

NMR (12) (CDCl₃) δ ppm: 2.32 (6H, s), 4.73 (2H, s), 6.61 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.3-7.55 (2H, m), 7.8-7.95 (2H, m), 9.86 (1H, br)

NMR (13) (CDCl₃) δ ppm: 2.18 (2H, tt, $J=7.0$ Hz, $J=8.0$ Hz), 2.96 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.63 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 4.80 (2H, s), 6.87 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.04 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.15-7.29 (2H, m), 7.34 (1H, t, $J=8.9$ Hz), 7.43 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.79-7.87 (2H, m), 9.73 (1H, br)

NMR (14) (CDCl₃) δ ppm: 3.22 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.82 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.81 (2H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.05 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.15-7.52 (4H, m), 7.81 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 9.78 (1H, br)

NMR (15) (CDCl₃) δ ppm: 2.37 (3H, s), 4.74 (2H, s), 6.74-6.85 (2H, m), 6.85 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.17-7.30 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.40-7.54 (1H, m), 7.77-7.90 (2H, m), 9.88 (1H, brs)

NMR (16) (CDCl₃) δ ppm: 1.25 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.65 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 4.74 (2H, s), 6.74-6.84 (2H, m), 6.88-6.95 (1H, m), 7.21-7.50 (3H, m), 7.79-7.86 (2H, m), 9.94 (1H, br)

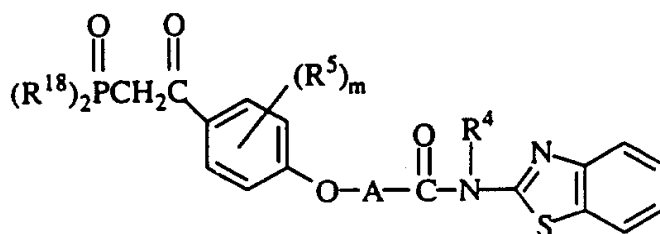
NMR (17) (CDCl₃) δ ppm: 4.73 (2H, s), 6.75-6.84 (1H, m), 6.84-6.98 (1H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 7.21-7.46 (3H, m), 7.82 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 10.09 (1H, br)

NMR (18) (DMSO- d_6) δ ppm: 4.94 (2H, s), 6.75-6.92 (3H, m), 7.27-7.47 (3H, m), 7.75 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

NMR (19) (CDCl₃) δppm: 3.81 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.53-6.65 (3H, m),
7.20-7.51 (3H, m), 7.79-7.86 (2H, m), 9.89 (1H, br)
NMR (20) (CDCl₃) δppm: 1.43 (3H, t, J=7.0Hz), 4.04 (2H, q, J=7.0Hz),
4.73 (2H, s), 6.50-6.66 (3H, m), 7.18-7.51 (3H, m), 7.78-7.90 (2H, m), 9.87 (1H, br)

用适宜的起始化合物, 按照参考实施例3所述相同方法可制得下列表10中
所列化合物.

表 10



参考实施例 53

R^5 : C_2H_5O (2- 位) m : 1 A : $-CH_2-$ R^4 : H R^{18} : CH_3O
 晶形: 浅黄色粉末 状态: 游离 NMR (1)

参考实施例 54

R^5 : $-OCH(CH_3)_2$ (3- 位) m : 1 A : $-CH_2-$
 R^4 : H R^{18} : CH_3O
 晶形: 白色粉末 状态: 游离 NMR (2)

参考实施例 55

R^5 : CF_3CH_2O (3- 位) m : 1 A : $-CH_2-$
 R^4 : H R^{18} : CH_3O
 晶形: 白色粉末 状态: 游离 NMR (3)

参考实施例 56

R^5 : CF_3 (2- 位) m : 1 A : $-CH_2-$ R^4 : H R^{18} : CH_3O
 晶形: 白色粉末 状态: 游离 NMR (4)

参考实施例 57

R^5 : CH_3O (3- 位) m : 1 A : $-CH_2-$ R^4 : H R^{18} : CH_3O
 晶形: 白色粉末 状态: 游离 NMR (5)

表 10 所述 ^1H -NMR谱(NMR(1)至NMR(5))如下所述:

NMR (1) (CDCl_3) δppm : 1.58 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.61 (2H, d, $J=22.8\text{Hz}$), 3.76 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.25 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.85 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.46 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.60-7.65 (2H, m), 7.79-7.86 (2H, m), 10.28 (1H, br)

NMR (2) (CDCl_3) δppm : 1.47 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.85 (2H, d, $J=20.2\text{Hz}$), 4.69 (1H, sept, $J=6.0\text{Hz}$), 4.79 (2H, s), 6.51-6.56 (2H, m), 7.36 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.49 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.79-7.88 (3H, m), 9.98 (1H, br)

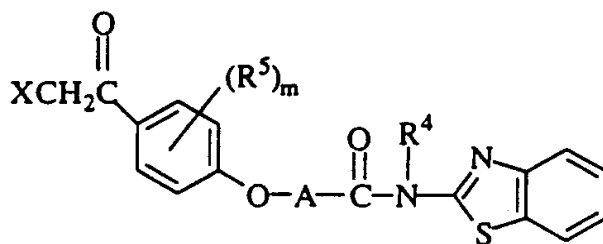
NMR (3) (CDCl_3) δppm : 3.76 (2H, d, $J=21.3\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.40 (2H, q, $J=7.9\text{Hz}$), 4.79 (2H, s), 6.44 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J=2.2\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 7.34 (1H, dt, $J=1.3\text{Hz}$, $J=7.3\text{Hz}$), 7.45 (1H, dt, $J=1.3\text{Hz}$, $J=7.3\text{Hz}$), 7.75-7.86 (3H, m)

NMR (4) ($\text{DMSO}-d_6$) δppm : 3.62 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.93 (2H, d, $J=22.5\text{Hz}$), 5.27 (2H, s), 7.3-7.55 (3H, m), 7.78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.2-8.35 (2H, m), 12.68 (1H, br)

NMR (5) (CDCl_3) δppm : 3.74 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.81 (2H, d, $J=21\text{Hz}$), 3.95 (3H, s), 4.81 (2H, s), 6.5-6.65 (2H, m), 7.25-7.55 (2H, m), 7.75-7.95 (3H, m), 10.01 (1H, s)

用适宜的起始化合物, 按照参考实施例4所述相同方法可制得下列表11 - 13中所列化合物.

表 11



参考实施例 58				
R ⁵ : H	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H	X: Br
晶形: 浅黄色粉末		状态: 游离		NMR (1)
参考实施例 59				
R ⁵ : CH ₃ (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H	X: Cl
晶形: 灰棕色粉末		状态: 游离		NMR (2)
参考实施例 60				
R ⁵ : C ₂ H ₅ (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H	X: Cl
晶形: 灰棕色粉末		状态: 游离		NMR (3)
参考实施例 61				
R ⁵ : -(CH ₂) ₃ CH ₃ (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -		
R ⁴ : H			X: Cl	
晶形: 白色粉末		状态: 游离		NMR (4)

表12

参考实施例 62					
R ⁵ : Cl (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H	X: Cl	
M.p. 199-201°C					
重结晶溶剂: 1,2-二氯乙烷-正己烷					
晶形: 白色粉末			状态: 游离		

参考实施例 63					
R ⁵ : -(CH ₂) ₂ Cl (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -			
R ⁴ : H	X: Br				
晶形: 浅黄色粉末			状态: 游离	NMR (5)	

参考实施例 64					
R ⁵ : -(CH ₂) ₃ Cl (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -			
R ⁴ : H	X: Br				
晶形: 浅黄色粉末			状态: 游离	NMR (6)	

参考实施例 65					
R ⁵ : -(CH ₂) ₄ Cl (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -			
R ⁴ : H	X: Cl				
M.p. 146.5-149°C 重结晶溶剂: 乙酸乙酯-正己烷					
晶形: 白色粉末			状态: 游离		

表13

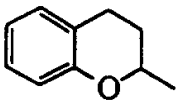
参考实施例 66			
R ⁵ : $-(CH_2)_2CO_2C_2H_5$ (2- 位)	m: 1	A: $-CH_2-$	
R ⁴ : H	X: Cl		
M.p. 131.0-133.0°C			
重结晶溶剂: 乙酸乙酯-正己烷			
晶形: 白色粉末		状态: 游离	
参考实施例 67			
R ⁵ : $-(CH_2)_2CO_2CH_3$ (2- 位)	m: 1	A: $-CH_2-$	
R ⁴ : H	X: Cl		
晶形: 白色粉末		状态: 游离	NMR (7)
参考实施例 68			
R ⁵ : $\begin{array}{c} OCOCH_3 \\ \\ -CH_2CHCH_2OCOCH_3 \end{array}$ (2- 位)	m: 1	A: $-CH_2-$	
R ⁴ : H	X: Cl		
晶形: 白色粉末		状态: 游离	NMR (8)
参考实施例 69			
R ⁵ 和A一起形成			
m: 1	R ⁴ : H	X: Cl	
M.p. 206-208°C			
重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺-乙醇			
晶形: 白色粉末		状态: 游离	

表11-13所述 ^1H -NMR谱(NMR(1)至NMR(8))如下所述:

NMR (1) (CDCl_3) δppm : 4.41 (2H, s), 4.84 (2H, s), 7.07 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.45 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.88 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 8.03 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)

NMR (2) (DMSO-d_6) δppm : 2.30 (3H, s), 5.11 (4H, s), 7.00-7.10 (1H, m), 7.28-7.40 (1H, m), 7.40-7.55 (1H, m), 7.70-7.93 (3H, m), 7.98 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 12.68 (1H, s)

NMR (3) (DMSO-d_6) δppm : 1.21 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.72 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 5.12, 5.13 (4H, each s), 7.02 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.31 (1H, dt, $J=1.2\text{Hz}$, $J=7.3\text{Hz}$), 7.45 (1H, dt, $J=1.3\text{Hz}$, $J=7.3\text{Hz}$), 7.75-7.92 (3H, m), 7.95-8.00 (1H, m), 12.68 (1H, brs)

NMR (4) (CDCl_3) δppm : 0.97 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.39-1.59 (2H, m), 1.59-1.86 (2H, m), 2.77 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.67 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.32-7.39 (1H, m), 7.43-7.51 (1H, m), 7.79-7.87 (4H, m), 9.10-10.01 (1H, brs)

NMR (5) (CDCl_3) δppm : 3.16 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.92 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.83 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 7.45 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.82-8.06 (3H, m)

NMR (6) (CDCl_3) δppm : 2.17 (2H, tt, $J=6.1\text{Hz}$, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.64 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.40 (2H, s), 4.88 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.35 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.47 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.80-7.94 (4H, m), 9.68 (1H, br)

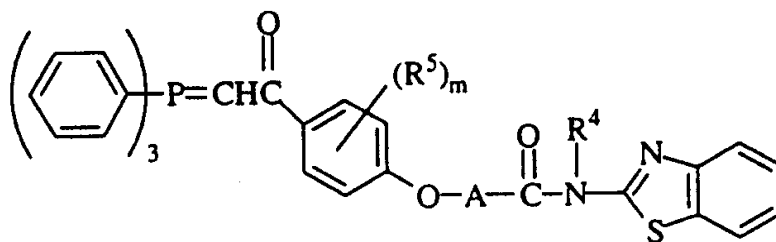
NMR (7) (CDCl_3) δppm : 2.75 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.13 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.74

(3H, s), 4.65 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.78-7.89 (4H, m), 9.00-11.30 (1H, brs)

NMR (8) (CDCl₃) δ ppm: 2.00 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.08 (1H, dd, J=8Hz, J=14Hz), 3.23 (1H, dd, J=6Hz, J=14Hz), 4.14 (1H, dd, J=5.5Hz, J=12Hz), 4.33 (1H, dd, J=3Hz, J=12Hz), 4.64 (2H, s), 4.5 (2H, s), 5.49 (1H, m), 6.90 (1H, d, J=9Hz), 7.3-8.0 (6H, m), 8.79 (1H, br)

用适宜的起始化合物，按照参考实施例5或6所述相同方法可制得下列表14-22中所列化合物。

表 14



参考实施例 70			
R ⁵ : H	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H
晶形: 浅黄色无定形	状态: 游离		NMR (1)

参考实施例 71			
R ⁵ : CH ₃ (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H
晶形: 浅黄色无定形	状态: 游离		NMR (2)

参考实施例 72			
R ⁵ : C ₂ H ₅ (2- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H
晶形: 白色粉末	状态: 游离		NMR (3)

参考实施例 73			
R ⁵ : $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ (3- 位)	m: 1	A: -CH ₂ -	R ⁴ : H
晶形: 白色粉末	状态: 游离		NMR (4)

表15

参考实施例 74			
R ⁵ : $-(CH_2)_3CH_3$ (2- 位)	m: 1	A: $-CH_2-$	R ⁴ : H
晶形: 浅黄色粉末		状态: 游离	NMR (5)
参考实施例 75			
R ⁵ : Cl (2- 位)	m: 1	A: $-CH_2-$	R ⁴ : H
晶形: 浅黄色无定形		状态: 游离	NMR (6)
参考实施例 76			
R ⁵ : F (2- 位)	m: 1	A: $-CH_2-$	R ⁴ : H
晶形: 白色粉末		状态: 游离	NMR (7)
参考实施例 77			
R ⁵ : $-(CH_2)_2Cl$ (2- 位)	m: 1	A: $-CH_2-$	R ⁴ : H
晶形: 白色粉末		状态: 游离	NMR (8)
参考实施例 78			
R ⁵ : $-(CH_2)_4Cl$ (2- 位)	m: 1	A: $-CH_2-$	R ⁴ : H
晶形: 白色针状		状态: 游离	NMR (9)

表16

参考实施例 79			
R ⁵ :	$-(CH_2)_2CO_2C_2H_5$ (2- 位)	m: 1	
A:	$-CH_2-$ R ⁴ : H		
晶形:	白色粉末	状态: 游离	NMR (10)
参考实施例 80			
R ⁵ :	$\begin{array}{c} OCOCH_3 \\ \\ -CH_2CHCH_2OCOCH_3 \end{array}$ (2- 位)	m: 1	
A:	$-CH_2-$ R ⁴ : H		
晶形:	白色粉末	状态: 游离	NMR (11)
参考实施例 81			
R ⁵ :	$-(CH_2)_2-N$  (2- 位)	m: 1	
A:	$-CH_2-$ R ⁴ : H		
晶形:	白色粉末	状态: 游离	NMR (12)
参考实施例 82			
R ⁵ :	$-(CH_2)_2-N$  $N-CH_3$ (2- 位)	m: 1	
A:	$-CH_2-$ R ⁴ : H		
晶形:	浅黄色无定形	状态: 游离	NMR (13)

表 17

参考实施例 83		
R ⁵ : $-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (2- 位)	m: 1	
A: $-\text{CH}_2-$ R ⁴ : H		
晶形: 白色粉末	状态: 游离	NMR (14)
参考实施例 84		
R ⁵ : $-(\text{CH}_2)_3\text{-N}$  (2- 位)	m: 1	
A: $-\text{CH}_2-$ R ⁴ : H		
晶形: 白色粉末	状态: 游离	NMR (15)
参考实施例 85		
R ⁵ : $-(\text{CH}_2)_3\text{-N}$  N-CH_3 (2- 位)	m: 1	
A: $-\text{CH}_2-$ R ⁴ : H		
晶形: 白色粉末	状态: 游离	NMR (16)
参考实施例 86		
R ⁵ : $-(\text{CH}_2)_3\text{-N}$  N-COCH_3 (2- 位)	m: 1	
A: $-\text{CH}_2-$ R ⁴ : H		
M.p. 153-155°C	重结晶溶剂: 乙酸乙酯	
晶形: 白色粉末	状态: 游离	

表 18

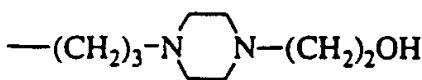
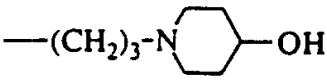
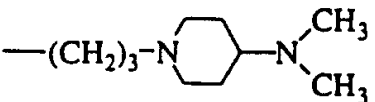
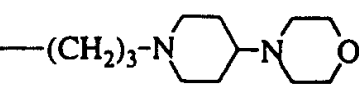
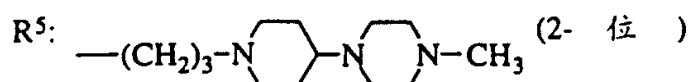
参考实施例 87			
R ⁵ :		(2- 位)	m: 1
A:	-CH ₂ -	R ⁴ : H	
晶形:	白色无定形	状态:	游离 NMR (17)
参考实施例 88			
R ⁵ :		(2- 位)	m: 1
A:	-CH ₂ -	R ⁴ : H	
晶形:	白色无定形	状态:	游离 NMR (18)
参考实施例 89			
R ⁵ :		(2- 位)	m: 1
A:	-CH ₂ -	R ⁴ : H	
晶形:	无色无定形	状态:	游离 NMR (19)
参考实施例 90			
R ⁵ :		(2- 位)	m: 1
A:	-CH ₂ -	R ⁴ : H	
晶形:	无色无定形	状态:	游离 NMR (20)

表 19

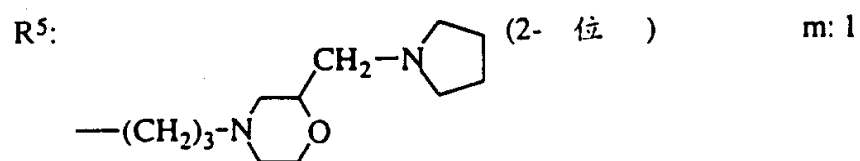
参考实施例 91



m: 1 A: -CH₂- R⁴: H

晶形: 黄色无定形 状态: 游离 NMR (21)

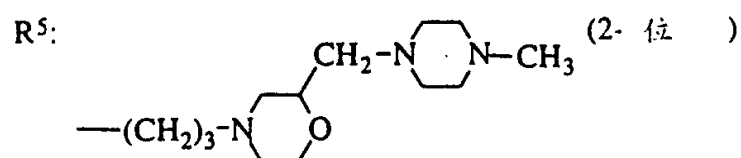
参考实施例 92



A: -CH₂- R⁴: H

晶形: 无色无定形 状态: 游离 NMR (22)

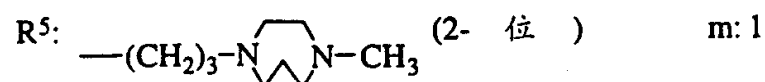
参考实施例 93



m: 1 A: -CH₂- R⁴: H

晶形: 黄色无定形 状态: 游离 NMR (23)

参考实施例 94



A: -CH₂- R⁴: H

晶形: 黄色无定形 状态: 游离 NMR (24)

表 20

参考实施例 95



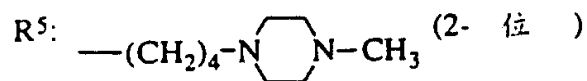
m: 1 A: $-\text{CH}_2-$ R⁴: H

晶形：白色粉末

状态: 游离

NMR (25)

参考实施例 96



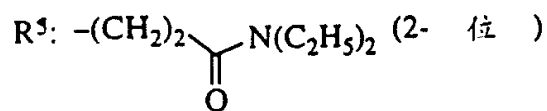
m: 1 A: $-\text{CH}_2-$ R⁴: H

晶形：浅黄色粉末

状态: 游离

NMR (26)

参考实施例 97



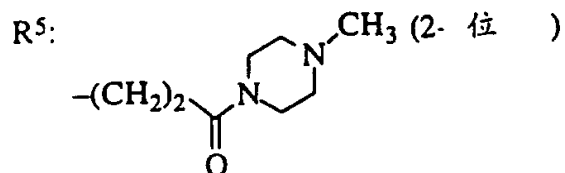
m: 1 A: $-\text{CH}_2-$ R⁴: H

晶形: 白色无定形

状态: 游离

NMR (27)

参考实施例 98



m: 1 A: $-\text{CH}_2-$ R⁴: H

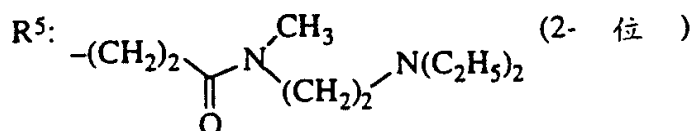
晶形: 白色无定形

状态: 游离

NMR (28)

表 21

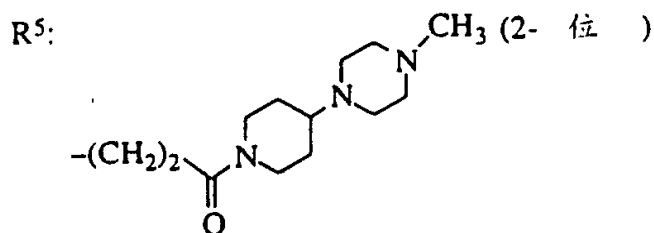
参考实施例 99



m: 1 A: -CH₂- R⁴: H

晶形: 白色无定形 状态: 游离 NMR (29)

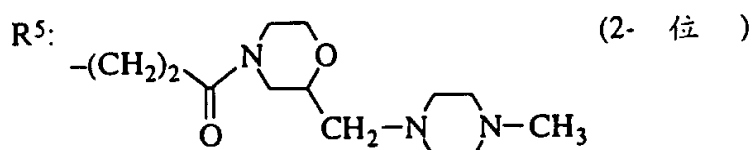
参考实施例 100



m: 1 A: -CH₂- R⁴: H

晶形: 白色无定形 状态: 游离 NMR (30)

参考实施例 101



m: 1 A: -CH₂- R⁴: H

晶形: 黄色无定形 状态: 游离 NMR (31)

参考实施例 102

R⁵: -COOCH₃ (2- 位) m: 1 A: -CH₂- R⁴: H

晶形: 浅黄色无定形 状态: 游离 NMR (32)

表 22

参考实施例 103			
R^5 : $-(CH_2)_2CONH-$ (2 - 和 3 - 位一起)			
m: 2	A: $-CH_2-$	R^4 : H	
晶形: 黄色无定形	状态: 游离	NMR (33)	

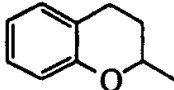
参考实施例 104			
R^5 和 A 一起形成			
			
m: 1	R^4 : H		
晶形: 白色粉末	状态: 游离	NMR (35)	

表14-22所述 ^1H -NMR谱(NMR(1)至NMR(35))如下所述:

NMR (1) ($CDCl_3$) δ ppm: 4.37 (1H, d, $J=24Hz$), 4.77 (2H, s), 6.91 (2H, d, $J=8.8Hz$), 7.16 (1H, t, $J=7.3Hz$), 7.32 (1H, t, $J=7.3Hz$), 7.38-7.82 (17H, m), 7.89 (2H, d, $J=8.8Hz$)

NMR (2) ($CDCl_3$) δ ppm: 2.35 (3H, s), 4.41 (1H, brs), 4.70 (2H, s), 6.70 (1H, d, $J=8.2Hz$), 7.20-8.00 (21H, m)

NMR (3) ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1.19 (3H, t, $J=7.4Hz$), 2.69 (2H, q, $J=7.4Hz$), 4.43 (1H, d, $J=2.5Hz$), 5.00 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=8.9Hz$), 7.25-7.38 (1H, m), 7.38-7.85 (19H, m), 7.98 (1H, d, $J=7.1Hz$), 12.65 (1H, brs)

NMR (4) ($CDCl_3$) δ ppm: 1.32 (6H, d, $J=7Hz$), 3.42 (1H, sept, $J=7Hz$), 4.2-4.6 (1H, m), 4.73 (2H, s), 7.25-8.0 (21H, m), 10.01 (1H, br)

NMR (5) (CDCl₃) δ ppm: 0.86 (3H, t, J=7.2Hz), 1.31-1.51 (2H, m), 1.51-1.72 (2H, m), 2.65-2.72 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.34 (1H, br-d, J=24.7Hz), 4.66 (2H, s), 5.98 (1H, br-s), 6.66 (1H, d, J=8.3Hz), 6.99-7.10 (1H, m), 7.19-7.31 (1H, m), 7.38-7.60 (11H, m), 7.60-7.87 (8H, m)

NMR (6) (DMSO-d₆) δ ppm: 4.52 (1H, d, J=23Hz), 5.12 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.31 (1H, td, J=7.6Hz, J=1.0Hz), 7.45 (1H, td, J=7.6Hz, J=1.4Hz), 7.45-8.15 (19H, m), 12.68 (1H, s)

NMR (7) (CDCl₃) δ ppm: 4.34 (1H, d, J=22Hz), 4.79 (2H, s), 6.97 (1H, t, J=8.4Hz), 7.30-7.38 (2H, m), 7.38-7.92 (19H, m), 9.97 (1H, br)

NMR (8) (DMSO-d₆) δ ppm: 3.16 (2H, t, J=7.0Hz), 3.92 (2H, t, J=7.0Hz), 4.83 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=9.4Hz), 7.34 (1H, t, J=6.5Hz), 7.44 (1H, t, J=6.5Hz), 7.60-8.12 (19H, m), 12.70 (1H, br)

NMR (9) (CDCl₃) δ ppm: 1.67-1.90 (4H, m), 2.64-2.82 (2H, m), 3.68 (1H, br, J=6.0Hz), 5.19 (2H, s), 6.12 (2H, d, J=14.0Hz), 7.10 (1H, d, J=10.0Hz), 7.29-7.41 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.69-7.95 (17H, m), 7.95-8.06 (2H, m), 12.74 (1H, br-s)

NMR (10) (DMSO-d₆) δ ppm: 1.10 (3H, t, J=7.1Hz), 2.62 (2H, t, J=8.0Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0Hz), 4.00 (2H, q, J=7.1Hz), 4.33 (1H, d, J=30.0Hz), 5.01 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=14.0Hz), 7.29-7.38 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.50-7.80 (18H, m), 8.00-8.02 (1H, d, J=4.0Hz), 12.61 (1H, brs)

NMR (11) (CDCl₃) δ ppm: 2.00 (3H, s), 2.05 (3H, s), 3.0-3.15 (2H, m), 4.0-4.35 (2H, m), 4.93, 5.05 (2H, ABq, J=16Hz), 5.40 (1H, m), 6.1-6.6 (2H, br), 6.98 (1H, d, J=8Hz), 7.2-8.5 (2H, m)

NMR (12) (CDCl₃) δ ppm: 2.54-2.78 (6H, m), 2.87-3.12 (2H, m), 3.69-3.90

(4H, m), 4.36 (1H, d, J=24.0Hz), 4.78 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=8.5Hz), 7.27-7.88 (21H, m)

NMR (13) (CDCl₃) δppm: 2.27 (3H, s), 2.32-2.76 (10H, m), 2.76-3.05 (2H, m), 4.36 (1H, d, J=26.0Hz), 4.71 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=8.3Hz), 7.27-8.02 (21H, m)

NMR (14) (CDCl₃) δppm: 1.00 (6H, t, J=7.1Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 2.48-2.62 (6H, m), 2.78 (2H, t, J=6.2Hz), 4.37 (1H, d, J=24.4Hz), 4.76 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=6.8Hz), 7.32 (1H, t, J=7.3Hz), 7.39-7.93 (20H, m)

NMR (15) (CDCl₃) δppm: 1.72-2.05 (2H, m), 2.30-2.57 (4H, m), 2.70-2.89 (2H, m), 3.54-3.83 (4H, m), 4.37 (1H, d, J=28.0Hz), 4.74 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=8.3Hz), 7.33 (1H, t, J=7.3Hz), 7.40-7.96 (20H, m)

NMR (16) (CDCl₃) δppm: 1.81-2.01 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.28-2.68 (10H, m), 2.79 (2H, t, J=6.9Hz), 4.37 (1H, d, J=24.0Hz), 4.76 (2H, s), 6.79 (1H, d, J=8.4Hz), 7.33 (1H, t, J=8.8Hz), 7.40-7.64 (10H, m), 7.64-7.95 (10H, m)

NMR (17) (CDCl₃) δppm: 1.7-3.3 (16H, m), 3.59 (2H, m), 4.81 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.5Hz), 7.2-8.0 (21H, m)

NMR (18) (CDCl₃) δppm: 1.4-1.7 (2H, m), 1.75-2.0 (4H, m), 2.2-2.4 (2H, m), 2.4-2.6 (2H, m), 2.65-2.9 (4H, m), 3.65 (1H, m), 4.1-4.8 (2H, br), 4.68 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.2-7.9 (21H, m)

NMR (19) (CDCl₃) δppm: 1.41-2.31 (9H, m), 2.24 (6H, s), 2.46 (2H, t, J=7.5Hz), 2.77 (2H, t, J=7.5Hz), 2.93-3.12 (2H, m), 4.23-4.60 (1H, br), 4.73 (2H, s), 6.75 (1H, d, J=8.5Hz), 7.23-7.92 (21H, m)

NMR (20) (CDCl₃) δppm: 1.48-2.28 (9H, m), 2.36-2.61 (6H, m), 2.77 (2H, t, J=7.5Hz), 2.92-3.13 (2H, m), 3.65 (4H, t, J=4.5Hz), 4.19-4.58 (1H, m), 4.70 (2H,

s), 6.71 (1H, d, J=8.5Hz), 7.02-7.94 (21H, m)

NMR (21) (CDCl₃) δppm: 1.41-2.03 (8H, m), 2.05-2.80 (13H, m), 2.77 (2H, t, J=7.6Hz), 2.88-3.07 (2H, m), 4.73 (2H, s), 6.75 (1H, d, J=8.5Hz), 7.32 (1H, t, J=6.4Hz), 7.40-7.90 (20H, m)

NMR (22) (CDCl₃) δppm: 1.62-2.23 (8H, m), 2.29-2.97 (12H, m), 3.48-3.93 (3H, m), 4.22-4.57 (1H, br), 4.69 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.22-8.04 (21H, m)

NMR (23) (CDCl₃) δppm: 1.69-2.00 (3H, m), 2.00-2.62 (16H, m), 2.62-2.87 (4H, m), 3.50-3.92 (3H, m), 4.37 (1H, d, J=26.8Hz), 4.75 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=8.4Hz), 7.28-7.92 (21H, m)

NMR (24) (CDCl₃) δppm: 1.82-2.22 (4H, m), 2.50 (3H, s), 2.54-3.12 (12H, m), 4.73 (2H, s), 6.71 (1H, d, J=8.6Hz), 7.29-7.88 (21H, m)

NMR (25) (CDCl₃) δppm: 1.55-1.85 (4H, m), 2.3-2.5 (6H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 3.67 (4H, t, J=4.5Hz), 4.25-4.55 (2H, m), 4.76 (2H, s), 6.78 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.95 (21H, m)

NMR (26) (DMSO-d₆) δppm: 1.37-1.70 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.14-2.43 (10H, m), 2.60-2.77 (2H, m), 4.33 (1H, d, J=26.0Hz), 4.96 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=10.0Hz), 7.27-7.38 (1H, m), 7.38-7.80 (19H, m), 7.90-8.03 (1H, m)

NMR (27) (CDCl₃) δppm: 1.00 (3H, t, J=7.0Hz), 1.01 (3H, t, J=7.0Hz), 2.68 (2H, t, J=6.9Hz), 3.12-3.27 (4H, m), 3.35-3.46 (2H, m), 4.25-4.60 (1H, m), 4.96 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=8.5Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.29-7.57 (10H, m), 7.68-7.81 (9H, m), 7.92 (1H, brs), 11.97 (1H, brs)

NMR (28) (CDCl₃) δppm: 2.14-2.39 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.74 (2H, t,

J=6.3Hz), 2.98-3.20 (2H, m), 3.29-3.48 (2H, m), 3.63-3.80 (2H, m), 4.17-4.54 (1H, m), 4.73 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=8.6Hz), 7.26-7.33 (1H, m), 7.33-7.62 (10H, m), 7.62-7.85 (9H, m), 7.90 (1H, brs)

NMR (29) (CDCl₃) δppm: 0.89 (3H, t, J=7.1Hz), 1.00 (3H, t, J=7.1Hz), 2.35-4.47 (15H, m), 4.73 (2H, s), 6.67-6.74 (1H, m), 7.20-7.61 (11H, m), 7.61-7.85 (9H, m), 7.85-7.93 (1H, m)

NMR (30) (CDCl₃) δppm: 1.01-1.47 (2H, m), 1.65-1.90 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.35-2.65 (11H, m), 2.65-2.91 (2H, m), 3.03-3.22 (2H, m), 3.73-3.91 (1H, m), 4.22-4.54 (1H, m), 4.73 (2H, s), 4.75-4.92 (1H, m), 6.69 (1H, d, J=8.6Hz), 7.22-7.63 (11H, m), 7.63-7.88 (9H, m), 7.88-8.00 (1H, m)

NMR (31) (CDCl₃) δppm: 2.18-3.50 (20H, m), 3.50-3.71 (1H, m), 3.71-3.95 (1H, m), 4.20-4.82 (4H, m), 6.65-6.74 (1H, m), 7.20-7.63 (12H, m), 7.63-7.86 (9H, m), 7.86-7.98 (1H, m)

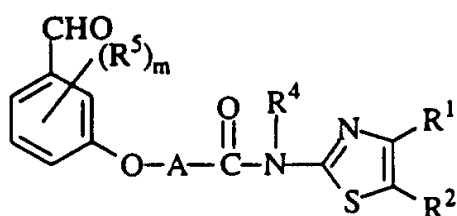
NMR (32) (CDCl₃) δppm: 4.09 (3H, s), 4.42 (1H, d, J=22.9Hz), 4.85 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=8.7Hz), 7.00-7.18 (1H, m), 7.18-7.98 (18H, m), 8.19 (1H, dd, J=2.2Hz, J=8.7Hz), 8.60 (1H, d, J=2.2Hz), 11.55 (1H, br)

NMR (33) (CDCl₃) δppm: 2.73 (2H, t, J=7.4Hz), 3.37 (2H, t, J=7.4Hz), 4.06 (1H, d, J=20.6Hz), 4.84 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=8.6Hz), 7.28-7.77 (20H, m), 10.85 (1H, br), 12.16 (1H, br)

NMR (35) (DMSO-d₆) δppm: 2.03-2.46 (2H, m), 2.67-3.06 (2H, m), 4.28-4.52 (1H, m), 4.94-5.24 (1H, m), 6.83-8.11 (22H, m), 12.61 (1H, brs)

用适宜的起始化合物，按照参考实施例2所述相同方法可制得下列表23 - 31中所列化合物。

表 23



参考实施例 105

R¹: H

R²: H

R⁴: H

R⁵: H

m: 1

A: -CH₂-

品形: 白色粉末

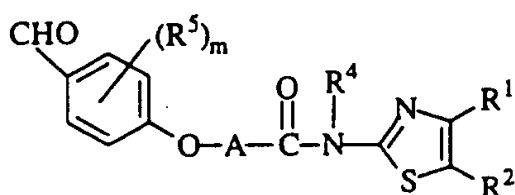
状态: 游离

NMR (1)

表23所述 ¹H-NMR谱(NMR(1))如下所述:

NMR (1) (CDCl₃) δppm: 4.81 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=3.5Hz), 7.25-7.35 (2H, m), 7.45-7.65 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=3.5Hz), 10.00 (1H, s), 10.06 (1H, brs)

表 24



参考实施例 106

R^1 : H

R^2 : H

R^4 : H

R^5 : H

m: 1

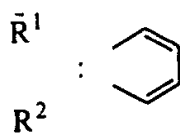
A: $-(CH_2)_3-$

晶形: 浅黄色颗粒

状态: 游离

NMR (1)

参考实施例 107



R^5 : H

R^4 : H

m: 1

A: $-CH_2-$

晶形: 浅黄色颗粒

状态: 游离

NMR (2)

参考实施例 108

R^1 : H

R^2 : H

R^4 : H

R^5 : CH_3 (2- 和 6- 位)

m: 2

A: $-CH_2-$

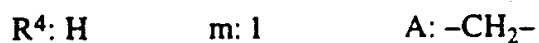
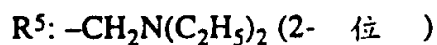
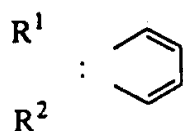
晶形: 黄色粉末

状态: 游离

NMR (3)

表 25

参考实施例 109

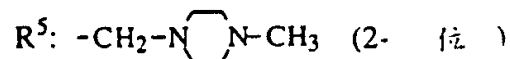
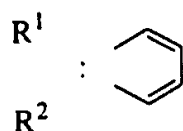


晶形: 白色粉末

状态: 游离

NMR (4)

参考实施例 110

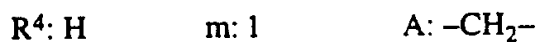
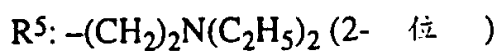
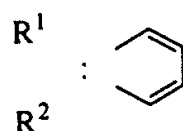


晶形: 黄色粉末

状态: 游离

NMR (5)

参考实施例 111

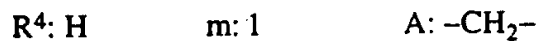
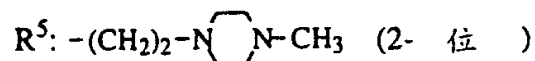
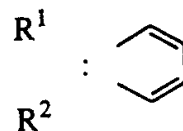


晶形: 褐色粉末

状态: HCl

NMR (6)

参考实施例 112



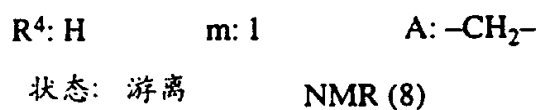
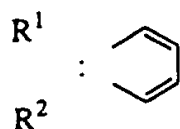
晶形: 白色粉末

状态: 2HCl

NMR (7)

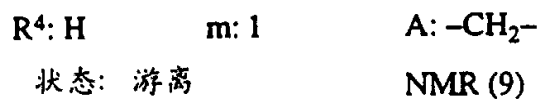
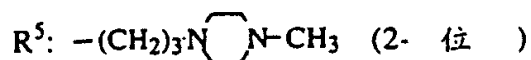
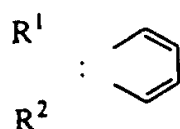
表26

参考实施例 113



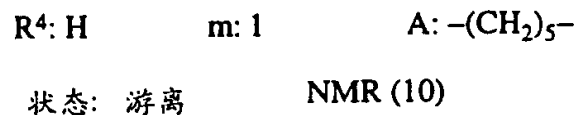
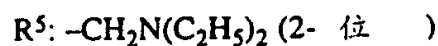
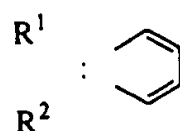
晶形: 白色粉末

参考实施例 114



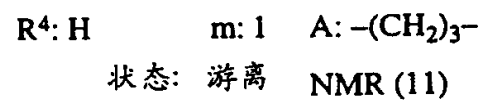
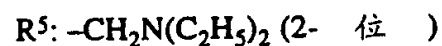
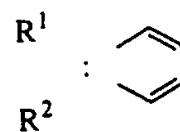
晶形: 浅黄色粉末

参考实施例 115



晶形: 黄色油状物

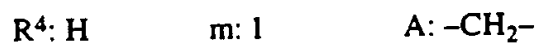
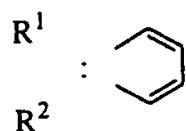
参考实施例 116



晶形: 黄色无定形

表 27

参考实施例 117

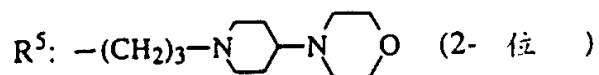
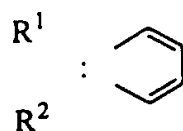


晶形: 浅黄色粉末

状态: 游离

NMR (12)

参考实施例 118

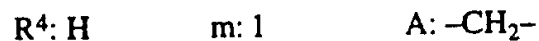
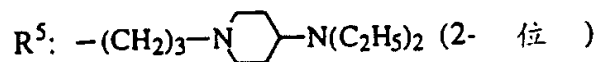
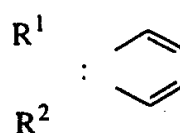


晶形: 黄色粉末

状态: 2HCl

NMR (13)

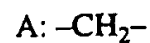
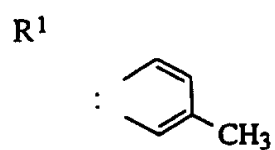
参考实施例 119



晶形: 浅黄色粉末

状态: 2HCl NMR (14)

参考实施例 120



晶形: 黄色粉末

状态: 游离

NMR (15)

表 28

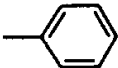
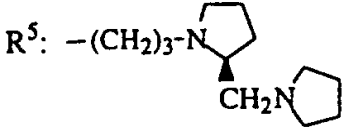
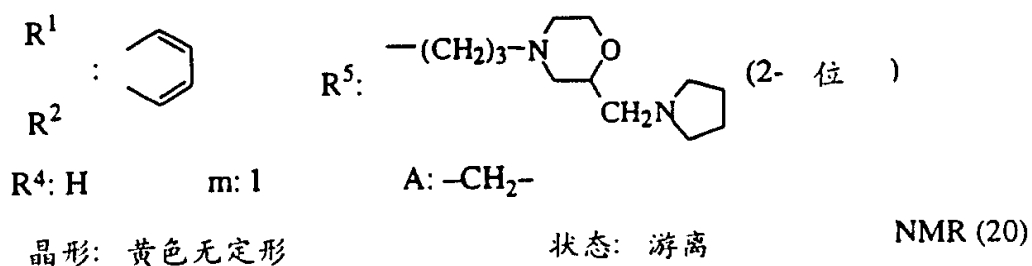
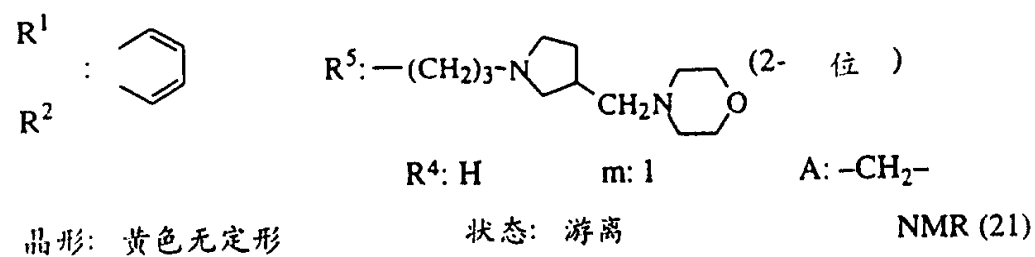
参考实施例 121		
R^1 : CH_3	R^2 : H	R^4 : H
R^5 : H	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$
晶形: 浅褐色粉末	状态: 游离	NMR (16)
参考实施例 122		
R^1 : $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	R^2 : H	R^4 : H
R^5 : H	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$
晶形: 白色粉末	状态: 游离	NMR (17)
参考实施例 123		
R^1 : 	R^2 : H	R^4 : H
R^5 : H	m: 1	A: $-\text{CH}_2-$
晶形: 浅黄色粉末	状态: 游离	NMR (18)
参考实施例 124		
R^1 : 	R^5 :  (2- 位)	
R^2 :	R^4 : H	m: 1
晶形: 浅黄色油状物	状态: 游离	A: $-\text{CH}_2-$
		NMR (19)

表 29

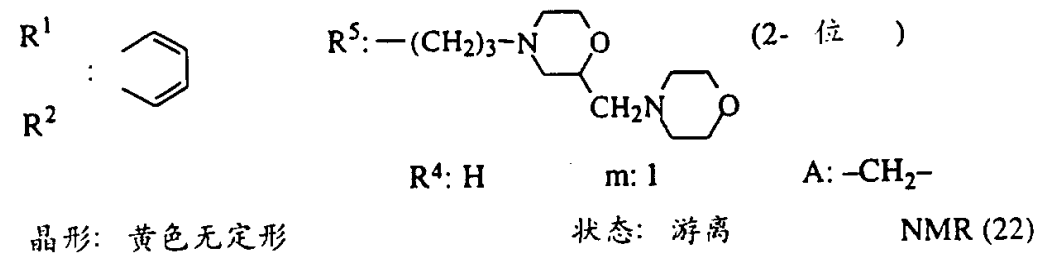
参考实施例 125



参考实施例 126



参考实施例 127



参考实施例 128

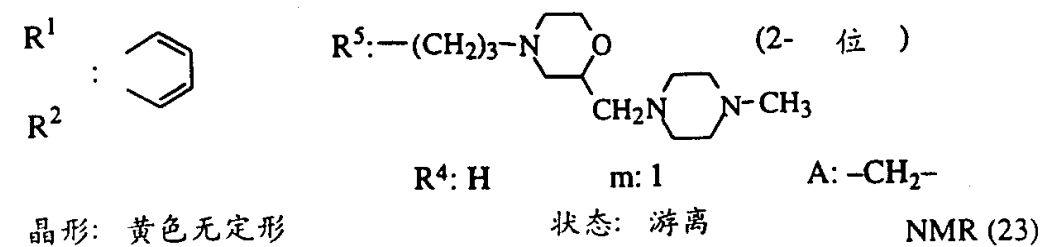
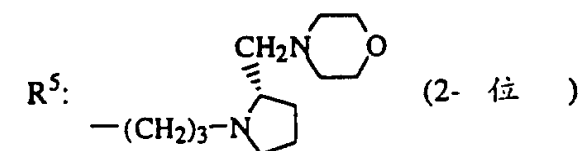
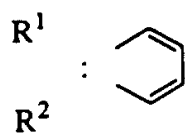


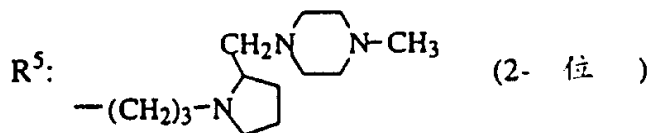
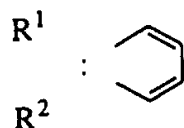
表 30

参考实施例 129



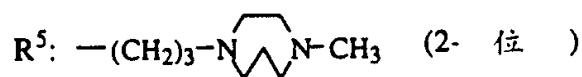
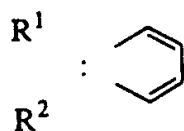
R^4 : H m: 1 A: $-\text{CH}_2-$
 晶形: 浅黄色无定形 状态: 游离 NMR (24)

参考实施例 130



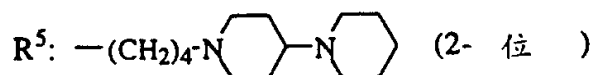
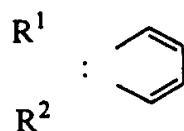
R^4 : H m: 1 A: $-\text{CH}_2-$
 晶形: 浅黄色无定形 状态: 游离 NMR (25)

参考实施例 131



R^4 : H m: 1 A: $-\text{CH}_2-$
 晶形: 浅黄色无定义 状态: 游离 NMR (26)

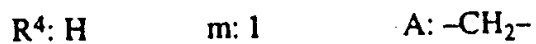
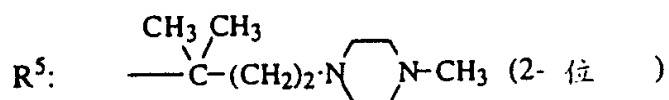
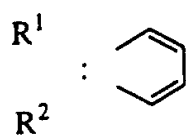
参考实施例 132



R^4 : H m: 1 A: $-\text{CH}_2-$
 晶形: 黄色无定形 状态: 3HCl NMR (27)

表31

参考实施例 133

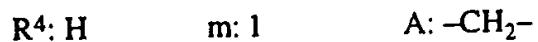
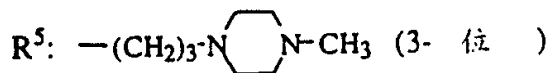
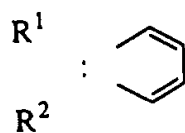


晶形: 黄色无定形

状态: 游离

NMR (28)

参考实施例 134

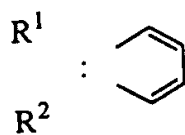


晶形: 无色无定形

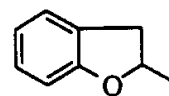
状态: 游离

NMR (29)

参考实施例 135



R^5 和A一起形成



晶形: 白色油状物

状态: 游离

NMR (30)

表24-31所述 ^1H -NMR谱(NMR(1)至NMR(30))如下所述:

NMR (1) (DMSO-d_6) δppm : 2.08 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 2.62 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.13 (2H, t, $J=4.1\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.86 (1H, s), 12.13 (1H, s)

NMR (2) (DMSO-d_6) δppm : 5.07 (2H, s), 7.19 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.27-7.40 (1H, m), 7.40-7.56 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 9.89 (1H, s), 12.1-13.0 (1H, br)

NMR (3) (CDCl_3) δppm : 2.38 (6H, s), 4.57 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.61 (2H, s), 9.92 (1H, s), 10.10 (1H, brs)

NMR (4) (CDCl_3) δppm : 1.13 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.93 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.79 (2H, s), 5.01 (2H, s), 7.08 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.23-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.74-7.87 (4H, m), 9.92 (1H, s), 10.71 (1H, s)

NMR (5) (CDCl_3) δppm : 2.33 (3H, s), 2.42-2.88 (8H, m), 3.71 (2H, s), 4.92 (2H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.27-7.40 (1H, m), 7.40-7.59 (1H, m), 7.67-7.93 (1H, m), 9.93 (1H, s)

NMR (6) (CDCl_3) δppm : 1.29 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.98-3.48 (8H, m), 5.20 (2H, s), 7.22 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.85 -7.98 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 9.91 (1H, s), 10.36 (1H, br), 12.84 (1H, br)

NMR (7) (CDCl_3) δppm : 2.86 (3H, s), 3.14-4.00 (12H, m), 5.21 (2H, s), 7.22 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.35 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.49 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.78-7.87 (3H, m), 8.01 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.90 (1H, s), 11.60 (2H, br), 12.75 (1H, br)

NMR (8) (CDCl₃) δppm: 1.83-2.11 (2H, m), 3.06 (2H, t, J=7.3Hz), 3.85 (2H, t, J=5.2Hz), 4.22 (1H, br), 4.85 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=8.2Hz), 7.28-7.41 (1H, m), 7.41-7.49 (1H, m), 7.74-7.86 (4H, m), 9.92 (1H, s), 11.84 (1H, br)

NMR (9) (CDCl₃) δppm: 1.83-2.06 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.32-2.76 (10H, m), 2.88 (2H, t, J=7.7Hz), 4.87 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=8.3Hz), 7.30-7.42 (1H, m), 7.42-7.51 (1H, m), 7.72-7.87 (4H, m), 9.94 (1H, s)

NMR (10) (CDCl₃) δppm: 0.99 (6H, t, J=7.1Hz), 1.40-1.61 (2H, m), 1.70-1.92 (4H, m), 2.43-2.63 (6H, m), 3.56 (2H, s), 3.95 (2H, t, J=6.3Hz), 6.86 (1H, d, J=8.5Hz), 7.28-7.40 (1H, m), 7.40-7.51 (1H, m), 7.70-7.91 (3H, m), 7.95 (1H, d, J=2.1Hz), 9.89 (1H, s), 10.39-13.00 (1H, brs)

NMR (11) (CDCl₃) δppm: 0.97 (6H, t, J=7.1Hz), 2.10-2.40 (2H, m), 2.40-2.68 (6H, m), 3.54 (2H, s), 3.95-4.23 (2H, m), 6.84 (1H, t, J=8.5Hz), 7.20-7.40 (2H, m), 7.58-7.88 (3H, m), 7.90 (1H, d, J=2.1Hz), 9.87 (1H, s)

NMR (12) (CDCl₃) δppm: 1.38-1.76 (2H, m), 1.76-2.13 (6H, m), 2.13-2.70 (14H, m), 2.88 (2H, t, J=7.6Hz), 2.95-3.18 (2H, m), 4.86 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=8.2Hz), 7.31-7.42 (1H, m), 7.42-7.57 (1H, m), 7.73-7.87 (4H, m), 9.91 (1H, s)

NMR (13) (DMSO-d₆) δppm: 1.92-2.45 (6H, m), 2.60-3.21 (9H, m), 3.21-3.76 (4H, m), 3.76-4.16 (4H, m), 5.17 (2H, s), 7.15 (1H, d, J=8.8Hz), 7.31 (1H, t, J=6.9Hz), 7.45 (1H, t, J=6.9Hz), 7.68-7.92 (3H, m), 7.99 (1H, d, J=7.0Hz), 9.87 (1H, s), 10.73 (1H, br), 11.78 (1H, br), 12.80 (1H, s)

NMR (14) (DMSO-d₆) δppm: 1.28 (6H, t, J=7.1Hz), 2.00-2.38 (6H, m), 2.68-2.90 (2H, m), 2.90-3.25 (8H, m), 3.47-3.83 (3H, m), 5.18 (2H, s), 7.18 (1H, d, J=8.7Hz), 7.34 (1H, t, J=7.7Hz), 7.45 (1H, t, J=7.7Hz), 7.78-7.86 (3H, m), 8.00 (1H, d, J=7.0Hz), 9.90 (1H, s), 10.78 (2H, br), 12.80 (1H, br)

NMR (15) (DMSO- d_6) δ ppm: 2.40 (3H, s), 5.06 (2H, s), 7.15-7.40 (3H, m), 7.65 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.89 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 9.88 (1H, s), 12.61 (1H, s)

NMR (16) (DMSO- d_6) δ ppm: 2.27 (3H, d, $J=0.9$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 7.12-7.25 (2H, m), 7.82-7.96 (2H, m), 9.88 (1H, s), 12.0-12.7 (1H, br)

NMR (17) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.26 (9H, s), 4.98 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.90 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.88 (1H, s), 12.42 (1H, s)

NMR (18) (DMSO- d_6) δ ppm: 5.05 (2H, s), 7.19 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.25-7.55 (3H, m), 7.69 (1H, s), 7.80-8.02 (4H, m), 9.89 (1H, s), 12.60 (1H, s)

NMR (19) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.57-1.84 (7H, m), 1.84-2.05 (3H, m), 2.20 (1H, q, $J=8.5$ Hz), 2.30-2.72 (8H, m), 2.74-3.12 (3H, m), 3.16-3.30 (1H, m), 4.87 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.27-7.41 (1H, m), 7.41-7.53 (1H, m), 7.70-7.93 (4H, m), 9.91 (1H, s)

NMR (20) (CDCl₃) δ ppm: 1.67-2.95 (20H, m), 3.55-3.95 (3H, m), 4.90 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.25-7.53 (2H, m), 7.55-7.95 (4H, m), 9.90 (1H, s)

NMR (21) (CDCl₃) δ ppm: 1.55-3.80 (23H, m), 4.91 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.25-7.52 (2H, m), 7.65-7.78 (4H, m), 9.88 (1H, s)

NMR (22) (CDCl₃) δ ppm: 1.75-2.95 (16H, m), 3.55-3.95 (7H, m), 4.88 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.28-7.55 (2H, m), 7.65-7.95 (4H, m), 9.90 (1H, s)

NMR (23) (CDCl₃) δ ppm: 1.75-3.00 (20H, m), 2.27 (3H, s), 3.58-3.98 (3H, m), 4.88 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.30-7.52 (2H, m), 7.65-7.90 (4H, m), 9.89 (1H, s)

NMR (24) (CDCl₃) δ ppm: 1.5-3.4 (15H, m), 2.40 (4H, t, $J=4.5$ Hz), 3.61

(4H, t, J=4.5Hz), 4.88 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8.5Hz), 7.3-7.55 (2H, m), 7.7-7.9 (4H, m), 9.92 (1H, s)

NMR (25) (CDCl₃) δ ppm: 1.5-3.1 (23H, m), 2.24 (3H, s), 4.91 (2H, s), 7.00 (1H, d, J=8Hz), 7.3-7.5 (2H, m), 7.7-7.9 (4H, m), 9.91 (1H, s)

NMR (26) (CDCl₃) δ ppm: 1.7-2.0 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.5-3.0 (12H, m), 4.87 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=8Hz), 7.3-7.9 (6H, m), 9.91 (1H, s)

NMR (27) (DMSO-d₆) δ ppm: 1.30-3.51 (25H, m), 3.51-3.75 (2H, m), 5.16 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=8.9Hz), 7.27-7.39 (1H, m), 7.39-7.52 (1H, m), 7.70-7.84 (3H, m), 7.98-8.09 (1H, m), 9.86 (1H, s), 10.58-11.17 (3H, m)

NMR (28) (DMSO-d₆) δ ppm: 1.45 (6H, s), 2.68-3.01 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.21-3.85 (10H, m), 5.24 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=8.3Hz), 7.29-7.40 (1H, m), 7.40-7.52 (1H, m), 7.74-7.89 (3H, m), 7.93-8.05 (1H, m), 9.89 (1H, s), 11.10-13.00 (3H, m)

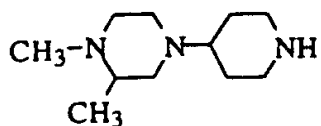
NMR (29) (CDCl₃) δ ppm: 1.86 (2H, quint, J=7.5Hz), 2.18-2.63 (10H, m), 2.30 (3H, s), 3.05 (2H, t, J=7.5Hz), 4.82 (2H, s), 6.24-7.01 (2H, m), 7.10-7.59 (3H, m), 7.73-7.93 (3H, m), 10.17 (1H, s)

NMR (30) (CDCl₃) δ ppm: 3.46 (1H, dd, J=6.5Hz, J=16.5Hz), 3.68 (1H, dd, J=10.5Hz, J=16.5Hz), 5.67 (1H, dd, J=6.5Hz, J=10.5Hz), 7.08 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.55 (2H, m), 7.75-7.85 (3H, m), 7.99 (2H, d, J=8.5Hz), 9.84 (1H, s)

用适宜的起始化合物, 按照参考实施例7、8或9所述相同方法可制得下列表32-37中所列化合物。

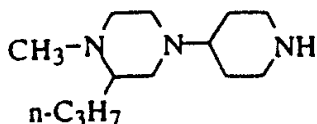
表32

参考实施例 136



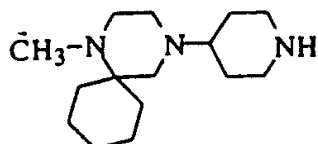
B.p.: 145°C (0.3 mmHg)
晶形: 无色油状物
状态: 游离
NMR (1)

参考实施例 138



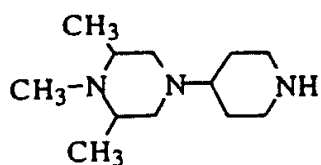
晶形: 无色油状物
状态: 游离
NMR (3)

参考实施例 140



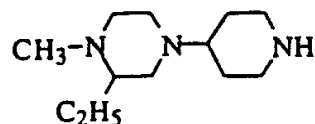
晶形: 褐色油状物
状态: 游离
NMR (5)

参考实施例 142



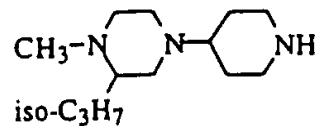
(cis-form)
B.p.: 90-95°C (0.2 mmHg)
晶形: 无色油状物
状态: 游离

参考实施例 137



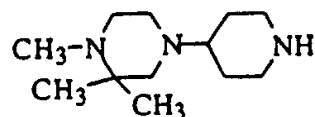
晶形: 浅黄色油状物
状态: 游离
NMR (2)

参考实施例 139



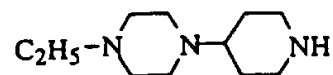
晶形: 褐色油状物
状态: 游离
NMR (4)

参考实施例 141



B.p.: 90-95°C (0.15 mmHg)
晶形: 无色油状物
状态: 游离

参考实施例 143



B.p.: 107°C (0.35 mmHg)
晶形: 无色油状物
状态: 游离

表 33

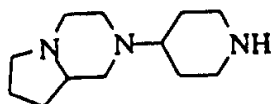
参考实施例 144



晶形: 白色固体
状态: 游离

NMR (6)

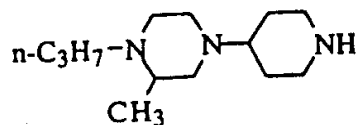
参考实施例 146



B.p.: 135-140°C (0.25-0.3 mmHg)
晶形: 无色油状物
状态: 游离

NMR (7)

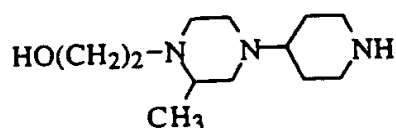
参考实施例 148



晶形: 无色油状物
状态: 游离

NMR (9)

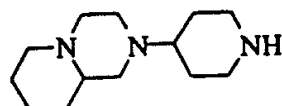
参考实施例 150



晶形: 无色油状物
状态: 游离

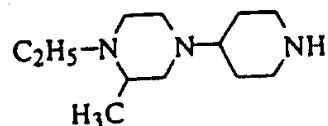
NMR (11)

参考实施例 145



B.p.: 160-165°C (0.25-0.3 mmHg)
晶形: 无色油状物
状态: 游离

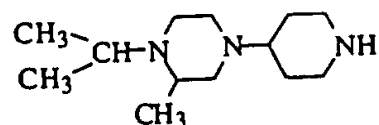
参考实施例 147



晶形: 无色油状物
状态: 游离

NMR (8)

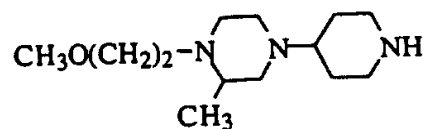
参考实施例 149



晶形: 无色油状物
状态: 游离

NMR (10)

参考实施例 151

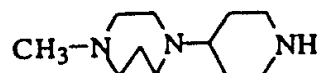


晶形: 褐色油状物
状态: 游离

NMR (12)

表 34

参考实施例 152



B.p.: 110-115°C (0.22 mmHg)

晶形: 无色油状物

状态: 游离

参考实施例 154

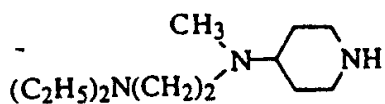


晶形: 黄色粉末

状态: 游离

NMR (14)

参考实施例 156

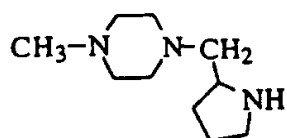


B.p.: 110-115°C (0.28 mmHg)

晶形: 无色油状物

状态: 游离

参考实施例 158

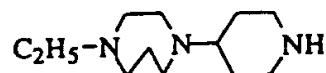


B.p.: 113-130°C (18 mmHg)

晶形: 无色油状物

状态: 游离

参考实施例 153

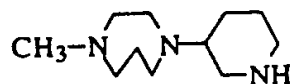


晶形: 浅黄色油状物

状态: 游离

NMR (13)

参考实施例 155

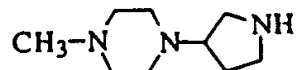


B.p.: 110°C (0.35 mmHg)

晶形: 无色油状物

状态: 游离

参考实施例 157

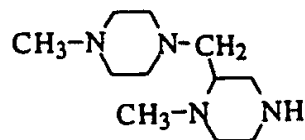


B.p.: 120-127°C (12 mmHg)

晶形: 无色油状物

状态: 游离

参考实施例 159



B.p.: 165-170°C (15 mmHg)

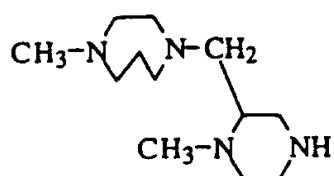
晶形: 无色油状物

状态: 游离

NMR (15)

表 35

参考实施例 160



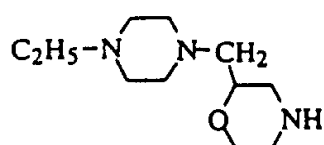
B.p.: 180-185°C (15 mmHg)

晶形: 无色油状物

状态: 游离

NMR (16)

参考实施例 162



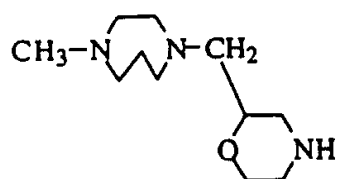
B.p.: 112-116°C (0.23 mmHg)

M.p. 39-41°C

晶形: 无色油状物

状态: 游离

参考实施例 164

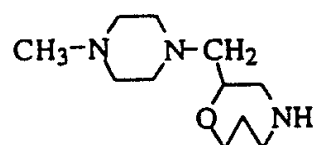


B.p.: 108°C (0.3 mmHg)

晶形: 无色油状物

状态: 游离

参考实施例 166

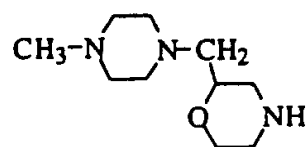


B.p.: 134-137°C (2.5 mmHg)

晶形: 无色油状物

状态: 游离

参考实施例 161

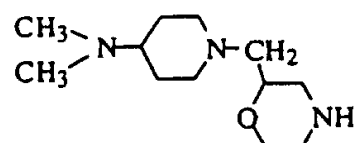


B.p.: 138-143°C (12 mmHg)

晶形: 无色油状物

状态: 游离

参考实施例 163

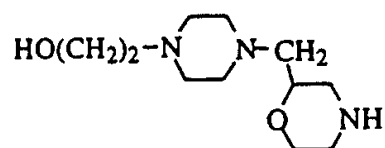


B.p.: 116°C (0.23 mmHg)

晶形: 无色油状物

状态: 游离

参考实施例 165

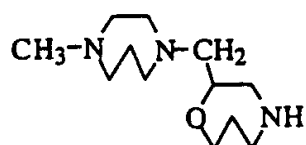


M.p. 73-75.5°C

晶形: 白色粉末

状态: 游离

参考实施例 167



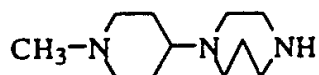
B.p.: 124-130°C (0.7 mmHg)

晶形: 无色油状物

状态: 游离

表 36

参考实施例 168

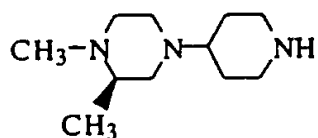


晶形: 白色粉末

状态: 3HCl

NMR (17)

参考实施例 170

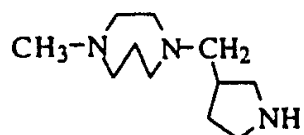


晶形: 无色油状物

状态: 游离

NMR (19)

参考实施例 172

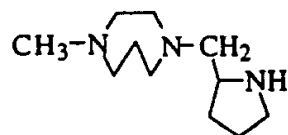


B.p.: 110-128°C (20 mmHg)

晶形: 无色油状物

状态: 游离

参考实施例 174

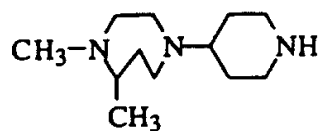


B.p.: 115-133°C (20 mmHg)

晶形: 无色油状物

状态: 游离

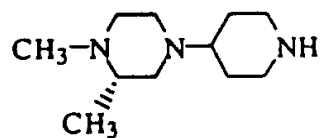
参考实施例 169



状态: 游离状

NMR (18)

参考实施例 171



晶形: 无色油状物

状态: 游离

NMR (20)

参考实施例 173

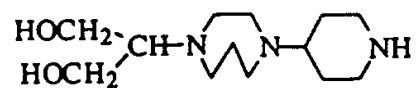


B.p.: 115-136°C (20 mmHg)

晶形: 无色油状物

状态: 游离

参考实施例 175



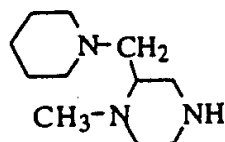
晶形: 白色粉末

状态: 3HCl

NMR (21)

表 37

参考实施例 176



B.p.: 165-170°C (18 mmHg)

晶形: 黄色油状物

状态: 游离

NMR (22)

表32-37所述 H-NMR谱(NMR(1)至NMR(22))如下所述:

NMR (1) (CDCl₃) δppm: 1.05 (3H, d, J=6Hz), 1.25-1.55 (2H, m), 1.75-3.3 (14H, m), 2.31 (3H, s)

NMR (2) (CDCl₃) δppm: 0.89 (3H, t, J=7.5Hz), 1.17-1.54 (3H, m), 1.54-1.78 (1H, m), 1.78-1.94 (2H, m), 1.94-2.18 (3H, m), 2.18-2.49 (6H, m), 2.49-2.72 (2H, m), 2.72-2.95 (3H, m), 3.03-3.27 (2H, m)

NMR (3) (CDCl₃) δppm: 0.91 (3H, t, J=7Hz), 1.15-1.7 (5H, m), 1.75-2.15 (6H, m), 2.28 (3H, s), 2.15-2.45 (3H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 2.7-2.95 (3H, m), 3.05-3.25 (2H, m)

NMR (4) (CDCl₃) δppm: 0.85-0.94 (6H, m), 1.23-1.54 (2H, m), 1.62 (1H, br), 1.80-1.96 (3H, m), 1.96-2.18 (2H, m), 2.18-2.45 (6H, m), 2.45-2.68 (2H, m), 2.68-2.92 (3H, m), 3.00-3.24 (2H, m)

NMR (5) (CDCl₃) δppm: 1.06-1.98 (15H, m), 2.20-2.47 (5H, m), 2.47-2.61 (1H, m), 2.61-2.90 (6H, m), 3.09-3.33 (2H, m)

NMR (6) (CDCl₃) δppm: 1.06 (6H, d, J=6.5Hz), 1.25-1.55 (2H, m), 1.75-1.95 (2H, m), 2.2-2.4 (1H, m), 2.45-2.75 (11H, m), 3.05-3.2 (2H, m)

NMR (7) (CDCl₃) δppm: 1.25-1.6 (3H, m), 1.6-2.75 (14H, m), 2.85 (1H, dd,

J=2Hz, J=11.5Hz), 2.9-3.3 (5H, m)

NMR (8) (CDCl₃) δppm: 1.00 (3H, t, J=7.3Hz), 1.04 (3H, d, J=6.3Hz), 1.24-1.51 (2H, m), 1.70-1.92 (3H, m), 2.03 (1H, t, J=10.7Hz), 2.20-2.50 (5H, m), 2.50-2.69 (2H, m), 2.69-3.00 (4H, m), 3.07-3.22 (2H, m)

NMR (9) (CDCl₃) δppm: 0.84 (3H, t, J=7.3Hz), 1.03 (3H, d, J=6.2Hz), 1.25-1.65 (4H, m), 1.65-1.93 (3H, m), 2.02 (1H, q, J=10.7Hz), 2.19-2.48 (5H, m), 2.48-2.95 (6H, m), 3.05-3.21 (2H, m)

NMR (10) (CDCl₃) δppm: 0.89 (3H, d, J=6.5Hz), 1.03 (6H, dd, J=6.5Hz, J=15.1Hz), 1.44-1.69 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.05-2.24 (2H, m), 2.24-2.50 (2H, m), 2.50-2.95 (6H, m), 3.13-3.40 (3H, m), 4.85 (1H, br)

NMR (11) (CDCl₃) δppm: 1.03 (3H, d, J=6.2Hz), 1.33-1.52 (2H, m), 1.72-3.08 (16H, m), 3.08-3.23 (2H, m), 3.45-3.80 (2H, m)

NMR (12) (CDCl₃) δppm: 1.04 (3H, d, J=6.2Hz), 1.49-1.68 (2H, m), 1.80-1.99 (2H, m), 2.06 (1H, t, J=10.1Hz), 2.24-2.55 (5H, m), 2.57-2.88 (4H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.15-3.31 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.44-3.62 (2H, m)

NMR (13) (CDCl₃) δppm: 1.07 (3H, t, J=7.1Hz), 1.40 (2H, dq, J=3.8Hz, J=12.0Hz), 1.65-1.98 (5H, m), 2.39-2.72 (9H, m), 2.72-2.84 (4H, m), 3.05-3.22 (2H, m)

NMR (14) (CDCl₃) δppm: 0.91 (3H, t, J=7.1Hz), 1.14-1.58 (5H, m), 1.58-2.13 (5H, m), 2.22-2.87 (13H, m), 3.01-3.24 (2H, m)

NMR (15) (CDCl₃) δppm: 2.0-3.2 (17H, m), 2.26 (3H, s), 2.32 (3H, s)

NMR (16) (CDCl₃) δppm: 1.8-1.9 (2H, m), 2.0-3.2 (17H, m), 2.33 (3H, s), 2.34 (3H, s)

NMR (17) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.94-2.46 (6H, m), 2.69 (3H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 2.84-3.16 (2H, m), 3.16-4.30 (11H, m), 9.56 (1H, br), 9.99 (1H, br), 11.04 (1H, br), 12.06 (1H, br)

NMR (18) (CDCl_3) δ ppm: 1.08 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.28-1.55 (2H, m), 1.55-1.95 (5H, m), 2.38 (3H, s), 2.40-2.99 (10H, m), 3.02-3.22 (2H, m)

NMR (19) (CDCl_3) δ ppm: 1.05 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.25-1.55 (2H, m), 1.75-3.3 (14H, m), 2.31 (3H, s)

NMR (20) (CDCl_3) δ ppm: 1.05 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.25-1.55 (2H, m), 1.75-3.3 (14H, m), 2.31 (3H, s)

NMR (21) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.78-2.47 (6H, m), 2.68-3.06 (2H, m), 3.14-4.32 (16H, m), 5.20-5.78 (2H, m), 9.1-9.82 (2H, m), 10.54-11.36 (1H, m), 11.82-12.38 (1H, m)

NMR (22) (CDCl_3) δ ppm: 1.3-1.7 (6H, m), 2.0-3.2 (13H, m), 2.32 (3H, s)

参考实施例182

于 -70°C 下向丙炔酸叔丁基酯(9.7g)的四氢呋喃(300ml)溶液中滴加1.6M正丁基锂的正己烷(48ml)溶液并令混合物反应10分钟。于相同温度下20分钟内向所述混合物中滴加2-[(2-甲氧基-4-甲酰基苯氧基)甲基羰基氨基]苯并噻唑(10g)的四氢呋喃(200ml)和N,N-二甲基丙烯脒(20ml)溶液,令反应混合物进一步反应20分钟,然后将反应器由冰浴中取出,并

将混合物进一步搅拌20分钟。向所述混合物中加入乙酸(5ml)，混合物用乙酸乙酯稀释。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，硫酸钠干燥，浓缩，并将所得残余物于乙酸乙酯-正己烷中重结晶。过滤收集结晶，得到2-[2-甲氧基-4-(3-叔丁氧羰基-1-羟基炔丙基)苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑(13g)，白色粉末。

参考实施例183

将氢氧化钠(4.92g)水(5ml)溶液用乙醇(80ml)稀释，将混合物进行脱气，然后置于氮气氛下。向混合物中加入3-甲氧基-4-二甲氨基羰基硫基苯甲醛(20g)并将混合物回流14小时。冷却后，向混合物中滴加溴代乙酸乙酯(9.74ml)并将混合物于室温下搅拌3小时。向混合物中加入乙醇、1.5N盐酸和水，混合物用氯仿萃取。萃取液用硫酸钠干燥并浓缩，残余物经硅胶柱色谱法(溶剂：正己烷:乙酸乙酯=9:1→5.6:1→4:1)纯化，得到3-甲氧基-4-乙氧羰基甲硫基苯甲醛(11.8g)，白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.74 (2H, s), 3.99 (3H, s), 4.14 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.32-7.48 (3H, m), 9.92 (1H, s)

参考实施例184

用适宜的起始化合物，按照参考实施例1所述相同方法可制得下列化合物。

α -(2-甲氧基-4-甲酰基苯氧甲基)乙酸：
黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 3.84 (3H, s), 4.82 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$), 9.83 (1H, s), 13.14 (1H, br)

参考实施例185

用适宜的起始化合物，按照参考实施例2所述相同方法可制得下列化合物。

2-(2-甲氧基-4-甲酰基苯氧甲基羰基氨基)苯并咪唑：
黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 4.06 (3H, s), 4.86 (2H, s), 7.09 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.3-7.55 (4H, m), 7.8-7.9 (2H, m), 9.91 (1H, s), 10.25 (1H, br)

2-(2-乙氧基-4-甲酰基苯氧甲基羰基氨基)苯并咪唑:
白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.60 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.87 (2H, s), 7.11 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.30-7.49 (4H, m), 7.79-7.88 (2H, m), 9.90 (1H, s), 10.34 (1H, br)

2-[2-(二乙氨基羰基甲氧基)-4-甲酰基苯氧甲基羰基氨基]苯并咪唑:
白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.16 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.35 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.49 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.92 (2H, s), 5.00 (2H, s), 7.09 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25-7.55 (4H, m), 7.7-7.85 (2H, m), 9.86 (1H, s)

参考实施例186

用适宜的起始化合物，按照参考实施例5所述相同方法可制得下列化合物。

[3-(2-氯乙基)-4-(2-苯并噻唑基氨基羰基甲氧基)苯甲酰基]甲基三苯基溴化磷:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 3.16 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.92 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 5.18 (2H, s), 6.12 (2H, d, $J=13.1\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 7.44 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 7.60-8.12 (19H, m), 12.70 (1H, br)

[3-(2,3-二乙酰氧基丙基)-4-(2-苯并噻唑基氨基羰基甲氧基)苯甲酰基]甲基三苯基氯化磷:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 2.00 (3H, s), 2.05 (3H, s), 3.0-3.15 (2H, m), 4.0-4.35 (2H, m), 4.93, 5.05 (2H, AB-q, $J=16\text{Hz}$), 5.40 (1H, m), 6.1-6.6 (2H, br), 6.98 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.2-8.5 (21H, m)

参考实施例187

向2,4-二羟基苯甲酸甲酯(25.1g)的丙酮(250ml)溶液中加入溴代乙酸甲酯(14.9ml)和碳酸钾(21.7g)并将混合物回流3小时。将混合物过滤，将滤液浓缩，残余物经硅胶柱色谱法(溶剂：正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化，得到2-(3-羟基-4-甲氧羰基苯氧基)乙酸乙酯(31.5g)。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.81 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.65 (2H, s), 6.39 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.45 (1H, dd, $J=2.6\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.97 (1H, s)

参考实施例188

向乙醇(50ml)中加入2-(2-邻苯二甲酰亚胺)甲基苯并噻唑(3.37g)和一水合肼(3ml)并将混合物回流30分钟。当证实起始化合物已被消耗掉以后，过滤除去沉淀出的固体，将滤液浓缩。向残余物中加入碳酸钾水溶液，混合物用二氯甲烷萃取。将萃取液用硫酸镁干燥并减压浓缩除去溶剂，得到2-氨基甲基苯并噻唑(1.42g)。

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.83 (2H, br), 4.30 (2H, s), 7.33-7.51 (2H, m), 7.85-7.99 (2H, m)

参考实施例189

向二氯甲烷(50ml)中加入2-羟甲基苯并噻唑(2g)和三乙胺(2.5ml)，并于冰冷却下向其中进一步加入甲磺酰氯(1.03ml)，将混合物于相同温度下搅拌1小时。反应完成后，混合物用盐酸洗涤，硫酸镁干燥，并减压浓缩除去溶剂。将所得粗产物溶于二甲基甲酰胺(50ml)并向其中加入邻苯二甲酰亚胺钾(5.6g)。将混合物于70℃搅拌下加热1小时。反应完成后，将反应混合物倾入水中，过滤收集沉淀出的结晶。另外，滤液用乙酸乙酯萃取，将萃取液减压浓缩。将残余物与以前得到的结晶合并，并用正己烷-乙醚洗涤，得到2-(邻苯二甲酰亚胺)甲基苯并噻唑(3.37g)。

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 5.30 (2H, s), 7.35-7.47 (2H, m), 7.74-8.02 (6H, m)

参考实施例190

将对-甲酰基苯甲酸甲酯(12.33g)、丙二酸(16g)和哌啶(1ml)的吡啶(100ml)溶液回流2小时。将反应混合物倾入冰水中并过滤收集沉淀出的白色粉末，用水洗涤并干燥，得到4-甲氧羰基肉桂酸(14.7g)。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 3.85 (3H, s), 6.65 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 12.57 (1H, br)

参考实施例191

向4-甲氧羰基肉桂酸(4.64g)的乙酸(300ml)溶液中加入10%钯-碳(0.5g)并于70℃常压下将混合物进行氢化2小时。滤除催化剂，将滤液减压浓缩。向残余物中加入水，过滤收集沉淀出的白色粉末，得到3-(4-甲氧羰基苯基)丙酸(3.87g)。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.71 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 7.29 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.97 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

参考实施例192

向2-羧基苯并噻唑(6.5g)的无水二氯甲烷(100ml)悬浮液中加入草酰氯(3.2ml)和一滴二甲基甲酰胺并将混合物于室温下搅拌3小时。将混合物蒸发除去二氯甲烷，将残余物溶于丙酮(100ml)并于冰冷却下滴加到叠氮化钠(5g)的水(20ml)溶液中。将混合物于相同温度下搅拌3小时并向其中加入水。过滤收集沉淀出的结晶，溶于二氯甲烷(50ml)，干燥并减压浓缩除去溶剂。向残余物中加入苯(50ml)并将混合物回流4小时。向混合物中加入4-哌啶羧酸乙酯(5.7g)，将混合物回流6小时。向反应溶液中加入水，混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤，干燥并减压浓缩除去溶剂。残余物经硅胶柱色谱法(溶剂:二氯甲烷:甲醇=200:1→100:1)纯化，得到2-(4-乙氧羰基-1-哌啶基)羰基氨基苯并噻唑(4.0g)。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.65-2.05 (4H, m), 2.4-2.6 (1H, m), 2.95-3.2 (2H, m), 4.0-4.2 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.15-7.45 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.11 (1H, br)

参考实施例193

于氩气氛下，向2-甲氧基-4-三氟甲磺酰氧基苯甲酸甲酯(26.8g)、丙烯酸叔丁基酯(62.5ml)、三乙胺(25ml)的无水二氯甲烷(100ml)溶液中加入乙酸钨(0.4g)和1,3-二(二苯膦基)丙烷(0.74g)并将混合物于75℃下加热16小时。将反应溶液减压浓缩除去溶剂，向其中加入水。混合物用乙酸乙酯萃取，萃取液用水洗涤，干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法(溶剂：乙酸乙酯:正己烷=1:5)纯化，得到3-甲氧基-4-甲氧羰基肉桂酸叔丁基酯(23.5g)。

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.54 (9H, s), 3.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.42 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=1.5, 8\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

参考实施例194

冰冷却下，向3-甲氧基-4-甲氧羰基肉桂酸叔丁基酯(23.5g)的无水二氯甲烷(100ml)溶液中加入三氟乙酸(50ml)并将混合物于室温下搅拌过夜。将反应溶液减压浓缩除去溶剂，残余物于乙醇中析晶，得到3-甲氧基-4-甲氧羰基肉桂酸(8.35g)。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.88 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.13 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

参考实施例195

向3-甲氧基-4-甲氧羰基肉桂酸(8.35g)的乙酸(200ml)悬浮液中加入10%钨-碳(1.0g)并将混合物于室温下进行氢化。滤出催化剂，将滤液减

压浓缩。残余物于乙醚-正己烷中析晶，得到3-(3-甲氧基-4-甲氧羰基苯基)丙酸(7.5g)。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.70 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.98 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.71 (1H, br), 6.75-6.9 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

参考实施例196

于 -50°C 至 -60°C 下，向甲基膦酸二甲酯(7.7ml)的无水四氢呋喃(100ml)溶液中滴加1.66M正丁基锂的正己烷(43ml)溶液。随后，向所述反应溶液中滴加2-[2-(3-甲氧基-4-甲氧羰基苯基)乙基]羰基氨基苯并噻唑(8.72g)的无水四氢呋喃(50ml)溶液。反应混合物中有黄色胶状产物生成，向其中进一步加入1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)嘧啶酮(10ml)并将混合物于相同温度下搅拌2小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液，混合物用稀盐酸酸化。混合物用乙酸乙酯萃取，萃取液用水洗涤，干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法(溶剂：二氯甲烷:甲醇=100:1 $\rightarrow$ 10:1)纯化，得到[{3-甲氧基-4-[2-(2-苯并噻唑基)氨基羰基)乙基]苯甲酰基}甲基]膦酸二甲酯(6.4g)，同时还回收得到起始化合物(3.1g)。

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.80 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.05 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.82 (2H, d, $J=21.5\text{Hz}$), 6.65-6.8 (2H, m), 7.25-7.45 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$, $J=7.5\text{Hz}$), 11.49 (1H, br)

参考实施例197

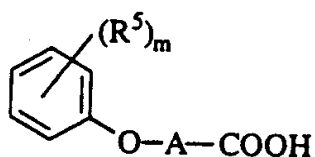
按照参考实施例196所述相同方法，处理甲基膦酸二甲酯(3.9ml)、1.65M正丁基锂(22ml)和2-(4-乙氧羰基-1-哌啶基)羰基氨基苯并噻唑(4.0g)，得到[1-(2-苯并噻唑基)氨基羰基]-4-哌啶基羰基甲基]膦酸二甲酯(2.5g)。

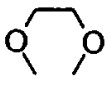
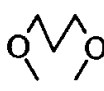
浅黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.5-2.05 (4H, m), 2.75-3.1 (3H, m), 3.16 (2H, d, $J=28\text{Hz}$), 3.76 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.1-4.35 (2H, m), 7.15-7.45 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.04 (1H, br)

用适宜的起始化合物，按照参考实施例1所述相同方法可制得下列表36-1中所列化合物。

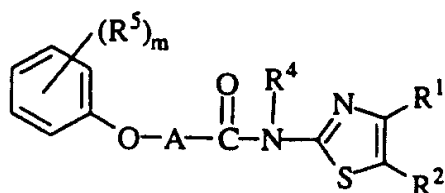
表 36-1



参考实 施例号	R ⁵ (取代位置)	m	A	M.p. (°C) 或 NMR (盐)	晶形 (重结晶溶剂)
198	-(CH ₂) ₃ CH ₃ (2) -OCH ₃ (5)	2	-CH ₂ -	NMR (11) (游离)	白色粉末
199	-CH ₂ CH ₃ (2) -OCH ₃ (5)	2	-CH ₂ -	111.8-112.5 (游离)	白色粉末 (乙酸乙酯)
200	-CH ₃ (2) -OCH ₃ (3)	2	-CH ₂ -	NMR (17) (游离)	黄色粉末
201	-(CH ₂) ₃ CH ₃ (2) -OCH ₃ (3)	2	-CH ₂ -	NMR (18) (游离)	白色粉末
202	-OCH ₃ (3)	1	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$	93-95 (游离)	白色粉末 (乙醚-正己烷)
203	 (2,3)	2	-CH ₂ -	152-154 (游离)	无色针状
204	 (2,3)	2	-CH ₂ -	122-123 (游离)	白色粉末
205	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (2) -OCH ₃ (5)	2	-CH ₂ -	95-98 (游离)	白色粉末
206	-CH(CH ₃) ₂ (2) -OCH ₃ (5)	2	-CH ₂ -	NMR (50) (游离)	白色粉末
207	-(CH ₂) ₅ CH ₃ (2) -OCH ₃ (5)	2	-CH ₂ -	NMR (51) (游离)	白色粉末
208	-CH ₃ (2) -OCH ₃ (5)	2	-CH ₂ -	NMR (55) (游离)	白色粉末
209	-OCH ₃ (2, 5)	2	-CH ₂ -	NMR (60) (游离)	白色粉末
210	-OC ₂ CH ₅ (2) -OCH ₃ (5)	2	-CH ₂ -	NMR (62) (游离)	白色粉末

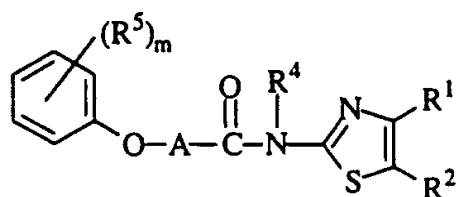
用适宜的起始化合物, 按照参考实施例2所述相同方法可制得下列表36-2至36-9中所列化合物。

表36-2



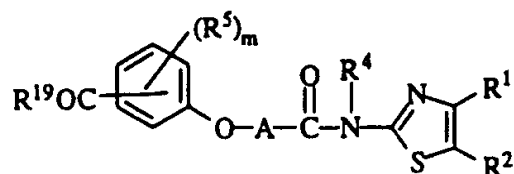
参考实施例号	R ⁵ (取代位置)	m	A	R ⁴	R ¹ 和 R ²	M.p. (°C) 或 NMR (盐)	晶形 (重结晶溶剂)
211	-(CH ₂) ₃ CH ₃ (2) -OCH ₃ (5)	2	-CH ₂ -	H		130.0-130.3 (游离)	黄色粉末 (乙酸乙酯-正己烷)
212	-CH ₂ CH ₃ (2) -OCH ₃ (5)	2	-CH ₂ -	H		193-196 (游离)	浅黄色针状 (乙酸乙酯-正己烷)
213	-(CH ₂) ₃ CH ₃ (2) -OCH ₃ (3)	2	-CH ₂ -	H		NMR (19) (游离)	黄色粉末
214	-CH ₃ (2) -OCH ₃ (3)	2	-CH ₂ -	H		NMR (39) (游离)	黄色粉末
215	-OCH ₃ (3)	1	-CH ₂ -	H		190-191 (游离)	浅黄色粉末
216	-OCH ₃ (3)	1		H		NMR (42) (游离)	橙色油状物
217	 (2,3)	2	-CH ₂ -	H		148-149 (游离)	浅黄色粉末 (乙醇-正己烷)

表 36-3



参考实 施例号	R ⁵ (取代位置)	m	A	R ⁴	R ¹ 和 R ²	M.p. (°C) 或 NMR (盐)	晶形 (重结晶溶剂)
218	 (2,3)	2	-CH ₂ -	H		126-128 (游离)	浅黄色粉末 (乙醇-正 己烷)
219	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (2) -OCH ₃ (5)	2	-CH ₂ -	H		140-142 (游离)	浅橙色粉末 (乙醇)
220	-CH ₃ (2) -OCH ₃ (5)	2	-CH ₂ -	H		NMR (52) (游离)	黄色粉末
221	-CH(CH ₃) ₂ (2) -OCH ₃ (5)	2	-CH ₂ -	H		NMR (53)	浅红色粉末
222	-(CH ₂) ₅ CH ₃ (2) -OCH ₃ (5)	2	-CH ₂ -	H		NMR (54)	白色粉末
223	-OCH ₃ (2 & 5)	2	-CH ₂ -	H		NMR (61) (游离)	浅褐色粉末

表 36-4



参考实施例 224

R^1 :  R^4 : H A: $-\text{CH}_2-$ m: 1
 R^2

R^{19} : $-\text{OCH}_3$ (4-位) R^5 : $-\text{OCH}_2-$  (3-位)

M.p. 197.0-197.5°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙酸乙酯-二甲基甲酰胺

状态: 游离

参考实施例 225

R^1 :  R^4 : H A: $-\text{CH}_2-$ m: 1
 R^2

R^{19} : $-\text{OCH}_3$ (4-位) R^5 : $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (3-位)

M.p. 130-132°C

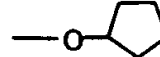
晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙酸乙酯-正己烷

状态: 游离

参考实施例 226

R^1 :  R^4 : H A: $-\text{CH}_2-$ m: 1
 R^2

R^{19} : $-\text{OCH}_3$ (4-位) R^5 : $-\text{O}-$  (3-位)

M.p. 131.5-132.5°C

晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 正己烷-乙酸乙酯-二氯甲烷

状态: 游离

参考实施例 227

R^1 :  R^4 : H A: $-\text{CH}_2-$ m: 1
 R^2

R^{19} : $-\text{OCH}_3$ (4-位) R^5 : $-\text{O}-$  (3-位)

M.p. 169.9-170.3°C

晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙酸乙酯-正己烷

状态: 游离

表 36-5

参考实施例 228				
R ¹	: 	R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	m: 2
R ²				
R ¹⁹ : -OCH ₃ (4- 位)				
R ⁵ : -(CH ₂) ₂ CH ₃ (2- 位) & -OCH ₃ (3- 位)				
M.p. 147.0-147.5°C 晶形: 浅黄色粉末				
重结晶溶剂: 乙酸乙酯 - 正己烷			状态: 游离	

参考实施例 229				
R ¹	: 	R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	m: 1
R ²				
R ¹⁹ : -OCH ₃ (4- 位) R ⁵ : -O-  (3- 位)				
M.p. 142.0-143.0°C 晶形: 白色粉末				
重结晶溶剂: 乙酸乙酯 - 正己烷			状态: 游离	

参考实施例 230				
R ¹	: 	R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	m: 1
R ²				
R ¹⁹ : -OCH ₃ (4- 位) R ⁵ : -SCH ₃ (3- 位)				
NMR (22) 晶形: 浅黄色粉末				
状态: 游离				

参考实施例 231				
R ¹	: 	R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	m: 2
R ²				
R ¹⁹ : -OCH ₃ (4- 位)				
R ⁵ : -(CH ₂) ₃ CH ₃ (2- 位) & -OCH ₃ (3- 位)				
NMR (27) 晶形: 浅黄色粉末				
状态: 游离				

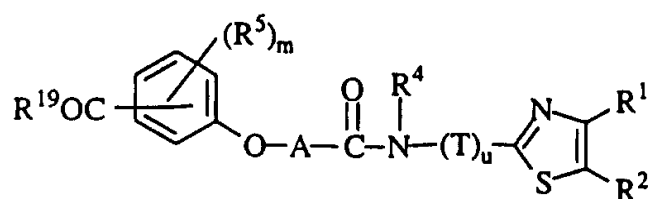
表 36-6

参考实施例 232				
R^1	: 	R^4 : H	A: $-\text{CH}_2-$	m: 2
R^2				
R^{19} : $-\text{OCH}_3$ (4- 位)				
R^5 : $-\text{CH}_3$ (2- 位) & $-\text{OCH}_3$ (3- 位)				
NMR (35) 晶形: 橙色粉末				
状态: 游离				
参考实施例 233				
R^1	: 	R^4 : H	A: $-\text{CH}_2-$	m: 2
R^2				
R^{19} : $-\text{OCH}_3$ (4- 位)				
R^5 : $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (2- 位) & $-\text{OCH}_3$ (3- 位)				
NMR (36) 晶形: 橙色粉末				
参考实施例 234				
R^1	: 	R^4 : H	A: $-(\text{CH}_2)_3-$	m: 1
R^2				
R^{19} : $-\text{OCH}_3$ (4- 位) R^5 : $-\text{OCH}_3$ (3- 位)				
M.p. 186-188°C 晶形: 橙色粉末				
状态: 游离				
参考实施例 235				
R^1	: 	R^4 : H	A: $-\text{CH}_2-$	m: 2
R^2				
R^{19} : $-\text{OCH}_3$ (4- 位)				
R^5 : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (2- 位) & $-\text{OCH}_3$ (5- 位)				
M.p. 187-189°C 晶形: 浅黄色粉末				
状态: 游离				

表 36-7

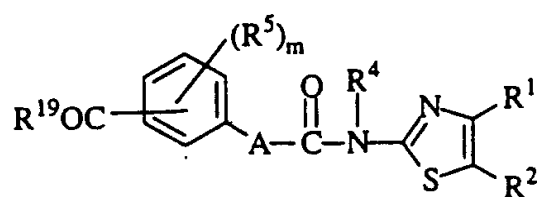
参考实施例 236				
R^1		R^4 : H	A: $-\text{CH}_2-$	m: 2
R^2				
R^{19} : $-\text{OCH}_3$ (4- 位)				
R^5 : $-\text{OCH}_3$ (2- 位) & $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (3- 位)				
NMR (46) 晶形: 白色粉末				
状态: 游离				
参考实施例 237				
R^1		R^4 : H	A: $-\text{CH}_2-$	m: 1
R^2				
R^{19} : $-\text{OCH}_3$ (4- 位)				
R^5 : $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (2- 位)				
NMR (65) 晶形: 白色粉末				
状态: 游离				

表 36-8



参考实施例 238				
R^1		R^4 : H	A: $-\text{CH}_2-$	m: 1
R^2				
R^{19} : $-\text{OCH}_3$ (4- 位) R^5 : $-\text{OCH}_3$ (3- 位)				
T: $-\text{CH}_2-$ u: 1				
NMR (48) 晶形: 白色粉末				
状态: 游离				

表 36-9



参考实施例 239

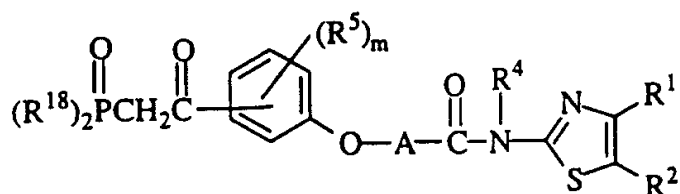
R^1 :  R^4 : H A: $-(CH_2)_2-$ m: 1
 R^2
 R^{19} : $-OCH_3$ (4- 位) R^5 : H
 NMR (73) 晶形: 黄色粉末
 状态: 游离

参考实施例 240

R^1 :  R^4 : H A: $-(CH_2)_2-$ m: 1
 R^2
 R^{19} : $-OCH_3$ (4- 位)
 R^5 : $-OCH_3$ (3- 位)
 NMR (75) 晶形: 黄色粉末
 状态: 游离

用适宜的起始化合物, 按照参考实施例3所述相同方法可制得下列表36-10至36-16中所列化合物。

表36-10



参考实施例 241



$-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{R}^{18})_2$: $-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ (4- 位)

R^5 : $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (3- 位)

M.p. $134-135^\circ\text{C}$ 晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙酸乙酯 - 正己烷

状态: 游离

参考实施例 242



$-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{R}^{18})_2$: $-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ (4- 位)

R^5 :  (3- 位)

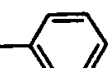
NMR (8) 晶形: 黄色油状物

状态: 游离

参考实施例 243



$-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{R}^{18})_2$: $-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ (4- 位)

R^5 :  (3- 位)

NMR (10) 晶形: 黄色油状物

状态: 游离

表 36-11

参考实施例 244				
R^1	: 	R^4 : H	A: $-\text{CH}_2-$	m: 2
R^2	$-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{R}^{18})_2$: $-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ (4- 位) R^5 : $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ (2- 位) & $-\text{OCH}_3$ (3- 位) M.p. 156.5-157.4 °C 晶形: 白色针状 重结晶溶剂: 乙酸乙酯 - 正己烷 状态: 游离			
参考实施例 245				
R^1	: 	R^4 : H	A: $-\text{CH}_2-$	m: 1
R^2	$-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{R}^{18})_2$: $-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ (4- 位) R^5 : $-\text{O}-$  (3- 位) NMR (16) 晶形: 黄色无定形 状态: 游离			
参考实施例 246				
R^1	: 	R^4 : H	A: $-\text{CH}_2-$	m: 1
R^2	$-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{R}^{18})_2$: $-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ (4- 位) R^5 : $-\text{SCH}_3$ (3- 位) NMR (23) 晶形: 浅褐色粉末 状态: 游离			
参考实施例 247				
R^1	: 	R^4 : H	A: $-\text{CH}_2-$	m: 2
R^2	$-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{R}^{18})_2$: $-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ (4- 位) R^5 : $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ (2- 位) & $-\text{OCH}_3$ (3- 位) NMR (28) 晶形: 白色粉末 状态: 游离			

表36-12

参考实施例 248				
R ¹	: 	R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	m: 2
R ²				
-COCH ₂ PO(R ¹⁸) ₂ : -COCH ₂ PO(OCH ₃) ₂ (4- 位)				
R ⁵ : -CH ₃ (2- 位) & -OCH ₃ (3- 位)				
NMR (37)	晶形: 浅红色粉末	状态: 游离		

参考实施例 249				
R ¹	: 	R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	m: 2
R ²				
-COCH ₂ PO(R ¹⁸) ₂ : -COCH ₂ PO(OCH ₃) ₂ (4- 位)				
R ⁵ : -CH ₂ CH ₃ (2- 位) & -OCH ₃ (3- 位)				
NMR (38)	晶形: 浅红色粉末	状态: 游离		

参考实施例 250				
R ¹	: 	R ⁴ : H	A: -(CH ₂) ₃ -	m: 1
R ²				
-COCH ₂ PO(R ¹⁸) ₂ : -COCH ₂ PO(OCH ₃) ₂ (4- 位)				
R ⁵ : -OCH ₃ (3- 位)				
M.p. 140-142°C	晶形: 无色棱晶	状态: 游离		
重结晶溶剂: 乙醇				

参考实施例 251				
R ¹	: 	R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	m: 2
R ²				
-COCH ₂ PO(R ¹⁸) ₂ : -COCH ₂ PO(OCH ₃) ₂ (4- 位)				
R ⁵ : -CH ₂ CH=CH ₂ (2- 位) & -OCH ₃ (5- 位)				
M.p. 125-128°C	晶形: 浅褐色棱晶	状态: 游离		
重结晶溶剂: 乙醇 - 正己烷				

表 36-13

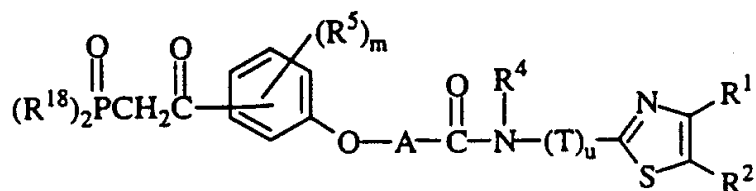
参考实施例 252				
R ¹ R ²	: 	R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	m: 2
-COCH ₂ PO(R ¹⁸) ₂ : -COCH ₂ PO(OCH ₃) ₂ (4- 位)				
R ⁵ : -OCH ₃ (2- 位) & -N(CH ₃) ₂ (3- 位)				
NMR (47)		晶形: 浅黄色粉末	状态: 游离	

参考实施例 253				
R ¹ R ²	: 	R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	m: 2
-COCH ₂ PO(R ¹⁸) ₂ : -COCH ₂ PO(OCH ₃) ₂ (4- 位)				
R ⁵ : -Br (2- 位) & -OCH ₃ (5- 位)				
M.p. 196-199°C		晶形: 白色粉末	状态: 游离	
重结晶溶剂: 乙醇				

参考实施例 254				
R ¹ R ²	: 	R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	m: 1
-COCH ₂ PO(R ¹⁸) ₂ : -COCH ₂ PO(OCH ₃) ₂ (4- 位)				
R ⁵ : -N(CH ₃) ₂ (2- 位)				
NMR (66)		晶形: 黄色油状物	状态: 游离	

参考实施例 254A				
R ¹ R ²	: 	R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	m: 1
-COCH ₂ PO(R ¹⁸) ₂ : -COCH ₂ PO(OCH ₃) ₂ (4- 位)				
R ⁵ : -OCH ₃ (2- 位)				
NMR (77)		晶形: 白色粉末	状态: 游离	

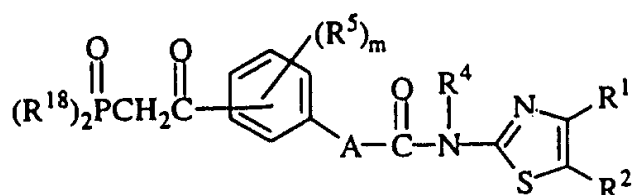
表36-14



参考实施例 255

R^1 :  R^4 : H A : $-\text{CH}_2-$ m : 1
 R^2 :
 $-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{R}^{18})_2$: $-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ (4- 位)
 R^5 : $-\text{OCH}_3$ (3- 位) T : $-\text{CH}_2-$ u : 1
 NMR (49) 晶形: 褐色油状物 状态: 游离

表36-15



参考实施例 256

R^1 :  R^4 : H A : $-(\text{CH}_2)_2-$ m : 1
 R^2 :
 $-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{R}^{18})_2$: $-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ (4- 位)
 R^5 : H
 NMR (74) 晶形: 浅褐色油状物 状态: 游离

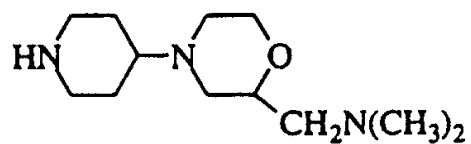
参考实施例 257

R^1 :  R^4 : H A : $-(\text{CH}_2)_2-$ m : 1
 R^2 :
 $-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{R}^{18})_2$: $-\text{COCH}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ (4- 位)
 R^5 : $-\text{OCH}_3$ (3- 位)
 NMR (76) 晶形: 黄色粉末 状态: 游离

用适宜的起始化合物, 按照参考实施例7、8或9所述相同方法可制得下列表36-17中所列化合物.

表 36-17

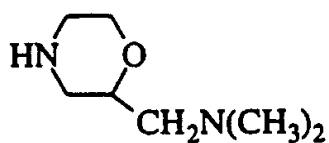
参考实施例 262



无色油状物
状态: 游离

NMR (71)

参考实施例 263



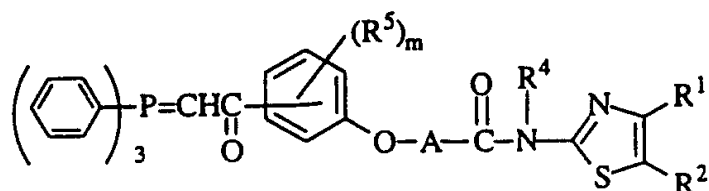
浅黄色油状物
状态: 游离

NMR (72)

用适宜的起始化合物, 按照参考实施例187所述相同方法可制得下列表36-18至36-21中所列化合物.

用适宜的起始化合物, 按照参考实施例5或6所述相同方法可制得下列表36-16中所列化合物。

表36-16



参考实施例 258

R^1 :  R^4 : H A : $-\text{CH}_2-$ m : 2
 R^2

R^5 : $-\text{OCH}_3$ (2 & 3- 位)
 NMR (67) 晶形: 浅黄色无定形 状态: 游离

参考实施例 259

R^1 :  R^4 : H A : $-\text{CH}_2-$ m : 1
 R^2

R^5 : $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$ (3- 位)
 NMR (68) 晶形: 无色无定形 状态: 游离

参考实施例 260

R^1 :  R^4 : H A : $-\text{CH}_2-$ m : 1
 R^2

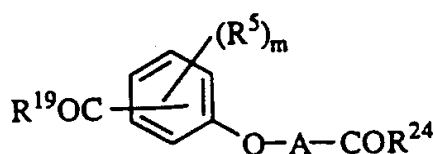
R^5 : $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$ (3- 位)
 NMR (69) 晶形: 浅黄色无定形 状态: 游离

参考实施例 261

R^1 :  R^4 : H A : $-\text{CH}_2-$ m : 1
 R^2

R^5 : $-\text{OCH}_3$ (3- 位)
 NMR (70) 晶形: 深褐色无定形 状态: 游离

表36-18



参考实施例 264			
R ⁵ : -OH (3- 位)	A: -CH ₂ -	m: 1	
-COR ¹⁹ : -COOCH ₃ (4- 位)		R ²⁴ : -OCH ₃	
NMR (1)	晶形: 白色固体	状态: 游离	
参考实施例 265			
R ⁵ : -OCH ₂ -  (3- 位)	A: -CH ₂ -	m: 1	
-COR ¹⁹ : -COOCH ₃ (4- 位)		R ²⁴ : -OCH ₃	
NMR (2)	晶形: 白色固体	状态: 游离	
参考实施例 266			
R ⁵ : -OCH ₂ CH=CH ₂ (3- 位)	A: -CH ₂ -	m: 1	
-COR ¹⁹ : -COOCH ₃ (4- 位)		R ²⁴ : -OCH ₃	
NMR (4)	晶形: 无色油状物	状态: 游离	
参考实施例 267			
R ⁵ :  (3- 位)	A: -CH ₂ -	m: 1	
-COR ¹⁹ : -COOCH ₃ (4- 位)		R ²⁴ : -OCH ₃	
NMR (6)	晶形: 黄色油状物	状态: 游离	
参考实施例 268			
R ⁵ :  (3- 位)	A: -CH ₂ -	m: 1	
-COR ¹⁹ : -COOCH ₃ (4- 位)		R ²⁴ : -OCH ₃	
NMR (9)	晶形: 无色油状物	状态: 游离	
参考实施例 269			
R ⁵ : -CH ₂ CH=CH ₂ (2- 位) & -OH (3- 位)			
A: -CH ₂ -	m: 2		
-COR ¹⁹ : -COOCH ₃ (4- 位)		R ²⁴ : -OCH ₃	
M.p. 93.1-93.8°C	晶形: 无色针状		
重结晶溶剂: 正己烷 - 乙酸乙酯	状态: 游离		
参考实施例 270			
R ⁵ : -(CH ₂) ₂ CH ₃ (2- 位) & -OH (3- 位)			
A: -CH ₂ -	m: 2		
-COR ¹⁹ : -COOCH ₃ (4- 位)		R ²⁴ : -OCH ₃	
NMR (12)	晶形: 白色固体	状态: 游离	

表 36-19

参考实施例 271			
R ⁵ : -(CH ₂) ₂ CH ₃ (2- 位) & -OCH ₃ (3- 位)			
A: -CH ₂ - m: 2			
-COR ¹⁹ : -COOCH ₃ (4- 位)		R ²⁴ : -OCH ₃	
NMR (13)	晶形: 无色油状物	状态: 游离	
参考实施例 272			
R ⁵ : -O-  (3- 位)		A: -CH ₂ - m: 1	
-COR ¹⁹ : -COOCH ₃ (4- 位)		R ²⁴ : -OCH ₃	
NMR (15)	晶形: 无色油状物	状态: 游离	
参考实施例 273			
R ⁵ : -SCH ₃ (3- 位)		A: -CH ₂ - m: 1	
-COR ¹⁹ : -COOCH ₃ (4- 位)		R ²⁴ : -OCH ₃	
NMR (20)	晶形: 浅黄色粉末	状态: 游离	
参考实施例 274			
R ⁵ : -(CH ₂) ₃ CH ₃ (2- 位) & -OH (3- 位)			
A: -CH ₂ - m: 2			
-COR ¹⁹ : -COOCH ₃ (4- 位)		R ²⁴ : -OCH ₃	
NMR (24)	晶形: 浅褐色粉末	状态: 游离	
参考实施例 275			
R ⁵ : -(CH ₂) ₃ CH ₃ (2- 位) & -OCH ₃ (3- 位)			
A: -CH ₂ - m: 2			
-COR ¹⁹ : -COOCH ₃ (4- 位)		R ²⁴ : -OCH ₃	
NMR (25)	晶形: 白色粉末	状态: 游离	
参考实施例 276			
R ⁵ : -CH ₂ CH ₃ (2- 位) & -OH (3- 位)			
A: -CH ₂ - m: 2			
-COR ¹⁹ : -COOCH ₃ (4- 位)		R ²⁴ : -OCH ₃	
NMR (29)	晶形: 白色粉末	状态: 游离	
参考实施例 277			
R ⁵ : -CH ₃ (2- 位) & -OH (3- 位)			
A: -CH ₂ - m: 2			
-COR ¹⁹ : -COOCH ₃ (4- 位)		R ²⁴ : -OCH ₃	
NMR (30)	晶形: 白色粉末	状态: 游离	

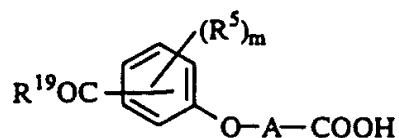
表 36-20

参考实施例 278		
R^5 : $-\text{CH}_3$ (2- 位) & $-\text{OCH}_3$ (3- 位)		
A: $-\text{CH}_2-$ m: 2		
$-\text{COR}^{19}$: $-\text{COOCH}_3$ (4- 位)	R^{24} : $-\text{OCH}_3$	
NMR (31) 晶形: 无色针状	状态: 游离	
参考实施例 279		
R^5 : $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (2- 位) & $-\text{OCH}_3$ (3- 位)		
A: $-\text{CH}_2-$ m: 2		
$-\text{COR}^{19}$: $-\text{COOCH}_3$ (4- 位)	R^{24} : $-\text{OCH}_3$	
NMR (32) 晶形: 无色油状物	状态: 游离	
参考实施例 280		
R^5 : $-\text{OH}$ (3- 位)		
A: $-\text{CH}_2-$ m: 1		
$-\text{COR}^{19}$: $-\text{COOCH}_3$ (4- 位)	R^{24} : $-\text{OC}_2\text{H}_5$	
NMR (40) 晶形: 无色油状物	状态: 游离	
参考实施例 281		
R^5 : $-\text{OCH}_3$ (3- 位)		
A: $-\text{CH}_2-$ m: 1		
$-\text{COR}^{19}$: $-\text{COOCH}_3$ (4- 位)	R^{24} : $-\text{OC}_2\text{H}_5$	
NMR (41) 晶形: 浅褐色粉末	状态: 游离	
参考实施例 282		
R^5 : $-\text{OCH}_3$ (3- 位)		
A: $-(\text{CH}_2)_3-$ m: 1		
$-\text{COR}^{19}$: $-\text{COOCH}_3$ (4- 位)	R^{24} : $-\text{OCH}_3$	
M.p. 48-50°C 晶形: 白色粉末		
重结晶溶剂: 乙酸乙酯 - 正己烷	状态: 游离	
参考实施例 283		
R^5 : $-\text{OCH}_3$ (2- 位) & $-\text{NH}_2$ (3- 位)		
A: $-\text{CH}_2-$ m: 2		
$-\text{COR}^{19}$: $-\text{COOCH}_3$ (4- 位)	R^{24} : $-\text{OCH}_3$	
NMR (44) 晶形: 黄色油状物	状态: 游离	
参考实施例 284		
R^5 : $-\text{OCH}_3$ (2- 位) & $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (3- 位)		
A: $-\text{CH}_2-$ m: 2		
$-\text{COR}^{19}$: $-\text{COOCH}_3$ (4- 位)	R^{24} : $-\text{OCH}_3$	
NMR (45) 晶形: 褐色油状物	状态: 游离	

表36-21

参考实施例 285		
R^5 : -Br (2- 位) & -OH (5- 位)		
A: -CH ₂ - m: 2		
-COR ¹⁹ : -COOCH ₃ (4- 位)		R^{24} : -OCH ₃
NMR (56)	晶形: 白色粉末	状态: 游离
参考实施例 286		
R^5 : -Br (2- 位) & -OCH ₃ (5- 位)		
A: -CH ₂ - m: 2		
-COR ¹⁹ : -COOCH ₃ (4- 位)		R^{24} : -OCH ₃
NMR (57)	晶形: 白色粉末	状态: 游离
参考实施例 287		
R^5 : -NH ₂ (2- 位) & -OCH ₃ (5- 位)		
A: -CH ₂ - m: 2		
-COR ¹⁹ : -COOCH ₃ (4- 位)		R^{24} : -OC ₂ H ₅
NMR (59)	晶形: 白色粉末	状态: 游离
参考实施例 288		
R^5 : -N(CH ₃) ₂ (2- 位)		
A: -CH ₂ - m: 1		
-COR ¹⁹ : -COOCH ₃ (4- 位)		R^{24} : -OCH ₂ - 
NMR (63)	晶形: 黄色油状物	状态: 游离

表 36-22



参考实施例 289

R^5 : $-\text{OCH}_2-$  (3- 位)

A: $-\text{CH}_2-$ m: 1 $-\text{COR}^{19}$: $-\text{COOCH}_3$ (4- 位)
NMR (3) 晶形: 白色固体 状态: 游离

参考实施例 290

R^5 : $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (3- 位)

A: $-\text{CH}_2-$ m: 1 $-\text{COR}^{19}$: $-\text{COOCH}_3$ (4- 位)
NMR (5) 晶形: 白色固体 状态: 游离

参考实施例 291

R^5 : $-\text{O}-$  (3- 位)

A: $-\text{CH}_2-$ m: 1 $-\text{COR}^{19}$: $-\text{COOCH}_3$ (4- 位)
NMR (7) 晶形: 浅黄色油状物 状态: 游离

参考实施例 292

R^5 : $-\text{C}_6\text{H}_5$ (3- 位)

A: $-\text{CH}_2-$ m: 1 $-\text{COR}^{19}$: $-\text{COOCH}_3$ (4- 位)
M.p. 124.5-126.0°C 晶形: 白色粉末
重结晶溶剂: 乙酸乙酯 状态: 游离

参考实施例 293

R^5 : $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ (2- 位) & $-\text{OCH}_3$ (3- 位)

A: $-\text{CH}_2-$ m: 2 $-\text{COR}^{19}$: $-\text{COOCH}_3$ (4- 位)
NMR (14) 晶形: 白色固体 状态: 游离

参考实施例 294

R^5 : $-\text{O}-$  (3- 位)

A: $-\text{CH}_2-$ m: 1 $-\text{COR}^{19}$: $-\text{COOCH}_3$ (4- 位)
M.p. 131.5-132.0°C 晶形: 浅黄色粉末
重结晶溶剂: 乙酸乙酯 状态: 游离

参考实施例 295

R^5 : $-\text{SCH}_3$ (3- 位) A: $-\text{CH}_2-$ m: 1
 $-\text{COR}^{19}$: $-\text{COOCH}_3$ (4- 位) NMR (21)
晶形: 白色粉末 状态: 游离

表 36-23

参考实施例 296			
R^5 : $-(CH_2)_3CH_3$ (2- 位) & $-OCH_3$ (3- 位)			
A: $-CH_2-$	m: 2	$-COR^{19}$: $-COOCH_3$ (4- 位)	
NMR (26)	晶形: 白色粉末	状态: 游离	
参考实施例 297			
R^5 : $-CH_3$ (2- 位) & $-OCH_3$ (3- 位)			
A: $-CH_2-$	m: 2	$-COR^{19}$: $-COOCH_3$ (4- 位)	
NMR (33)	晶形: 白色粉末		
参考实施例 298			
R^5 : $-CH_2CH_3$ (2- 位) & $-OCH_3$ (3- 位)			
A: $-CH_2-$	m: 2	$-COR^{19}$: $-COOCH_3$ (4- 位)	
NMR (34)	晶形: 白色粉末		
参考实施例 299			
R^5 : $-OCH_3$ (3- 位)			
A: $-(CH_2)_3-$	m: 1	$-COR^{19}$: $-COOCH_3$ (4- 位)	
M.p. 89-90°C	晶形: 无色针状		
重结晶溶剂: 水 - 乙醇		状态: 游离	
参考实施例 300			
R^5 : $-CH_2CH=CH_2$ (2- 位) & $-OCH_3$ (5- 位)			
A: $-CH_2-$	m: 2	$-COR^{19}$: $-COOCH_3$ (4- 位)	
NMR (43)	晶形: 白色粉末	状态: 游离	
参考实施例 301			
R^5 : $-Br$ (2- 位) & $-OCH_3$ (5- 位)			
A: $-CH_2-$	m: 2	$-COR^{19}$: $-COOCH_3$ (4- 位)	
NMR (58)	晶形: 白色粉末	状态: 游离	
参考实施例 302			
R^5 : $-N(CH_3)_2$ (2- 位)			
A: $-CH_2-$	m: 1	$-COR^{19}$: $-COOCH_3$ (4- 位)	
NMR (64)	晶形: 白色无定形	状态: 游离	
参考实施例 303			
用适宜的起始化合物, 按照参考实施例6所述相同方法可制得下列化合物.			
α - (2,3-二羟基-4-乙酰基苯氧基)乙酸乙酯:			
白色粉末			

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 2.56 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 8.79 (1H, s), 12.31 (1H, s)

α -(2,3-二甲氧基-4-乙酰基苯氧基)乙酸乙酯:
白色固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 2.60 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.75 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)

α -[2,3-二甲氧基-4-(2-溴乙酰基)苯氧基]乙酸乙酯:
无色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 3.81 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.57 (2H, s), 4.76 (2H, s), 6.58 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)

(2,3-二甲氧基-4-甲氧羰基氨基苯甲酰基)亚甲基三苯基正磷:
无色无定形

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 3.77 (3H, s), 3.94 (6H, s), 4.61 (1H, brd, $J=27.8\text{Hz}$), 4.70 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.38-7.80 (16H, m)

α -[3-(3-氯丙氧基)-4-乙酰基苯氧基]乙酸乙酯:
黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.31 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.2-2.5 (2H, m), 2.57 (3H, s), 3.77 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.30 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=2\text{H}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

α -[3-(3-氯丙氧基)-4-(2-溴乙酰基)丙氧基]乙酸乙酯:
无色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.31 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.25-2.55 (2H, m), 3.55-3.85

(2H, m), 4.15-4.4 (4H, m), 4.50 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2Hz, J=9Hz),
6.59 (1H, d, J=2Hz), 7.89 (1H, d, J=9Hz)

[2-(3-氯丙氧基)-4-乙氧羰基甲氧基苯甲酰基]亚甲基三苯基正磷:
浅褐色无定形

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.31 (3H, t, J=7Hz), 2.2-2.7 (2H, m), 3.67 (2H, d,
J=5.5Hz), 4.27 (2H, q, J=7Hz), 4.2-4.4 (2H, m), 4.66 (2H, s), 6.20 (1H, br), 6.47 (1H,
dd, J=2Hz, J=9Hz), 6.57 (1H, d, J=2Hz), 7.4-8.0 (16H, m)

(2,3-二甲氧基-4-羧基甲氧基苯甲酰基)甲基苯基磷氯化物:
无色棱晶(于稀盐酸中重结晶)

M.p. 137-151°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.69 (2H, s), 6.63 (1H,
d, J=8.9Hz), 7.28 (1H, d, J=8.9Hz), 7.50-7.80 (15H, m)

[2-(3-氯丙氧基)-4-羧基甲氧基苯甲酰基]甲基三苯基磷氯化物:
浅黄色无定形

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 2.1-2.45 (2H, m), 3.63 (2H, t, J=6.5Hz), 4.04 (2H, t,
J=5Hz), 4.49 (2H, s), 6.35 (1H, dd, J=2Hz, J=7Hz), 6.48 (1H, d, J=2Hz), 7.35-7.9
(16H, m)

表36 - 1至36 - 23所述 $^1\text{H-NMR}$ 谱(NMR(1)至NMR(77))
如下所述 :

NMR (1) (CDCl_3) δppm : 3.81 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.65 (2H, s), 6.39 (1H, d,

- J=2.6Hz), 6.45 (1H, dd, J=2.6Hz, J=8.8Hz), 7.73 (1H, d, J=8.8Hz), 10.97 (1H, s)
- NMR (2) (CDCl₃) δppm: 3.80 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.7Hz), 6.60 (1H, d, J=2.4Hz), 7.30-7.43 (3H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=8.7Hz)
- 5 NMR (3) (DMSO-d₆) δppm: 3.76 (3H, s), 4.76 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.3Hz, J=8.7Hz), 6.76 (1H, d, J=2.3Hz), 7.27-7.44 (3H, m), 7.49-7.53 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=8.7Hz), 13.07 (1H, brs)
- NMR (4) (CDCl₃) δppm: 3.82 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.58-4.62 (2H, m), 4.66 (2H, s), 5.28-5.58 (2H, m), 5.98-6.19 (1H, m), 6.41 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.7Hz), 6.54
- 10 (1H, d, J=2.4Hz), 7.83 (1H, d, J=8.7Hz)
- NMR (5) (DMSO-d₆) δppm: 3.74 (3H, s), 4.59-4.63 (2H, m), 4.75 (2H, s), 5.21-5.29 (2H, m), 5.93-6.09 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.3Hz, J=8.7Hz), 6.64 (1H, d, J=2.3Hz), 7.67 (1H, d, J=8.7Hz), 13.05 (1H, brs)
- NMR (6) (CDCl₃) δppm: 1.52-2.00 (8H, m), 3.82 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.66
- 15 (2H, s), 4.73-4.84 (1H, m), 6.37 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.7Hz), 6.53 (1H, d, J=2.4Hz), 7.79 (1H, d, J=8.7Hz)
- NMR (7) (CDCl₃) δppm: 1.52-2.03 (8H, m), 3.84 (3H, s), 4.71 (2H, s), 4.30-5.20 (2H, m), 6.40 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.7Hz), 6.54 (1H, d, J=2.4Hz), 7.80 (1H, d, J=8.7Hz)
- 20 NMR (8) (CDCl₃) δppm: 1.65-2.12 (8H, m), 3.74 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.70-3.88 (2H, m), 4.79 (2H, s), 4.83-4.94 (1H, m), 6.40-6.62 (2H, m), 7.32-7.42 (1H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 7.79-7.90 (3H, m), 8.31-10.20 (1H, brs)
- NMR (9) (CDCl₃) δppm: 3.61 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.83-6.97

(2H, m), 7.22-7.33 (2H, m), 7.33-7.45 (3H, m), 7.85 (1H, d, J=8.8Hz)

NMR (10) (CDCl₃) δppm: 3.50-3.70 (8H, m), 4.79 (2H, s), 6.77-6.97 (2H, m),
7.09-7.49 (8H, m), 7.58-7.89 (2H, m), 9.97-10.81 (1H, brs)

NMR (11) (CDCl₃) δppm: 0.88 (3H, t, J=7.2Hz), 1.26-1.47 (2H, m), 1.47-
5 1.66 (2H, m), 2.56 (2H, t, J=7.5Hz), 3.78 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.33 (1H, d, J=2.4Hz),
6.46 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.3Hz), 7.05 (1H, d, J=8.3Hz)

NMR (12) (CDCl₃) δppm: 0.92 (3H, t, J=7.4Hz), 1.48-1.70 (2H, m), 2.65-
2.78 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.25 (1H, d, J=8.9Hz), 7.65 (1H,
d, J=8.9Hz), 11.08 (1H, s)

10 NMR (13) (CDCl₃) δppm: 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.49-1.71 (2H, m), 2.63-
2.77 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.48 (1H, d,
J=8.8Hz), 7.70 (1H, d, J=8.8Hz)

NMR (14) (CDCl₃) δppm: 0.93 (3H, t, J=7.3Hz), 1.47-1.70 (2H, m), 2.62-
2.76 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.74 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=8.8Hz), 7.20 (1H,
15 brs), 7.72 (1H, d, J=8.8Hz)

NMR (15) (CDCl₃) δppm: 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.45 (1H, d,
J=2.5Hz), 6.65 (1H, dd, J=2.5Hz, J=8.8Hz), 6.92-7.03 (2H, m), 7.03-7.17 (1H, m),
7.26-7.40 (2H, m), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz)

NMR (16) (CDCl₃) δppm: 3.72 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.81 (2H, d, J=21.6Hz),
20 4.68 (2H, s), 6.34 (1H, d, J=2.4Hz), 6.62 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.04-7.15 (2H,
m), 7.15-7.47 (5H, m), 7.68-7.83 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=8.8Hz), 10.65 (1H, brs)

NMR (17) (DMSO-d₆) δppm: 2.02 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.47
(1H, d, J=8.3Hz), 6.60 (1H, d, J=8.3Hz), 7.07 (1H, t, J=8.3Hz), 12.93 (1H, brs)

NMR (18) (DMSO- d_6) δ ppm: 0.86 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.13-1.51 (4H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.74 (3H, s), 4.63 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.59 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.06 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 12.89 (1H, brs)

NMR (19) (CDCl₃) δ ppm: 0.97 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.31-1.68 (4H, m), 2.77 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.84 (3H, s), 4.75 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.14 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.26-7.39 (1H, m), 7.39-7.52 (1H, m), 7.73-7.90 (2H, m), 9.70 (1H, brs)

NMR (20) (CDCl₃) δ ppm: 2.43 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, $J=2.4$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=8.8$ Hz)

NMR (21) (DMSO- d_6) δ ppm: 2.39 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.81 (2H, s), 6.62-6.83 (2H, m), 7.89 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 13.14 (1H, brs)

NMR (22) (CDCl₃) δ ppm: 2.48 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.82 (2H, s), 6.69 (1H, dd, $J=8.7$ Hz, $J=2.4$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.36 (1H, dt, $J=1.2$ Hz, $J=7.7$ Hz), 7.48 (1H, dt, $J=1.2$ Hz, $J=7.7$ Hz), 7.84 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.91 (1H, brs)

NMR (23) (CDCl₃) δ ppm: 2.41 (3H, s), 3.63 (2H, d, $J=22.6$ Hz), 3.80 (6H, d, $J=11.2$ Hz), 4.82 (2H, s), 6.71 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, $J=2.4$ Hz), 6.85 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.34 (1H, dt, $J=1.3$ Hz, $J=9.2$ Hz), 7.47 (1H, dt, $J=1.3$ Hz, $J=9.2$ Hz), 7.82 (2H, t, $J=9.2$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=8.8$ Hz)

NMR (24) (CDCl₃) δ ppm: 0.93 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.19-1.62 (4H, m), 2.73 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.27 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 11.07 (1H, s)

NMR (25) (CDCl₃) δ ppm: 0.94 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.29-1.63 (4H, m), 2.72

(2H, t, J=7.1Hz), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=8.8Hz), 7.72 (1H, d, J=8.8Hz)

NMR (26) (DMSO-d₆) δppm: 0.88 (3H, t, J=7.1Hz), 1.19-1.61 (4H, m), 2.60 (2H, t, J=6.7Hz), 3.70 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.77 (2H, s), 6.71 (1H, d, J=8.8Hz), 7.60 (1H, d, J=8.8Hz), 13.05 (1H, brs)

NMR (27) (CDCl₃) δppm: 0.99 (3H, t, J=7.1Hz), 1.37-1.71 (4H, m), 2.80 (2H, t, J=6.9Hz), 3.87 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.82 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=8.8Hz), 7.34 (1H, dt, J=1.3Hz, J=7.7Hz), 7.46 (1H, dt, J=1.3Hz, J=7.7Hz), 7.69-7.90 (3H, m), 9.62 (1H, brs)

NMR (28) (CDCl₃) δppm: 1.00 (3H, t, J=7.0Hz), 1.39-1.73 (4H, m), 2.78 (2H, t, J=8.0Hz), 3.76 (6H, d, J=11.4Hz), 3.79 (3H, s), 3.81 (2H, d, J=22.1Hz), 4.82 (2H, s), 6.69 (1H, d, J=8.8Hz), 7.34 (1H, t, J=8.6Hz), 7.46 (1H, t, J=8.6Hz), 7.57 (1H, d, J=8.8Hz), 7.82 (2H, t, J=8.6Hz), 9.87 (1H, brs)

NMR (29) (CDCl₃) δppm: 1.14 (3H, t, J=7.5Hz), 2.75 (2H, q, J=7.5Hz), 3.80 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.28 (1H, d, J=9.0Hz), 7.67 (1H, d, J=9.0Hz), 11.08 (1H, s)

NMR (30) (CDCl₃) δppm: 2.18 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.28 (1H, d, J=9.0Hz), 7.67 (1H, d, J=9.0Hz), 11.11 (1H, s)

NMR (31) (CDCl₃) δppm: 2.34 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=8.8Hz), 7.71 (1H, d, J=8.8Hz)

NMR (32) (CDCl₃) δppm: 1.18 (3H, t, J=7.5Hz), 2.76 (2H, q, J=7.5Hz), 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=8.8Hz), 7.73 (1H, d, J=8.8Hz)

NMR (33) (DMSO-d₆) δppm: 2.10 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.78

(2H, s), 6.72 (1H, d, J=8.9Hz), 7.59 (1H, d, J=8.9Hz), 13.11 (1H, brs)

NMR (34) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.08 (3H, t, J=7.4Hz), 2.62 (2H, q, J=7.4Hz), 3.72 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.79 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=8.9Hz), 7.60 (1H, d, J=8.9Hz), 13.09 (1H, brs)

5 NMR (35) (CDCl₃) δ ppm: 2.31 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.82 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=8.8Hz), 7.34 (1H, dt, J=1.2Hz, J=7.6Hz), 7.46 (1H, dt, J=1.2Hz, J=7.6Hz), 7.69-7.89 (3H, m), 9.79 (1H, brs)

NMR (36) (CDCl₃) δ ppm: 1.27 (3H, t, J=7.6Hz), 2.83 (2H, q, J=7.6Hz), 3.87 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.83 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=8.8Hz), 7.30 (1H, dt, J=1.3Hz, J=7.3Hz), 7.46 (1H, dt, J=1.3Hz, J=7.3Hz), 7.70-7.90 (3H, m), 9.72 (1H, brs)

10 NMR (37) (CDCl₃) δ ppm: 2.33 (3H, s), 3.77 (6H, d, J=11.1Hz), 3.80 (3H, s), 3.81 (2H, d, J=22.0Hz), 4.82 (2H, s), 6.69 (1H, d, J=8.8Hz), 7.35 (1H, dt, J=1.3Hz, J=7.9Hz), 7.47 (1H, dt, J=1.3Hz, J=7.9Hz), 7.61 (1H, d, J=8.8Hz), 7.82 (2H, t, J=7.9Hz), 9.87 (1H, brs)

15 NMR (38) (CDCl₃) δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.5Hz), 2.83 (2H, q, J=7.5Hz), 3.76 (6H, d, J=11.2Hz), 3.80 (2H, d, J=22.1Hz), 3.81 (3H, s), 4.83 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=8.8Hz), 7.38 (1H, dt, J=1.4Hz, J=8.6Hz), 7.47 (1H, dt, J=1.4Hz, J=8.6Hz), 7.59 (1H, d, J=8.8Hz), 7.83 (2H, t, J=8.6Hz), 9.73 (1H, brs)

NMR (39) (CDCl₃) δ ppm: 2.24 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.75 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=8.3Hz), 6.63 (1H, d, J=8.3Hz), 7.14 (1H, t, J=8.3Hz), 7.29-7.40 (1H, m), 7.40-7.52 (1H, m), 7.74-7.91 (2H, m)

20 NMR (40) (CDCl₃) δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7Hz), 3.91 (3H, s), 4.27 (2H, q, J=7Hz), 4.63 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=2.5Hz), 6.48 (1H, dd, J=2.5Hz, J=9Hz), 7.75 (1H, d, J=9Hz), 10.96 (1H, s)

NMR (41) (CDCl₃) δppm: 1.30 (3H, t, J=7Hz), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s),
4.28 (2H, q, J=7Hz), 6.43 (1H, dd, J=2.5Hz, J=8.5Hz), 6.58 (1H, d, J=2.5Hz), 7.84
(1H, d, J=8.5Hz)

NMR (42) (CDCl₃) δppm: 1.69 (3H, d, J=7Hz), 3.80 (3H, s), 4.95 (1H, q,
5 J=7Hz), 6.45-6.7 (3H, m), 7.15-7.5 (3H, m), 7.7-7.9 (2H, m), 9.77 (1H, br)

NMR (43) (CDCl₃) δppm: 3.38 (2H, d, J=6.5Hz), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s),
4.74 (2H, s), 4.95-5.15 (2H, m), 5.85-6.1 (1H, m), 6.34 (1H, s), 7.69 (1H, s), 9.28 (1H,
br)

NMR (44) (CDCl₃) δppm: 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.73 (2H,
10 s), 5.98 (2H, br), 6.12 (1H, d, J=9Hz), 7.59 (1H, d, J=9.1Hz)

NMR (45) (CDCl₃) δppm: 2.88 (6H, s), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H,
s), 4.71 (2H, s), 6.48 (1H, d, J=8.7Hz), 7.29 (1H, d, J=8.7Hz)

NMR (46) (CDCl₃) δppm: 2.91 (6H, s), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.80 (2H,
s), 6.64 (1H, d, J=8.7Hz), 7.30-7.38 (2H, m), 7.42-7.51 (1H, m), 7.80-7.89 (2H, m),
15 10.24 (1H, br)

NMR (47) (CDCl₃) δppm: 2.90 (6H, s), 3.69 (3H, s), 3.74 (2H, d, J=21.7Hz),
3.75 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.83 (2H, s), 6.74 (1H, d, J=8.6Hz), 7.26 (1H, d, J=8.6Hz),
7.34 (1H, t, J=9.1Hz), 7.43 (1H, t, J=9.1Hz), 7.80-7.90 (2H, m), 10.10 (1H, br)

NMR (48) (CDCl₃) δppm: 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.65 (2H, s), 4.97 (1H, d,
20 J=5.9Hz), 6.49-6.55 (2H, m), 7.34-7.54 (3H, m), 7.84-7.89 (1H, m), 7.98 (1H, d,
J=7.3Hz)

NMR (49) (CDCl₃) δppm: 3.72 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.79 (2H, d, J=21.7Hz),
3.92 (3H, s), 4.66 (2H, s), 4.97 (2H, d, J=5.9Hz), 6.53-6.61 (2H, m), 7.39-7.54 (3H,

m), 7.82-7.90 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=7.6Hz)

NMR (50) (DMSO-d₆) δppm: 1.13 (6H, d, J=7.0Hz), 3.08-3.35 (1H, m), 3.69 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.38 (1H, d, J=2.4Hz), 6.48 (1H, d, J=2.4Hz, J=8.4Hz), 7.07 (1H, d, J=8.4Hz), 12.93 (1H, s)

5 NMR (51) (DMSO-d₆) δppm: 0.69-1.00 (3H, m), 1.08-1.62 (8H, m), 2.32-2.63 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.65 (2H, s), 6.30-6.53 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=8.2Hz), 12.92 (1H, s)

NMR (52) (CDCl₃) δppm: 2.31 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.74 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=2.4Hz), 6.52 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.12 (1H, d, J=8.8Hz), 7.25-7.53 (2H, m), 7.72-7.94 (2H, m), 9.71 (1H, s)

10 NMR (53) (CDCl₃) δppm: 1.30 (6H, d, J=6.9Hz), 3.19-3.46 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.75 (2H, s), 6.44 (1H, d, J=2.4Hz), 6.60 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.5Hz), 7.20 (1H, d, J=8.5Hz), 7.24-7.53 (2H, m), 7.72-7.94 (2H, m), 9.51-9.82 (1H, brs)

NMR (54) (CDCl₃) δppm: 0.78-0.99 (3H, m), 1.18-1.77 (8H, m), 2.67 (2H, t, J=7.9Hz), 3.78 (3H, s), 4.74 (2H, s), 6.43 (1H, d, J=2.4Hz), 6.55 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.3Hz), 7.12 (1H, d, J=8.3Hz), 7.23-7.52 (2H, m), 7.75-7.92 (2H, m), 9.56-9.80 (1H, brs)

NMR (55) (DMSO-d₆) δppm: 2.09 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.32-6.52 (2H, m), 7.02 (1H, d, J=8.1Hz), 12.95 (1H, s)

20 NMR (56) (CDCl₃) δppm: 3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.34 (1H, s), 8.02 (1H, s), 10.93 (1H, s)

NMR (57) (CDCl₃) δppm: 3.82, 3.86, 3.88 (each 3H, each s), 4.77 (2H, s), 6.40 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=3.1Hz)

- NMR (58) (DMSO- d_6) δ ppm: 3.74, 3.82 (each 3H, each s), 4.97 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 12.82-13.44 (1H, br)
- NMR (59) (DMSO- d_6) δ ppm: 3.73, 3.74 (each 3H, each s), 4.63 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.30 (1H, s), 10.66 (1H, brs)
- 5 NMR (60) (DMSO- d_6) δ ppm: 3.66 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.64, 4.73 (total 1H, each s), 6.34-6.52 (2H, m), 6.79-6.96 (1H, m), 12.88-13.03 (1H, m)
- NMR (61) (CDCl₃) δ ppm: 3.77 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.78 (2H, s), 6.51-6.72 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.21-7.56 (2H, m), 7.73-7.92 (2H, m)
- NMR (62) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.92 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.65 (2H, s), 6.32-6.52 (2H, m), 6.78-6.93 (1H, m), 12.81-13.01 (1H, brs)
- 10 NMR (63) (CDCl₃) δ ppm: 2.84 (6H, s), 3.89 (3H, s), 4.81 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.70 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.26-7.40 (5H, m), 7.60-7.64 (2H, m)
- NMR (64) (CDCl₃) δ ppm: 2.91 (6H, s), 3.93 (3H, s), 4.73 (2H, s), 7.14 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.90-7.94 (2H, m), 9.72 (1H, br)
- 15 NMR (65) (CDCl₃) δ ppm: 3.03 (6H, s), 3.91 (3H, s), 4.92 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.29 (1H, dt, $J=1.2$ Hz, $J=7.8$ Hz), 7.43 (1H, dt, $J=1.2$ Hz, $J=7.8$ Hz), 7.78-7.86 (4H, m), 13.22 (1H, br)
- NMR (66) (CDCl₃) δ ppm: 3.03 (6H, s), 3.61 (2H, d, $J=22.7$ Hz), 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.94 (2H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.30 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.43 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.76-7.86 (4H, m)
- 20 NMR (67) (CDCl₃) δ ppm: 3.96 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.55 (1H, brd, $J=27.4$ Hz), 4.76 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.25-7.38 (1H, m), 7.39-7.88 (19H,

m), 10.50 (1H, brs)

NMR (68) (CDCl₃) δ ppm: 2.10-2.30 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=6.6Hz), 4.04-4.19 (2H, m), 4.38-4.72 (1H, m), 4.65 (2H, s), 6.39 (1H, dd, J=2.3Hz, J=8.6Hz), 6.52 (1H, d, J=2.3Hz), 7.28-7.95 (20H, m), 10.58 (1H, brs)

5 NMR (69) (CDCl₃) δ ppm: 1.82-2.11 (2H, m), 2.11-2.38 (4H, m), 2.3-2.62 (2H, m), 3.49-3.75 (4H, m), 4.04 (2H, t, J=5.9Hz), 4.50-4.93 (1H, m), 4.68 (2H, s), 6.40 (1H, dd, J=2.2Hz, J=8.6Hz), 6.54 (1H, d, J=2.2Hz), 7.23-7.37 (1H, m), 7.37-7.62 (10H, m), 7.62-7.96 (9H, m), 10.37 (1H, brs)

10 NMR (70) (CDCl₃) δ ppm: 3.00 (6H, s), 3.89 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=2.5Hz, J=8.5Hz), 6.57 (1H, d, J=2.5Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.5Hz, J=9Hz), 7.08 (1H, d, J=2.5Hz), 7.20-8.05 (16H, m), 8.55-8.65 (1H, m), 9.90 (1H, br)

NMR (71) (CDCl₃) δ ppm: 1.21-1.56 (2H, m), 1.67 (1H, br), 1.75-1.94 (2H, m), 2.01 (1H, t, J=10.6Hz), 2.01-2.89 (14H, m), 3.02-3.28 (2H, m), 3.55-3.78 (2H, m), 3.85-4.02 (1H, m)

15 NMR (72) (CDCl₃) δ ppm: 1.83 (1H, br), 2.15 (1H, dd, J=4.1Hz, J=12.8Hz), 2.26 (6H, s), 2.43 (1H, dd, J=7.8Hz, J=12.8Hz), 2.53 (1H, dd, J=10.2Hz, J=12.1Hz), 2.68-2.98 (3H, m), 3.50-3.72 (2H, m), 3.78-3.99 (1H, m)

20 NMR (73) (CDCl₃) δ ppm: 2.78 (2H, t, J=7.5Hz), 3.09 (2H, t, J=7.5Hz), 3.90 (3H, s), 7.15 (2H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.45 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=7.5Hz), 7.8-7.95 (1H, m), 7.90 (2H, d, J=8.5Hz)

NMR (74) (CDCl₃) δ ppm: 2.77 (2H, t, J=7.5Hz), 3.06 (2H, t, J=7.5Hz), 3.66 (2H, d, J=22.6Hz), 3.75 (3H, s), 3.81 (3H, s), 7.10-7.22 (2H, m), 7.26-7.49 (2H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 7.81-7.90 (3H, m)

NMR (75) (CDCl₃) δ ppm: 2.79 (2H, t, J=7.5Hz), 3.06 (2H, t, J=7.5Hz), 3.76

(3H, s), 3.86 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=8Hz), 6.72 (1H, s), 7.25-7.5 (2H, m), 7.6-7.75 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=7.5Hz), 11.40 (1H, br)

NMR (76) (CDCl₃) δppm: 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 3.05 (2H, t, J=7.5Hz), 3.73 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.82 (2H, d, J=21.5Hz), 6.65-6.8 (2H, m), 7.25-7.45 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=8.5Hz), 7.64 (1H, d, J=7.5Hz), 7.82 (1H, dd, J=1Hz, J=7.5Hz), 11.49 (1H, br)

NMR (77) (CDCl₃) δppm: 3.62 (2H, d, J=22.5Hz), 3.77, 3.82 (6H, 均为 s), 4.04 (3H, s), 4.85 (2H, s), 7.02 (1H, d, J=8.5Hz), 7.3-7.55 (2H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.8-7.9 (2H, m), 10.31 (1H, br)

实施例1

室温下将2-(2-异丙基苯氧甲基羰基氨基)苯并噻唑(6.5g)、无水马来酸(3.9g)和氯化铝(8.0g)的1,2-二氯乙烷(50ml)溶液搅拌7小时。向混合物中加入水以使氯化铝分解，向其中加入乙酸乙酯并搅拌混合物。过滤收集沉淀出的结晶，用乙酸乙酯洗涤并干燥，得到反式-化合物和顺式-化合物的混合物(7.3g)。将所得混合物溶于二甲基甲酰胺(50ml)，向其中加入浓盐酸(1ml)并将混合物于60℃下搅拌30分钟。向混合物中加入水(约100ml)，过滤收集沉淀出的结晶，用甲醇洗涤并干燥，得到2-[2-异丙基-4-(反-3-羧基丙烯酰基)苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑(6.2g)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.25 (6H, d, J=7Hz), 3.40 (1H, sept, J=7Hz), 5.12 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=15.5Hz), 7.03 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.5 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=7.5Hz), 7.85-8.05 (4H, m), 12.70 (1H, br), 13.10 (1H, br)

实施例2

冰冷却下，向2-[2-异丙基-4-(3-羧基丙烯酰基)苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑(1.0g)和三乙胺(0.4ml)的二氯甲烷(20ml)溶液中滴加氯甲酸异丁基酯(0.32ml)，于相同温度下，向所述混合物中加入N-甲基哌嗪(0.27ml)并将混合物搅拌2.5小时。反应溶液用洗涤，干燥并减压浓缩。残余物经

硅胶柱色谱法(溶剂: 二氯甲烷→二氯甲烷:甲醇=30:1)纯化, 并于乙醇中重结晶, 得到2-{2-异丙基-4-[3-(4-甲基-1-哌嗪基羰基)丙烯酰基]苯氧甲基羰基氨基}苯并噻唑(0.80g)。

浅褐色粉末

M.p.190-192℃

实施例3

将2-[4-(3-羧基丙烯酰基)苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑(1.0g)、亚硫酸氯(0.23ml)和一滴二甲基甲酰胺(20ml)的二氯甲烷(20ml)溶液于室温下搅拌10小时。于冰冷却下将所述溶液滴加到4-(4-甲基-1-哌嗪基)哌啶(0.5g)和吡啶(1ml)的二氯甲烷(20ml)溶液中。向反应溶液中加入水, 混合物用5%氢氧化钠水溶液碱化, 混合物用二氯甲烷萃取, 洗涤萃取液, 干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法(溶剂: 二氯甲烷:甲醇=50:1→10:1)纯化。用常规方法将所得化合物转变成其盐酸盐并于乙醇-乙醚中重结晶, 得到2-[4-{3-[4-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-哌啶基羰基]丙烯酰基}苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑二盐酸盐(0.14g)。

白色粉末

M.p. 202.5-225℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.35-1.8 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.6-3.9 (11H, m), 2.81 (3H, s), 4.1-4.3 (1H, m), 4.5-4.7 (1H, m), 5.08 (2H, s), 7.15 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.3-7.55 (3H, m), 7.76 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 12.67 (1H, br)

实施例4

室温下向2-[2-异丙基-4-(3-羧基丙烯酰基)苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑(0.97g)的二甲基甲酰胺(10ml)溶液中滴加4-(4-甲基-1-哌嗪基)哌啶(0.65g)和氰基磷酸二乙酯(0.6ml)。向所述混合物中加入三乙胺(0.5ml), 并将混合物于室温下搅拌10分钟。向混合物中加入水, 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤, 干燥并减压浓缩, 残余物经硅胶柱色谱法(溶剂: 二氯甲烷:甲醇=100:1→10:1)纯化。于乙醇中用常规方法将所得化合物转变成其盐酸盐并于乙醇-乙醚中重结晶, 得到2-{2-异丙基-4-[3-[4-

(4-甲基-1-哌嗪基)-1-哌啶基羰基]丙烯酰基]苯氧甲基羰基氨基}苯并噻唑二盐酸盐(0.45g)。

黄色粉末

M.p.186-190℃ (分解)

实施例5

向酒石酸二丁基酯(4.0g)的甲醇(100ml)溶液中加入高碘酸钠(3.0g)水(30ml)溶液并将混合物搅拌10分钟,用乙酸乙酯萃取。另外,于冰冷却下,向{[3-甲氧基-4-(2-苯并噻唑基氨基羰基甲氧基)苯甲酰基]甲基}膦酸二甲酯(5.7g)的四氢呋喃(100ml)悬浮液中加入5%氢氧化钠水溶液,直至反应溶液变得均匀,然后于冰冷却下,向其中滴加事先由酒石酸二丁基酯制得的乙醛酸四氢呋喃(30ml)溶液。将所述混合物搅拌30分钟并用5%盐酸酸化,减压浓缩除去四氢呋喃。过滤收集沉淀出的结晶并用二氯甲烷洗涤。将所述二氯甲烷层减压浓缩,残余物经硅胶柱色谱法(溶剂:二氯甲烷:甲醇=200:1)纯化,得到2-[2-甲氧基-4-(3-丁氧羰基丙烯酰基)苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑(2.85g),室温下将其进一步于四氢呋喃-5%氢氧化钠水溶液中搅拌30分钟,得到2-[2-甲氧基-4-(3-羧基丙烯酰基)苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑(2.9g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 3.89 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25-7.55 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.7-8.1 (4H, m), 11.68 (1H, br)

实施例6

于-78℃下,向丙炔酸乙酯(17.7ml)的四氢呋喃(450ml)溶液中滴加1.71M正丁基锂的正己烷(102ml)溶液并将混合物搅拌10分钟。于相同温度下15分钟内向所述溶液中滴加2-(2-甲氧基-4-甲酰基苯氧甲基羰基氨基)苯并噻唑(20g)的四氢呋喃(400ml)和N,N-二甲基丙烯脲(40ml)溶液,将混合物进一步搅拌10分钟,将反应容器于冰浴中取出并进一步搅拌20分钟。向所述混合物中加入乙酸(11ml)并将混合物用乙酸乙酯稀释,乙酸乙酯层用饱和碳酸钠水溶液洗涤,硫酸钠干燥并浓缩。残余物经硅胶柱色谱法(溶剂:二氯甲烷:甲醇=100:1→50:1)纯化,得到2-[2-甲氧基-4-(3-

甲氧羰基-1-羟基炔丙基)苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑(33.7g)，深褐色油状物。

向2-[2-甲氧基-4-(3-甲氧羰基-1-羟基炔丙基)苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑(33.7g)的二甲基甲酰胺(150ml)溶液中加入三正丁基胺(14.3m)并将混合物于室温下搅拌1.5小时。混合物用乙酸乙酯稀释，用0.15N盐酸洗涤并用硫酸钠干燥。将混合物减压浓缩除去溶剂，并过滤收集沉淀出的结晶，得到2-[2-甲氧基-4-(反-3-甲氧羰基丙烯酰基)苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑(化合物A,5.5g)，浅黄色粉末。另外，将滤液减压浓缩，于乙醇-乙醚中析晶，得到2-[2-甲氧基-4-(顺-3-甲氧羰基丙烯酰基)苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑(化合物B,6.0g)，浅黄色粉末。

化合物A：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.11 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.31-7.37 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.75-7.81 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 8.00-8.02 (1H, m), 12.67 (1H, brs)

化合物B：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.05 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 3.97 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.11 (2H, s), 6.35 (1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 7.31-7.37 (1H, m), 7.44-7.50 (3H, m), 7.78-7.81 (1H, m), 7.99-8.02 (1H, m), 12.62 (1H, brs)

实施例7

将2-{2-异丙基-4-[反-3-(4-甲基-1-哌嗪基)羰基丙烯酰基]苯氧甲基羰基氨基}苯并噻唑(100mg)的二甲基甲酰胺(10ml)溶液通过窗户直接暴露于日光下静置6.5小时。向所述混合物中加入水，过滤收集沉淀出的结晶，于乙醇中重结晶，得到2-{2-异丙基-4-[顺-3-(4-甲基-1-哌嗪基)羰基丙烯酰基]苯氧甲基羰基氨基}苯并噻唑(45mg)。

浅黄色粉末

M.p.114-115℃

实施例8

冰冷却下，向{[3-甲氧基-4-(2-苯并噻唑基氨基羰基甲氧基)苯甲酰基]甲基}膦酸二甲酯(1.7g)和吡啶-4-甲醛(0.5g)的四氢呋喃(30ml)溶液中加入5%氢氧化钠水溶液(6ml)并将混合物搅拌5小时。混合物用乙酸中和，过滤收集沉淀出的结晶，然后于二氯甲烷-乙醇-乙醚中重结晶，得到2-{2-甲氧基-4-[3-(4-吡啶基)丙烯酰基]苯氧甲基羰基氨基}苯并噻唑(1.3g)。

浅黄色粉末

M.p.206-207℃

实施例9

向2-[2-甲氧基-4-(3-叔丁氧羰基-1-羟基炔丙基)苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑(1g)的氯仿(50ml)溶液中加入活性二氧化锰(1g)并将混合物回流2小时。向所述混合物中进一步加入活性二氧化锰(1g)并将混合物回流1.5小时。将混合物经硅藻土层过滤，将滤液浓缩。残余物于乙醇中重结晶，得到2-[2-甲氧基-4-(3-叔丁氧羰基丙炔酰基)苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑(0.5g)。

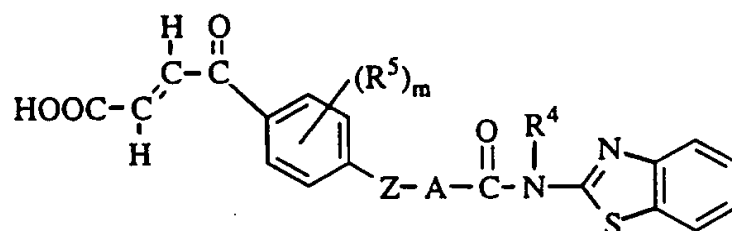
实施例10

向2-[2-甲氧基-4-(3-叔丁氧羰基丙炔酰基)苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑(0.5g)的二氯甲烷(30ml)溶液中加入三氟乙酸(10ml)并将混合物于室温下搅拌4小时。将混合物浓缩，向残余物中加入二氯甲烷。将混合物搅拌，过滤收集沉淀出的结晶，于二氯甲烷-三氟乙酸中重结晶，得到2-[2-甲氧基-4-(3-羧基丙炔酰基)苯氧甲基羰基氨基]苯并噻唑(0.26g)，黄色粉末。

M.p.174-176℃

用适宜的起始化合物，按照实施例1或5相同的方法可制得下列化合物。

表 38



实施例 11

R^4 : H A: $-\text{CH}_2-$ Z: O

R^5 : CH_3 (2- 位) m: 1

M.p. 261-262°C 晶形: 灰棕色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺-甲醇

状态: 游离

实施例 12

R^4 : H A: $-\text{CH}_2-$ Z: O

R^5 : C_2H_5 (2- 位) m: 1

M.p. 245-246°C 晶形: 灰棕色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺-甲醇

状态: 游离

实施例 13

R^4 : H A: $-\text{CH}_2-$ Z: O

R^5 : 正丙基 (2- 位) m: 1

晶形: 黄色粉末 状态: 游离

NMR (1)

表 39

实施例14			
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O	
R ⁵ : 异丙基 (2- 位)		m: 1	
M.p. 225-240°C (分解.)	晶形: 黄色粉末		NMR (2)
重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺-甲醇			
状态: 游离			
实施例15			
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O	
R ⁵ : 正丁基 (2- 位)		m: 1	
M.p. 187.5-190°C	晶形: 浅黄色粉末		
重结晶溶剂: 氯仿-二甲基甲酰胺			
状态: 游离			
实施例 16			
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O	
R ⁵ : H		m: 1	
M.p. 250-275°C (分解.)	晶形: 白色粉末		NMR (3)
重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺-甲醇			
状态: 游离			
实施例 17			
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O	
R ⁵ : 正戊基 (2- 位)		m: 1	
M.p. 139-163°C	晶形: 浅黄色粉末		NMR (4)
重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺-二氯甲烷			
状态: 游离			

表40

实施例18		
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : F (2- 位)		m: 1
M.p. 233-234°C	晶形: 浅褐色粉末	
重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺 - 甲醇		
状态: 游离		
实施例19		
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : Cl (2- 位)		m: 1
晶形: 黄色粉末		
状态: 游离		NMR (5)
实施例 20		
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : -(CH ₂) ₄ (2 - 和3 - 位一起)		m: 2
晶形: 黄色粉末		NMR (6)
状态: 游离		
实施例 21		
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : CH ₃ (2 - 和3 - 位)		m: 2
晶形: 黄色粉末		NMR (7)
状态: 游离		

表41

 实施例 22

R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : CH ₃ (2- 和6- 位)		m: 2
晶形: 浅棕色粉末		NMR (8)
重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺- 甲醇		
状态: 游离		

实施例 23

R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : CH ₃ (3- 和5- 位)		m: 2
晶形: 黄色粉末		状态: 游离
NMR (9)		

24

R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : -(CH ₂) ₂ CO ₂ C ₂ H ₅ (2- 位)		m: 1
M.p. 199.6-203.8°C	晶形: 浅黄色粉末	
重结晶溶剂: 氯仿-二甲基甲酰胺		
状态: 游离		

实施例 25

R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : -(CH ₂) ₄ OCOCH ₃ (2- 位)		m: 1
M.p. 176-177.5°C	晶形: 浅黄色粉末	
重结晶溶剂: 氯仿	状态: 游离	

表 42

实施例 26			
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O	
R ⁵ : C ₂ H ₅ O (2- 位)		m: 1	
晶形: 黄色粉末		NMR (10)	
状态: 游离			
实施例 27			
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O	
R ⁵ : CH ₃ (3- 位)		m: 1	
M.p. 290°C (分解 .)	晶形: 白色针状	NMR (11)	
重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺		状态: 游离	
实施例 28			
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O	
R ⁵ : C ₂ H ₅ (3- 位)		m: 1	
晶形: 黄色粉末		NMR (12)	
状态: 游离			
实施例 29			
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O	
R ⁵ : 正丙基 (3- 位)		m: 1	
M.p. 282°C (分解 .)	晶形: 浅褐色针状		
重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺 - 二氯甲烷			
状态: 游离			

表 43

 实施例 31

R^4 : H A: $-\text{CH}_2-$ Z: O
 R^5 : 正丁基 (3-位) m: 1
 M.p. 267-279°C (分解) 晶形: 粉红色粉末
 状态: 游离 NMR (14)

实施例 32

R^4 : H A: $-\text{CH}_2-$ Z: O
 R^5 : 异丙基 (3-位) m: 1
 M.p. 262.5-265.5°C 晶形: 黄色粉末
 重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺 - 二氯甲烷
 状态: 游离

实施例 33

R^4 : H A: $-\text{CH}_2-$ Z: O
 R^5 : Cl (3-位) m: 1
 晶形: 浅黄色粉末 NMR (15)
 状态: 游离

表44

实施例 34

R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : F (3- 位)		m: 1
晶形: 浅黄色粉末		NMR (16)
状态: 游离		

实施例 35

R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : CH ₃ O (3- 位)		m: 1
晶形: 黄色粉末		NMR (17)
状态: 游离		

实施例 36

R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : C ₂ H ₅ O (3- 位)		m: 1
晶形: 黄色粉末		NMR (18)
状态: 游离		

实施例 37

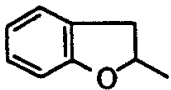
R ⁴ : H	m: 1	Z: O
R ⁵ 和A一起形成:		
		
M.p. 294-295°C (分解 .)		晶形: 白色粉末
重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺		状态: 游离

表45

实施例38		
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : CH ₃ O (2- 位)		m: 1
晶形: 黄色粉末		NMR (19)
状态: 游离		
实施例 39		
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : (CH ₃) ₂ CHO- (3- 位)		m: 1
晶形: 浅黄色粉末		NMR (20)
状态: 游离		
实施例 40		
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : CF ₃ CH ₂ O- (3- 位)		m: 1
晶形: 浅黄色粉末		NMR (21)
状态: 游离		
实施例 41		
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : CF ₃ (2- 位)		m: 1
晶形: 无色粉末		NMR (22)
状态: 游离		

表 46

 实施例 42

R^4 : H	A: $-\text{CH}_2-$	Z: O
R^5 : $-\text{OCH}_2\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (2- 位)		m: 1
晶形: 黄色粉末		NMR (23)
状态: 游离		

实施例 43

R^4 : H	A: $-\text{CH}_2-$	Z: O
R^5 : $-\text{COOCH}_3$ (2- 位)		m: 1
晶形: 浅黄色粉末		NMR (24)
状态: 游离		

实施例 44

R^4 : H	A: $-\text{CH}_2-$	Z: O
R^5 : $-(\text{CH}_2)_2-\text{CONH}-$ (2 - 和 3 - 位一起)		m: 2
晶形: 黄色粉末		NMR (25)
状态: 游离		

实施例 45

R^4 : H	A: $-\text{CH}_2-$	Z: O
R^5 : $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ (2- 位)		m: 1
M.p. 263-266°C (分解 .)	晶形: 黄色粉末	
重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺 - 二氯甲烷		
状态: 游离		

表 47

实施例 46		
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : -(CH ₂) ₂ COOCH ₃ (2- 位)		m: 1
晶形: 黄色粉末		NMR (26)
状态: 游离		
实施例 47		
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : -(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂ (2- 位)		m: 1
晶形: 浅黄色粉末		NMR (27)
状态: 游离		
实施例 48		
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : -(CH ₂) ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂ (2- 位)		m: 1
晶形: 黄色无定形		NMR (28)
状态: 游离		
实施例 49		
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : Cl (2- 位)		m: 1
M.p. 235.5-237°C	晶形: 黄色粉末	
重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺 - 水		
状态: 游离		

表 48

 实施例 50

 $R^4: H$ $A: -CH_2-$ $Z: O$
 $R^5: -(CH_2)_2COOC_2H_5$ (2- 位) $m: 1$
 $M.p. 199.6-203.8^\circ C$ 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 氯仿-二甲基甲酰胺

状态: 游离

 $NMR (29)$

实施例 51

 $R^4: H$ $A: -CH_2-$ $Z: O$
 $R^5: n\text{-Butyl}$ (2- 位) $m: 1$
 $M.p. 187.5-190^\circ C$ 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 氯仿 - 二甲基甲酰胺

 状态: 游离

实施例 52

 $R^4: H$ $A: -CH_2-$ $Z: O$
 $R^5: -(CH_2)_4OCOCH_3$ (2- 位) $m: 1$
 $M.p. 176-177.5^\circ C$ 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 氯仿

 状态: 游离

表 49

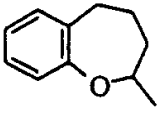
53		
R ⁴ : H	m: 1	Z: O
R ⁵ 和A一起形成		
		
M.p. 285-287°C (分解 .)		
晶形: 白色粉末		
重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺 - 水		
状态: 游离		
实施例 54		
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: O
R ⁵ : 正庚基 (2- 位)		m: 1
M.p. 187-188.5°C		晶形: 浅黄色粉末
重结晶溶剂: 二氯甲烷 - 二甲基甲酰胺		
状态: 游离		
实施例 55		
R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	Z: S
R ⁵ : CH ₃ O (2- 位)		m: 1
M.p. 241-244°C		晶形: 黄色粉末
状态: 游离		

表38 - 49所述 ^1H - NMR谱(NMR(1)至NMR(29))如下所述:

NMR (1) (DMSO-d_6) δppm : 0.92 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.58-1.69 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 5.12 (2H, s), 6.65 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.44 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.87-7.99 (4H, m)

NMR (2) (DMSO-d_6) δppm : 1.25 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.40 (1H, sept, $J=7\text{Hz}$), 5.12 (2H, s), 6.64 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25-7.5 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.85-8.05 (4H, m), 12.70 (1H, br), 13.10 (1H, br)

NMR (3) (DMSO-d_6) δppm : 5.07 (2H, s), 6.65 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.1-7.5 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 12.70 (1H, br), 13.04 (1H, br)

NMR (4) (DMSO-d_6) δppm : 0.89 (3H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 1.21-1.50 (4H, m), 1.53-1.79 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 5.14 (2H, s), 6.64 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.30-7.38 (1H, m), 7.43-7.51 (1H, m), 7.78-7.82 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.85-8.10 (4H, m)

NMR (5) (DMSO-d_6) δppm : 5.22 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.24-7.49 (3H, m), 7.77 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.96-8.12 (3H, m), 12.83 (1H, br)

NMR (6) (DMSO-d_6) δppm : 1.6-1.9 (4H, m), 2.65-3.0 (4H, m), 5.06 (2H, s), 6.45 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25-7.65 (4H, m), 7.75 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12.85 (1H, br)

NMR (7) (DMSO-d_6) δppm : 2.22 (3H, s), 2.31 (3H, s), 5.05 (2H, s), 6.44 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25-7.6 (4H, m), 7.76 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.98

(1H, d, J=8Hz), 12.83 (1H, br)

NMR (8) (DMSO-d₆) δppm: 2.36 (6H, s), 4.75 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=15.5Hz), 7.30-7.53 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=8.9Hz), 7.79 (2H, s), 7.91 (1H, d, J=15.5Hz), 8.00 (1H, d, J=7.00Hz), 12.09-13.2 (2H, br)

NMR (9) (DMSO-d₆) δppm: 2.10 (6H, s), 4.95 (2H, s), 6.22 (1H, d, J=16Hz), 6.78 (2H, s), 7.02 (1H, d, J=16Hz), 7.25-7.5 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=8Hz), 7.98 (1H, d, J=7.5Hz), 12.9 (2H, br)

NMR (10) (CDCl₃) δppm: 1.37 (3H, d, J=7.0Hz), 4.14 (2H, q, J=7.0Hz), 5.09 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=15.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8.6Hz), 7.31 (1H, d, J=7.4Hz), 7.44 (1H, t, J=7.4Hz), 7.55 (1H, s), 7.67-7.78 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=15.5Hz), 7.98 (1H, d, J=7.4Hz), 12.74 (2H, br)

NMR (11) (DMSO-d₆) δppm: 2.45 (3H, s), 5.03 (2H, s), 6.45 (1H, d, J=15.6Hz), 6.90-7.06 (2H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.56 (1H, d, J=15.6Hz), 7.75 (2H, t, J=7.4Hz), 7.97-8.00 (1H, m), 12.80 (2H, brs)

NMR (12) (DMSO-d₆) δppm: 1.13 (3H, t, J=7.4Hz), 2.80 (2H, q, J=7.4Hz), 5.03 (2H, s), 6.47 (1H, d, J=15.6Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.5Hz, J=8.6Hz), 7.01 (1H, d, J=2.5Hz), 7.27-7.50 (2H, m), 7.53 (1H, t, J=15.6Hz), 7.68-7.81 (2H, m), 7.92-8.03 (1H, m), 12.86 (2H, br)

NMR (14) (DMSO-d₆) δppm: 0.82 (3H, t, J=7.2Hz), 1.17-1.40 (2H, m), 1.40-1.61 (2H, m), 2.72-2.90 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=15.7Hz), 6.91-7.07 (2H, m), 7.30-7.41 (1H, m), 7.41-7.54 (1H, m), 7.51 (1H, d, J=15.7Hz), 7.74-7.82 (2H, m), 8.00-8.04 (1H, m)

NMR (15) (DMSO-d₆) δppm: 5.08 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=15.7Hz), 7.13 (1H, dd, J=2.5Hz, J=8.7Hz), 7.27-7.49 (4H, m), 7.71 (1H, d, J=8.7Hz), 7.76 (1H, d,

J=7.0Hz), 7.99 (1H, d, J=7.0Hz), 12.85 (1H, br)

NMR (16) (DMSO- d_6) δ ppm: 5.09 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=15.6Hz), 6.98-7.13 (2H, m), 7.30 (1H, t, J=7.1Hz), 7.44 (1H, t, J=7.1Hz), 7.63 (1H, dd, J=3.4Hz, J=15.6Hz), 7.74-7.90 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=7.1Hz), 12.88 (1H, br)

NMR (17) (DMSO- d_6) δ ppm: 3.89 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=15.5Hz), 6.71 (1H, d, J=2.2Hz, J=8.7Hz), 6.82 (1H, d, J=2.2Hz), 7.25-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=8.7Hz), 7.70 (1H, d, J=15.5Hz), 7.74-7.81 (1H, m), 7.94-8.03 (1H, m), 12.80 (2H, br)

NMR (18) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=6.9Hz), 4.15 (2H, q, J=6.9Hz), 5.05 (2H, s), 6.45 (1H, d, J=15.5Hz), 6.68 (1H, dd, J=2.0Hz, J=8.7Hz), 6.77 (1H, d, J=2.0Hz), 7.26-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=8.7Hz), 7.72-7.81 (1H, m), 7.79 (1H, d, J=15.5Hz), 7.91-8.05 (1H, m), 12.77 (2H, br)

NMR (19) (DMSO- d_6) δ ppm: 3.89 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=15.5Hz), 7.08 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.55 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.7-8.1 (4H, m), 11.68 (1H, br)

NMR (20) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.29 (6H, d, J=6.0Hz), 4.82 (1H, sept, J=6.0Hz), 5.05 (2H, s), 6.43 (1H, d, J=15.5Hz), 6.89 (1H, dd, J=2.3Hz, J=8.7Hz), 6.78 (1H, d, J=2.3Hz), 7.31 (1H, t, J=7.0Hz), 7.45 (1H, t, J=7.0Hz), 7.66 (1H, d, J=8.7Hz), 7.78 (1H, d, J=15.5Hz), 7.80 (1H, d, J=7.0Hz), 7.99 (1H, d, J=7.0Hz), 12.76 (1H, br)

NMR (21) (DMSO- d_6) δ ppm: 4.92 (2H, q, J=8.7Hz), 5.07 (2H, s), 6.48 (1H, d, J=15.5Hz), 6.81 (1H, dd, J=2.3Hz, J=8.8Hz), 6.93 (1H, d, J=2.3Hz), 7.32 (1H, t, J=7.0Hz), 7.45 (1H, t, J=7.0Hz), 7.62-7.79 (3H, m), 7.99 (1H, d, J=7.0Hz), 12.78 (1H, br)

NMR (22) (DMSO- d_6) δ ppm: 5.28 (2H, s), 6.69 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.25-7.55 (3H, m), 7.77 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.15-8.45 (2H, m), 12.88 (1H, br)

NMR (23) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.03 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.18 (3H, t, $J=7$ Hz), 3.1-3.5 (4H, m), 4.96 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.25-7.55 (3H, m), 7.7-7.85 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 12.66 (1H, br)

NMR (24) (DMSO- d_6) δ ppm: 3.90 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.28-7.36 (2H, m), 7.46 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.99 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J=2.3$ Hz, $J=8.9$ Hz) 8.38 (1H, d, $J=2.3$ Hz)

NMR (25) (DMSO- d_6) δ ppm: 2.48 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.12 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 5.04 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.42-7.63 (3H, m), 7.80 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 10.33 (1H, br), 12.98 (1H, br)

NMR (26) (DMSO- d_6) δ ppm: 2.71 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.98 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.59 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.60-6.75 (1H, m), 7.04-7.08 (1H, m), 7.27-7.38 (1H, m), 7.38-7.51 (1H, m), 7.55-7.78 (1H, m), 7.84-7.99 (4H, m), 9.40 (2H, brs)

NMR (27) (DMSO- d_6 + $CDCl_3$) δ ppm: 2.66 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 2.84 (3H, s), 2.89-3.06 (5H, m), 5.01 (2H, s), 6.57-6.75 (1H, m), 6.90-7.10 (1H, m), 7.18-7.30 (1H, m), 7.30-7.41 (1H, m), 7.63-7.72 (1H, m), 7.72-7.90 (3H, m), 7.96 (1H, s), 11.50-13.00 (2H, brs)

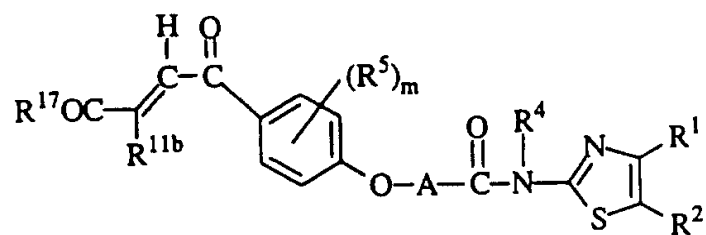
NMR (28) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.00 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.07 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.68 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.01 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.15-3.46 (4H, m), 5.06 (2H, s), 6.78

(2H, d, J=15.4Hz), 6.95-6.99 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.72-7.85 (5H, m)

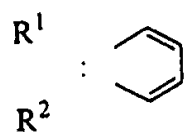
NMR (29) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.12 (3H, t, J=7.1Hz), 2.69 (2H, t, J=7.8Hz), 2.98 (2H, t, J=7.8Hz), 4.00 (2H, q, J=7.1Hz), 5.13 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=15.4Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.40 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=7.3Hz), 7.86 (1H, d, J=15.4Hz), 7.91-8.10 (3H, m), 12.40-13.30 (2H, m)

用适宜的起始化合物, 按照实施例3或4所述相同方法可制得下列表50 - 125中所列化合物.

表 50



实施例 56



R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :

R^5 : H

M.p. 175-185°C

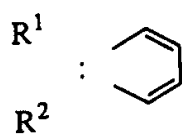
晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇

状态: 游离

NMR (1)

实施例 57



R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :

R^5 : 异丙基 (2- 位)

M.p. 190-192°C

晶形: 浅褐色粉末

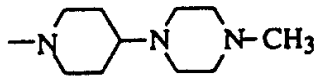
重结晶溶剂: 乙醇

状态: 游离

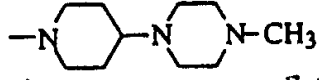
反式

表51

实施例 58

R^1 :  R^4 : H A: $-\text{CH}_2-$ m: 1
 R^2 :
 R^{11b} : H R^{17} :  R^5 : H
M.p. 202.5-225°C (分解 .) 晶形: 白色粉末 NMR (2)
重结晶溶剂: 乙醇-乙醚 状态: 2HCl

实施例 59

R^1 :  R^4 : H A: $-\text{CH}_2-$ m: 1
 R^2 :
 R^{11b} : H R^{17} :  R^5 : 异丙基 (2- 位)
M.p. 186-190°C (分解 .) 晶形: 黄色粉末
重结晶溶剂: 乙醇-乙醚 状态: 2HCl

实施例 60

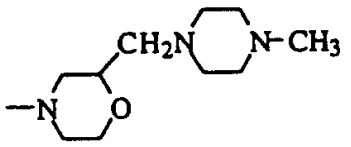
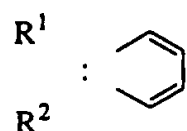
R^1 :  R^4 : H A: $-\text{CH}_2-$ m: 1
 R^2 :
 R^{11b} : H R^{17} :  R^5 : H
M.p. 202-206°C (分解 .) 晶形: 黄色粉末 状态: 2HCl
重结晶溶剂: 乙醇-乙醚

表 52

实施例 61

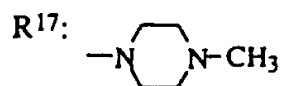


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : 异丙基 (2- 位)

M.p. 114-115°C

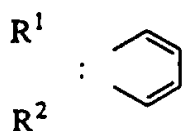
晶形: 浅黄色粉末

顺式

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

状态: 游离

实施例 62

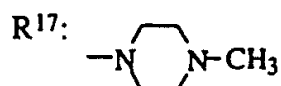


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : Cl (2- 位)

M.p. 206.5-209°C

晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

状态: 游离

实施例 63

R^1 : CH_3

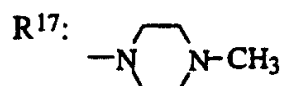
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^2 : H

R^{11b} : H



R^5 : H

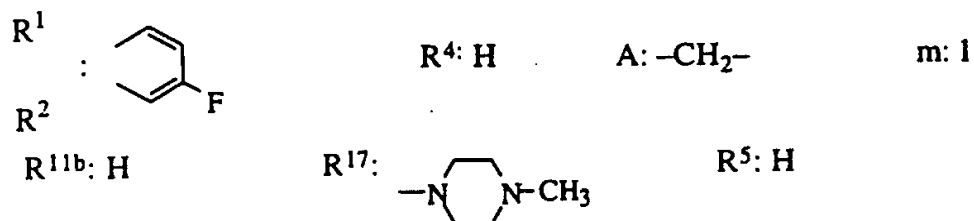
M.p. 138.5-141.5°C

晶形: 白色粉末

状态: 游离

表 53

实施例 64

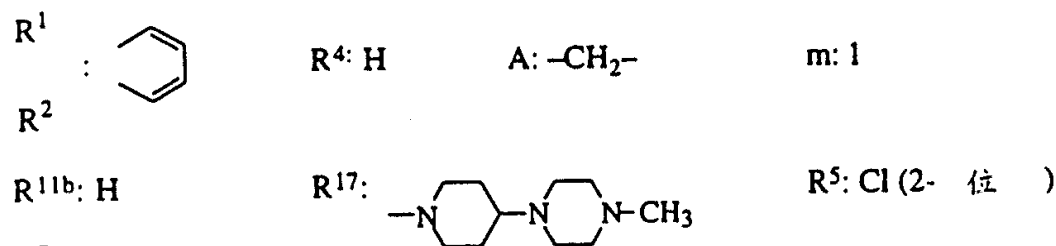


M.p. 221-222.5°C

晶形: 浅黄色粉末

状态: 游离

实施例 65



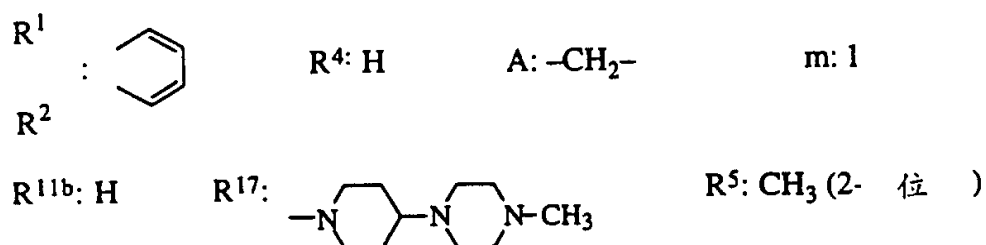
M.p. 181-183°C

晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚

状态: 游离

实施例 66



M.p. 261-262°C

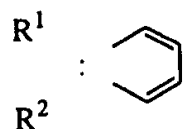
晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇

状态: 2HCl

表 54

实施例 67

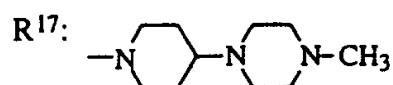


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : C_2H_5 (2- 位)

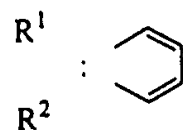
M.p. 227-229°C

晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇

状态: 2HCl

实施例 68

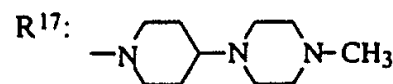


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : F (2- 位)

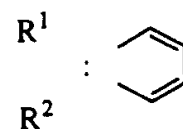
M.p. 226-227°C

晶形: 褐色粉末

重结晶溶剂: 乙醇

状态: 2HCl

实施例 69

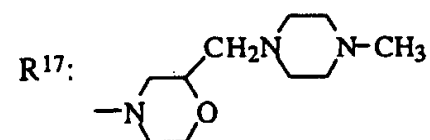


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : CH_3 (2- 位)

重结晶溶剂: 乙醇

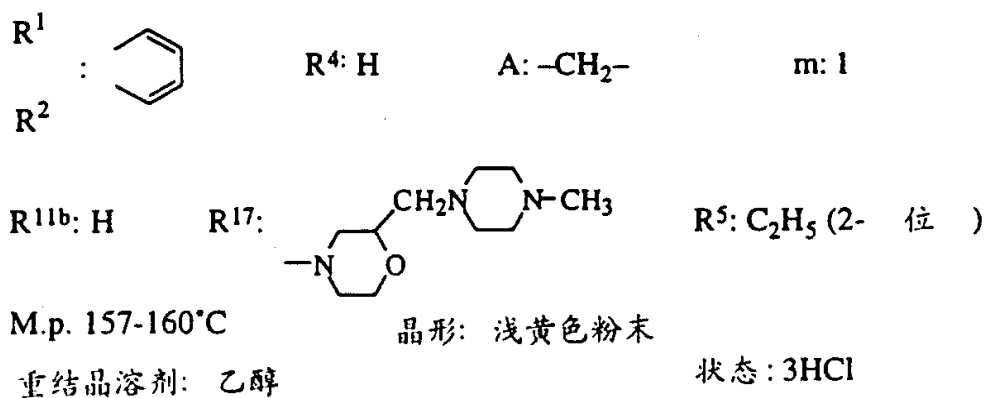
晶形: 浅黄色粉末

状态: 3HCl

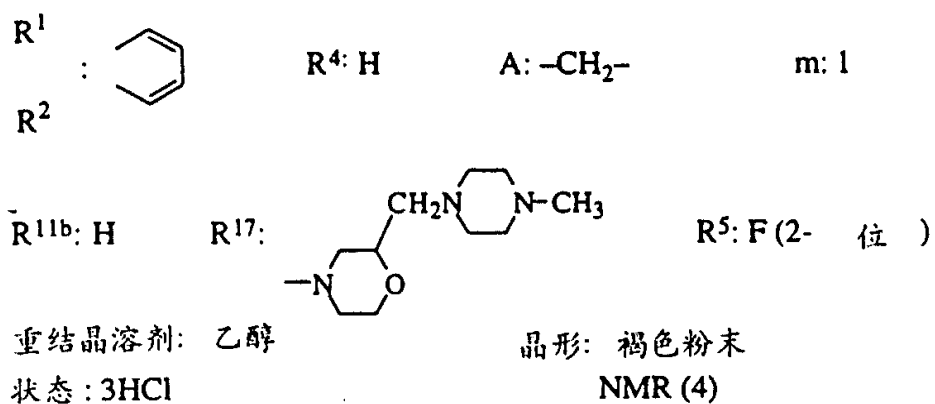
NMR (3)

表 55

实施例 70



实施例 71



实施例 72

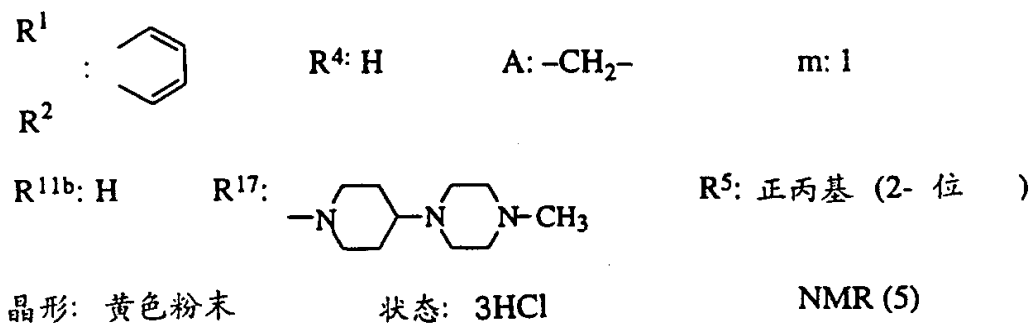
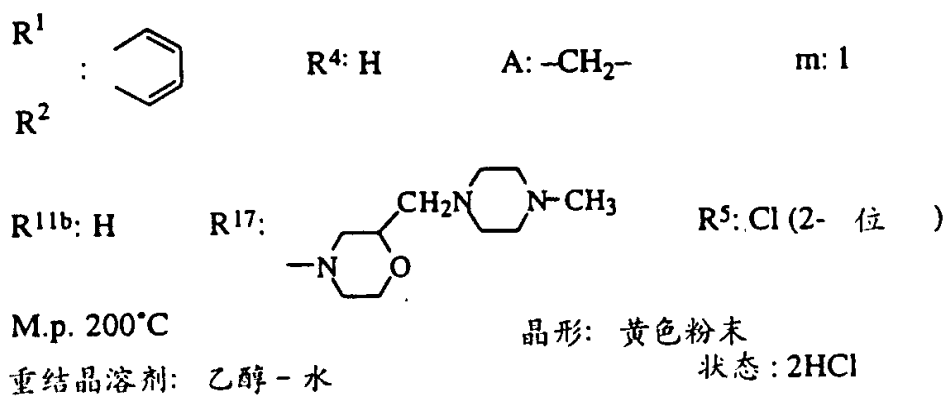
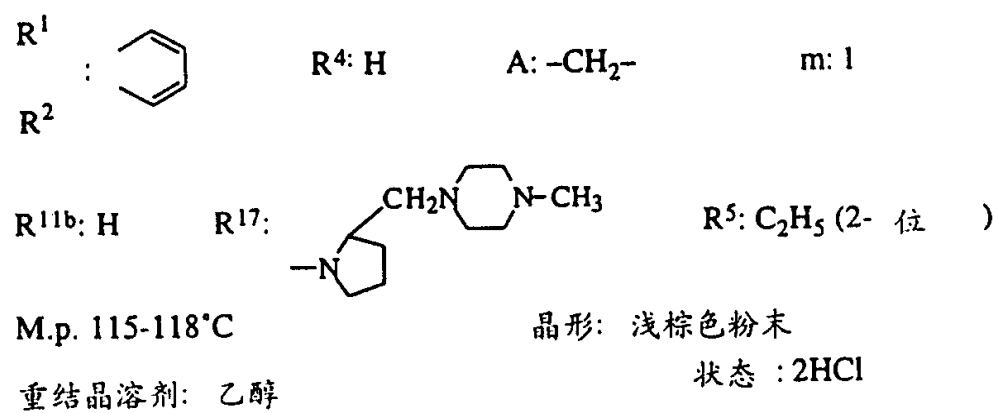


表 56

实施例73



实施例 74



实施例 75

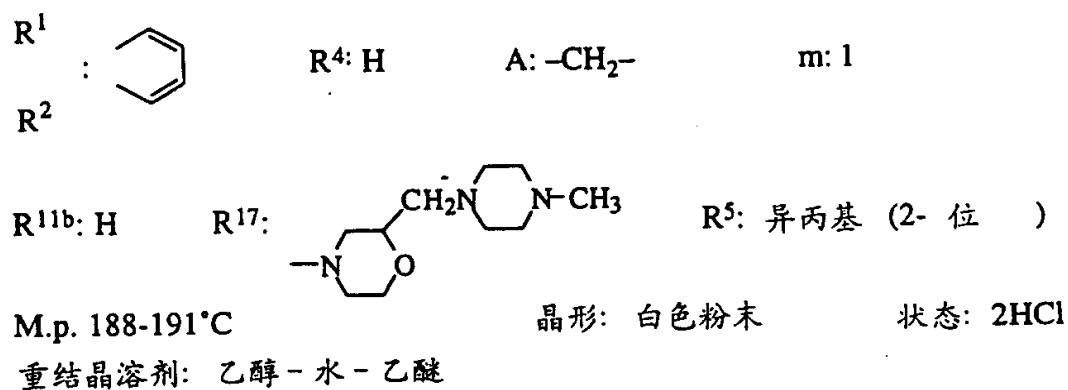
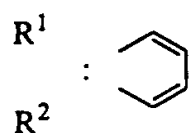


表 57

实施例 76

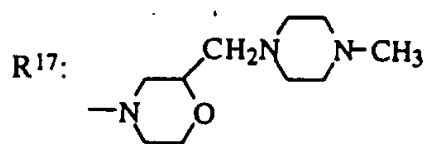


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

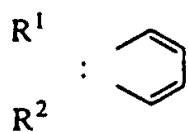


R^5 : 正丙基 (2- 位)

晶形: 浅黄色粉末

状态: 3HCl NMR (6)

实施例 77

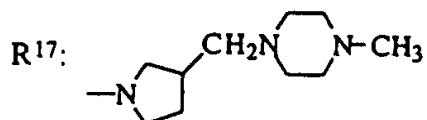


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : C_2H_5 (2- 位)

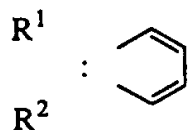
- M.p. 228-230°C

晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇

状态: 2HCl

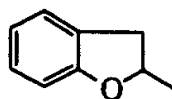
实施例 78



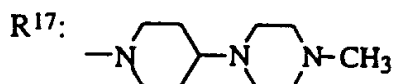
R^4 : H

m: 1

R^5 和 A 一起形成:



R^{11b} : H



M.p. 203-205°C

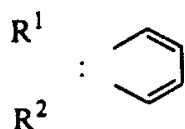
晶形: 白色粉末

状态: 3HCl

重结晶溶剂: 甲醇 - 乙醚

表 58

实施例 79



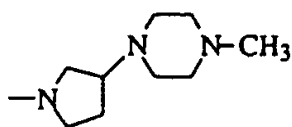
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : 正丙基 (2- 位)

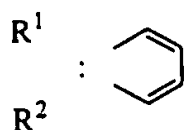
M.p. 202-204°C

晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙酸乙酯 - 正己烷

状态 : 3HCl

实施例 80



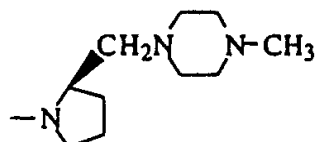
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



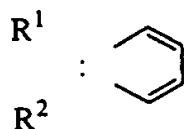
R^5 : 正丙基 (2- 位)

晶形: 黄色粉末

状态 : 2HCl

NMR (9)

实施例 81



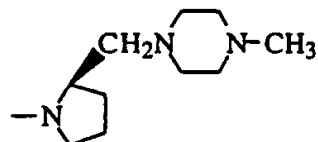
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : Cl (2- 位)

M.p. 171°C

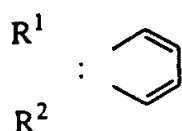
晶形: 浅黄色粉末

状态 : 2HCl

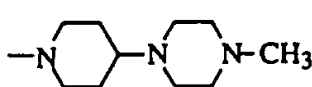
重结晶溶剂: 乙醇 - 水

表59

实施例 82

R⁴: HA: -CH₂-

m: 2

R^{11b}: HR¹⁷:R⁵: CH₃ (2- 和 6- 位)

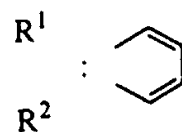
M.p. 233-235°C

晶形: 浅黄色粉末

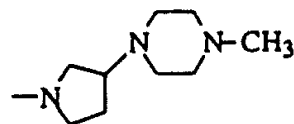
重结晶溶剂: 乙醇

状态: 游离

实施例 83

R⁴: HA: -CH₂-

m: 2

R^{11b}: HR¹⁷:R⁵: CH₃ (2- 和 6- 位)

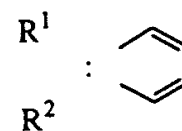
M.p. 206-210°C

晶形: 浅黄色粉末

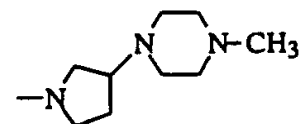
重结晶溶剂: 乙醇

状态: 游离

实施例 84

R⁴: HA: -CH₂-

m: 1

R^{11b}: HR¹⁷:R⁵: F (2- 位)

M.p. 205-208°C

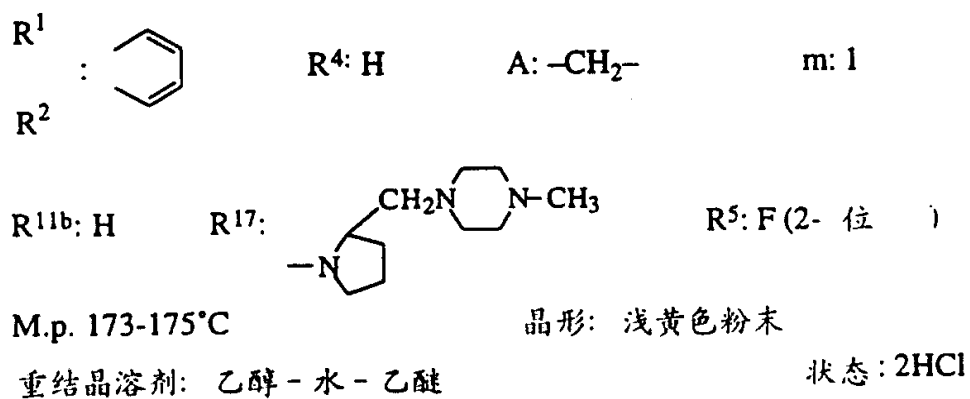
晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

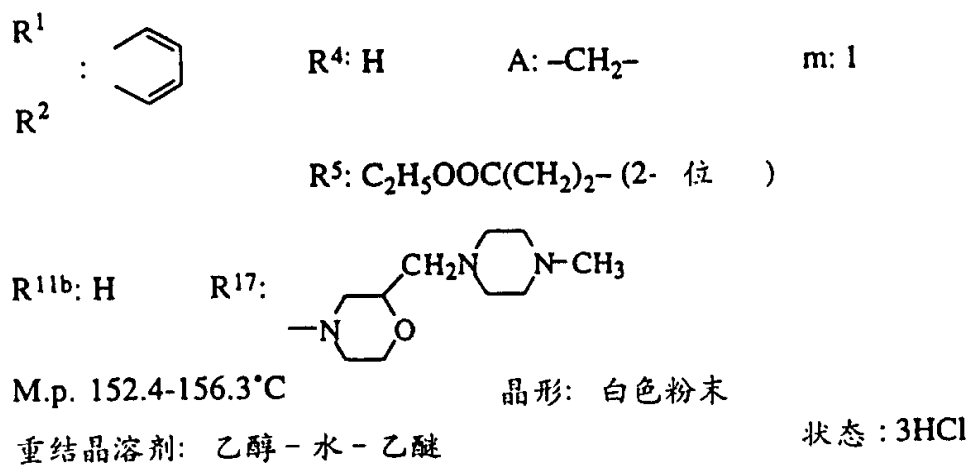
状态: 2HCl

表 60

实施例85



实施例 86



实施例87

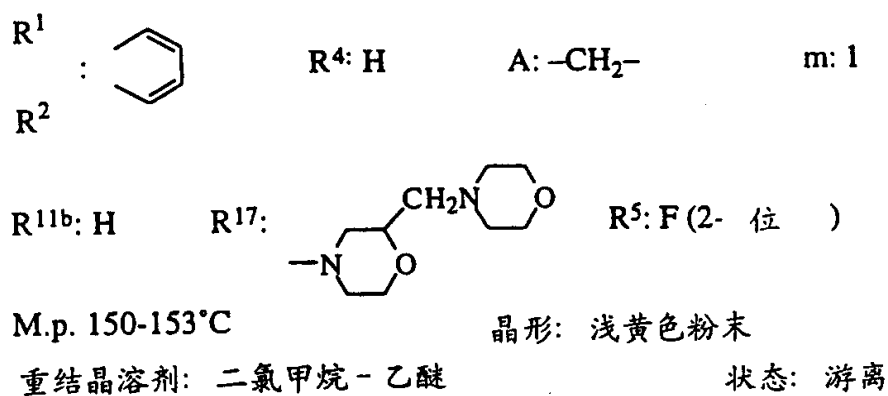
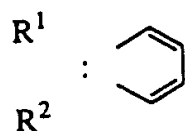


表61

实施例 88

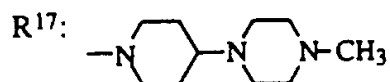


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : CH_3O (2- 位)

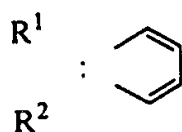
晶形: 浅黄色粉末

状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

NMR (11)

实施例 89

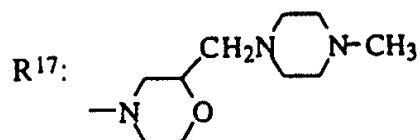


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : CH_3O (2- 位)

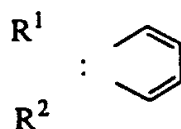
M.p. 203-206°C

晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚

状态: 2HCl

实施例 90

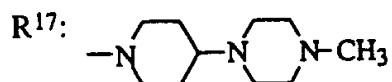


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : 正丁基 (2- 位)

M.p. 161.7-165°C

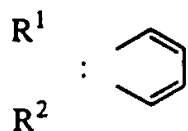
晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚

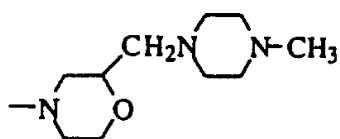
状态: 3HCl

表 62

实施例 91

R⁴: HA: -CH₂-

m: 1

R^{11b}: HR¹⁷:R⁵: 正丁基(2-位)

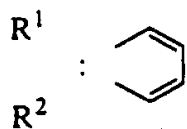
M.p. 153-155.5°C

晶形: 浅黄色粉末

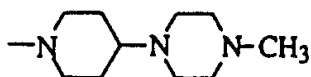
重结晶溶剂: 乙醇-水-乙醚

状态: 3HCl

实施例 92

R⁴: HA: -CH₂-

m: 1

R^{11b}: HR¹⁷:R⁵: CF₃(2-位)

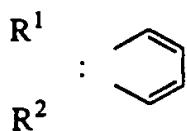
M.p. 185-187°C

晶形: 浅黄色粉末

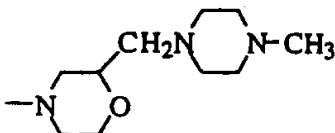
重结晶溶剂: 异丙醇-水

状态: 2HCl

实施例 93

R⁴: HA: -CH₂-

m: 1

R^{11b}: HR¹⁷:R⁵: CF₃(2-位)

M.p. 175-178°C

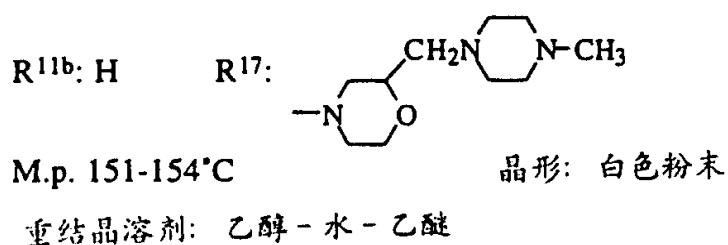
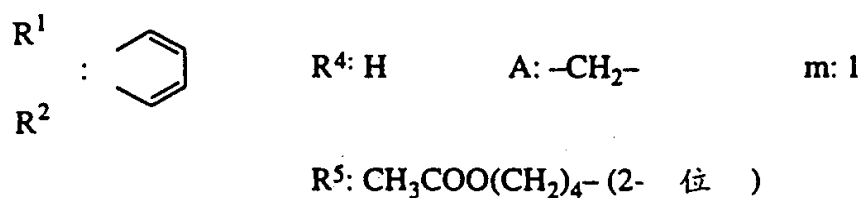
晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

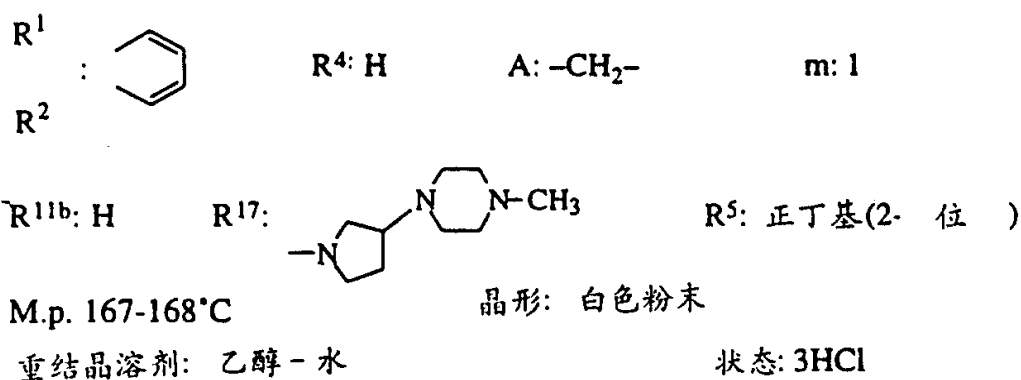
状态: 2HCl

表 63

实施例 94



实施例 95



实施例 96

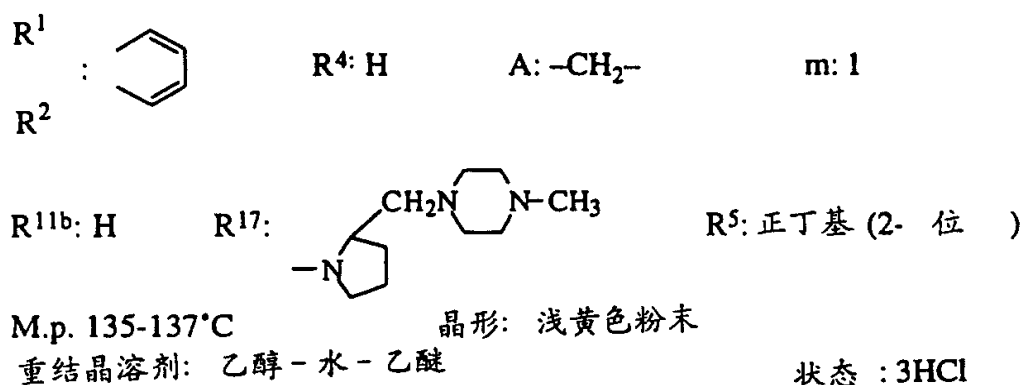
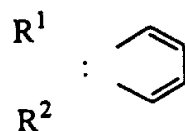
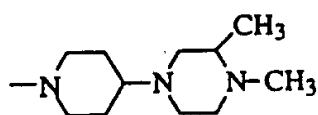


表 64

实施例 97

R⁴: HA: -CH₂-

m: 1

R^{11b}: HR¹⁷:R⁵: CH₃O (2- 位)

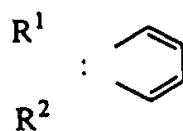
M.p. 183.5-186°C

晶形: 黄色粉末

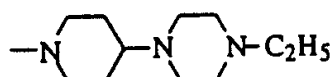
重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 2HCl

实施例 98

R⁴: HA: -CH₂-

m: 1

R^{11b}: HR¹⁷:R⁵: CH₃O (2- 位)

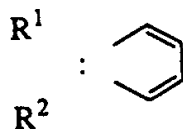
M.p. 174-176°C

晶形: 浅黄色粉末

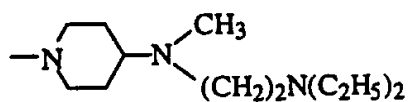
重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 2HCl

实施例 99

R⁴: HA: -CH₂-

m: 1

R^{11b}: HR¹⁷:R⁵: CH₃O (2- 位)

M.p. 153-154°C

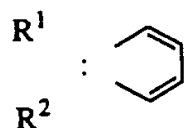
晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 2HCl

表 65

实施例 100



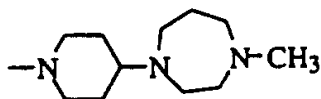
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (2- 位)

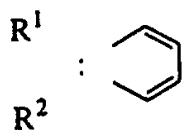
M.p. 177.5-179.5°C

晶形: 浅黄色粉末

状态 : 3HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

实施例 101



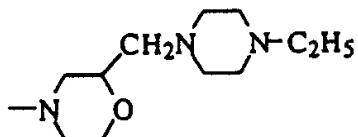
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (2- 位)

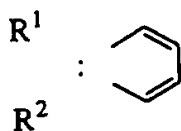
M.p. 165-168°C

晶形: 浅黄色粉末

状态: 3HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚

实施例 102



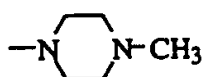
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (2- 位)

M.p. 161.5-164°C

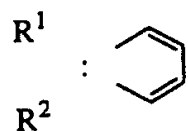
晶形: 黄色粉末

状态 : HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

表 66

实施例 103



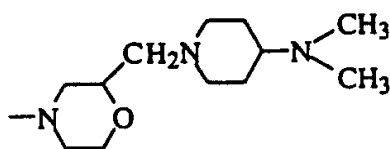
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (2- 位)

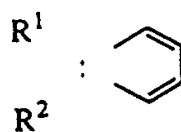
M.p. 181-183°C

晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

状态: 2HCl

实施例 104



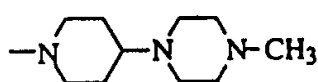
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (2- 位)

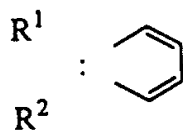
M.p. 174-177°C

晶形: 浅黄色粉末

状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 异丙醇 - 乙醚

实施例 105



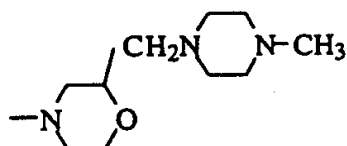
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (2- 位)

M.p. 194-196°C

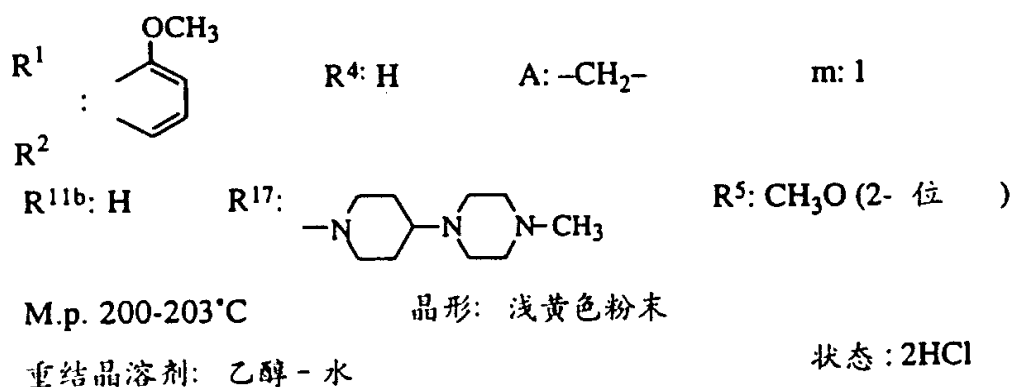
晶形: 黄色粉末

状态: 2HCl

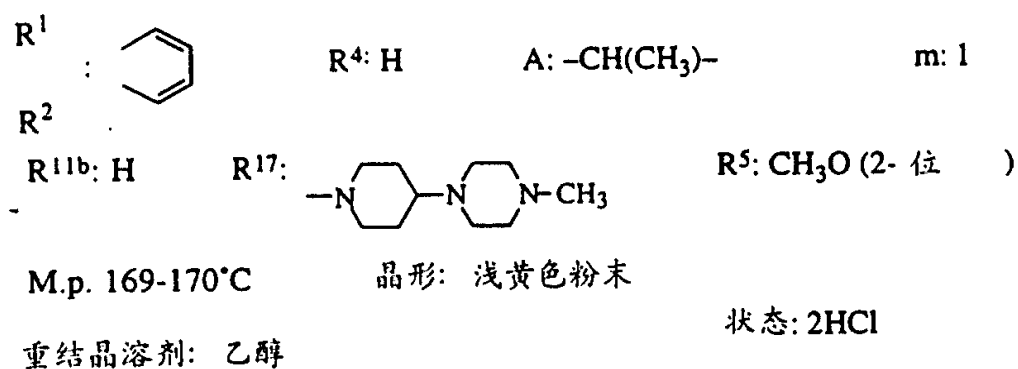
重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 异丙醇 - 乙醚

表 67

实施例 106



实施例 107



实施例 108

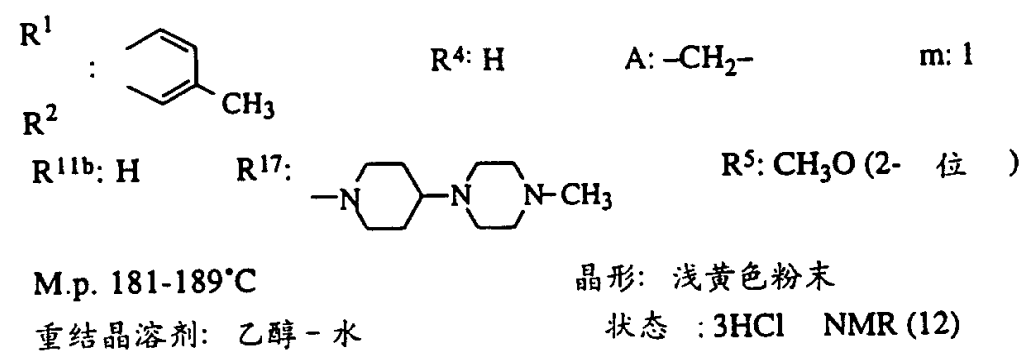
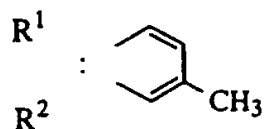


表 68

实施例 109



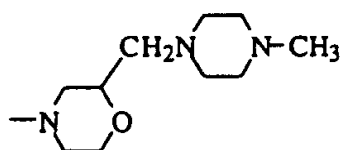
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (2- 位)

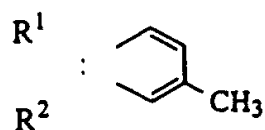
M.p. 158-160°C

晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 3HCl

实施例 110



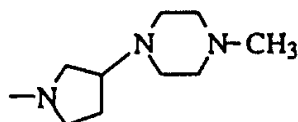
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (2- 位)

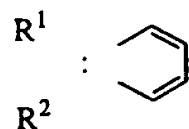
M.p. 176.5-181.5°C

晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 3HCl NMR (13)

实施例 111



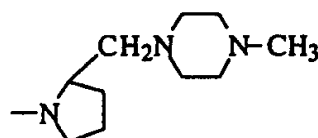
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (2- 位)

M.p. 141-142°C

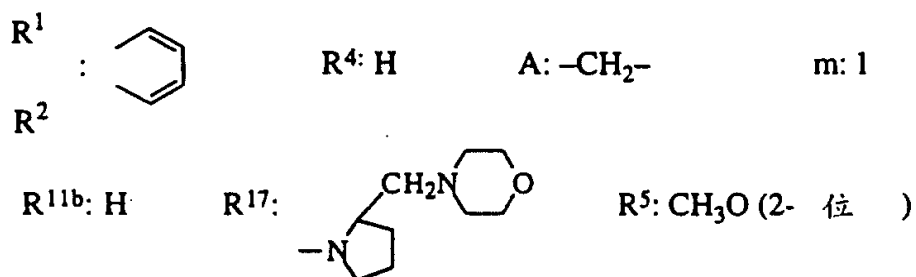
晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-二氯甲烷

状态: 游离

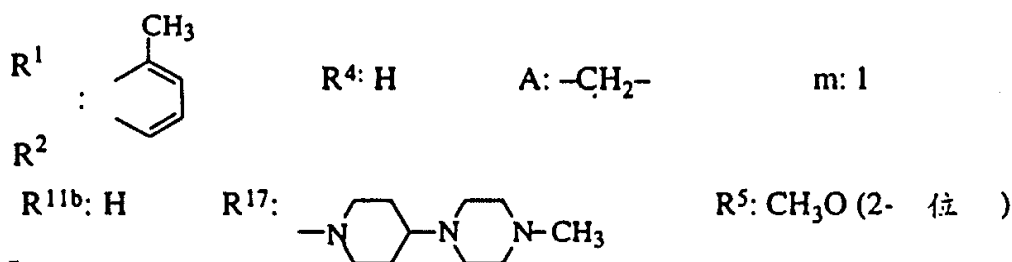
表 69

实施例 112



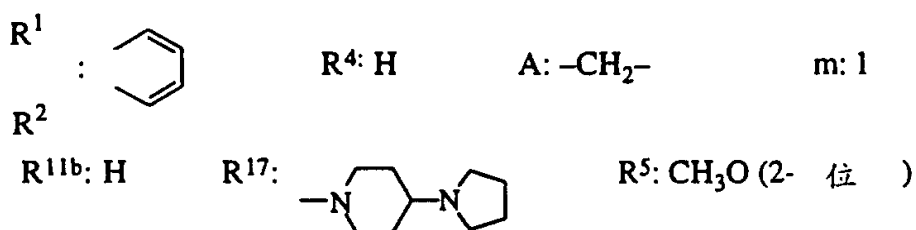
M.p. 131.5-133°C 晶形: 浅黄色粉末
 重结晶溶剂: 乙醇-二氯甲烷 状态: 游离

实施例 113



晶形: 浅黄色无定形 状态: 游离 NMR (14)

114



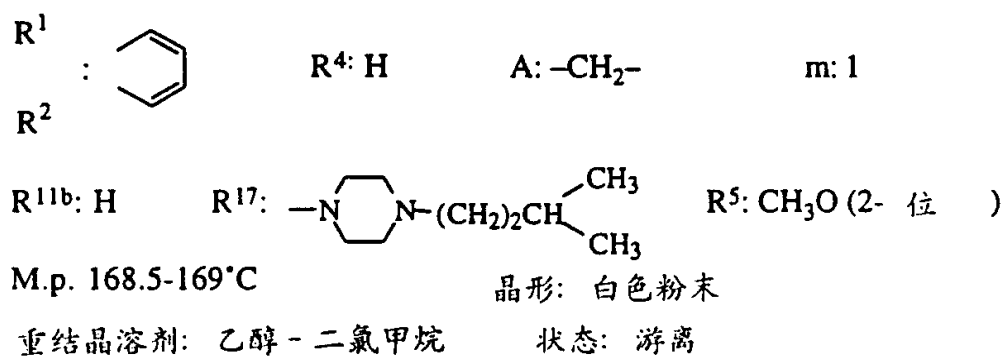
M.p. 140-142°C 状态: 甲磺酸盐

重结晶溶剂: 乙醇-异丙醚

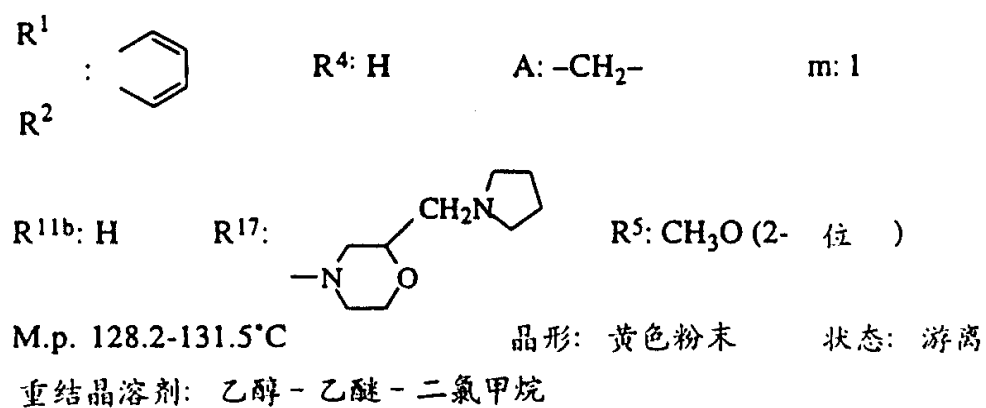
晶形: 浅黄色粉末

表 70

实施例 115



实施例 116



实施例 117

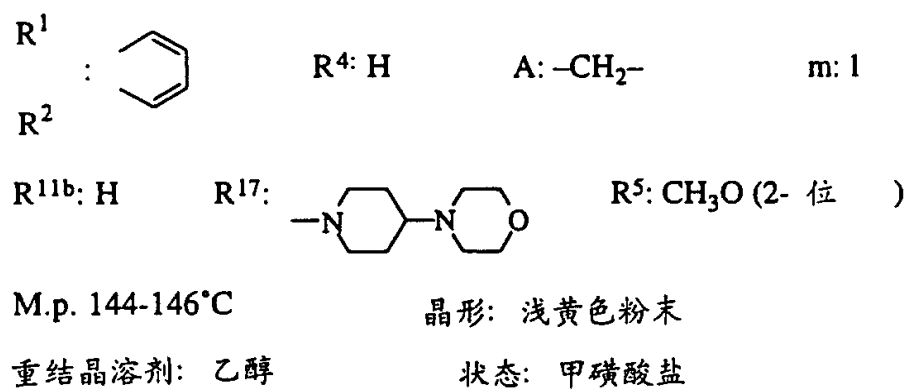
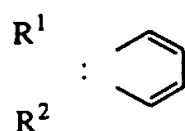


表 71

实施例 118

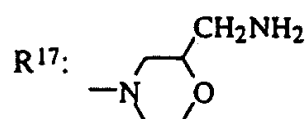


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-$ (2- 位)

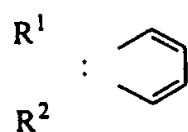
M.p. 190-192°C

晶形: 黄色粉末

状态: 甲磺酸盐

重结晶溶剂: 乙醇 - 异丙醇 - 乙醚 - 水

实施例 119



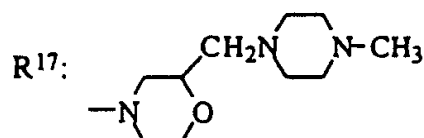
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^5 : $\text{CH}_3\text{OOC}(\text{CH}_2)_2-$ (2- 位)

R^{11b} : H



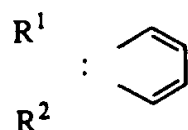
M.p. 110-111°C

晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇

状态: 游离

实施例 120



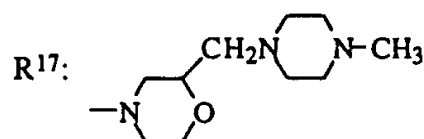
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^5 : $(\text{CH}_3)_2\text{NOC}(\text{CH}_2)_2-$ (2- 位)

R^{11b} : H



M.p. 162.5-164°C

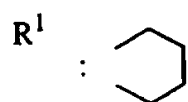
晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

状态: HCl

表 72

实施例 121



R^4 : H

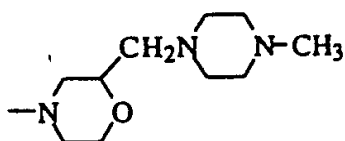
A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^2

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (2- 位)

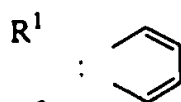
M.p. 205-207.5°C

晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 2HCl

实施例 122



R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

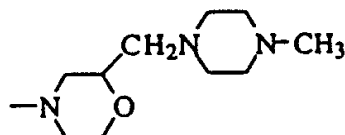
m: 1

R^2

R^5 : $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NOCCH}_2\text{O}-$ (2- 位)

R^{11b} : H

R^{17} :



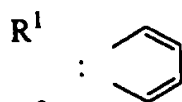
M.p. 167-169°C

晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 2HCl

实施例 123



R^4 : H

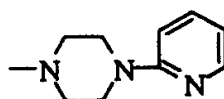
A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^2

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : $\text{CH}_3\text{O}-$ (2- 位)

M.p. 190.5-192.5°C

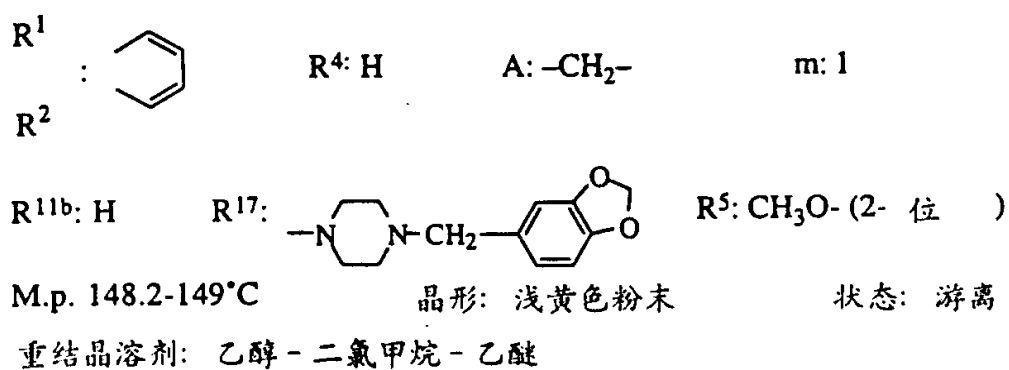
晶形: 黄色粉末

状态: 游离

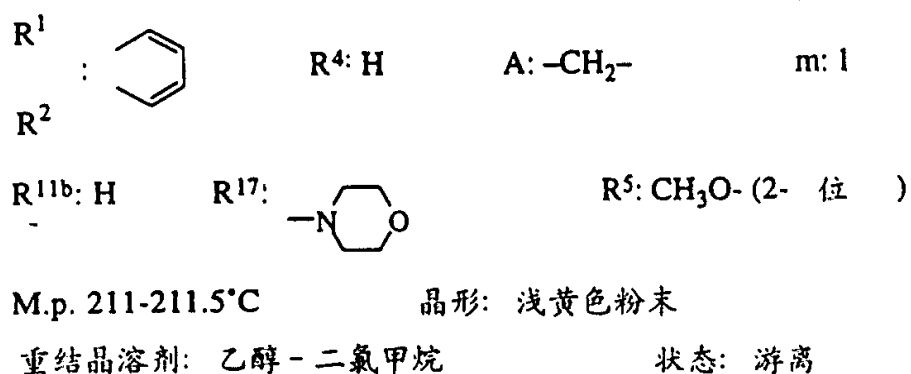
重结晶溶剂: 乙醇-二氯甲烷-乙醚

表 73

实施例 124



实施例 125



实施例 126

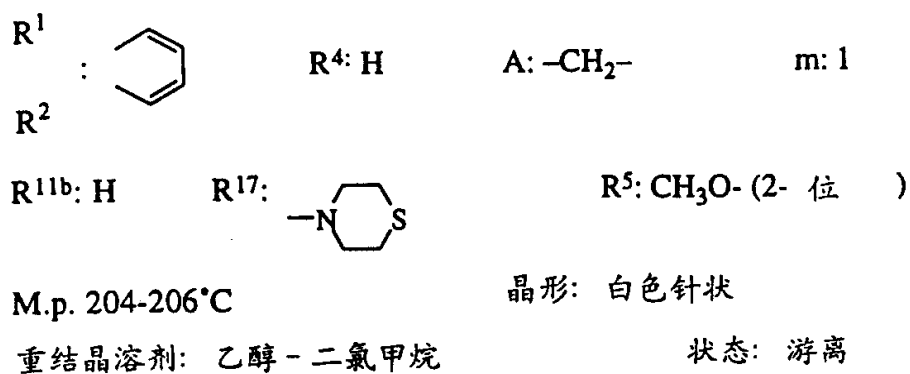
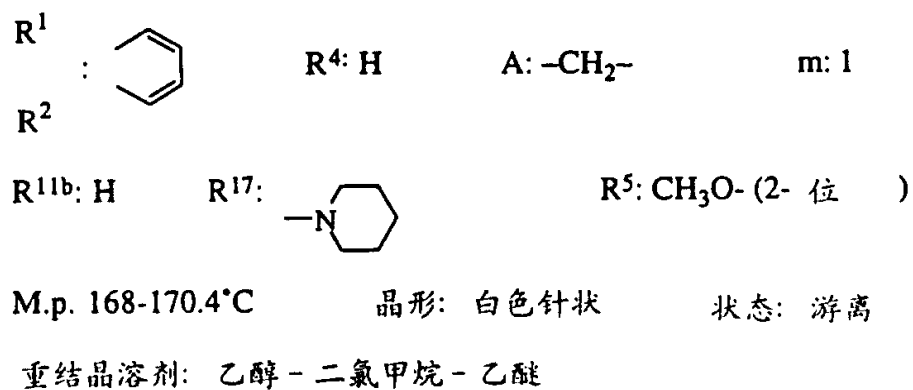
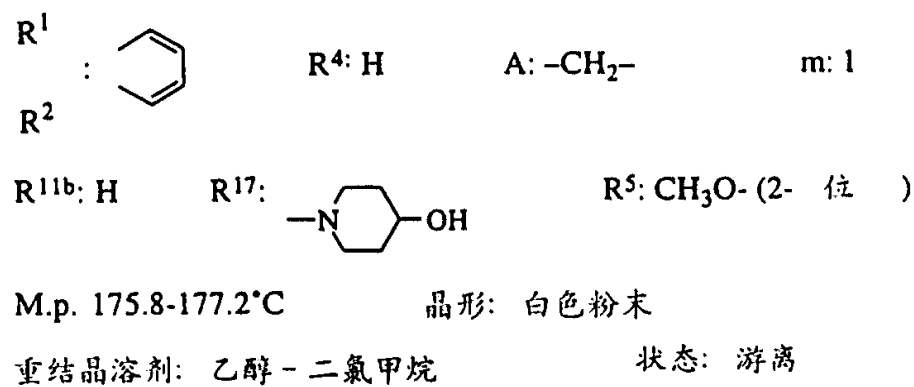


表 74

实施例 127



实施例 128



实施例 129

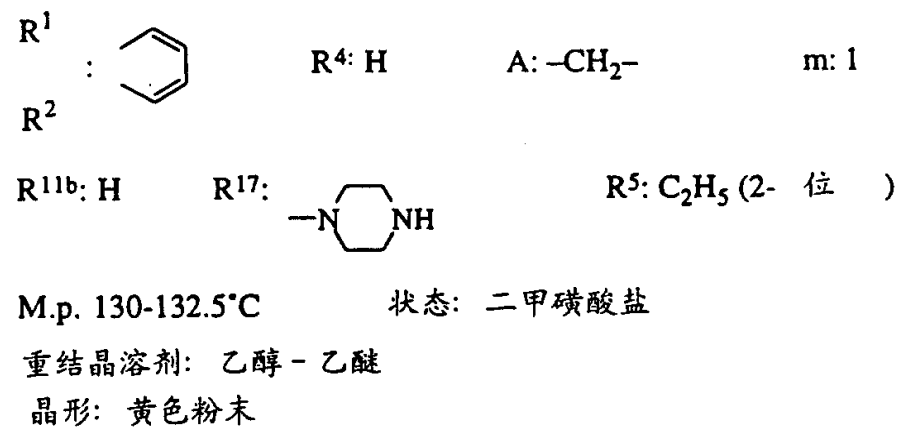
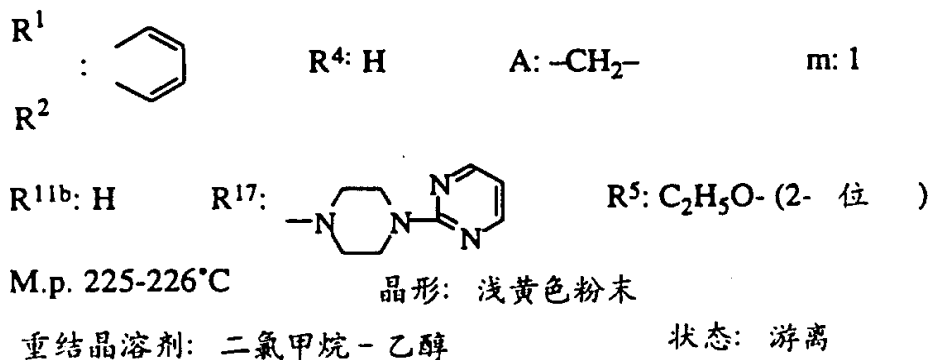
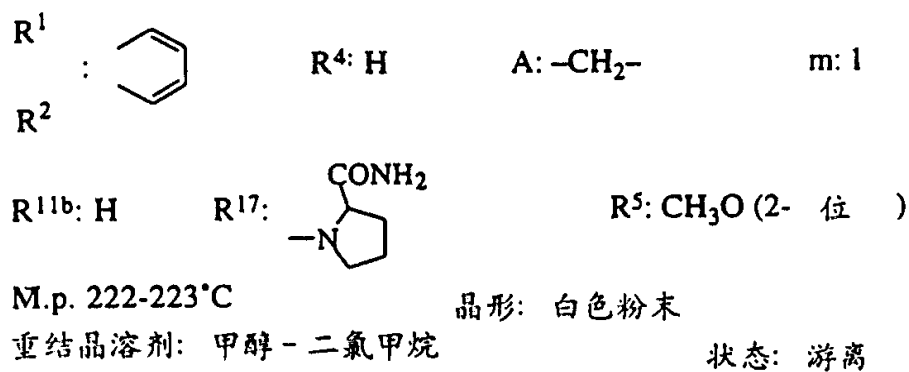


表 75

实施例 130



实施例131



实施例 132

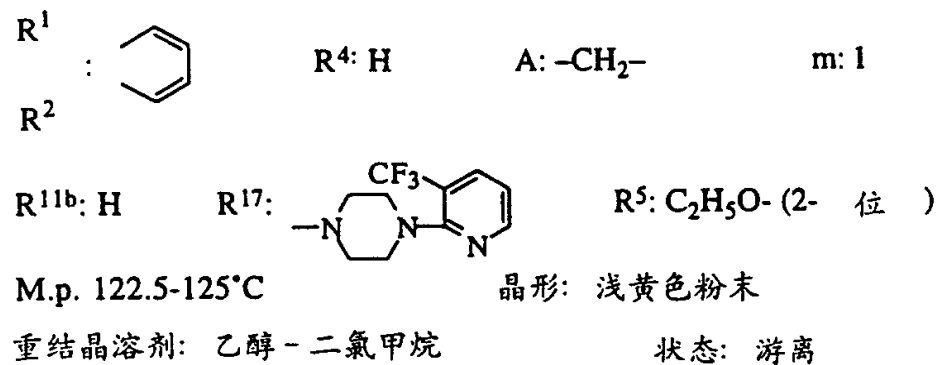
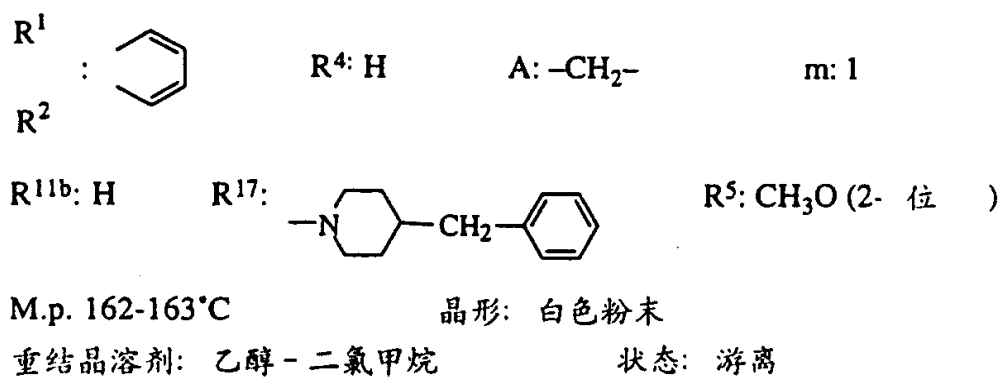
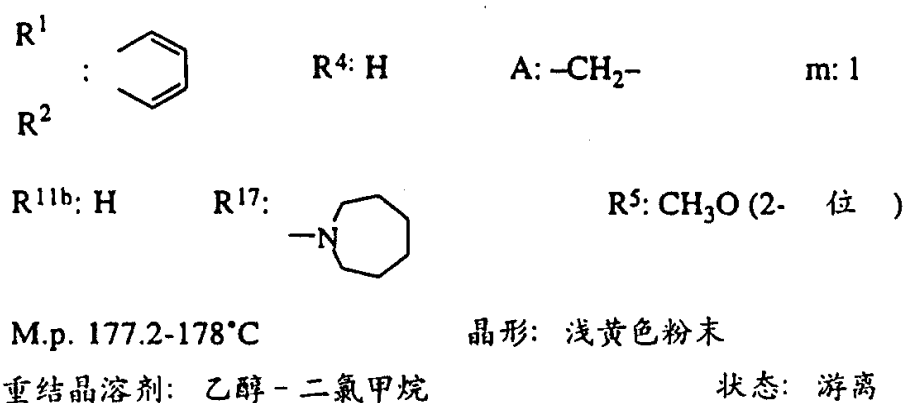


表 76

实施例 133



实施例 134



135

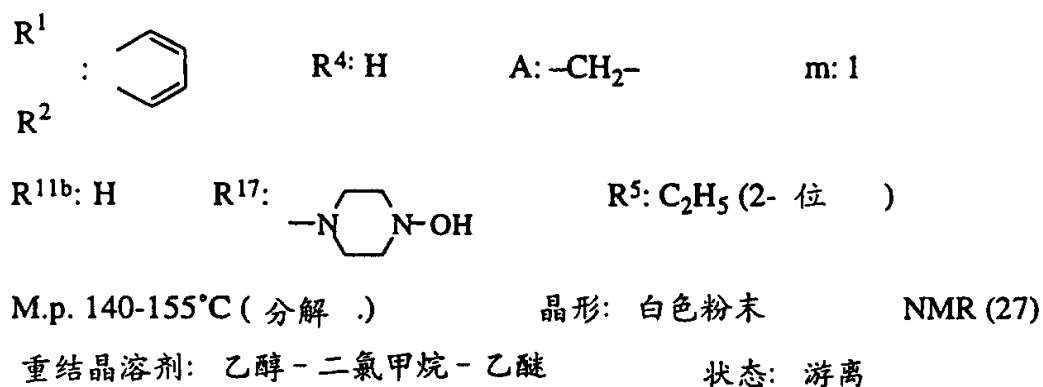
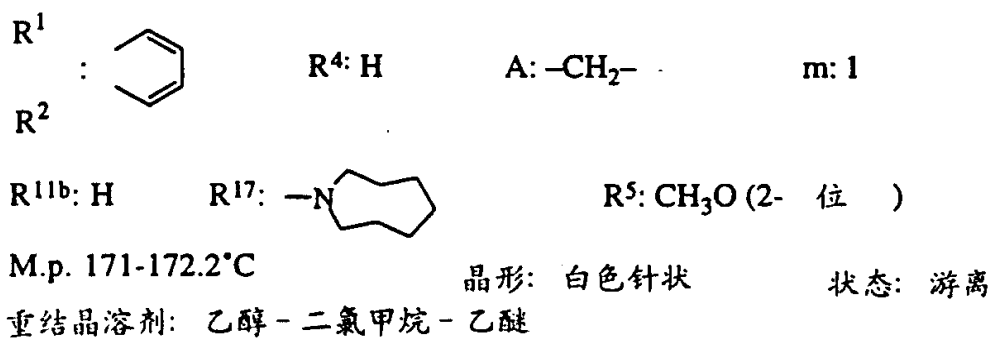
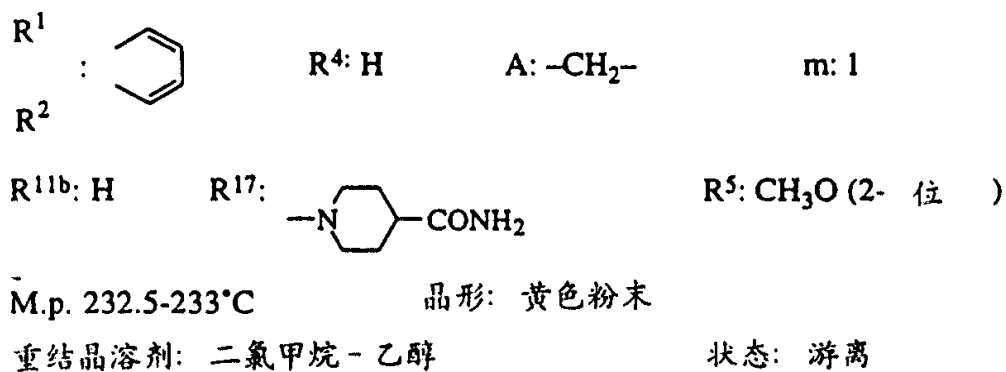


表 77

实施例 136



实施例 137



实施例 138

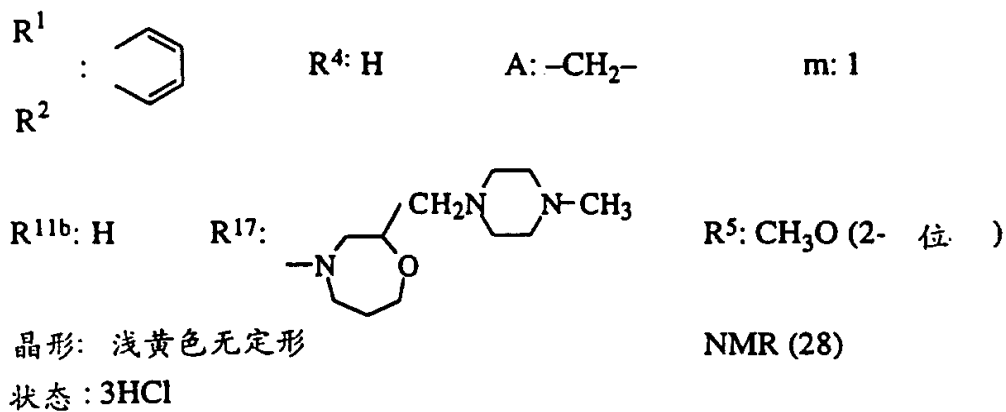
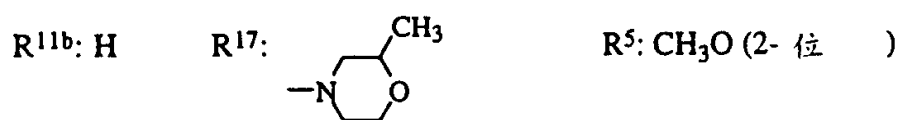


表 78

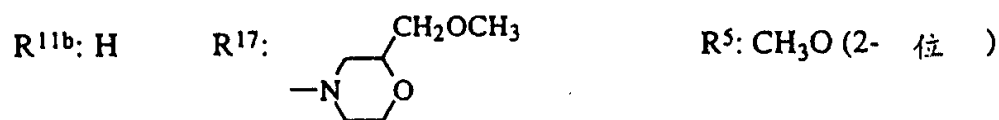
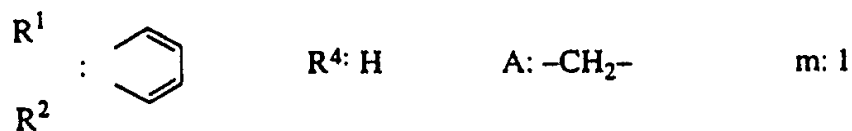
实施例139



M.p. 192-194°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷 状态: 游离

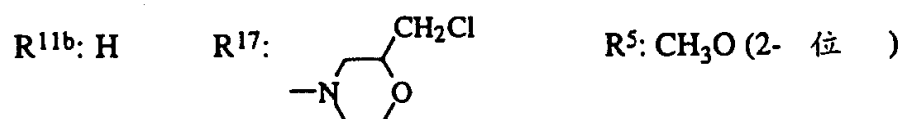
实施例 140



M.p. 201-204 °C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷 状态: 游离

实施例141

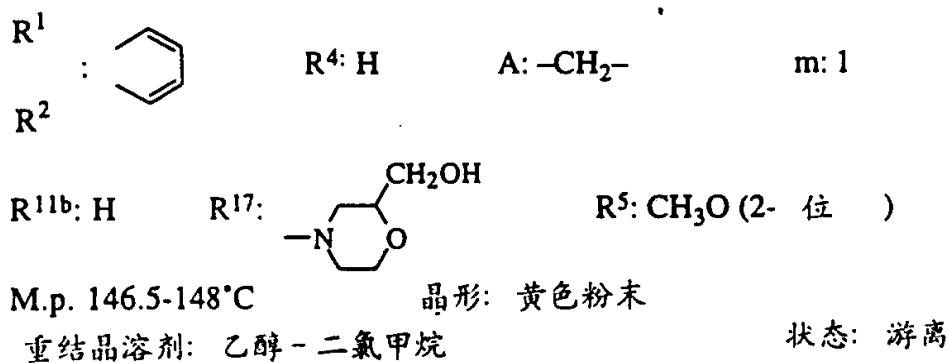


M.p. 172-175°C 晶形: 黄色粉末

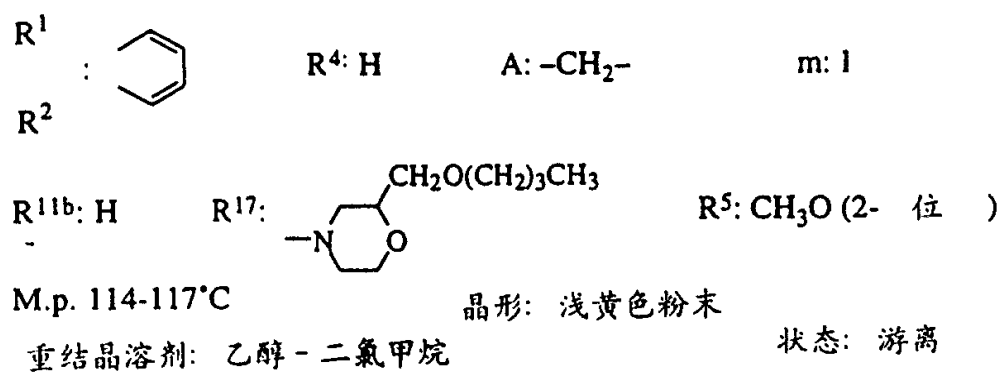
重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷 状态: 游离

表 79

实施例142



实施例 143



实施例 144

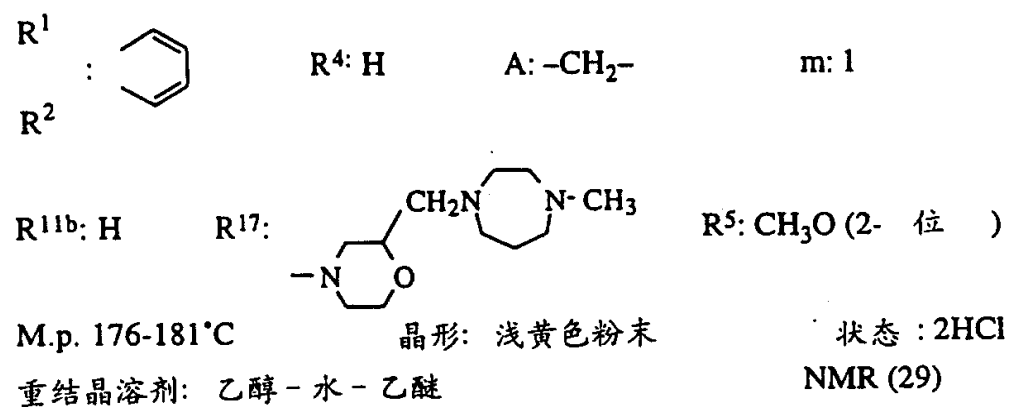
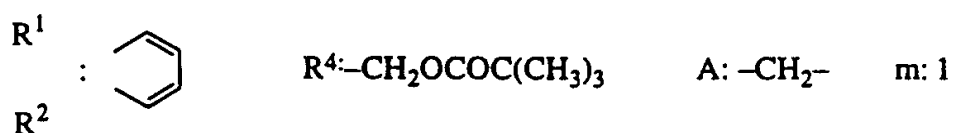


表 80

实施例 145



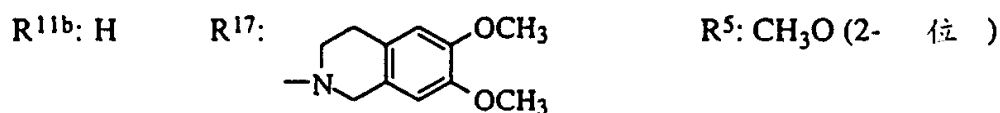
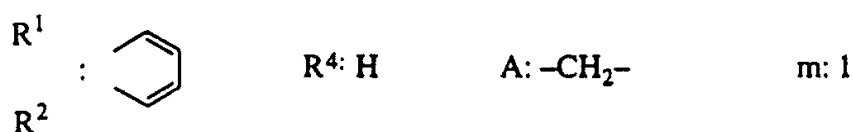
M.p. 106.5-108.2°C

晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚 - 正己烷

状态: 游离

实施例 146



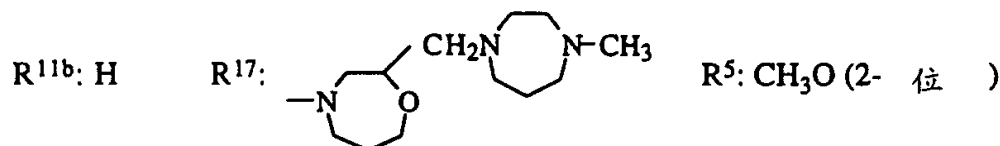
M.p. 189-190°C

晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷

状态: 游离

实施例 147



M.p. 151-153°C

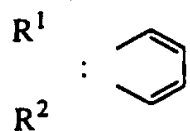
晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙酸乙酯 - 乙醚

状态: 游离

表 81

实施例 148

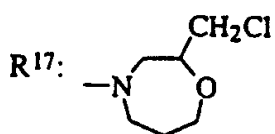


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : CH_3O (2- 位)

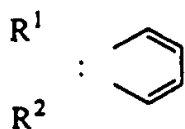
M.p. 145-147°C

晶形: 白色粉末

状态: 游离

重结晶溶剂: 乙酸乙酯 - 氯仿

实施例 149

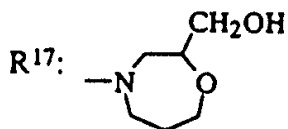


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : CH_3O (2- 位)

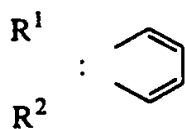
M.p. 189-190.5°C

晶形: 浅黄色粉末

状态: 游离

重结晶溶剂: 乙酸乙酯 - 氯仿

实施例 150

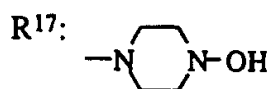


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : 异丙基 (2- 位)

M.p. 196-199°C (分解 .)

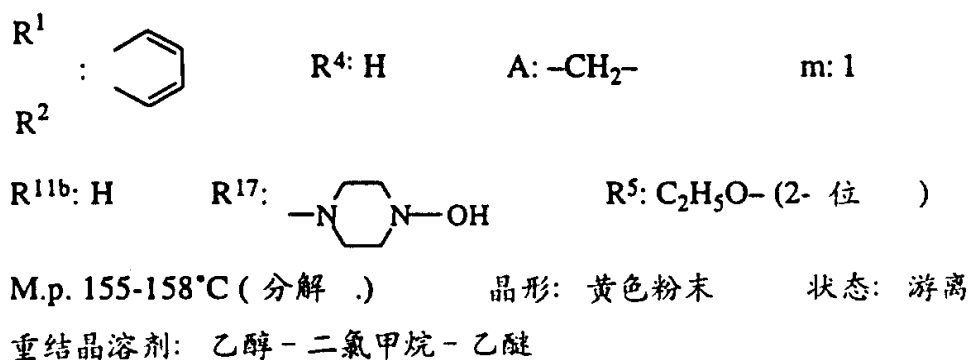
晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷

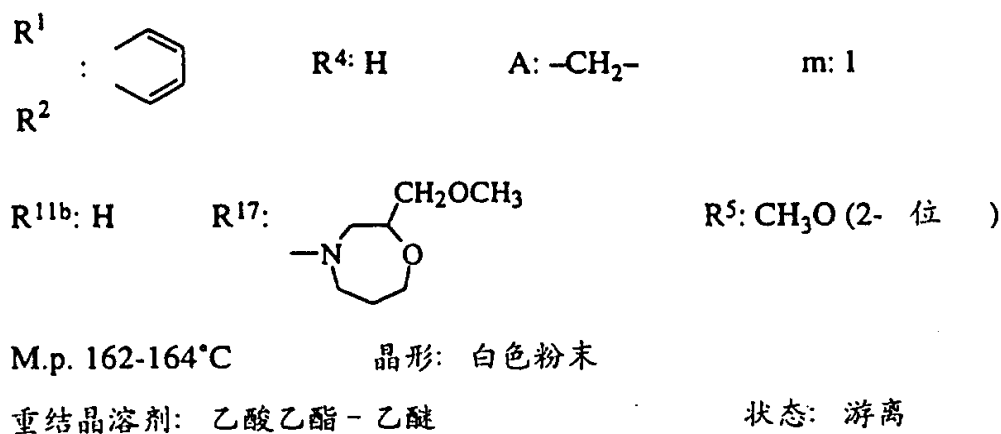
状态: 游离

表 82

实施例 151



实施例 152



实施例 153

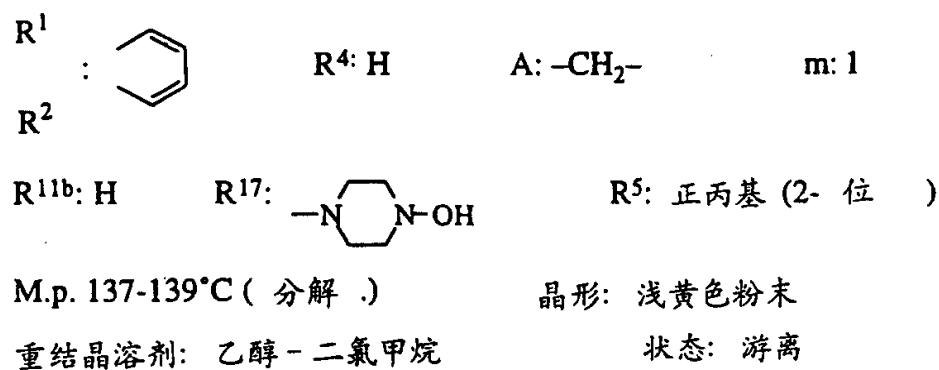
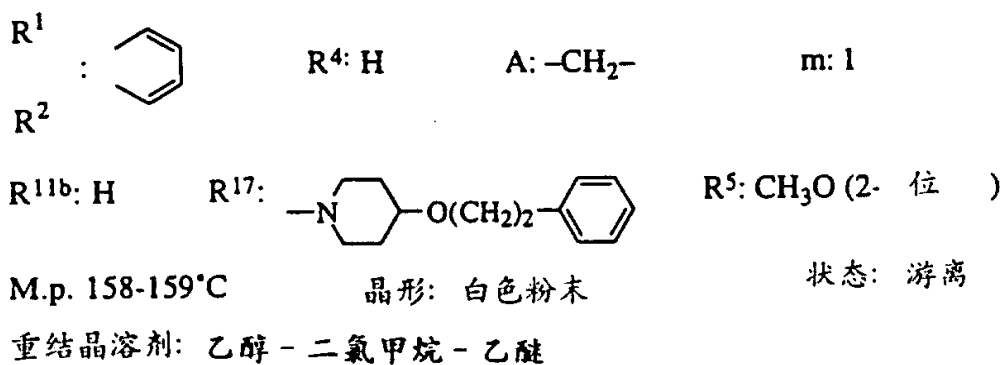
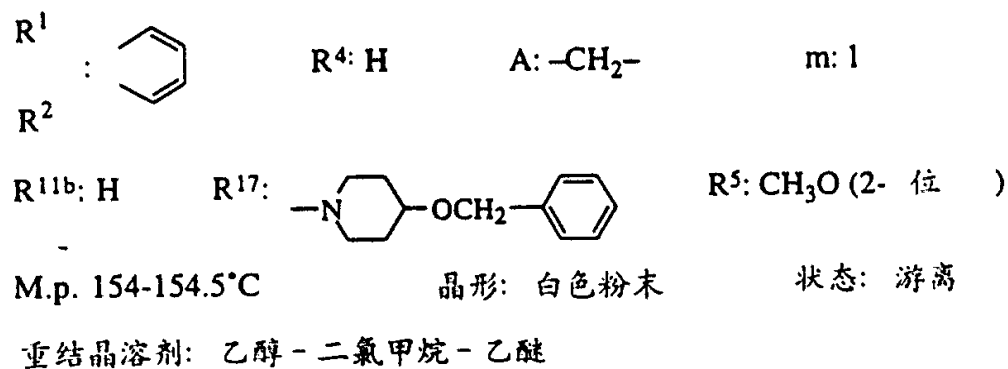


表 83

实施例 154



实施例 155



实施例 156

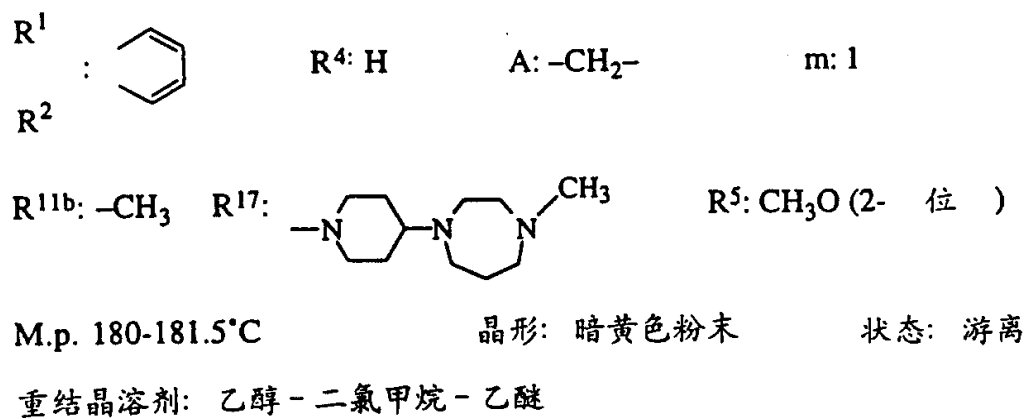
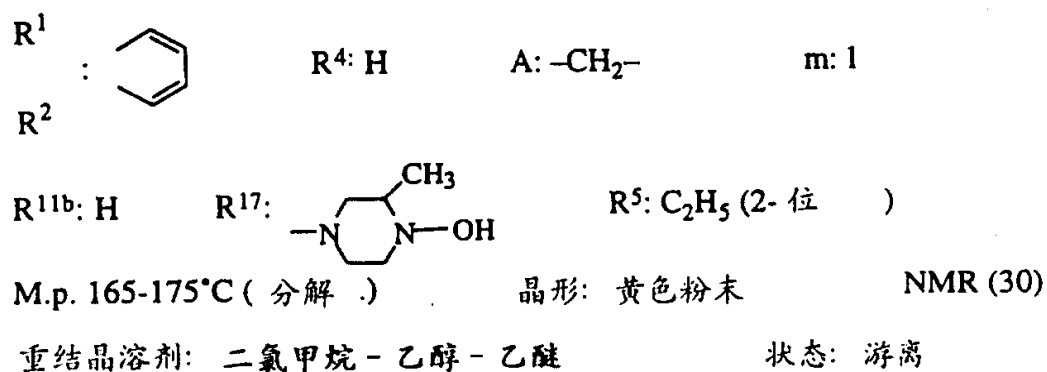
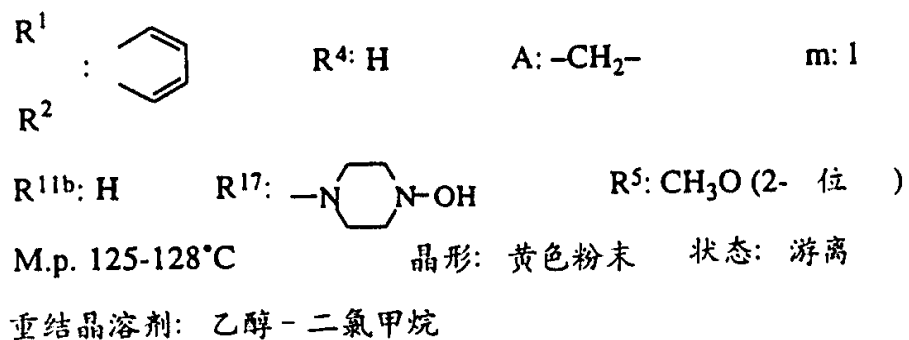


表 84

实施例 157



实施例 158



实施例 159

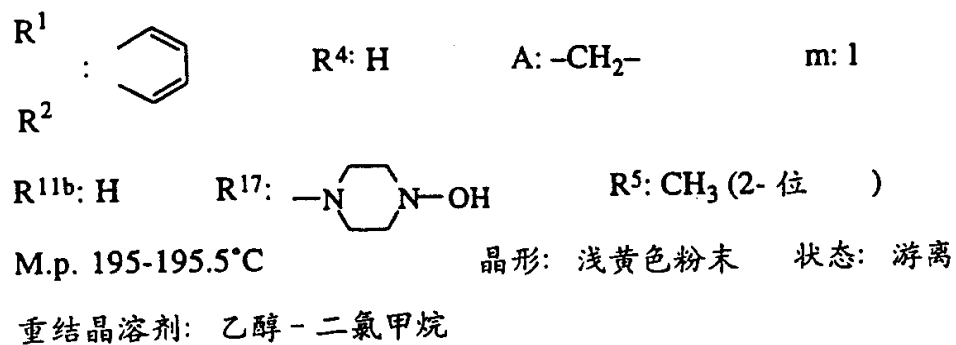
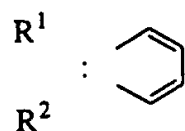


表 85

实施例 160

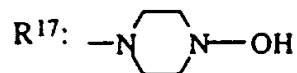


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : CF_3 (2- 位)

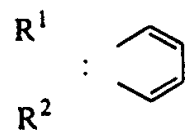
M.p. 188-190°C

晶形: 浅黄色粉末

状态: 游离

重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷

实施例 161

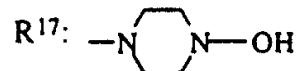


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : F (2- 位)

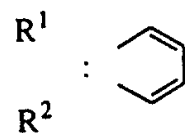
M.p. 197-200°C

晶形: 浅黄色粉末

状态: 游离

重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷

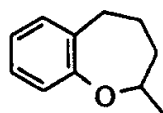
实施例 162



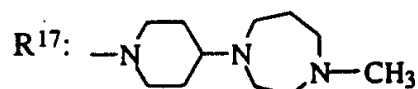
R^4 : H

m: 1

R^5 和 A 一起形成:



R^{11b} : H



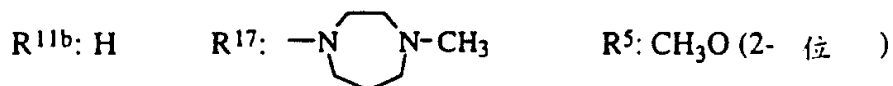
M.p. 138-141°C

晶形: 白色粉末

状态: 游离

表 86

实施例 163



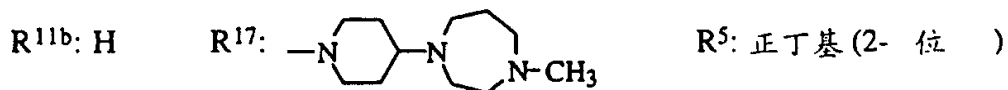
M.p. 155.5-158°C 晶形: 浅褐色粉末 状态: 游离
 重结晶溶剂: 乙醇-二氯甲烷

实施例 164



M.p. 163-166°C 晶形: 褐色粉末 状态: 游离
 重结晶溶剂: 二氯甲烷-乙醇-乙醚

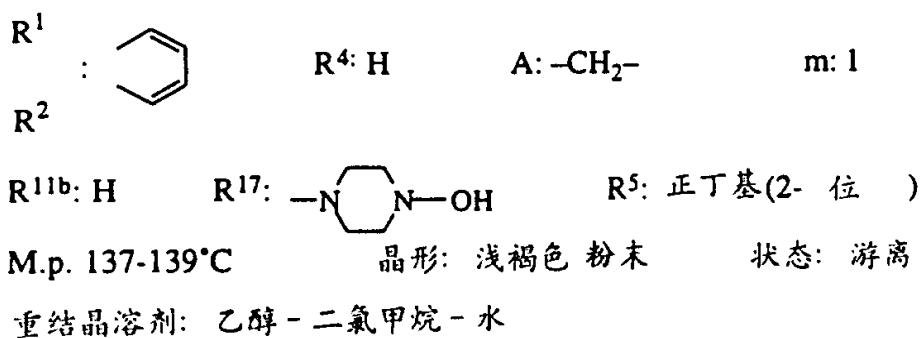
实施例 165



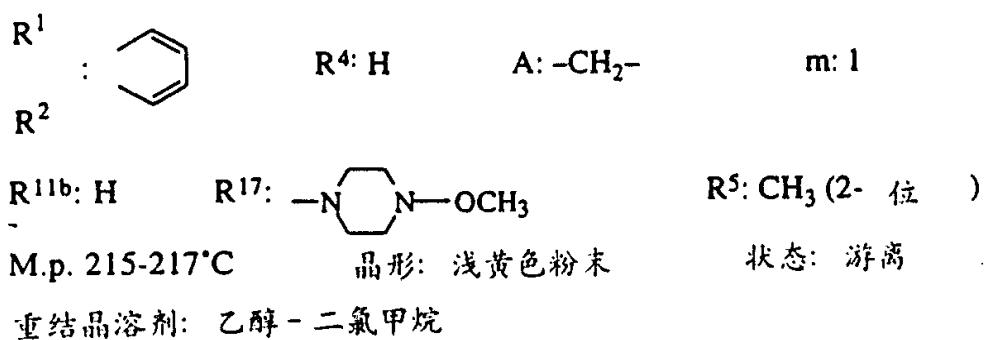
M.p. 161-163.4°C 晶形: 黄色粉末 状态: 2HCl
 重结晶溶剂: 乙醇-二氯甲烷-水

表 87

实施例 166



实施例 167



实施例 168

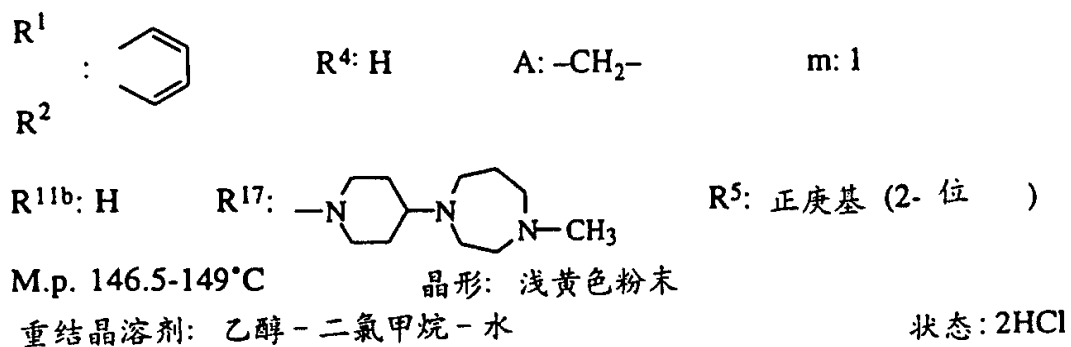
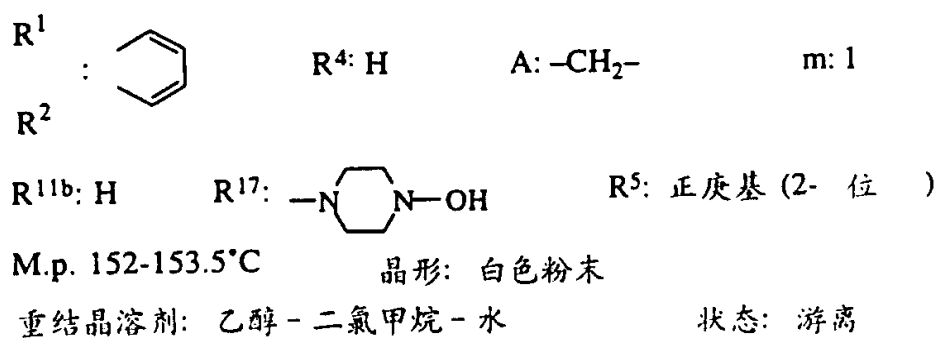
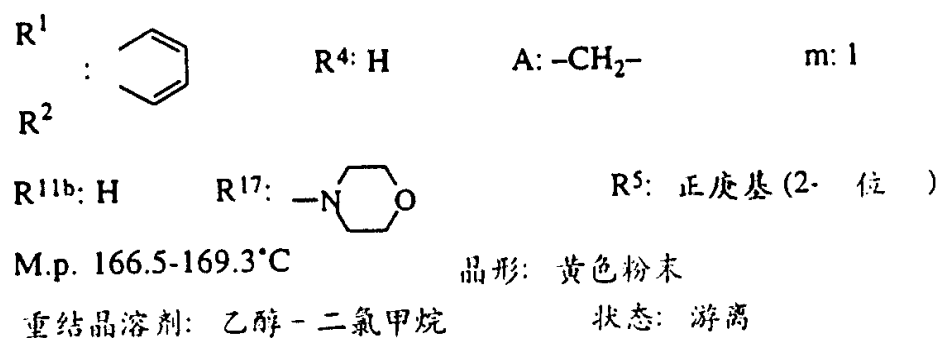


表 88

实施例 169



实施例 170



实施例 171

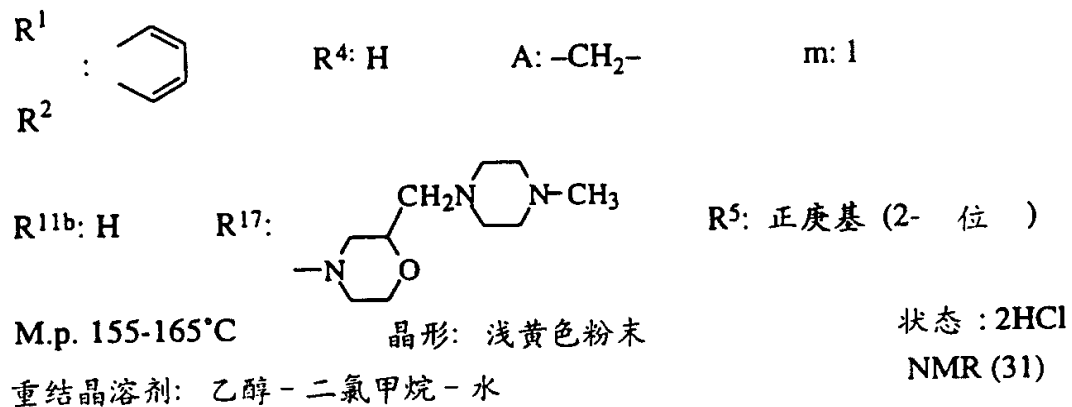
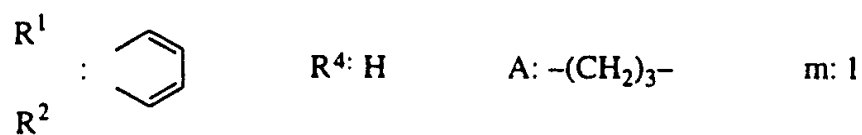


表 89

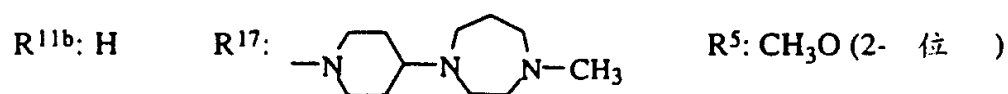
实施例 172



M.p. 219-220°C 晶形: 暗黄色粉末 状态: 游离

重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷

173

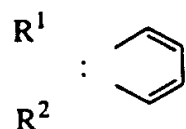


M.p. 177-185°C 晶形: 暗黄色粉末 状态: 3HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷 - 水 NMR (32)

表 90

实施例 175

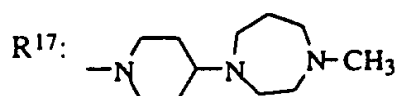


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (2- 位)

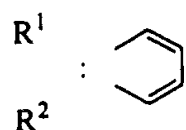
M.p. 182-184°C

晶形: 浅黄色粉末

状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚

176

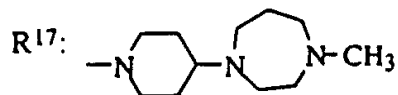


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : CH_3 (2- 位)

M.p. 265-270°C

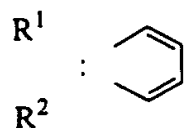
晶形: 浅黄色粉末

状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚

NMR (33)

实施例 177

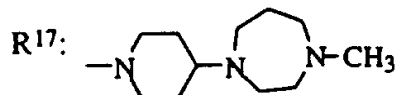


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : 异丙基 (2- 位)

M.p. 203-207°C

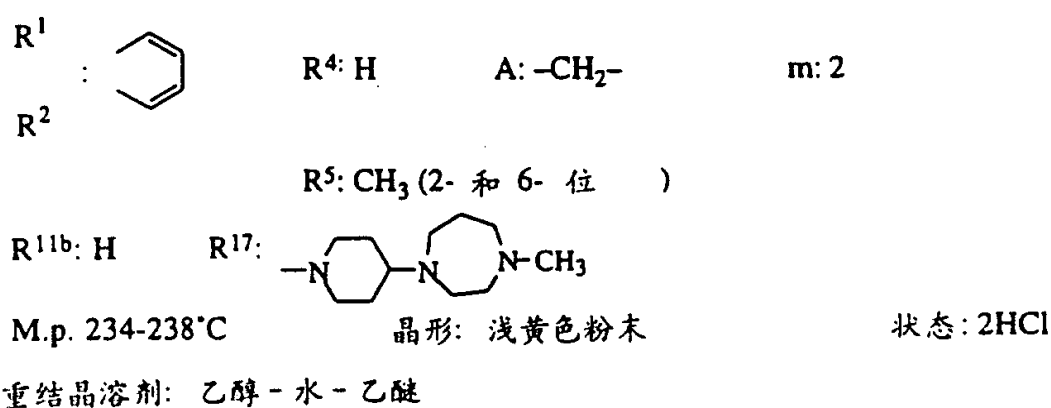
晶形: 浅黄色粉末

状态: 2HCl

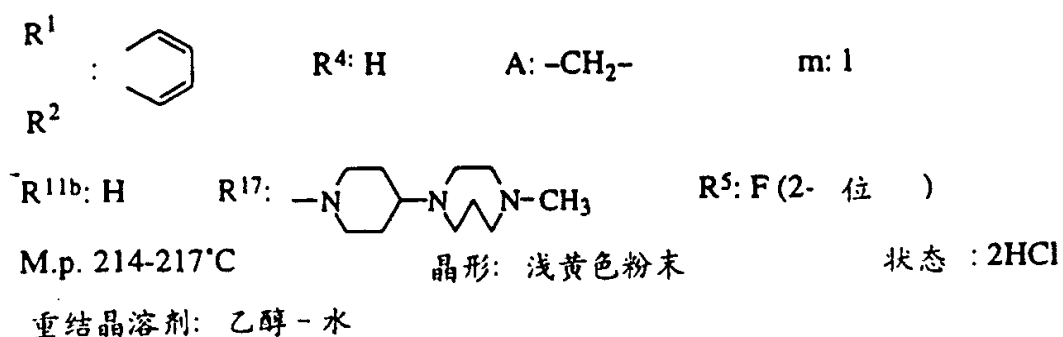
重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚

表 91

实施例 178



实施例 179



实施例 180

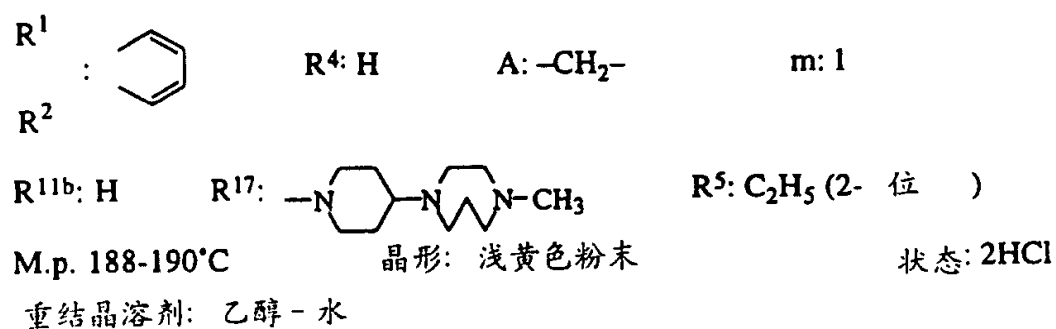
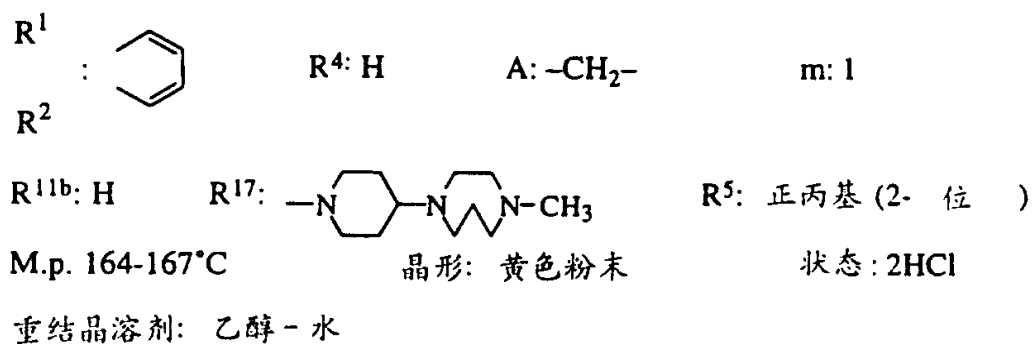
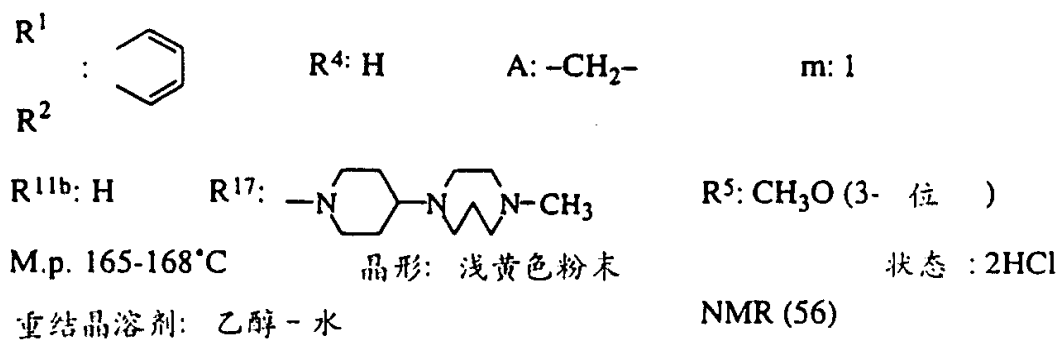


表 92

实施例 181



实施例 182



实施例 183

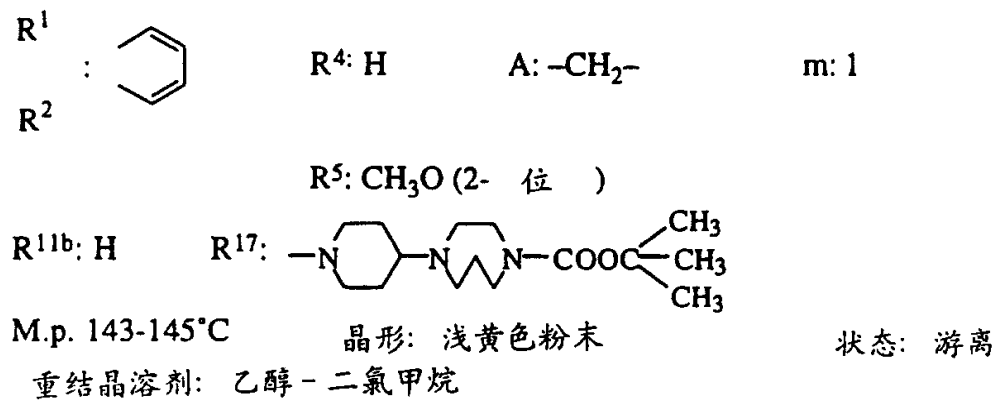
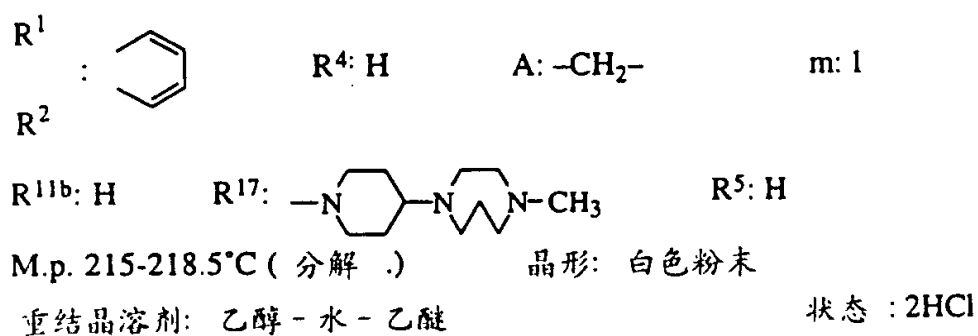
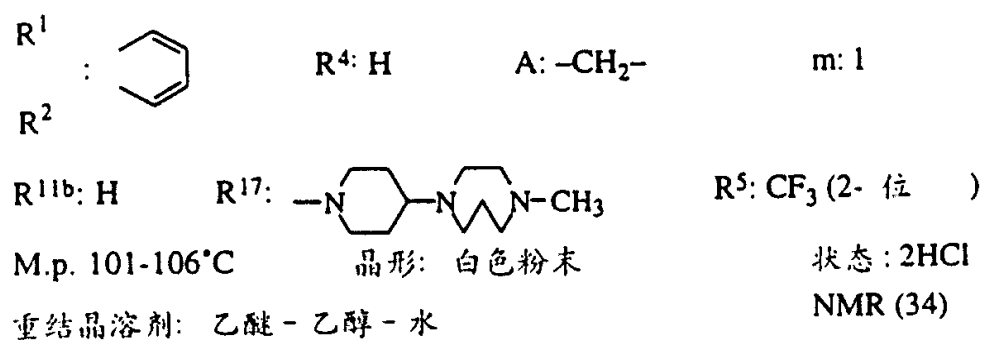


表93

实施例 184



实施例 185



实施例 186

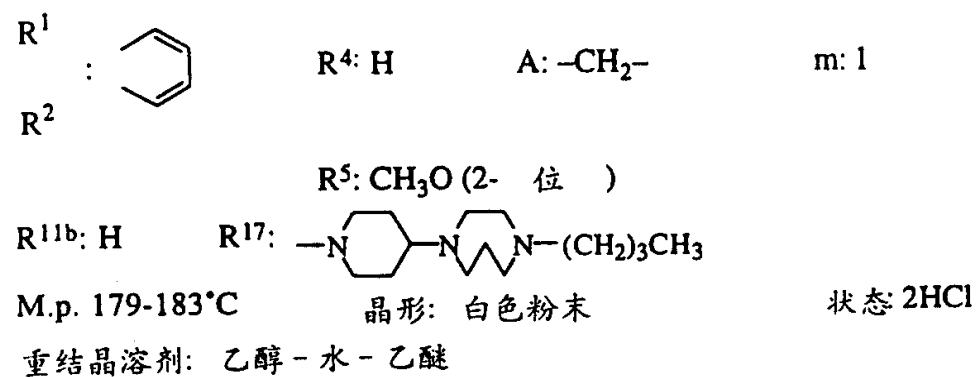
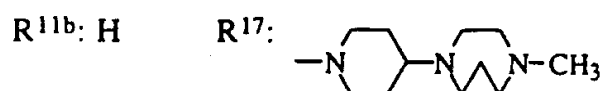
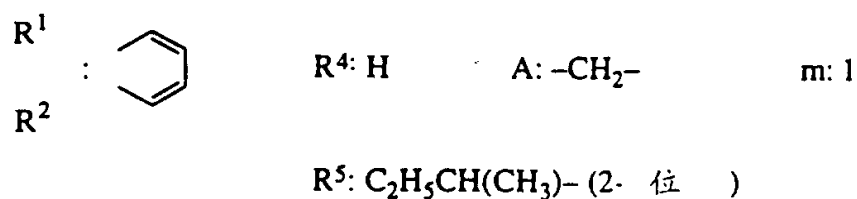


表 94

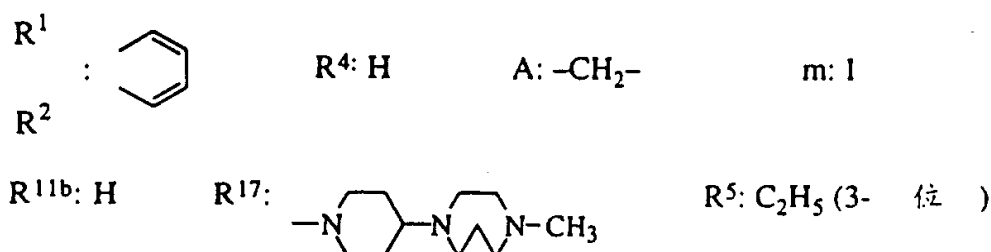
实施例 187



M.p. 129-131°C 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 异丙醇-水 状态: 草酸氢盐

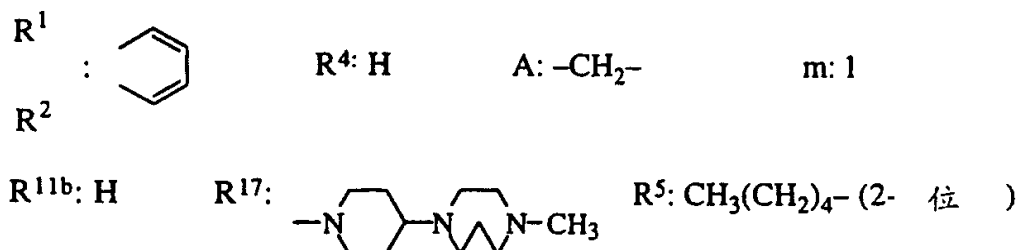
实施例 188



M.p. 163-165°C 晶形: 浅黄色粉末 状态: 2HCl

重结晶溶剂: 水-乙醇-二氯甲烷

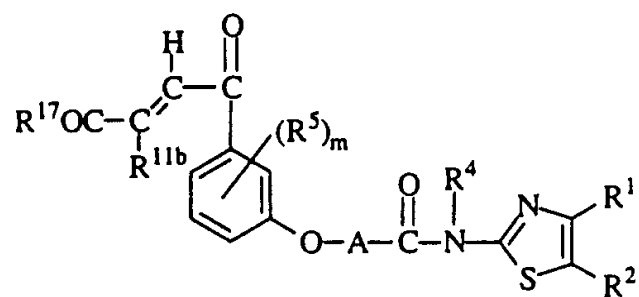
实施例 189



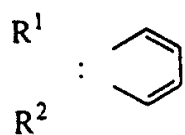
M.p. 161-162°C 晶形: 白色粉末 状态: 2HCl

重结晶溶剂: 异丙醇-水

表 95



实施例 190

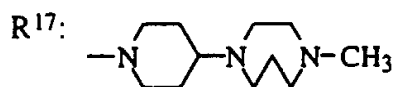


R⁴: H

A: -CH₂-

m: 1

R¹¹ᵇ: H



R⁵: CH₃O (4- 位)

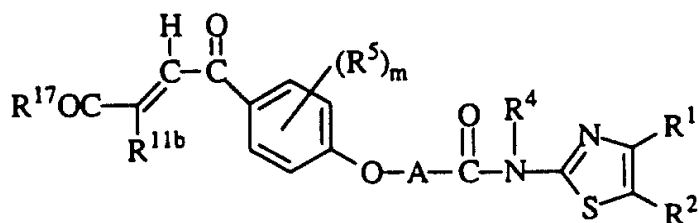
M.p. 166-168°C

晶形: 黄色粉末

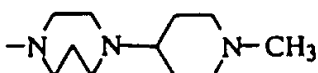
状态: 2HCl

重结晶溶剂: 水 - 乙醇 - 二氯甲烷

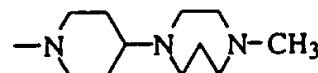
表 96



实施例 191

R^1 :  R^4 : H A : $-\text{CH}_2-$ m : 1
 R^2 :
 R^{11b} : H R^{17} :  R^5 : CH_3O (2- 位)
 M.p. 175-177°C 晶形: 白色粉末 状态: 2HCl
 重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚

实施例 192

R^1 :  R^4 : H A : $-\text{CH}_2-$ m : 2
 R^2 :
 R^{11b} : H R^{17} :  R^5 : CH_3 (2- 和 3- 位)
 M.p. 158-162°C 晶形: 浅黄色粉末 状态: 琥珀酸盐
 重结晶溶剂: 乙醇 - 异丙醚

实施例 193

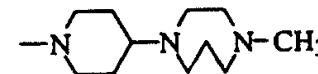
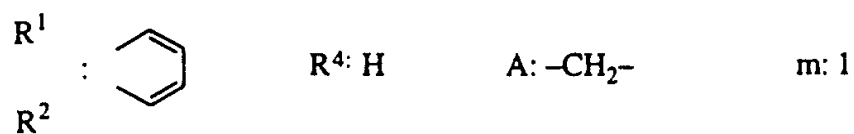
R^1 :  R^4 : H A : $-\text{CH}_2-$ m : 2
 R^2 :
 R^{11b} : H R^{17} :  R^5 : CH_3 (2- 和 3- 位)
 M.p. 126-128.5°C 晶形: 黄色粉末 状态: 琥珀酸盐
 重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚

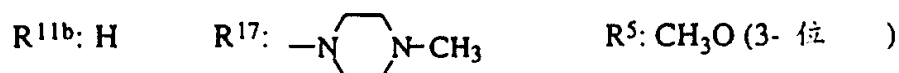
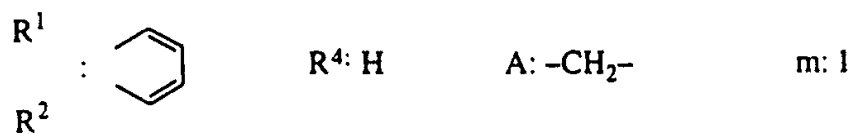
表 97

实施例 194



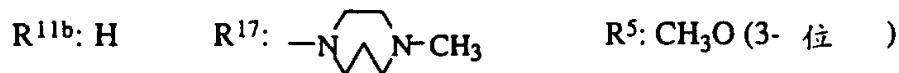
M.p. 166-171°C 晶形: 浅黄色粉末 状态: HCl
 重结晶溶剂: 异丙醇 - 乙醇 NMR (35)

实施例 195



M.p. 175-178°C 晶形: 黄色粉末 状态: 游离
 重结晶溶剂: 甲醇

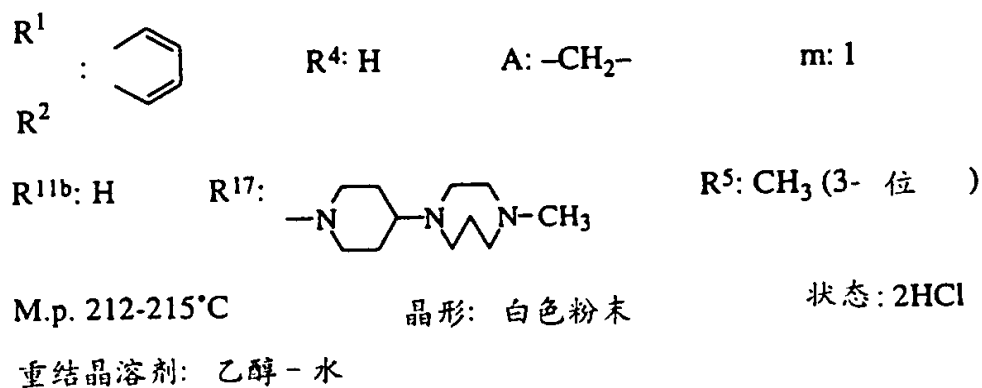
实施例 196



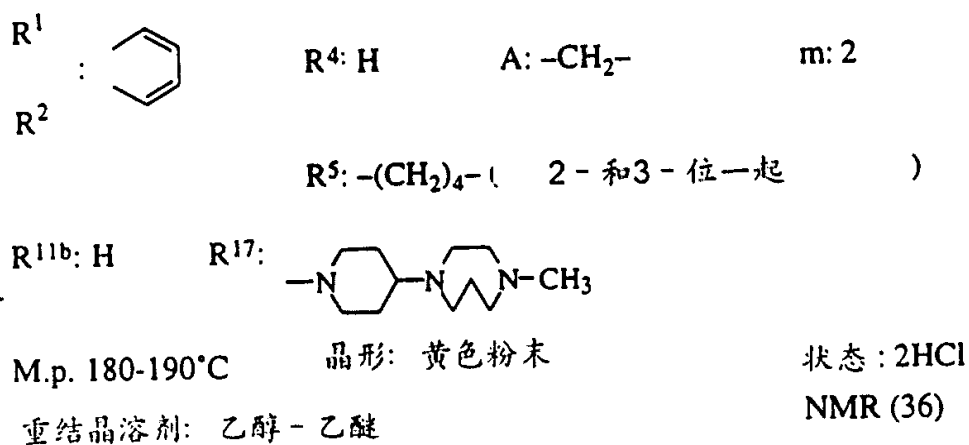
M.p. 240-245°C 晶形: 浅黄色粉末 游离: HCl
 重结晶溶剂: 乙醇 - 水

表 98

实施例 197



实施例 198



实施例 199

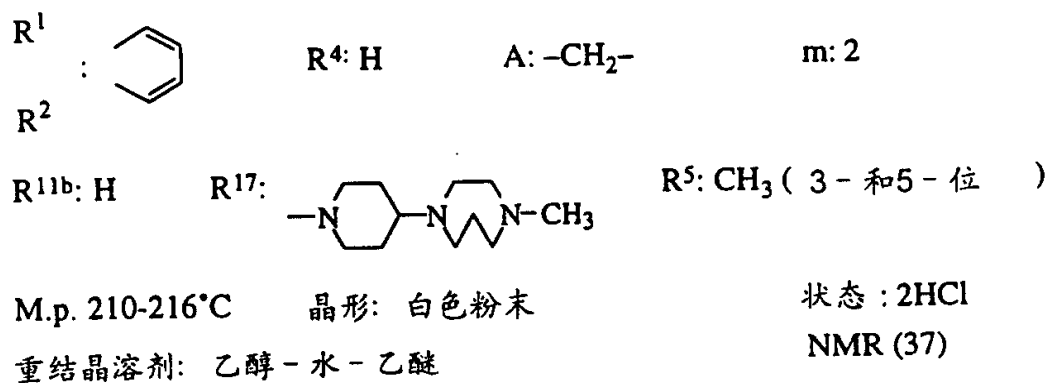
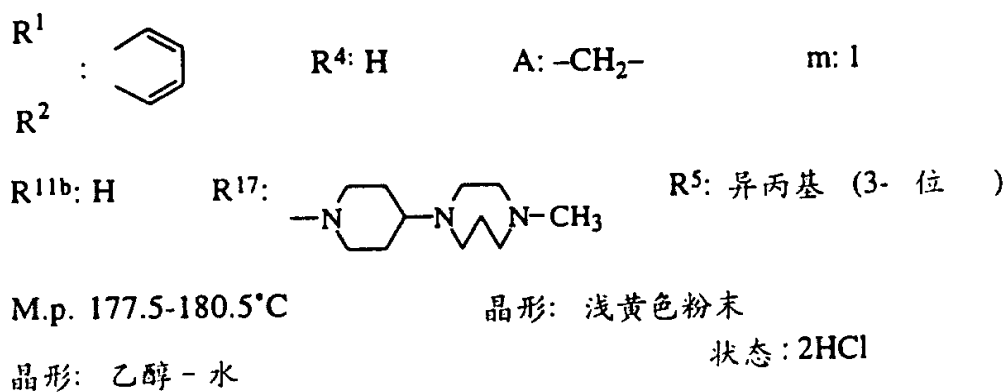
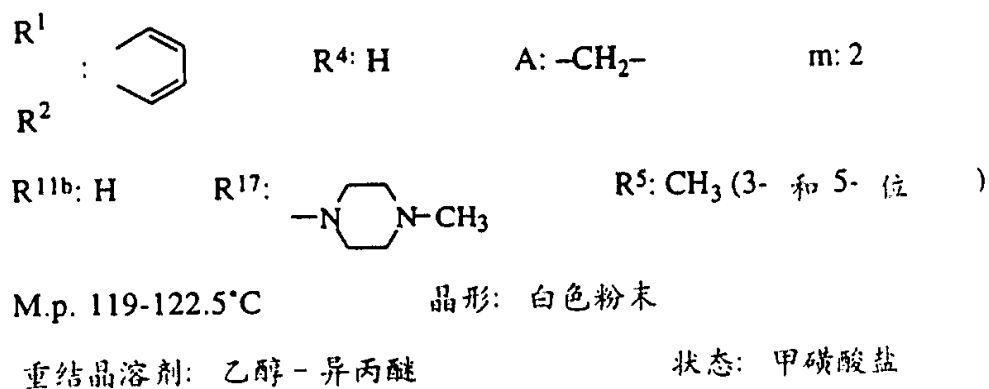


表99

实施例200



实施例 201



实施例 202

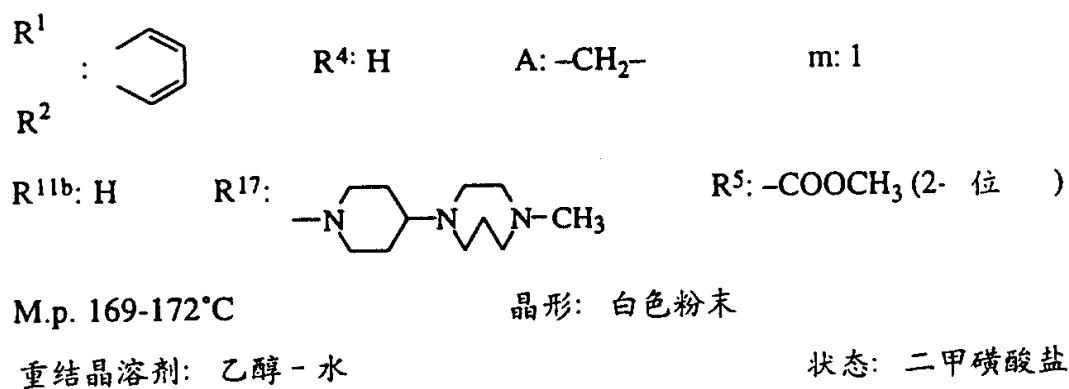
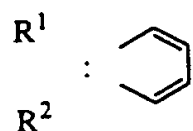


表 100

实施例 203

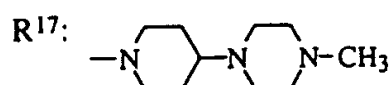


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : CH_3O (3- 位)

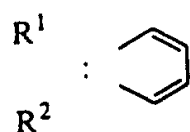
M.p. 214-220°C

晶形: 浅黄色粉末

状态: 游离

重结晶溶剂: 甲醇

实施例 204

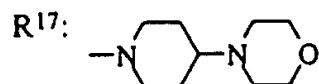


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : CH_3O (3- 位)

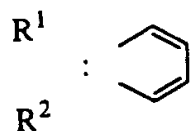
M.p. 195-197°C

晶形: 黄色粉末

状态: 游离

重结晶溶剂: 二氯甲烷 - 甲醇

实施例 205



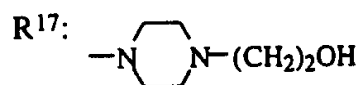
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 2

R^5 : $-(\text{CH}_2)_4-$ (2 - 和 3 - 位一起)

R^{11b} : H



M.p. 151-153°C

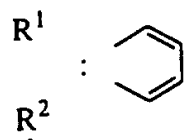
晶形: 浅黄色粉末

状态: 游离

重结晶溶剂: 水

表101

实施例 206



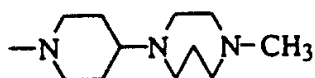
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : 正丁基 (3- 位)

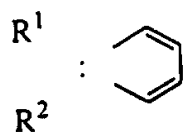
M.p. 148-150.4°C

晶形: 浅黄色粉末

状态: 2HCl

重结晶溶剂: 异丙醇 - 水 - 乙醚

实施例 207



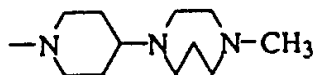
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ (2- 位)

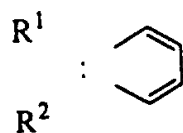
M.p. 142-144.5°C

晶形: 浅黄色粉末

状态: 草酸盐

重结晶溶剂: 异丙醇 - 水

实施例 208



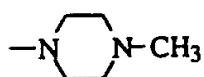
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3 (3- 位)

M.p. 139.2-140.8°C

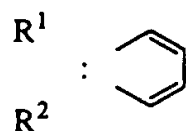
晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

状态: 甲磺酸盐

表 102

实施例 209



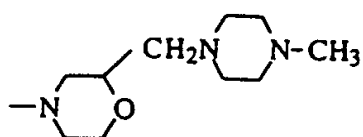
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : $\text{CH}_3\text{O}-$ (3- 位)

M.p. 158-163°C

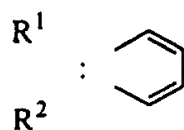
晶形: 浅黄色粉末

状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚

NMR (38)

实施例 210



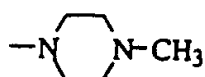
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



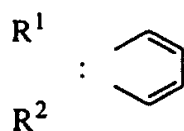
R^5 : 正丁基 (3- 位)

M.p. 84-86°C

晶形: 黄色无定形

状态: 游离

实施例 211



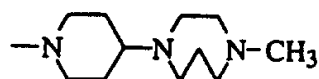
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : 正丙基 (3- 位)

M.p. 121-124°C

晶形: 浅黄色粉末

状态: 草酸氢盐

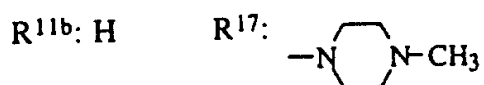
重结晶溶剂: 异丙醇 - 水

表 103

实施例 212



R^5 : CH_3 (2- 和 3- 位)



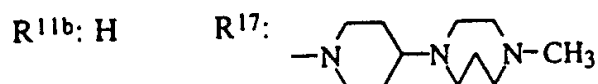
M.p. 140-150°C 晶形: 黄色粉末 NMR (39)

重结晶溶剂: 丙酮 - 水 状态: 甲磺酸盐

实施例 213



R^5 : $-(\text{CH}_2)_2-\text{CONH}-$ (2-和3-位一起)

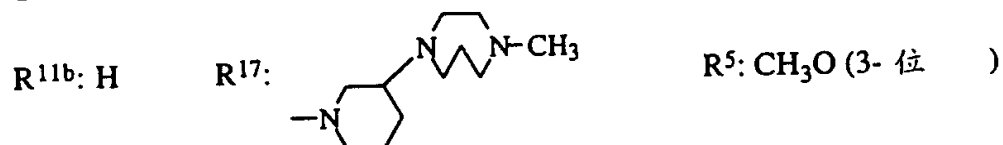


M.p. 173-175°C 状态: 二甲磺酸盐

重结晶溶剂: 乙醚 - 乙醇 - 水

晶形: 黄色粉末

实施例 214



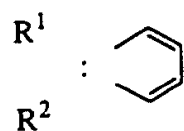
M.p. 168-172°C (分解) 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚

状态: 2HCl

表 104

实施例215



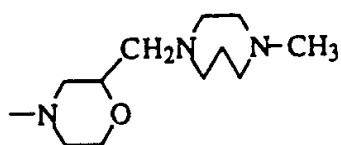
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (3- 位)

M.p. 155-160°C

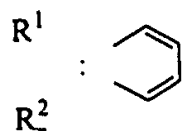
NMR (40)

晶形: 浅黄色粉末

状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 异丙醇 - 乙醚

实施例216



R^4 : H

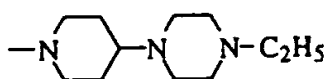
A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^5 : CH_3O (3- 位)

R^{11b} : H

R^{17} :



M.p. 163-165°C

晶形: 浅黄色粉末

状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

实施例 217

R^1 : CH_3

R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

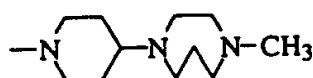
m: 1

R^2 : CH_3

R^5 : CH_3O (3- 位)

R^{11b} : H

R^{17} :



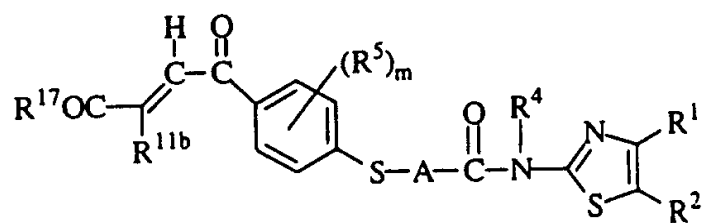
M.p. 190-193°C (分解)

晶形: 黄色粉末

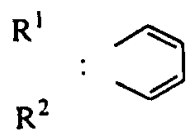
状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

表 105



实施例 218



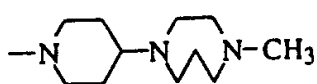
R⁴: H

A: -CH₂-

m: 1

R¹¹ᵇ: H

R¹⁷:



R⁵: CH₃O (2-位)

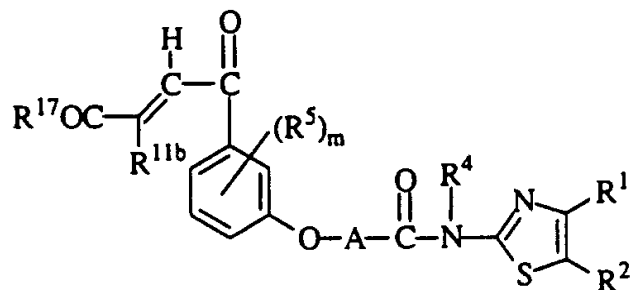
M.p. 174.4-176.5°C

晶形: 黄色粉末

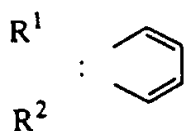
状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇-水-乙醚

表 106



实施例 219



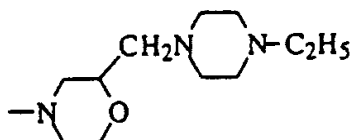
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : $\text{CH}_3\text{O}-$ (3- 位)

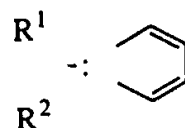
M.p. 162-165°C

晶形: 浅黄色粉末

状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醚 - 水 - 乙醇

实施例 220



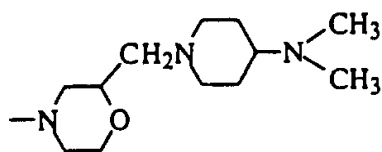
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : $\text{CH}_3\text{O}-$ (3- 位)

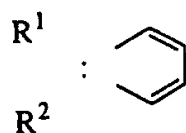
M.p. 206-211°C

晶形: 浅黄色粉末

状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚 - 异丙醇
NMR (41)

实施例 221



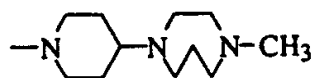
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}-$ (3- 位)

M.p. 168-172°C

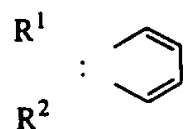
晶形: 黄色粉末

状态: 2HCl

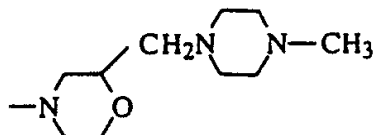
重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 异丙醇 - 乙醚

表107

实施例 222

R⁴: HA: -CH₂-

m: 1

R⁵: (CH₃)₂CHO- (3- 位)R^{11b}: HR¹⁷:

M.p. 203-208°C

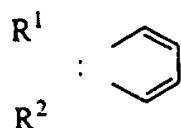
晶形: 浅黄色粉末

状态: 2HCl

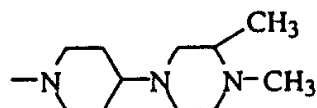
重结晶溶剂: 乙醇-水-异丙醇-乙醚

NMR (42)

实施例 223

R⁴: HA: -CH₂-

m: 1

R^{11b}: HR¹⁷:R⁵: CH₃O (3- 位)

M.p. 180-185°C

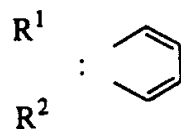
晶形: 白色粉末

状态: 2HCl

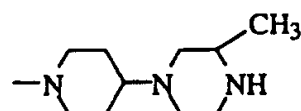
重结晶溶剂: 乙醇-水

NMR (43)

实施例 224

R⁴: HA: -CH₂-

m: 1

R^{11b}: HR¹⁷:R⁵: CH₃O (3- 位)

M.p. 180-190°C

晶形: 黄色粉末

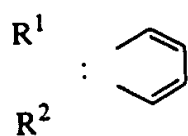
状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇

NMR (44)

表108

实施例 225



R^4 : H

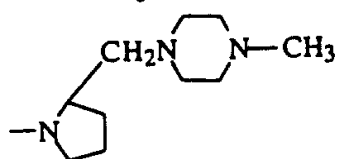
A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^5 : CH_3O (3- 位)

R^{11b} : H

R^{17} :



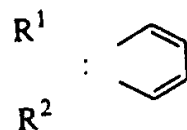
M.p. 157-160°C

晶形: 浅黄色粉末

状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

实施例 226



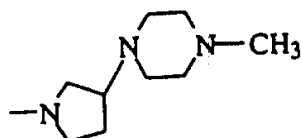
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (3- 位)

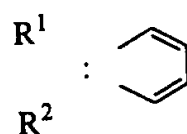
M.p. 171-174°C

晶形: 浅黄色粉末

状态 : 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

实施例 227



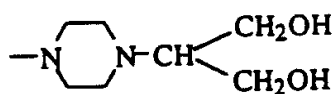
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (3- 位)

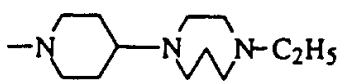
M.p. 236-238°C

晶形: 浅黄色粉末

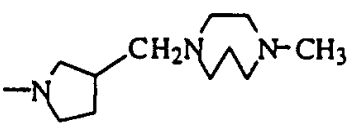
状态 : HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

表 109

228				
R ¹ R ²	: 	R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	m: 1
R ^{11b} : H	R ¹⁷ :			
		R ⁵ : CH ₃ O (3- 位)		
M.p. 161-165°C		晶形: 浅黄色粉末	状态 : 2HCl	
重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚 - 异丙醇				

实施例 229

R ¹ R ²	: 	R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	m: 1
R ^{11b} : H	R ¹⁷ :			
		R ⁵ : CH ₃ O (3- 位)		
M.p. 191-194°C		晶形: 浅黄色粉末	状态 : 2HCl	
重结晶溶剂: 乙醇 - 水				

实施例 230

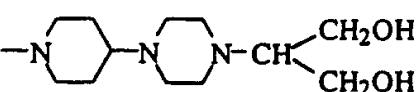
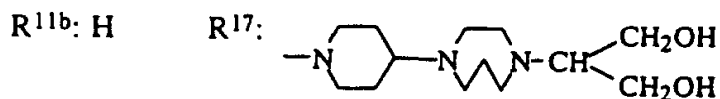
R ¹ R ²	: 	R ⁴ : H	A: -CH ₂ -	m: 1
		R ⁵ : CH ₃ O (3- 位)		
R ^{11b} : H	R ¹⁷ :			
M.p. 200-210°C (分解)		晶形: 黄色粉末	NMR (45)	
重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚			状态 : 2HCl	

表110

实施例 231

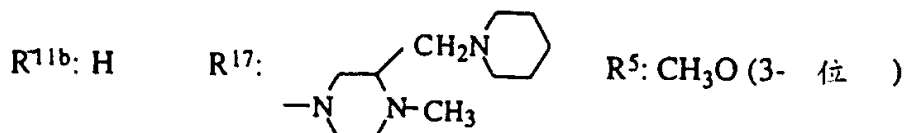
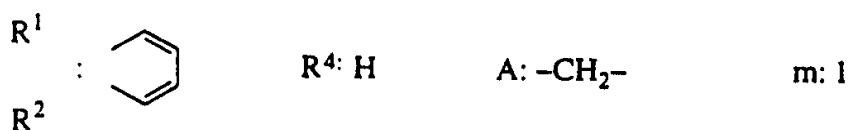


R^5 : CH_3O (3- 位)



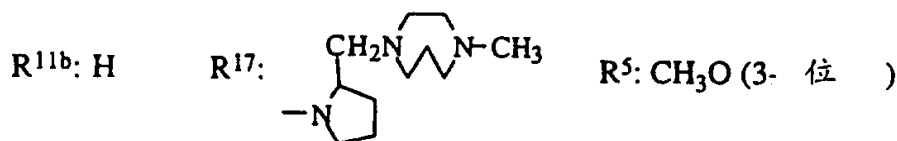
M.p. 165-170°C 晶形: 黄色粉末 状态: 2HCl
 重结晶溶剂: 乙醚 - 乙醇 - 异丙醇 - 水
 NMR (46)

实施例 232



M.p. 150-170°C 晶形: 黄色粉末 NMR (47)
 重结晶溶剂: 异丙醇 状态: 二甲磺酸盐

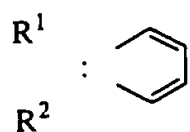
实施例 233



M.p. 166-169°C 晶形: 浅黄色粉末
 重结晶溶剂: 乙醇 - 水 状态: 2HCl

表 111

实施例 234



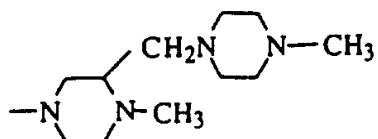
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (3- 位)

M.p. 186-200°C (分解 .)

晶形: 黄色粉末

状态 : 3HCl

重结晶溶剂: 异丙醇

NMR (48)

实施例 235

R^1 : CH_3

R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

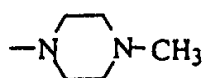
m: 1

R^2 : CH_3

R^5 : CH_3O (3- 位)

R^{11b} : H

R^{17} :



M.p. 204-210°C (分解 .)

晶形: 黄色粉末

状态 : HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚

NMR (49)

实施例 236

R^1 : H

R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

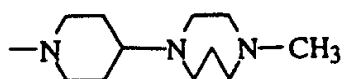
m: 1

R^2 : H

R^5 : CH_3O (3- 位)

R^{11b} : H

R^{17} :



M.p. 157-160°C

晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

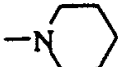
状态 : 2HCl

表112

实施例237

R¹: H R⁴: H A: -CH₂- m: 1

R²: H R⁵: CH₃O (3- 位)

R^{11b}: H R¹⁷: 

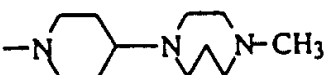
M.p. 83.1-85.5°C 晶形: 黄色粉末 状态: 游离

重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚 - 正己烷

实施例 238

R¹:  R⁴: H A: -CH₂- m: 1

R²

R^{11b}: H R¹⁷:  R⁵: F (3- 位)

M.p. 215-220°C 晶形: 白色粉末 状态: 2HCl

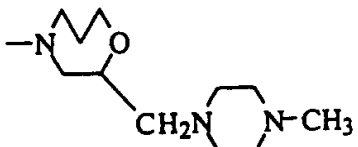
重结晶溶剂: 乙醇 - 异丙醇 - 乙醚 - 水

NMR (50)

实施例239

R¹:  R⁴: H A: -CH₂- m: 1

R²

R^{11b}: H R¹⁷:  R⁵: CH₃O (3- 位)

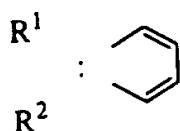
M.p. 149-154°C 晶形: 浅黄色粉末 状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 异丙醇 - 乙醚

NMR (51)

表113

实施例 240



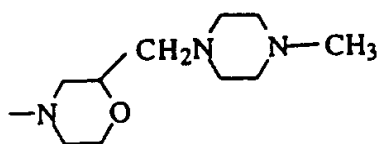
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : Cl (3- 位)

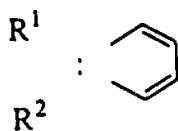
M.p. 126-129°C

晶形: 浅黄色粉末

状态: 游离

重结晶溶剂: 乙醇 - 异丙醇

实施例 241



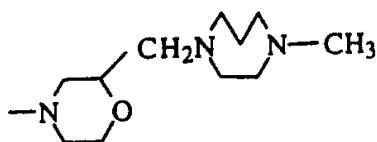
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ (2- 位)

M.p. 181-183.8°C

晶形: 浅黄色粉末

状态 : 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚

实施例 242

R^1 : CH_3

R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

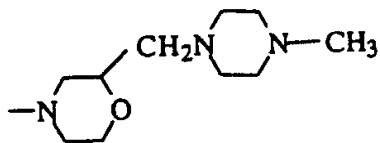
m: 1

R^2 : CH_3

R^5 : CH_3O (3- 位)

R^{11b} : H

R^{17} :



M.p. 192-197°C (分解)

晶形: 黄色粉末

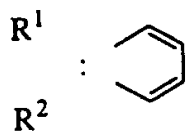
状态 : 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

NMR (52)

表 114

实施例 243



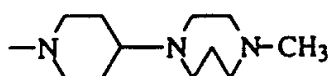
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (3- 位)

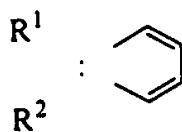
M.p. 166-170°C

晶形: 浅黄色粉末

状态 : 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

实施例 244



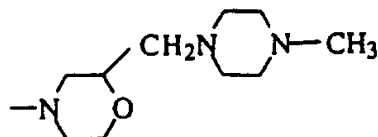
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ (3- 位)

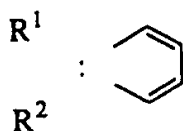
晶形: 浅黄色粉末

状态: 二甲磺酸盐

NMR (53)

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚 - 异丙醇

实施例 245



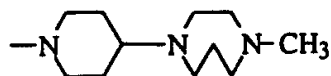
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ (3- 位)

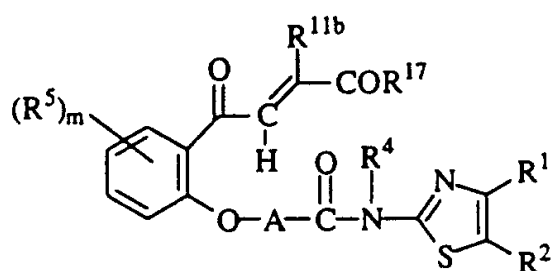
M.p. 179-183°C

晶形: 浅黄色粉末

状态 : 2HCl

重结晶溶剂: 异丙醇 - 乙醇 - 水 - 乙醚

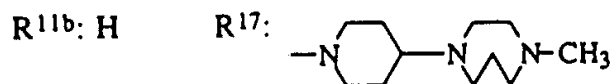
表 115



实施例246



R^5 : CH_3O (3- 和 5- 位)



M.p. 182-185°C 晶形: 浅黄色粉末

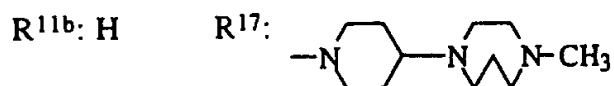
重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 2HCl, 反式

实施例 247



R^5 : CH_3O (3- 和 5- 位)

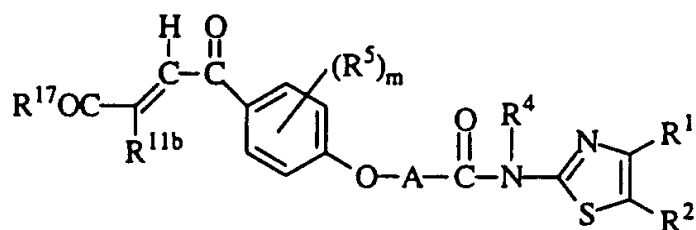


M.p. 177-183°C 晶形: 浅黄色粉末

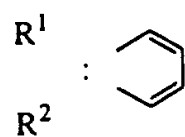
重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 2HCl, 顺式

表 116



实施例 248

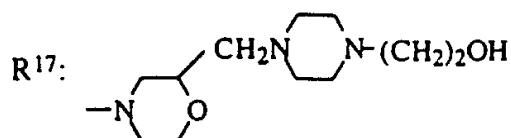


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : CH_3O (3- 位)

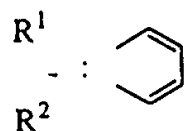
M.p. $158-162^\circ\text{C}$

晶形: 浅黄色粉末

状态 : 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚

实施例 249

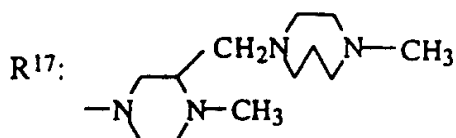


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : CH_3O (3- 位)

M.p. $167-171^\circ\text{C}$ (分解)

晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

状态: 3HCl

实施例 250

R^1 : CH_3

R^4 : H

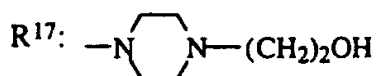
A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^2 : CH_3

R^5 : CH_3O (3- 位)

R^{11b} : H



M.p. $137-140^\circ\text{C}$

晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

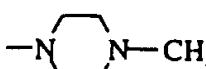
状态: 甲磺酸盐

表 117

实施例 251

R^1 : $(CH_3)_3C-$ (3- 位) R^4 : H A: $-CH_2-$ m: 1

R^2 : H R^5 : CH_3O (3- 位)

R^{11b} : H R^{17} : 

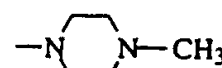
M.p. 129-131°C 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水-乙醚 - 异丙醇

状态: 二甲磺酸盐

实施例 252

R^1 :  R^4 : H A: $-CH_2-$ m: 1
 R^2

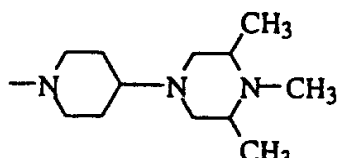
R^{11b} : H R^{17} :  R^5 : CH_3O (3- 位)

M.p. 230-231°C 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 状态: 二甲磺酸盐

实施例 253

R^1 :  R^4 : H A: $-CH_2-$ m: 1
 R^2

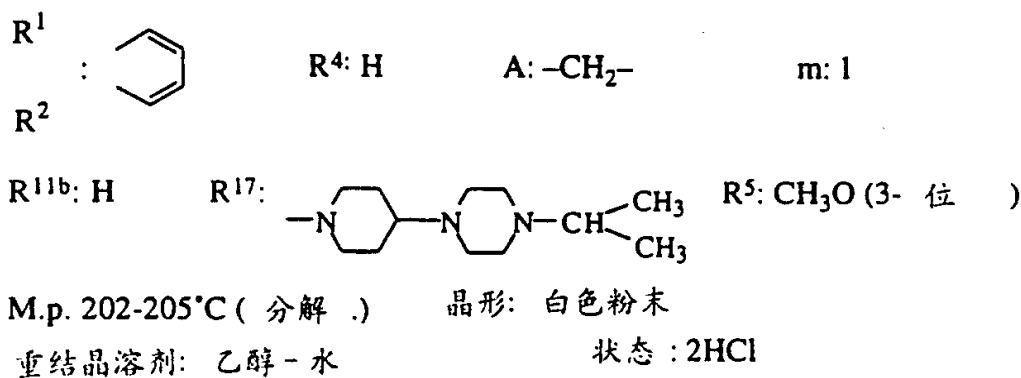
R^{11b} : H R^{17} :  R^5 : CH_3O (3- 位)

M.p. 159-164°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

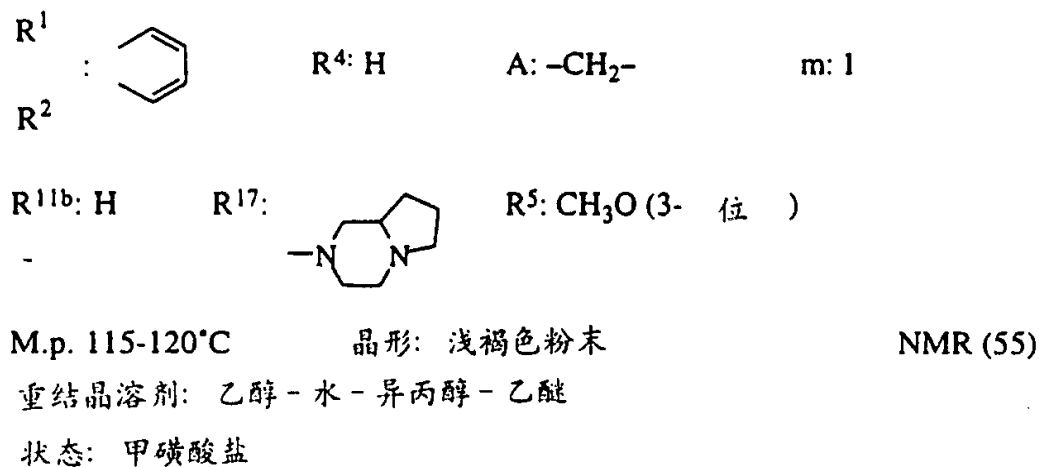
重结晶溶剂: 乙醇 - 水 状态: 2HCl NMR (54)

表118

实施例254



实施例 255



实施例 256

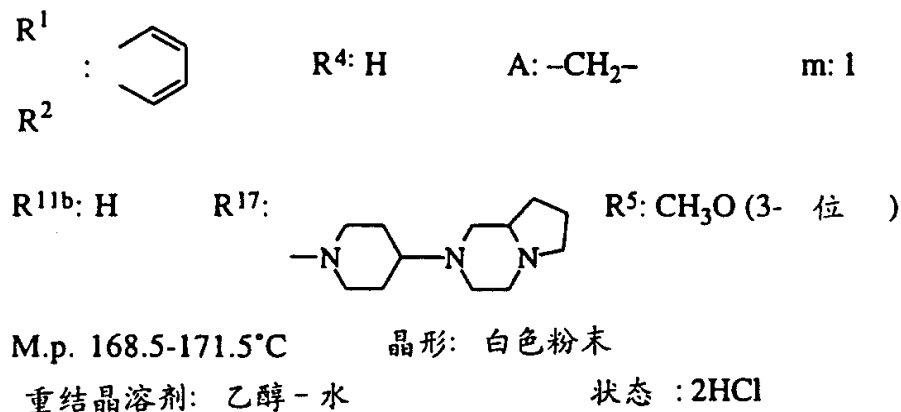
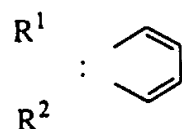


表119

实施例 257



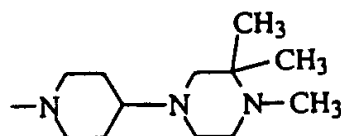
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (3- 位)

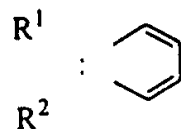
M.p. 163-166°C

晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

状态 : 2HCl

实施例 258



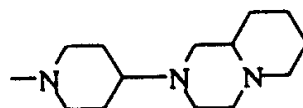
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (3- 位)

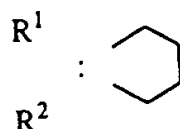
M.p. 177.5-179°C

晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

状态 : 2HCl

实施例 259



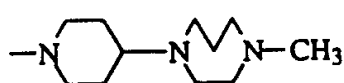
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (3- 位)

M.p. 165-168.5°C

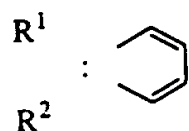
晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚

状态 : 2HCl

表 120

实施例 260



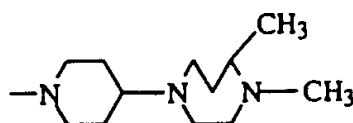
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (3- 位)

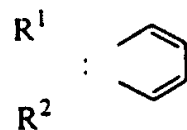
M.p. 159-160°C

晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 2HCl

实施例 261



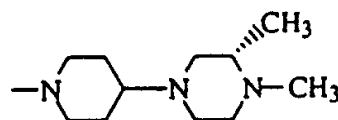
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (3- 位)

M.p. 177-178.2°C

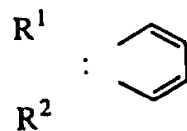
晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 2HCl

S-(-)- 化合物 : $[\alpha]_D^{22}$: -5.75° (c=2, 水)

实施例 262



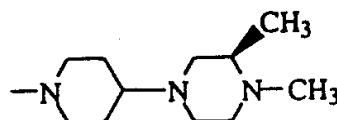
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (3- 位)

M.p. 173-175°C

晶形: 浅黄色粉末

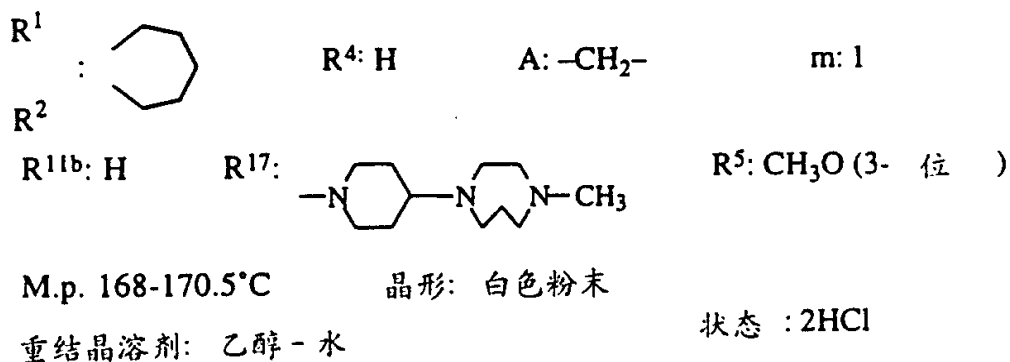
重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 2HCl

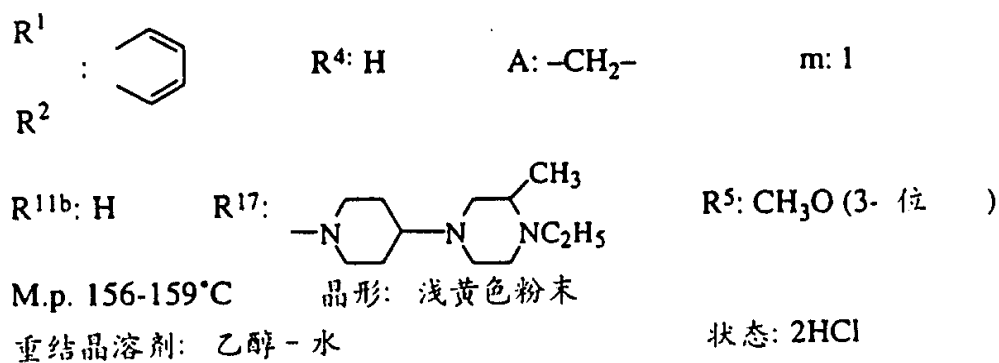
R-(+)- 化合物 : $[\alpha]_D^{22}$: +4.35° (c=2, 水)

表 121

实施例 263



实施例 264



实施例 265

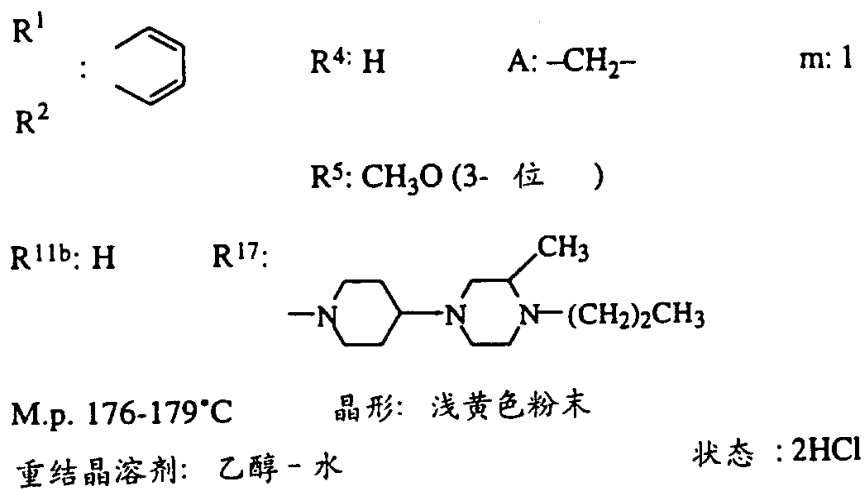
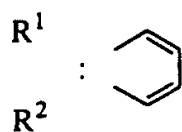
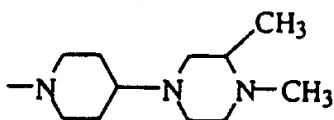


表 122

实施例 266

R⁴: HA: -CH₂-

m: 1

R⁵: C₂H₅O (3- 位)R^{11b}: HR¹⁷:

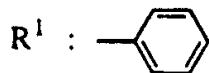
M.p. 159-161°C

晶形: 黄色粉末

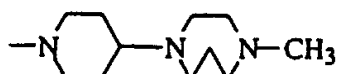
状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 异丙醇 - 乙醚

实施例 267

R⁴: HA: -CH₂-

m: 1

R²: CH₃R⁵: CH₃O (3- 位)R^{11b}: HR¹⁷:

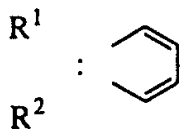
M.p. 166-169°C

晶形: 黄色粉末

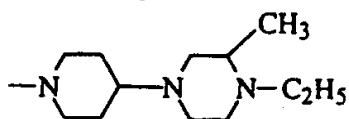
状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚 - 异丙醇

实施例 268

R⁴: HA: -CH₂-

m: 1

R⁵: C₂H₅O (3- 位)R^{11b}: HR¹⁷:

M.p. 215-217°C

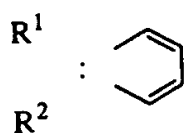
晶形: 白色粉末

状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

表 123

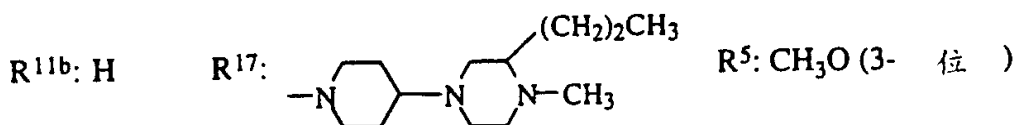
实施例 269



R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1



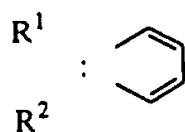
M.p. 174-177°C

晶形: 黄色粉末

状态: 游离

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

实施例 270

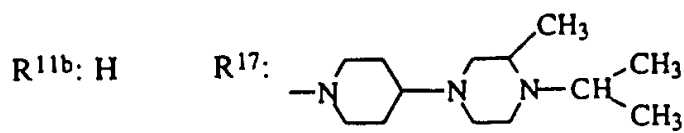


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^5 : CH_3O (3- 位)



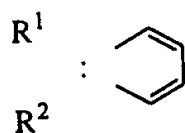
M.p. 202.5-205°C

晶形: 白色粉末

状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

实施例 271

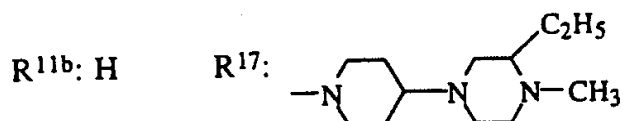


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^5 : CH_3O (3- 位)



M.p. 155-158°C

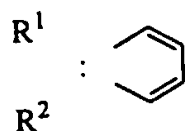
晶形: 黄色粉末

状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 异丙醇 - 乙醚

表 124

实施例 272



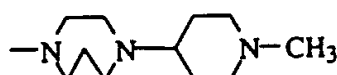
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (3- 位)

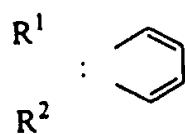
M.p. 202-204°C

晶形: 浅黄色粉末

状态 : 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

实施例 273



R^4 : H

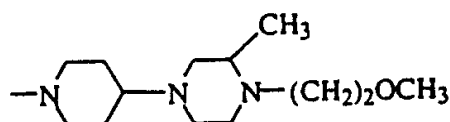
A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^5 : CH_3O (3- 位)

R^{11b} : H

R^{17} :



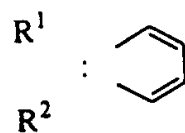
M.p. 163-165°C

晶形: 浅褐色粉末

状态 : 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

实施例 274



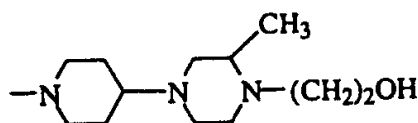
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (3- 位)

M.p. 160-162°C

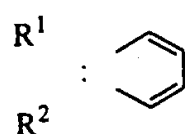
晶形: 浅黄色粉末

状态 : 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

表125

实施例 275



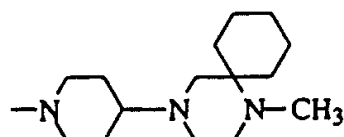
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (3- 位)

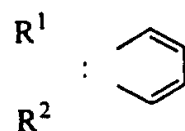
M.p. 158-160°C

晶形: 浅黄色粉末

状态 : 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚 - 水

实施例 276



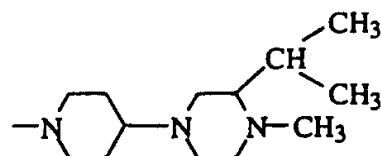
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{17} :



R^5 : CH_3O (3- 位)

M.p. 164-166°C

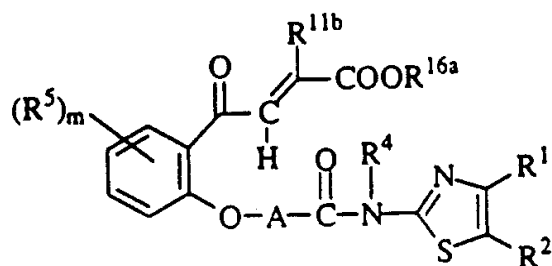
晶形: 浅黄色粉末

状态: 2HCl

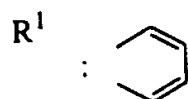
重结晶溶剂: 乙醇 - 水

用适宜的起始化合物，按照实施例5所述相同方法可制得下列表126 - 128中所列化合物。

表 126



实施例 277



R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^2

R^{16a} : C_2H_5

R^{11b} : H

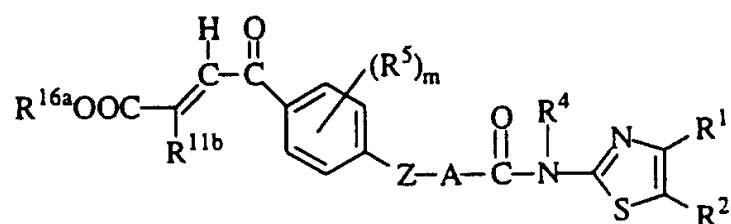
R^5 : H

M.p. $130.5-132^\circ\text{C}$ 晶形: 浅橙色粉末

状态: 游离

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺 - 甲醇

表 127



实施例 278

R^1 :  R^4 : H A: $-\text{CH}_2-$ m: 1
 R^2
 R^{16a} : C_2H_5 Z: O
 R^{11b} : H R^5 : H
M.p. 183.5-184°C 晶形: 白色粉末
重结晶溶剂: 二氯甲烷 - 乙醇 状态: 游离

实施例 279

R^1 :  R^4 : H A: $-\text{CH}_2-$ m: 1
 R^2
 R^{16a} : C_2H_5 Z: O
 R^{11b} : H R^5 : $-(\text{CH}_2)_3\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ | \quad | \\ \text{N} \quad \text{N} \end{array} \text{CH}_3$ (2-位)
M.p. 221°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末
重结晶溶剂: 乙醚 - 乙醇 状态: 2HCl

表128

实施例 280

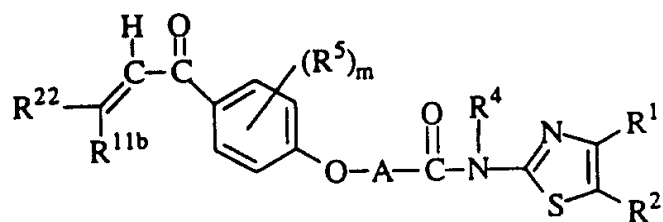
R^1 :  R^4 : H A: $-\text{CH}_2-$ m: 1
 R^2 :
 R^{16a} : CH_3 Z: O
 R^{11b} : CH_3 R^5 : CH_3O (2- 位)
M.p. 124-126.5°C 晶形: 浅黄色粉末
重结晶溶剂: 乙酸乙酯 - 正己烷

实施例 281

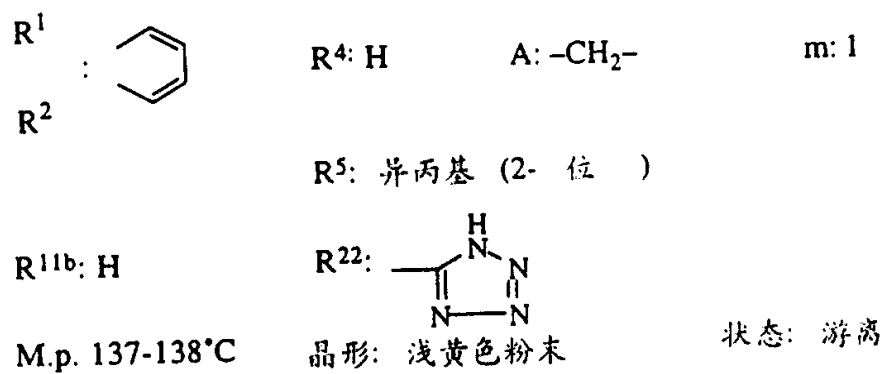
R^1 :  R^4 : H A: $-\text{CH}_2-$ m: 1
 R^2 :
 R^{16a} : C_2H_5 Z: S
 R^{11b} : H R^5 : CH_3O (2- 位)
M.p. 156-159°C 晶形: 黄色粉末
重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷 状态: 游离

用适宜的起始化合物, 按照实施例8所述相同方法可制得下列表129 - 149中所列化合物。

表 129



实施例 282



实施例 283

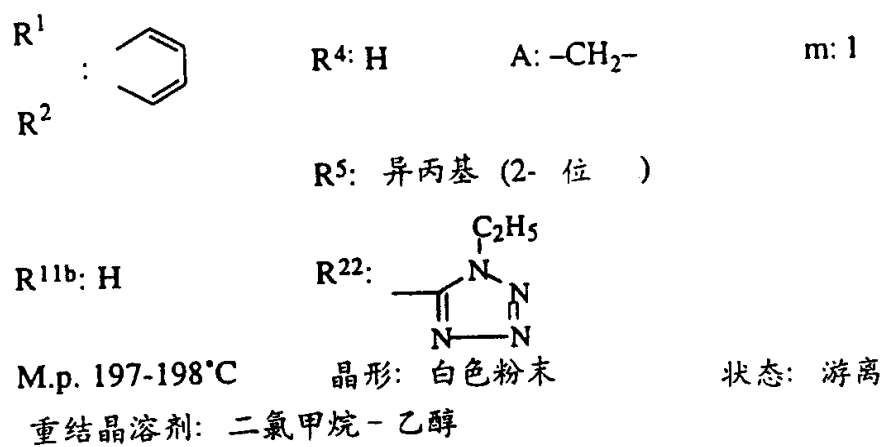
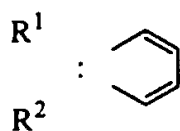


表130

284

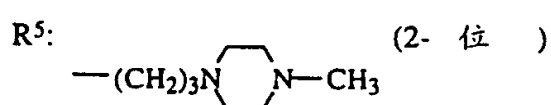
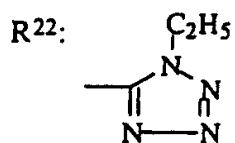


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



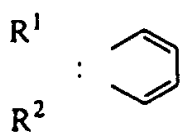
M.p. 240°C (分解.)

晶形: 浅黄色粉末

状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇-水

实施例 285

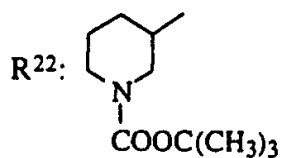


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : 异丙基 (2-位)

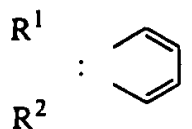
M.p. 169.5-170°C

晶形: 白色粉末

状态: 游离

重结晶溶剂: 乙醇

实施例 286

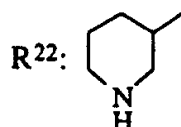


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



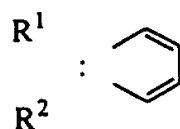
R^5 : 异丙基 (2-位)

晶形: 浅褐色粉末

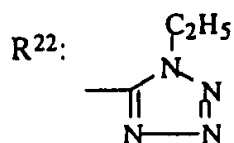
状态: HCl NMR (7)

表131

实施例 287

R⁴: HA: -CH₂-

m: 1

R^{11b}: HR⁵: -(CH₂)₄OH (2- 位)

M.p. 170.5-175.5°C

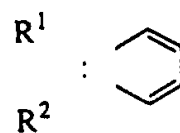
晶形: 浅黄色粉末

状态: 游离

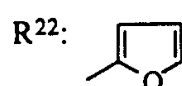
重结晶溶剂: 乙酸乙酯 - 正己烷

NMR (8)

实施例 288

R⁴: HA: -CH₂-

m: 1

R^{11b}: HR⁵: H

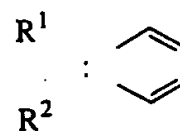
M.p. 201.5-202.5°C (分解)

晶形: 浅黄色粉末

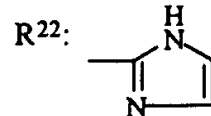
重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷

状态: 游离

实施例 289

R⁴: HA: -CH₂-

m: 1

R^{11b}: HR⁵: -(CH₂)₃N(CH₂)₃N-CH₃ (2- 位)

M.p. 195-198°C

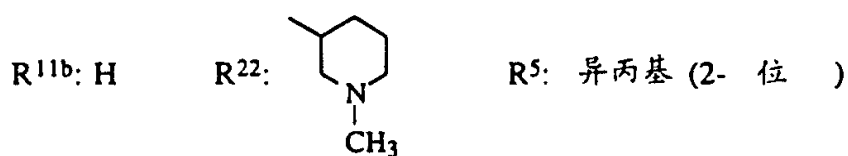
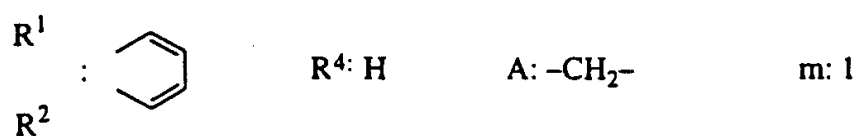
晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

状态: 3HCl

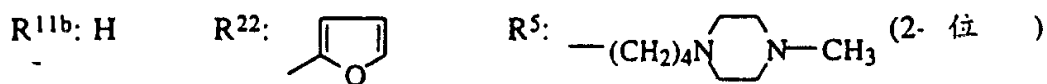
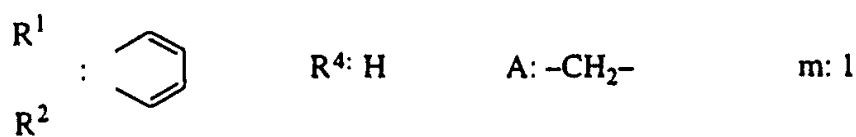
表 132

实施例 290



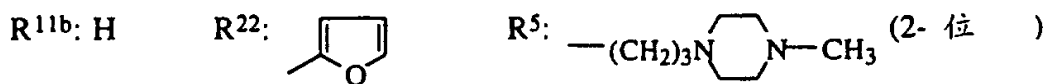
M.p. 101-103.5°C 晶形: 黄色无定形 状态: 游离

实施例 291



M.p. 148.2-153°C 晶形: 浅褐色粉末 状态: 3HCl
 重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚 NMR (10)

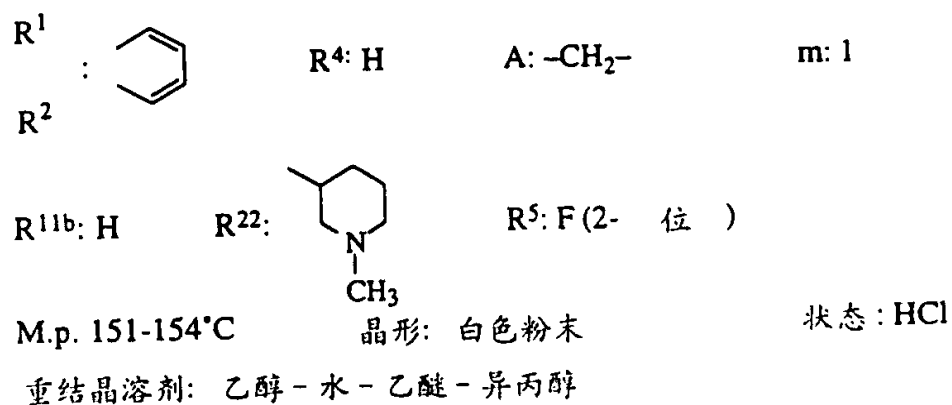
实施例 292



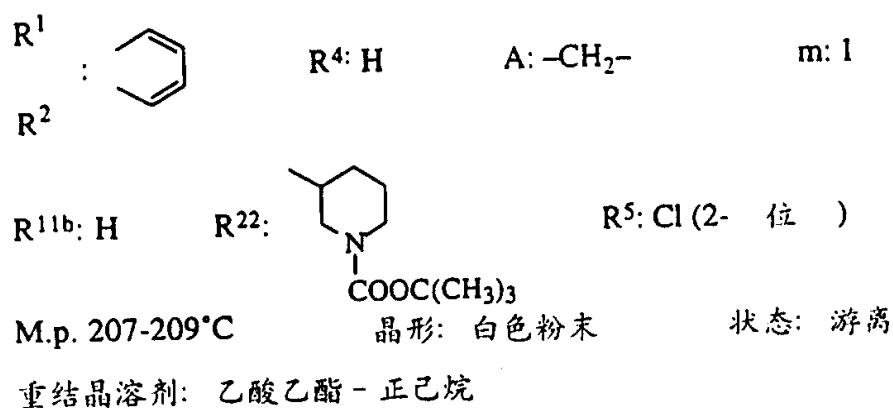
M.p. 184-187°C 晶形: 浅黄色粉末 状态: 2HCl
 重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚

表133

实施例293



实施例 294



实施例295

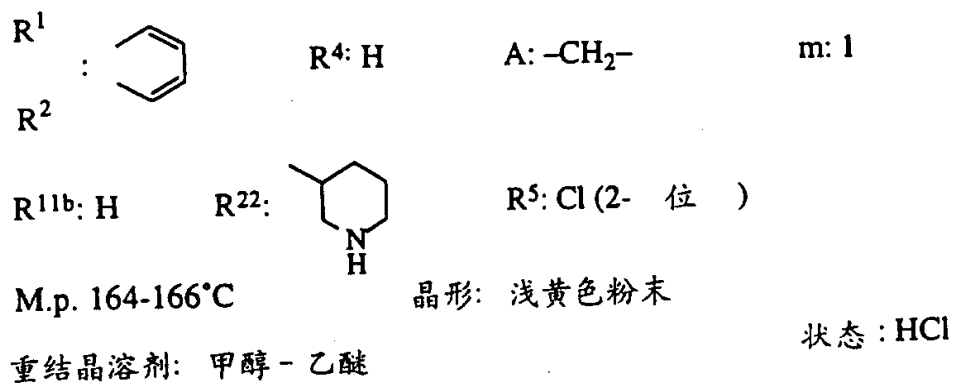
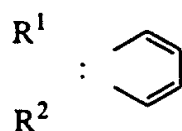


表 134

实施例 296



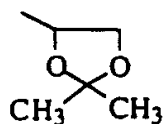
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{22} :



R^5 : F (2- 位)

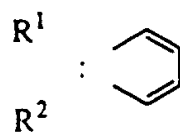
M.p. 141-141.5°C

晶形: 白色粉末

状态: 游离

重结晶溶剂: 二氯甲烷 - 乙醚

实施例 297



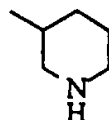
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{22} :



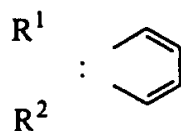
R^5 : CH_3O (2- 位)

M.p. 186.5-191°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚

状态: 甲磺酸盐

实施例 298



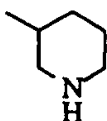
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{22} :



R^5 : CH_3 (2- 位)

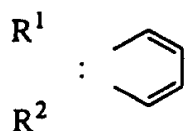
晶形: 浅黄色无定形

状态: 游离

NMR (15)

表 135

实施例 299



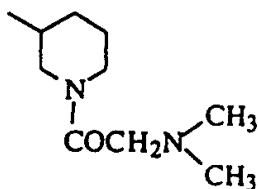
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{22} :



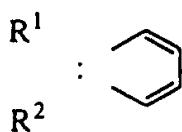
R^5 : CH_3 (2- 位)

晶形: 浅黄色无定形

状态: 游离

NMR (16)

实施例 300



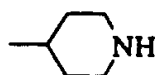
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{22} :



R^5 : $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (2- 位)

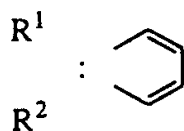
M.p. 202.5-203°C

晶形: 灰色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 异丙醇 - 水 - 乙醚

状态: 甲磺酸盐

实施例 301



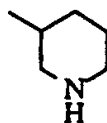
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^{22} :



R^5 : $-(\text{CH}_2)_3\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \end{array} \text{CH}_3$ (2- 位)

M.p. 186-189°C

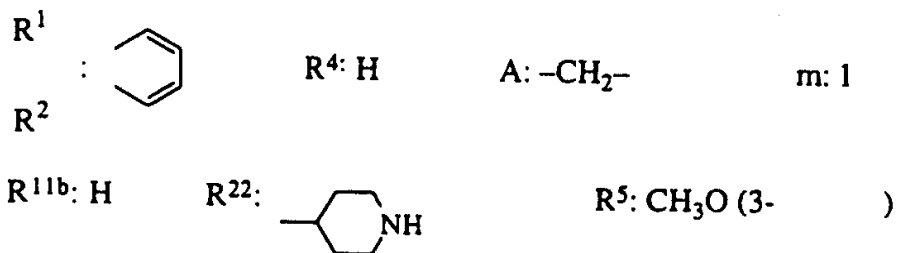
晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 水 - 乙醇 - 乙醚

状态: 3HCl

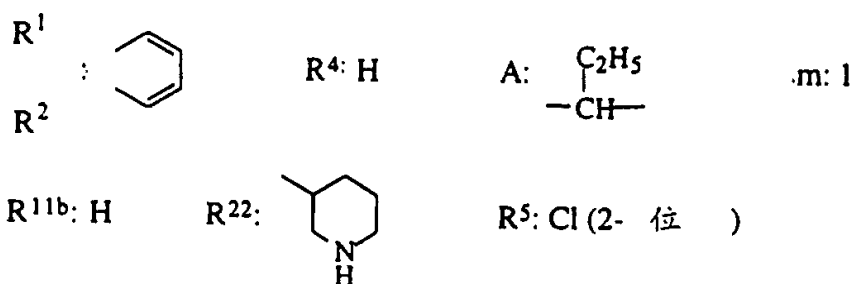
表 136

实施例 302



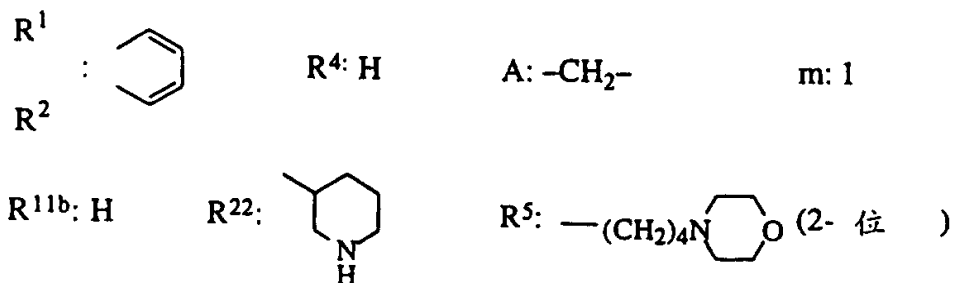
M.p. 135-145°C 晶形: 白色粉末 状态: 游离
 重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷 NMR (17)

实施例 303



晶形: 浅黄色无定形 状态: 游离 NMR (18)

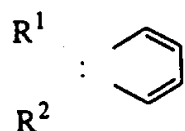
实施例 304



M.p. 146.5-150°C 晶形: 白色粉末
 重结晶溶剂: 乙醇 - 水 状态 : 2HCl

表 137

实施例 305

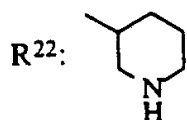


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 2

R^{11b} : H



R^5 : CH_3O (2- 和 6- 位)

M.p. 115-120°C

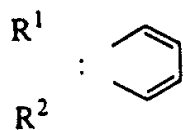
晶形: 浅黄色粉末

NMR (19)

重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚

状态: 甲磺酸盐

实施例 306

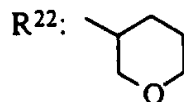


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : $-(\text{CH}_2)_4\text{N}$ (2- 位) 

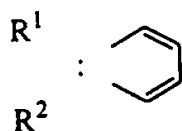
M.p. 207-208.5°C

晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醚 - 乙醇

状态: 甲磺酸盐

实施例 307

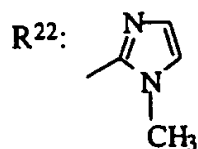


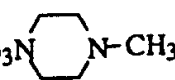
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : $-(\text{CH}_2)_3\text{N}$ (2- 位) 

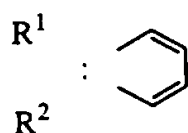
晶形: 浅黄色无定形

状态: 游离

NMR (20)

表 138

实施例 308

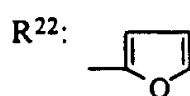


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : $-(\text{CH}_2)_2\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N-CH}_3$ (2-位)

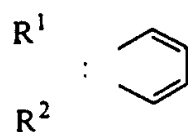
M.p. 139-141°C

晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇

状态: 甲磺酸盐

实施例 309

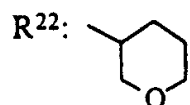


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : $-(\text{CH}_2)_3\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N-CH}_3$ (2-位)

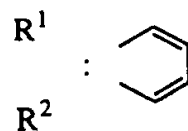
M.p. 194-197°C

晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 二甲磺酸盐

实施例 310

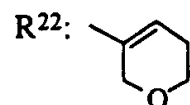


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : $-(\text{CH}_2)_3\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N-CH}_3$ (2-位)

M.p. 218-220°C

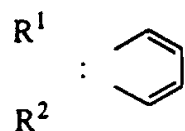
晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 二甲磺酸盐

表139

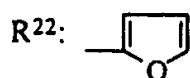
实施例 311



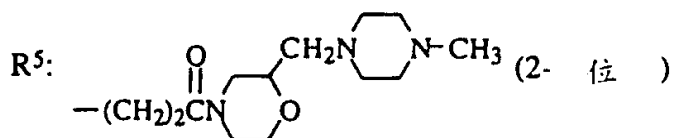
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1



R^{11b} : H



M.p. 182.5-186°C

晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚

状态: 2HCl

实施例 312

R^1 : CH_3

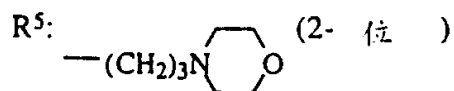
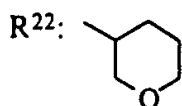
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^2 : CH_3

R^{11b} : H



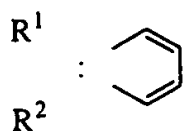
晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚

状态: 甲磺酸盐

NMR (21)

实施例 313

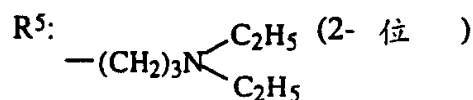
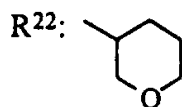


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



M.p. 140-141°C

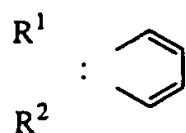
晶形: 白色粉末

状态: 甲磺酸盐

重结晶溶剂: 乙醇 - 异丙醇 - 乙醚

表140

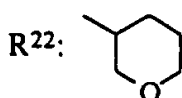
实施例 314



R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1



R^{11b} : H

R^5 : $-(\text{CH}_2)_2\text{CON}$  $-N$  $-N-\text{CH}_3$ (2-位)

M.p. 166-177°C

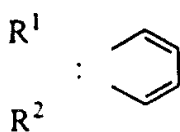
晶形: 白色粉末

NMR (22)

重结晶溶剂: 乙醇-乙醚

状态: 2HCl

实施例 315

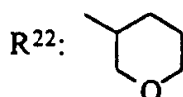


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



R^5 : $-(\text{CH}_2)_2\text{CON}$  $-N-\text{CH}_3$ (2-位)

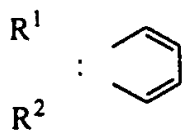
M.p. 156-157°C

晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇

状态: 游离

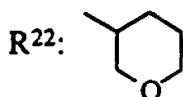
实施例 316



R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1



R^{11b} : H

R^5 : $-(\text{CH}_2)_3\text{N}$  $-N$  $-N-\text{CH}_3$ (2-位)

M.p. 191-192°C

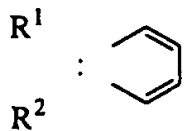
晶形: 白色粉末

状态: 3HCl

重结晶溶剂: 乙醇-水-异丙醇

表 141

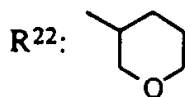
实施例 317



R⁴: H

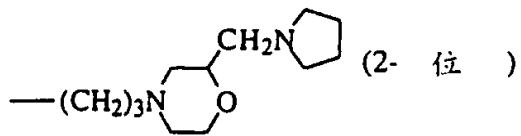
A: $-\text{CH}_2-$

m: 1



R11b: H

RS:

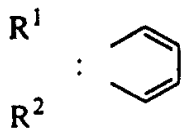


晶形: 浅黄色无定形

状态: 游离

NMR (23).

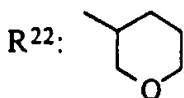
实施例 318



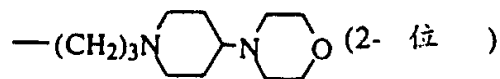
R⁴: H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b}: H

R5:

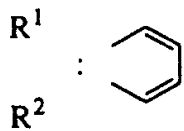


晶形: 无色无定形

状态: 游离

NMR (24)

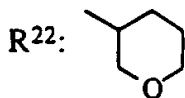
实施例 319



R⁴: H

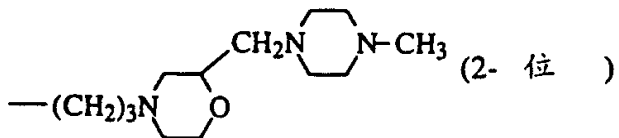
A: $-\text{CH}_2-$

m: 1



R11b: H

RS:



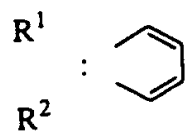
M.p. 178-180°C 晶形: 白色粉末

状态 : 3HCl

重结晶溶剂: 乙醇-异丙醇-乙醚-水

表 142

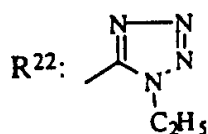
实施例 320



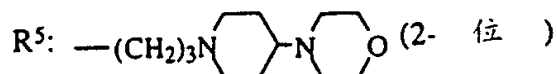
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1



R^{11b} : H

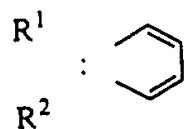


晶形: 浅黄色无定形

状态: 游离

NMR (25)

实施例 321

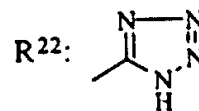
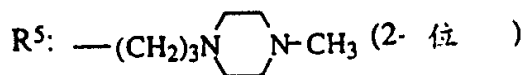


R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H



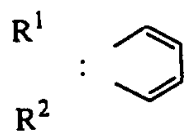
M.p. 198-201°C

晶形: 浅黄色粉末

状态: 2HCl

重结晶溶剂: 乙醇-水

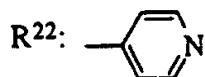
实施例 322



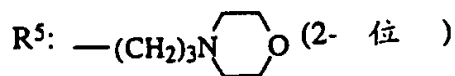
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1



R^{11b} : H



M.p. 177-178°C

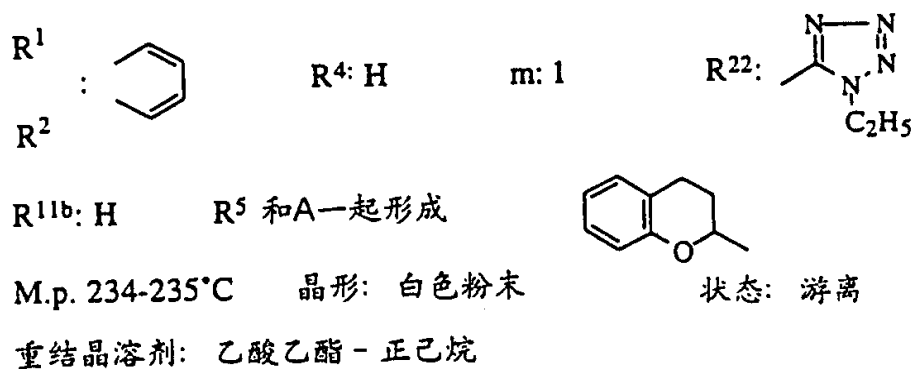
晶形: 白色粉末

状态: 游离

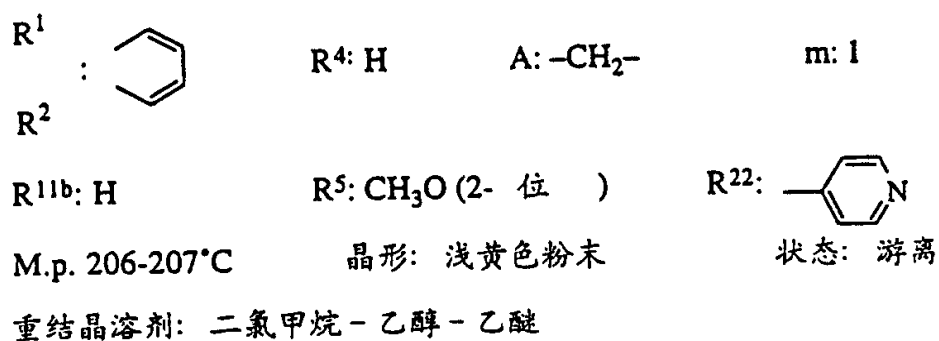
重结晶溶剂: 乙醚-乙醇-二氯甲烷

表 143

实施例323



实施例 324



实施例 325

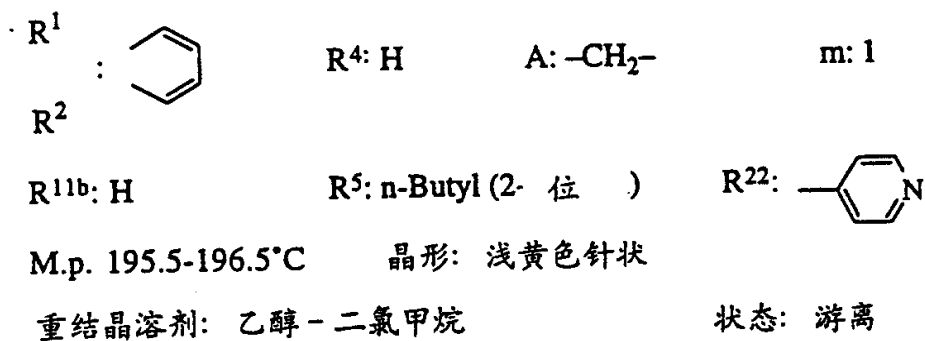
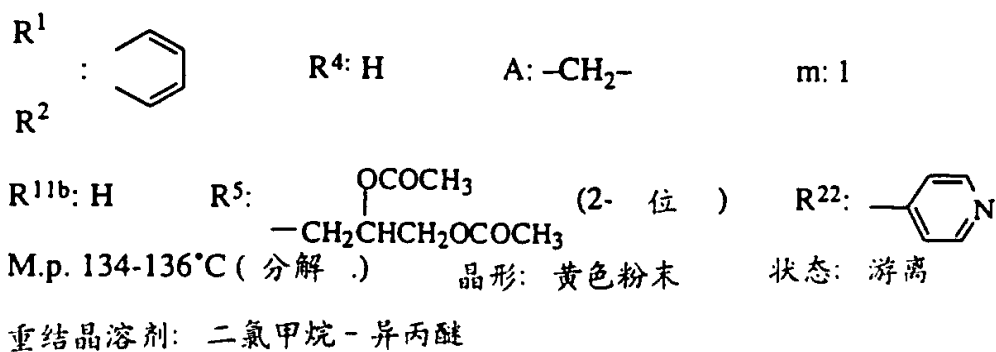
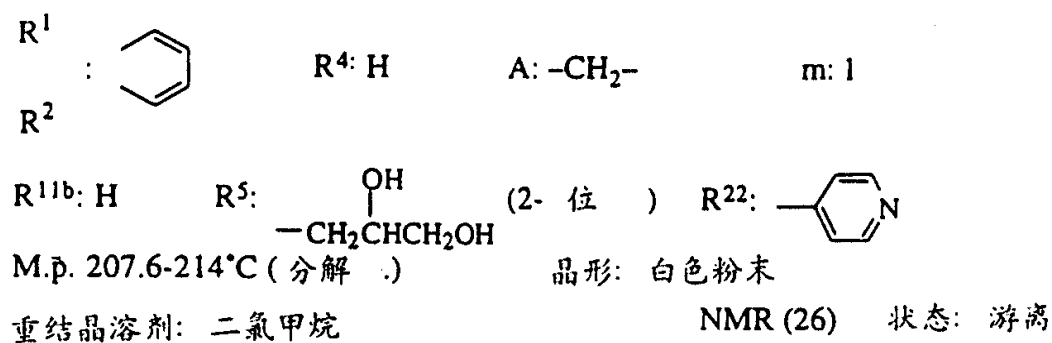


表 144

实施例 326



实施例 327



实施例 328

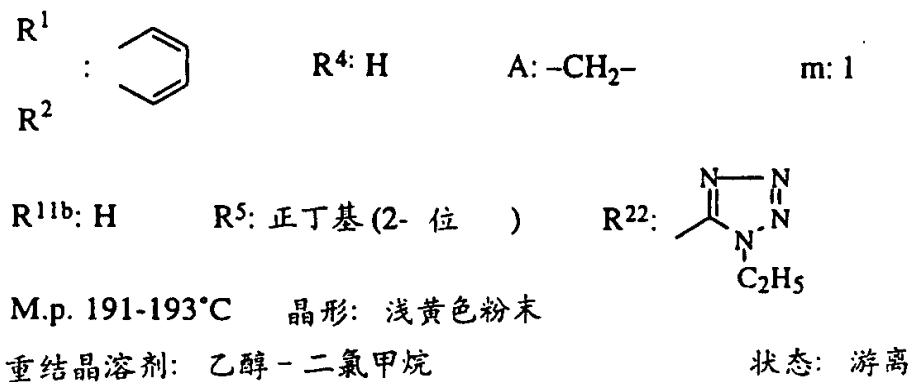
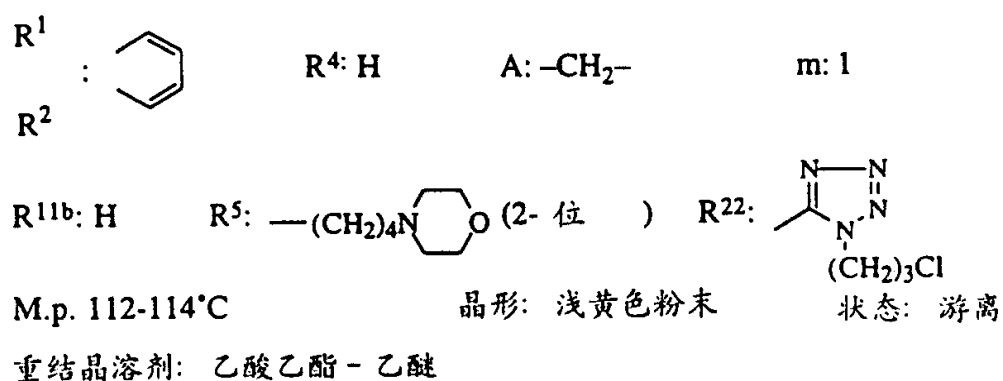
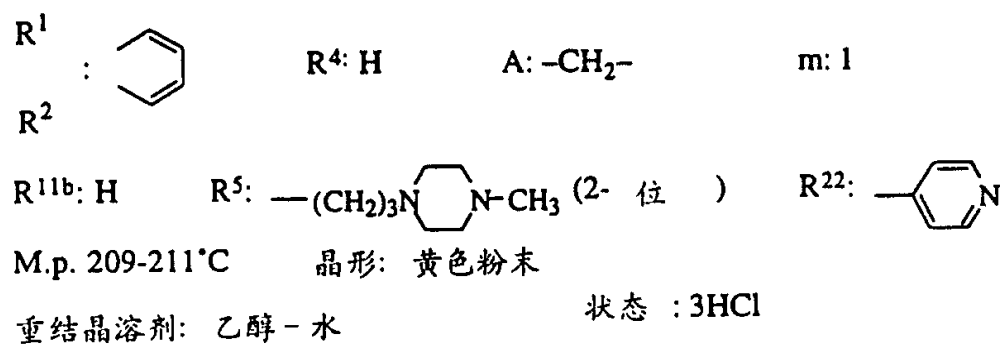


表 145

实施例 329



实施例 330



实施例 331

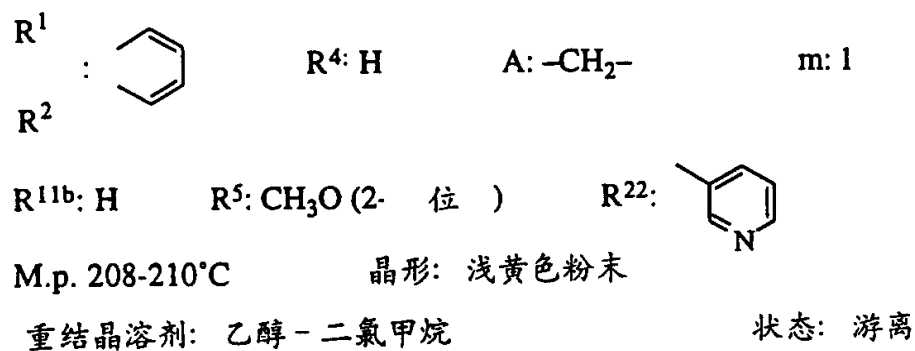
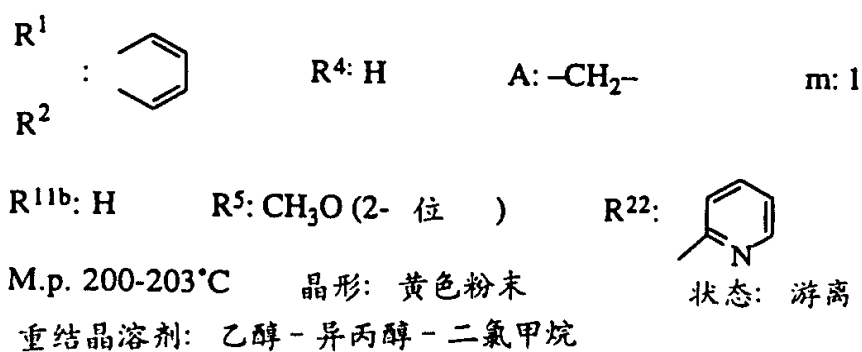
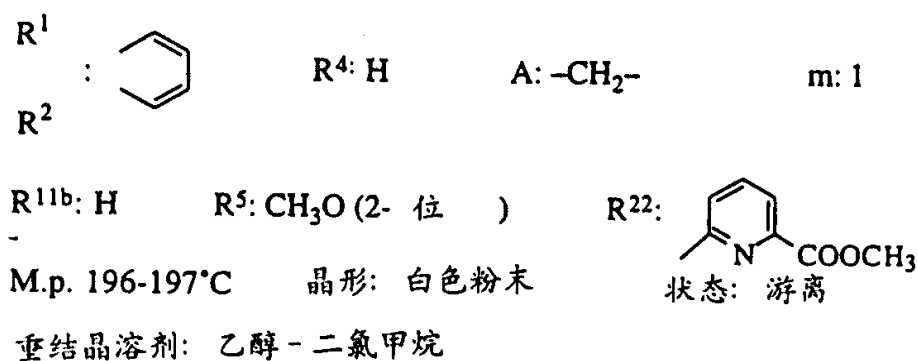


表 146

实施例 332



实施例 333



实施例 334

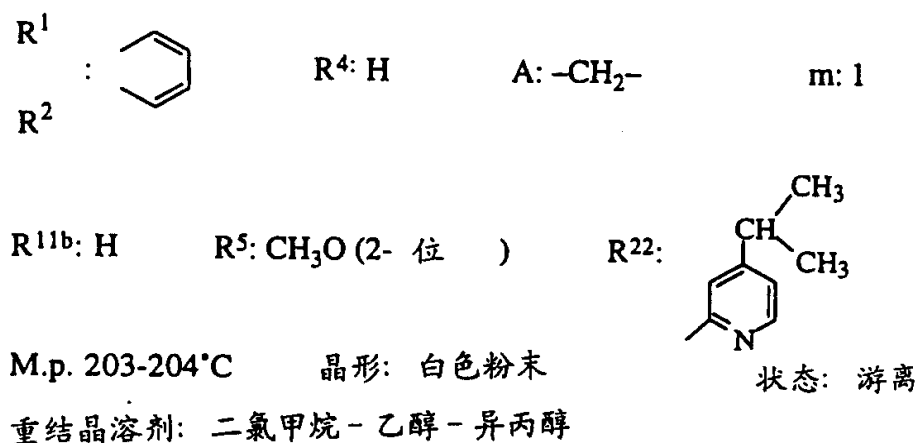
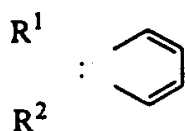


表147

实施例 335



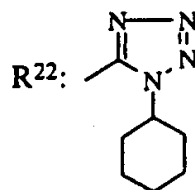
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^5 : $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (2- 位)



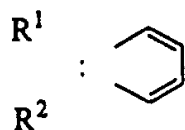
M.p. 206-208°C

晶形: 浅黄色粉末

状态: 游离

重结晶溶剂: 二氯甲烷 - 正己烷

实施例 336



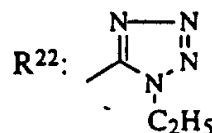
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^5 : $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (2- 位)



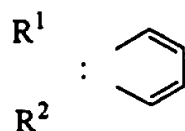
M.p. 190-192°C

晶形: 浅黄色针状

状态: 游离

重结晶溶剂: 氯仿 - 乙酸乙酯

实施例 337



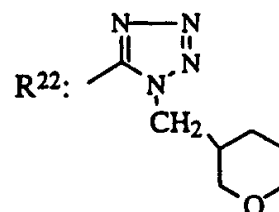
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^5 : $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (2- 位)



M.p. 207-209°C

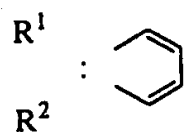
晶形: 浅黄色粉末

状态: 游离

重结晶溶剂: 乙酸乙酯 - 异丙醚

表 148

实施例 338



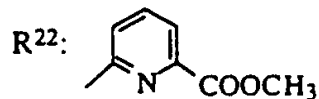
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^5 : 异丙基 (2- 位)

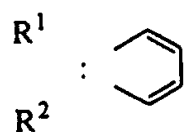


M.p. 199.5-200.5°C 晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 甲醇 - 二甲基甲酰胺

状态: 游离

实施例 339



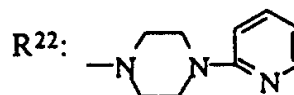
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

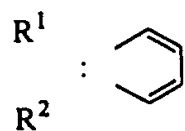
R^5 : $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (2- 位)



M.p. 204-206°C 晶形: 浅黄色粉末 状态: 游离

重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷

实施例 340



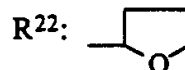
R^4 : H

A: $-\text{CH}_2-$

m: 1

R^{11b} : H

R^5 : $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (2- 位)

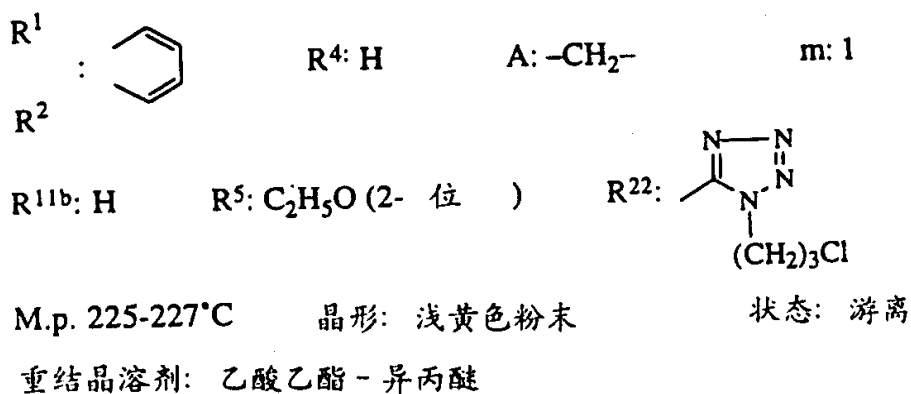


M.p. 115-117°C 晶形: 浅黄色粉末 状态: 游离

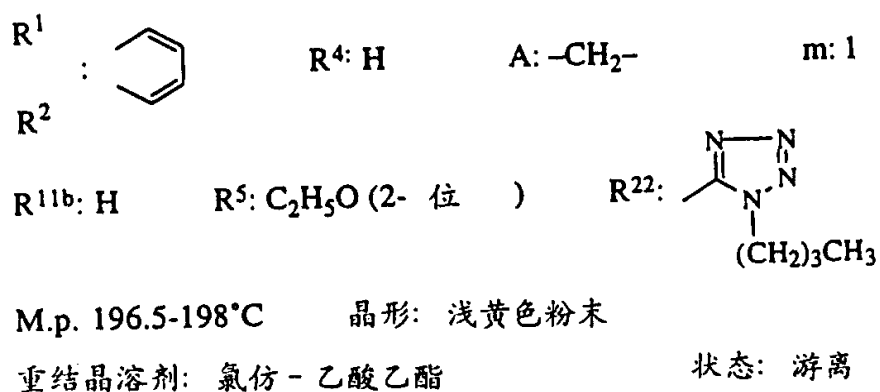
重结晶溶剂: 乙酸乙酯 - 异丙醚

表 149

实施例 341



实施例 342



实施例 343

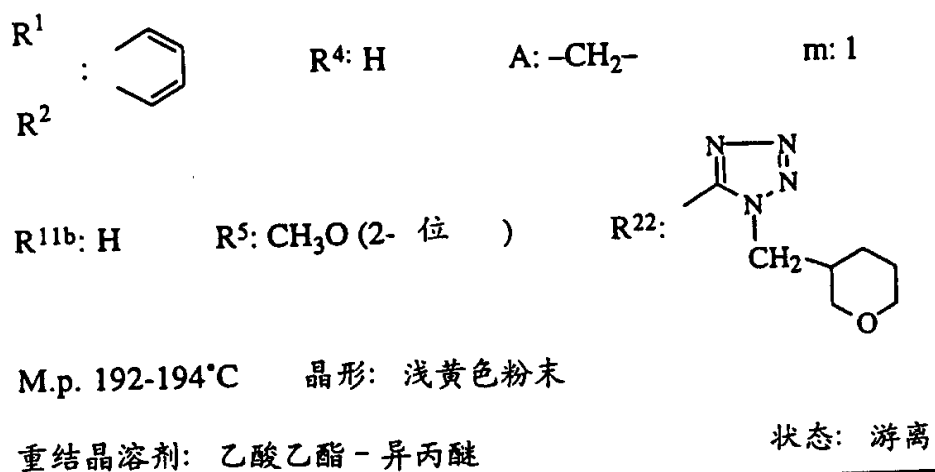


表50-149所述¹H-NMR谱 (NMR(1)至NMR(55)) 如下所述:

NMR (1) (CDCl₃) δppm: 2.33 (3H, s), 2.45 (4H, t, J=5Hz), 3.6-3.8 (4H, m),
4.85 (2H, s), 7.09 (2H, d, J=9Hz), 7.3-7.55 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=15Hz), 7.8-7.95
5 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=15Hz), 8.10 (2H, d, J=9Hz), 9.88 (1H, br)

NMR (2) (DMSO-d₆) δppm: 1.35-1.8 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.6-3.9
(11H, m), 2.81 (3H, s), 4.1-4.3 (1H, m), 4.5-4.7 (1H, m), 5.08 (2H, s), 7.15 (2H, d,
J=9Hz), 7.3-7.55 (3H, m), 7.76 (1H, d, J=14Hz), 7.77 (1H, d, J=8.5Hz), 7.98 (1H,
d, J=8Hz), 8.05 (2H, d, J=9Hz), 12.67 (1H, br)

10 NMR (3) (DMSO-d₆) δppm: 2.32 (3H, s), 2.45-4.50 (20H, m, 2.50 (s)),
5.14 (2H, s), 7.04 (1H, d, J=9.3Hz), 7.26-7.52 (3H, m), 7.70-8.10 (5H, m), 11.30-
12.35, 12.35-13.20 (all 3H, br)

NMR (4) (DMSO-d₆) δppm: 2.60-4.50 (20H, m), 5.23 (2H, s), 7.20-7.55
(4H, m), 7.70-8.10 (5H, m), 11.30-13.20 (3H, br)

15 NMR (5) (DMSO-d₆) δppm: 0.926 (3H, t, J=7.4Hz), 1.5-1.9 (4H, m), 2.05-
2.3 (2H, m), 2.6-2.8 (3H, m), 2.81 (3H, s), 3.0-3.3 (1H, m), 3.3-3.9 (9H, m), 4.15-
4.35 (1H, m), 4.5-4.8 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.02 (1H, d, J=8.6Hz), 7.27-7.47 (3H,
m), 7.74-7.99 (4H, m), 7.91 (1H, d, J=15Hz), 11.5-13.0 (3H, br)

20 NMR (6) (DMSO-d₆) δppm: 0.93 (3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.75 (2H, m), 2.6-
2.8 (4H, m), 2.79 (3H, s), 3.0-4.15 (14H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.03 (1H,
d, J=8.5Hz), 7.25-7.55 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.75-7.9 (4H, m), 7.79 (1H, d,
J=8.5Hz)

NMR (7) (DMSO-d₆) δppm: 1.25 (6H, d, J=7Hz), 1.3-2.0 (4H, m), 2.6-3.5

(6H, m), 5.12 (2H, s), 6.77 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$, $J=15.5\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.25-7.5 (2H, m), 7.7-8.05 (4H, m), 9.14 (2H, br), 12.73 (1H, br)

NMR (8) (CDCl_3) δppm : 1.62 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.76-2.03 (4H, m), 2.85-3.09 (2H, m), 3.95-4.11 (2H, m), 4.52 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.88 (2H, s), 5.28 (1H, brs),
5 6.98 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.32-7.43 (1H, m), 7.43-7.55 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 7.77-7.93 (2H, m), 8.00-8.12 (2H, m), 8.35 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 10.85 (1H, brs)

NMR (9) (DMSO-d_6) δppm : 0.93 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.5-1.8 (2H, m), 1.8-2.2 (4H, m), 2.69 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.8 (3H, s), 3.0-4.3 (12H, m), 4.3-4.6 (1H, m), 5.13
10 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 7.30 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.74-7.99 (5H, m), 11.5-12.3 (1H, br), 12.3-13.3 (1H, br)

NMR (10) (DMSO-d_6) δppm : 1.56-1.91 (4H, m), 2.70-2.90 (7H, m), 3.10-3.52 (8H, m), 5.14 (2H, s), 6.65-6.75 (1H, m), 6.99-7.15 (2H, m), 7.28-7.40 (1H, m),
15 7.40-7.52 (1H, m), 7.52-7.60 (2H, m), 7.72-7.85 (1H, m), 7.90-8.08 (4H, m), 10.90-13.18 (3H, m)

NMR (11) (DMSO-d_6) δppm : 1.40-1.89 (2H, m), 1.96-2.32 (2H, m), 2.58-2.96 (4H, m), 2.96-3.83 (10H, m), 3.89 (3H, s), 4.06-4.34 (1H, m), 4.42-4.71 (1H, m),
5.08 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.38-7.69 (3H, m), 7.69-7.92 (3H, m), 7.98 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 11.76 (2H, br), 12.71 (1H, br),

20 NMR (12) (DMSO-d_6) δppm : 1.40-1.85 (2H, m), 2.00-2.23 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.60-2.88 (1H, m), 2.81 (3H, s), 3.00-3.80 (10H, m), 3.89 (3H, s), 4.10-4.30 (1H, m), 4.48-4.78 (1H, m), 5.06 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.21-7.31 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 7.52-7.60 (1H, m), 7.60-7.88 (4H, m), 11.02-12.33 (2H, m), 12.33-12.80 (1H, m)

NMR (13) (DMSO- d_6) δ ppm: 2.40 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.90-4.35 (15H, m), 3.89 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.99-7.12 (1H, m), 7.12-7.35 (2H, m), 7.52-7.60 (1H, m), 7.60-7.91 (4H, m), 11.00-13.28 (3H, m)

5 NMR (14) (CDCl₃) δ ppm: 1.31-1.64 (2H, m), 1.77-2.07 (2H, m), 2.21-2.87 (10H, m), 2.29 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.06-3.26 (1H, m), 3.96-4.28 (1H, m), 4.10 (3H, s), 4.62-4.78 (1H, m), 4.87 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.14-7.32 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 7.61-7.77 (3H, m), 7.91 (1H, d, $J=14.9$ Hz)

10 NMR (15) (CDCl₃) δ ppm: 1.20-2.16 (4H, m), 2.31-2.72 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.72-3.34 (2H, m), 4.85 (2H, s), 6.76-7.06 (3H, m), 7.21-7.58 (2H, m), 7.72-8.00 (4H, m)

NMR (16) (CDCl₃) δ ppm: 1.43-2.13 (4H, m), 2.28 (6H, s), 2.45 (3H, s), 2.53-3.28 (5H, m), 3.56-4.56 (2H, m), 4.86 (2H, s), 6.80-7.11 (3H, m), 7.28-7.53 (2H, m), 7.74-7.93 (4H, m)

15 NMR (17) (CDCl₃) δ ppm: 1.3-1.5 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 2.8-3.3 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.80 (2H, s), 6.5-6.65 (2H, m), 6.73 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J=15.5$ Hz, $J=6$ Hz), 7.3-7.55 (2H, m), 7.6-7.95 (4H, m)

NMR (18) (CDCl₃) δ ppm: 1.12 (3H, t, $J=5.9$ Hz), 1.28-3.78 (11H, m), 4.97 (1H, t, $J=5.3$ Hz), 6.68-7.53 (5H, m), 7.70-8.14 (4H, m)

20 NMR (19) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.29-2.11 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.60-3.08 (3H, m), 3.08-3.56 (3H, m), 3.91 (6H, s), 4.85 (2H, s), 6.73-6.93 (1H, m), 7.19-7.54 (5H, m), 7.71-7.83 (1H, m), 7.93-8.05 (1H, m), 8.29-8.80 (1H, m), 12.14 (1H, brs)

NMR (20) (CDCl₃) δ ppm: 1.86-2.13 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.48-3.06 (12H, m), 3.82 (3H, s), 4.87 (2H, s), 6.82-8.09 (9H, m), 7.04 (1H, s), 7.21 (1H, s)

- NMR (21) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.4-2.2 (6H, m), 2.35 (3H, s), 2.65-2.85 (2H, m), 2.95-4.05 (14H, m), 5.07 (2H, s), 6.78 (1H, dd, $J=7\text{Hz}$, $J=15.5\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.8-8.0 (2H, m), 9.58 (1H, br), 12.45 (1H, br)
- 5 NMR (22) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.33-1.71 (5H, m), 1.80-2.00 (1H, m), 2.00-2.21 (2H, m), 2.65-2.77 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.88-3.10 (4H, m), 3.10-4.00 (14H, m), 4.00-4.23 (1H, m), 4.47-4.66 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.71-6.87 (1H, m), 6.98-7.09 (1H, m), 7.09-7.22 (1H, m), 7.26-7.40 (1H, m), 7.40-7.52 (1H, m), 7.72-7.83 (1H, m), 7.83-7.97 (2H, m), 7.97-8.08 (1H, m), 11.32-12.55 (2H, m), 12.70 (1H, brs)
- 10 NMR (23) (CDCl_3) δ ppm: 1.43-2.28 (12H, m), 2.28-3.01 (13H, m), 3.23-3.56 (2H, m), 3.56-4.09 (5H, m), 4.87 (2H, s), 6.74-7.02 (3H, m), 7.22-7.53 (2H, m), 7.70-7.97 (4H, m)
- NMR (24) (CDCl_3) δ ppm: 1.43-2.18 (12H, m), 2.37-2.68 (8H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.97-3.16 (2H, m), 3.25-3.53 (2H, m), 3.56-3.80 (4H, m), 3.82-4.03 (2H, m), 4.85 (2H, s), 6.79-7.00 (3H, m), 7.22-7.53 (2H, m), 7.68-7.93 (4H, m)
- 15 NMR (25) (CDCl_3) δ ppm: 1.48-3.22 (19H, m), 1.62 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.57-3.78 (4H, m), 4.54 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 4.89 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.22-7.53 (3H, m), 7.59 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 7.76-7.90 (2H, m), 7.92-8.09 (1H, m), 8.36 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$)
- 20 NMR (26) (DMSO- d_6) δ ppm: 2.65-2.8 (1H, m), 2.9-3.05 (1H, m), 3.3-3.45 (2H, m), 3.8 (1H, m), 4.65 (2H, br), 5.11 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25-7.5 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.75-7.9 (3H, m), 7.95-8.2 (4H, m), 8.66 (2H, br), 12.58 (1H, br)
- NMR (27) (CDCl_3) δ ppm: 1.36 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.6-3.6 (6H, m), 2.86 (2H,

q, J=7.5Hz), 4.05 (1H, m), 4.50 (1H, m), 4.87 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=8Hz), 7.3-7.55 (3H, m), 7.8-8.0 (5H, m), 9.66 (1H, br)

NMR (28) (DMSO-d₆) δppm: 1.67-1.97 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.88-4.35 (17H, m), 3.90 (3H, s), 5.10 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=8.6Hz), 7.20-7.66 (4H, m), 7.66-
5 7.95 (3H, m), 7.99 (1H, d, J=7.1Hz), 12.70 (1H, s)

NMR (29) (DMSO-d₆) δppm: 2.05-2.35 (2H, m), 2.55-4.18 (22H, m), 4.18-4.42 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=8.6Hz), 7.27-7.57 (4H, m), 7.74-7.77 (3H, m), 7.98 (1H, d, J=7.1Hz), 11.52 (2H, br), 12.55 (1H, br)

NMR (30) (CDCl₃) δppm: 1.1-1.4 (3H, m), 1.37 (3H, t, J=7.5Hz), 2.5-2.8 (2H, m), 2.86 (2H, q, J=7.5Hz), 2.9-3.1 (1H, m), 3.2-3.6 (2H, m), 3.8-4.1 (1H, m),
10 4.5-4.8 (1H, m), 4.87 (2H, s), 5.35 (1H, br), 6.93 (1H, d, J=9Hz), 7.25-7.6 (3H, m), 7.75-8.05 (5H, m), 9.60 (1H, br)

NMR (31) (DMSO-d₆) δppm: 0.74-0.91 (3H, m), 1.12-1.44 (6H, m), 1.50-1.71 (2H, m), 2.55-2.90 (3H, m), 2.79 (3H, s), 2.90-3.80 (13H, m), 3.80-4.12 (4H, m),
15 4.19-4.42 (1H, m), 5.11 (2H, s), 7.01 (1H, d, J=8.7Hz), 7.27-7.51 (3H, m), 7.71-8.02 (5H, m), 11.00-13.00 (3H, m)

NMR (32) (DMSO-d₆) δppm: 1.45-1.89 (2H, m), 2.00-2.38 (6H, m), 2.55-2.86 (6H, m), 3.01-3.22 (1H, m), 3.22-3.94 (9H, m), 3.77 (3H, s), 3.99-4.50 (3H, m), 4.50-4.70 (1H, m), 7.07-7.20 (1H, m), 7.20-7.37 (1H, m), 7.37-7.54 (3H, m),
20 7.67-7.89 (3H, m), 7.89-8.03 (1H, m), 11.06-12.62 (3H, m)

NMR (33) (DMSO-d₆) δppm: 1.40-1.92 (2H, m), 1.92-2.30 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.55-2.90 (4H, m), 2.90-4.03 (10H, m), 4.03-4.34 (1H, m), 4.44-4.73 (1H, m), 5.11 (2H, s), 7.23 (1H, d, J=9.3Hz), 7.31 (1H, t, J=6.9Hz), 7.32-7.48 (2H, m), 7.74-7.86 (2H, m), 7.86-8.05 (3H, m), 10.88-12.00 (2H, m), 12.70 (1H, br)

NMR (34) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.48-1.94 (2H, m), 2.00-2.39 (4H, m), 2.57-2.85 (4H, m), 2.85-4.03 (10H, m), 4.10-4.39 (1H, m), 4.48-4.71 (1H, m), 5.29 (2H, s), 7.21-7.57 (4H, m), 7.75-7.83 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.89-12.06 (2H, m), 12.76 (1H, br)

5 NMR (35) (DMSO- d_6) δ ppm: 2.88-3.28 (4H, m), 3.73-4.31 (4H, m), 5.30 (2H, s), 7.31 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.35-7.48 (3H, m), 7.75-7.85 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.37 (2H, br), 12.78 (1H, br)

NMR (36) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.2-1.5 (2H, m), 1.6-1.85 (8H, m), 2.31 (3H, s), 2.5-3.15 (15H, m), 3.9-4.0 (1H,), 4.4-4.5 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.20 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.25-7.5 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=7$ Hz)

10

NMR (37) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.4-1.9 (2H, m), 2.12 (6H, s), 2.0-4.0 (19H, m), 4.45-4.6 (1H, m), 4.95 (2H, s), 6.77 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.35-7.5 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=8$ Hz), 11.24, 12.04 (all 1H, br), 11.74 (1H, br), 12.64 (1H, br)

15

NMR (38) (DMSO- d_6) δ ppm: 2.54-2.93 (5H, m), 2.93-3.78 (10H, m), 3.78-4.17 (7H, m), 4.17-4.44 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.65-6.78 (1H, m), 6.78-6.90 (1H, m), 7.18-7.71 (5H, m), 7.76 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 11.28 (2H, br), 12.68 (1H, br)

20 NMR (39) (DMSO- d_6) δ ppm: 2.22 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.80 (3H, d, $J=4$ Hz), 2.9-3.6 (6H, m), 4.15-4.3 (1H, m), 4.4-4.55 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.25-7.55 (3H, m), 7.76 (1H, d, $J=7$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=7$ Hz), 9.76 (1H, br), 12.60 (1H, br)

NMR (40) (DMSO- d_6) δ ppm: 2.05-2.35 (2H, m), 2.54-2.98 (5H, m), 2.98-

3.85 (10H, m), 3.85-4.19 (7H, m), 4.19-4.47 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.65-6.79 (1H, m), 6.79-6.90 (1H, m), 7.18-7.71 (5H, m), 7.77 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 11.22 (2H, br), 12.68 (1H, br)

NMR (41) (DMSO- d_6) δppm : 1.89-2.44 (4H, m), 2.53-3.78 (16H, m), 3.78-4.13 (6H, m), 4.13-4.42 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.70 (1H, dd, $J=2.2\text{Hz}$, $J=8.7\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.19-7.73 (5H, m), 7.76 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 10.61 (1H, br), 11.27 (1H, br), 12.71 (1H, br)

NMR (42) (DMSO- d_6) δppm : 1.30 (6H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.55-4.19 (19H, m), 4.19-4.41 (1H, m), 4.82 (1H, sept, $J=5.9\text{Hz}$), 5.07 (2H, s), 6.60-6.71 (1H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 7.22-7.49 (3H, m), 7.64 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.71-7.90 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 11.81 (2H, br), 12.58 (1H, br)

NMR (43) (DMSO- d_6) δppm : 1.35 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.5-2.2 (4H, m), 2.5-3.8 (13H, m), 3.88 (3H, s), 4.1-4.3 (1H, m), 4.45-4.65 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.70 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.81 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.25-7.5 (2H, m), 7.56 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12.5-13 (3H, br)

NMR (44) (DMSO- d_6) δppm : 1.30 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.5-2.3 (4H, m), 2.55-2.8 (1H, m), 3.0-4.7 (13H, m), 3.88 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.70 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.81 (1H, m), 7.27 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.25-7.5 (2H, m), 7.56 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 9.85 (1H, br), 10.01 (1H, br), 12.25 (1H, br)

NMR (45) (DMSO- d_6) δppm : 2.05-2.20 (2H, m), 2.5-4.0 (18H, m), 3.88 (3H, s), 4.1-4.25 (1H, m), 4.5-4.65 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.70 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.81 (1H, m), 7.28 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.25-7.5 (2H, m), 7.56 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.64 (1H, d,

J=8.5Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz), 7.99 (1H, d, J=7.5Hz), 10.78 (1H, br), 11.94 (1H, br), 12.66 (1H, br)

NMR (46) (DMSO-d₆) δppm: 1.43-1.85 (2H, m), 1.97-2.42 (4H, m), 2.58-2.82 (1H, m), 2.82-4.08 (18H, m), 4.08-4.30 (1H, m), 4.42-4.72 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.22-5.68 (2H, m), 6.62-6.78 (1H, m), 6.78-6.95 (1H, m), 7.24-7.70 (5H, m), 7.77 (1H, d, J=6.2Hz), 7.99 (1H, d, J=5.8Hz), 10.35 (2H, br), 11.48 (1H, br)

NMR (47) (DMSO-d₆) δppm: 1.3-2.0 (6H, m), 2.37 (6H, s), 2.8-4.2 (16H, m), 3.88 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.71 (1H, dd, J=7H, J=2Hz), 6.81 (1H, d, J=2Hz), 7.25 (1H, d, J=15Hz), 7.25-7.5 (3H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=7Hz), 7.98 (1H, d, J=6Hz), 9.40 (1H, br)

NMR (48) (DMSO-d₆) δppm: 2.4-4.5 (23H, m), 3.88 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.71 (1H, d, J=9Hz), 6.82 (1H, s), 7.2-7.75 (5H, m), 7.77 (1H, d, J=8Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 10.98 (1H, br), 11.58 (1H, br), 12.71 (1H, br)

NMR (49) (DMSO-d₆) δppm: 2.16 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.74 (3H, d, J=4Hz), 2.85-3.7 (6H, m), 3.86 (3H, s), 4.15-4.6 (2H, m), 4.95 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=8.5Hz), 6.79 (1H, m), 7.27 (1H, d, J=15Hz), 7.61 (1H, d, J=15Hz), 7.63 (1H, d, J=8.5Hz), 11.42 (1H, br)

NMR (50) (DMSO-d₆) δppm: 1.39-1.90 (2H, m), 1.98-2.37 (4H, m), 2.58-2.90 (4H, m), 2.98-3.99 (10H, m), 4.11-4.32 (1H, m), 4.48-4.70 (1H, m), 5.09 (2H, s), 6.93-7.15 (2H, m), 7.20-7.62 (4H, m), 7.80-7.92 (2H, m), 7.99 (1H, d, J=7.3Hz), 10.80-11.95 (2H, m), 12.68 (1H, br)

NMR (51) (DMSO-d₆) δppm: 1.67-2.03 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.99-4.35 (20H, m), 5.07 (2H, s), 6.70 (1H, dd, J=2.2Hz, J=8.7Hz), 6.82 (1H, d, J=2.2Hz), 7.19-7.74 (5H, m), 7.77 (1H, d, J=7.5Hz), 7.99 (1H, d, J=7.9Hz), 10.80-12.32 (2H,

br), 12.69 (1H, br)

NMR (52) (DMSO- d_6) δ ppm: 2.15 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.83 (3H, s), 2.5-4.4 (17H, m), 3.86 (3H, s), 4.94 (2H, s), 6.65 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.78 (1H, s), 7.2-7.7 (3H, m), 12.05 (1H, br)

5 NMR (53) (DMSO- d_6) δ ppm: 2.36 (6H, s), 2.55-4.45 (20H, m), 4.92 (2H, q, $J=8.9$ Hz), 5.08 (2H, s), 6.80 (1H, dd, $J=2.3$ Hz, $J=8.9$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.21-7.75 (5H, m), 7.77 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 9.95 (2H, br), 12.63 (1H, br)

10 NMR (54) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.40 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 1.51-1.86 (2H, m), 2.05-2.30 (2H, m), 2.57-2.73 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.98-3.87 (8H, m), 3.88 (3H, s), 4.14-4.25 (1H, m), 4.40-4.70 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.70 (1H, dd, $J=2.2$ Hz, $J=8.8$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.23-7.66 (5H, m), 7.77 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 11.40-13.10 (3H, m)

15 NMR (55) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.4-2.4 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.7-5.0 (9H, m), 3.88 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.71 (1H, dd, $J=2$ Hz, $J=9$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=2$ Hz), 7.2-7.5 (3H, m), 7.55-7.8 (3H, m), 7.99 (1H, d, $J=7$ Hz), 9.6-10.2 (1H, m), 12.60 (1H, br)

20 NMR (56) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.40-1.84 (2H, m), 2.00-2.42 (4H, m), 2.67 (1H, t, $J=12.5$ Hz), 2.77 (3H, s), 3.12 (1H, t, $J=12.5$ Hz), 3.24-4.05 (12H, m), 4.10-4.31 (1H, m), 4.48-4.71 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.70 (1H, dd, $J=2.1$ Hz, $J=8.7$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.19-7.62 (4H, m), 7.64 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 11.05-12.10 (2H, m), 12.68 (1H, br)

实施例344

将2-{3-烯丙氧基-4-[3-(1-哌啶基)羰基丙烯酰基]苯氧甲基羰基氨基}苯并噻唑(0.55g)溶于甲醇(70ml)和二噁烷(40ml)中，并向其中加入10%钡-碳(0.15g)、对甲苯磺酸一水合物(70mg)和水(3ml)，将混合物进行脱气，混合物于氮气氛下回流过夜。所述混合物经硅藻土层过滤，向滤液中加入水-二氯甲烷，并分离混合物，用硫酸钠干燥。残余物于乙醇-二氯甲烷中析晶，并于二氯甲烷-乙醇中重结晶，得到2-{3-羟基-4-[3-(1-哌啶基)羰基丙烯酰基]苯氧甲基羰基氨基}苯并噻唑(120mg)。

黄色粉末

M.p.207.3-210℃

实施例345

冰冷却下，向[{2-甲氧基-4-[2-(2-苯并噻唑基氨基羰基)乙基]苯甲酰基}甲基]磷酸二甲酯(6.4g)的四氢呋喃(100ml)溶液中加入40%乙醛酸(7.7ml)并进一步向其中滴加5%氢氧化钠水溶液(70ml)。将混合物搅拌30分钟，混合物用5%盐酸酸化，过滤收集沉淀出的黄色粉末，用乙醇洗涤，干燥，然后于二甲基甲酰胺-乙醇中重结晶，得到2-{2-[3-甲氧基-4-(反-3-羧基丙烯酰基)苯基]乙羰基氨基}苯并噻唑(4.0g)。

黄色粉末

M.p.260-261℃

实施例346

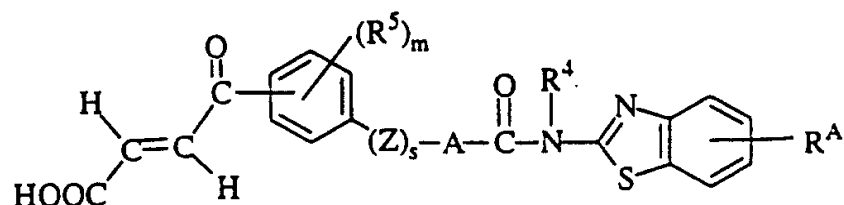
冰冷却下，向四氢呋喃(50ml)中加入[{2-二甲氨基-4-[(2-苯并噻唑基)氨基羰基甲氧基]苯甲酰基}甲基]磷酸二甲酯(4.70g)，并向其中加入5%氢氧化钠水溶液(40ml)和乙醛酸(3.5ml)，混合物于相同温度下搅拌10分钟。证实起始化合物已被消耗掉后，所述混合物用盐酸酸化并减压浓缩除去溶剂。过滤收集沉淀出的结晶，溶于二氯甲烷(100ml)混合物于100℃搅拌下加热30分钟。冷却后，向反应溶液中加入异丙醇，过滤收集沉淀出的结晶。所述结晶于二甲基甲酰胺-异丙醇中重结晶，得到1,1-二甲基-2-羧基-4-氧代-7-[(2-苯并噻唑基)氨基羰基甲氧基]-1,2,3,4-四氢喹啉鎓氯化物(2.46g)。

浅绿色粉末

M.p.184.5-186.5℃

用适宜的起始化合物，按照实施例1或5相同的方法可制得下列化合物。

表 150



实施例 347

R^5 : H A: $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ m: 1 s: 0

Z: - R^A : H R^4 : H

所在位置 $-\text{COCH}=\text{CHCOOH}$: 4-位

M.p. 253.5-255°C 晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺-乙醇

状态: 游离

实施例 348

R^5 : $-\text{OCH}_3$ (3-位) A: $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ m: 1 s: 0

Z: - R^A : H R^4 : H

所在位置 $-\text{COCH}=\text{CHCOOH}$: 4-位

M.p. 260-261°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺-乙醇

状态: 游离

实施例 349

R^5 : $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ (5-位) A: $-\text{CH}_2-$ m: 1 s: 1

Z: O R^A : H R^4 : H

所在位置 $-\text{COCH}=\text{CHCOOH}$: 4-位

M.p. 184-186°C 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺-乙醇-水

状态: HCl

表 151

 实施例 350

 $R^5: -OCH_3$ (3-位) $A: -CH_2-$ m: 1 s: 1

 $Z: O$ $R^A: -N(CH_3)_2$ (6-位) $R^4: H$

 所在位置 $-COCH=CHCOOH$: 4-位

M.p. 263-264°C (分解) 晶形: 浅褐色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺-乙醇-水

 状态: 水合物

实施例 351

 $R^5: -OCH_2-$  (3-位) $A: -CH_2-$ m: 1 s: 1

 $Z: O$ $R^A: H$ $R^4: H$

 所在位置 $-COCH=CHCOOH$: 4-位

M.p. 294-297°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺

 状态: 游离

实施例352

 $R^5: -OCH_2CH=CH_2$ (3-位) $A: -CH_2-$ m: 1 s: 1

 $Z: O$ $R^A: H$ $R^4: H$

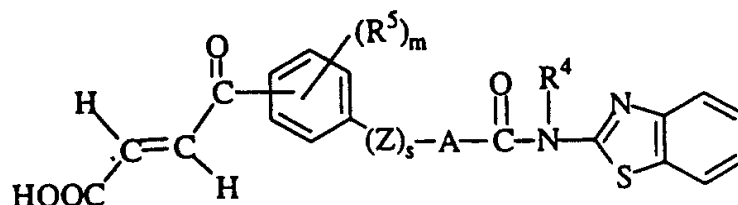
 所在位置 $-COCH=CHCOOH$: 4-位

M.p. 248-254°C 晶形: 浅黄色粉末

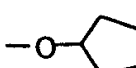
重结晶溶剂: 稀盐酸

 NMR (36) 状态: 游离

表 152



实施例 353

R^5 :  (3-位) A : $-\text{CH}_2-$ m : 1 s : 1

Z : O R^4 : H

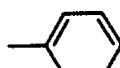
所在位置 $-\text{COCH}=\text{CHCOOH}$: 4-位

M.p. 270.0-271.5°C 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺-二氯甲烷

状态: 游离

实施例 354

R^5 :  (3-位) A : $-\text{CH}_2-$ m : 1 s : 1

Z : O R^4 : H

所在位置 $-\text{COCH}=\text{CHCOOH}$: 4-位

M.p. 270.5-273.3°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺-二氯甲烷

状态: 游离

实施例 355

R^5 : $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ (2-位) & $-\text{OCH}_3$ (5-位)

A : $-\text{CH}_2-$ m : 2 s : 1 Z : O R^4 : H

所在位置 $-\text{COCH}=\text{CHCOOH}$: 4-位

M.p. 203-206°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺-二氯甲烷

状态: 游离

表 153

实施例 356

R⁵: $-(CH_2)_2CH_3$ (2-位) & $-OCH_3$ (3-位)

A: $-CH_2-$ m: 2 s: 1 Z: O R⁴: H

所在位置 $-COCH=CHCOOH$: 4-位

M.p. 232-234°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 四氢呋喃-水

状态: 游离

实施例 357

R⁵: $-O-$  (3-位) A: $-CH_2-$ m: 1 s: 1

Z: O R⁴: H

所在位置 $-COCH=CHCOOH$: 4-位

M.p. 237-245°C (分解) 晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 四氢呋喃-水

NMR (37) 状态: 游离

实施例 358

R⁵: $-CH_2CH_3$ (2-位) & $-OCH_3$ (5-位)

A: $-CH_2-$ m: 2 s: 1 Z: O R⁴: H

所在位置 $-COCH=CHCOOH$: 4-位

M.p. 127-138°C (分解) 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺-乙腈

NMR (38) 状态: 游离

表 154

实施例 359

R^5 : $-\text{OCH}_3$ (2- & 6- 位)

A: $-\text{CH}_2-$ m: 2 s: 1 Z: O R^4 : H

所在位置 $-\text{COCH}=\text{CHCOOH}$: 4-位

M.p. 137-138°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺-乙醇-乙醚-正己烷

状态: 游离

实施例 360

R^5 : $-\text{OCH}_3$ (2- & 3-位)

A: $-\text{CH}_2-$ m: 2 s: 1 Z: O R^4 : H

所在位置 $-\text{COCH}=\text{CHCOOH}$: 4-位

M.p. 235-237°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 二氯甲烷-二甲基甲酰胺

状态: 游离

实施例 361

R^5 : $-\text{CH}_3$ (2-位) & $-\text{OCH}_3$ (3-位)

A: $-\text{CH}_2-$ m: 2 s: 1 Z: O R^4 : H

所在位置 $-\text{COCH}=\text{CHCOOH}$: 4-位

晶形: 浅黄色粉末

NMR (39) 状态: 游离

实施例 362

R^5 : $-\text{CH}_3$ (2-位) & $-\text{OCH}_3$ (3-位)

A: $-\text{CH}_2-$ m: 2 s: 1 Z: O R^4 : H

所在位置 $-\text{COCH}=\text{CHCOOH}$: 6-位

晶形: 浅褐色粉末

NMR (40) 状态: 游离

表 155

实施例 363

R⁵: -(CH₂)₃CH₃ (2-位) & -OCH₃ (3-位)

A: -CH₂- m: 2 s: 1 Z: O R⁴: H

所在位置 -COCH=CHCOOH: 4-位

晶形: 黄色粉末 NMR (41) 状态: 游离

实施例 364

R⁵: -SCH₃ (3-位)

A: -CH₂- m: 1 s: 1 Z: O R⁴: H

所在位置 -COCH=CHCOOH: 4-位

晶形: 黄色粉末 NMR (42) 状态: 游离

实施例 365

R⁵: -CH₂CH₃ (2-位) & -OCH₃ (3-位)

A: -CH₂- m: 2 s: 1 Z: O R⁴: H

所在位置 -COCH=CHCOOH: 4-位

晶形: 浅褐色粉末 NMR (43) 状态: 游离

实施例 366

R⁵: -OCH₃ (3-位)

A: -CH(CH₃)- m: 1 s: 1 Z: O R⁴: H

所在位置 -COCH=CHCOOH: 4-位

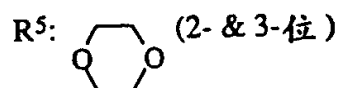
M.p. 225-228°C (分解) 晶形: 浅褐色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺-乙醇-乙醚-水

状态: 游离

表 156

实施例 367



A: -CH₂- m: 2 s: 1 Z: O R⁴: H

所在位置 -COCH=CHCOOH: 4-位

M.p. 255-256°C (分解) 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺 - 乙腈

状态: 游离

实施例 368

R⁵: -OCH₃ (3-位)

A: -(CH₂)₃- m: 1 s: 1 Z: O R⁴: H

所在位置 -COCH=CHCOOH: 4-位

M.p. 239-241°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺 - 乙腈

状态: 游离

实施例 369

R⁵: -(CH₂)₂CH₃ (2-位) & -OCH₃ (5-位)

A: -CH₂- m: 2 s: 1 Z: O R⁴: H

所在位置 -COCH=CHCOOH: 4-位

M.p. 222-224°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺 - 乙腈

状态: 游离

实施例 370

R⁵: -CH₂CH=CH₂ (2-位) & -OCH₃ (5-位)

A: -CH₂- m: 2 s: 1 Z: O R⁴: H

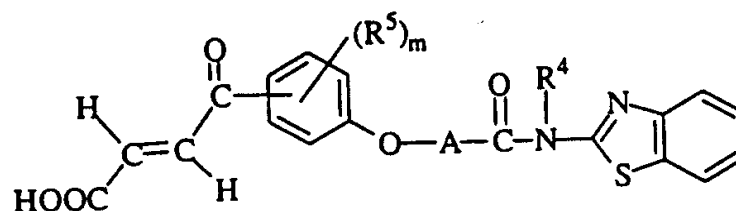
所在位置 -COCH=CHCOOH: 4-位

M.p. 224-225°C (分解) 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺 - 乙腈

状态: 游离

表 157



实施例 371

R^5 : $-\text{OCH}_3$ (2- & 5- 位)

A: $-\text{CH}_2-$ m: 2 R^4 : H

所在位置 $-\text{COCH}=\text{CHCOOH}$: 4- 位

NMR (44) 晶形: 黄色粉末

状态: 游离

实施例 372

R^5 : $-\text{CH}_3$ (2- 位) & $-\text{OCH}_3$ (5- 位)

A: $-\text{CH}_2-$ m: 2 R^4 : H

所在位置 $-\text{COCH}=\text{CHCOOH}$: 4- 位

NMR (45) 晶形: 黄色粉末

实施例 373

R^5 : $-\text{OC}_2\text{H}_5$ (2- 位) & $-\text{OCH}_3$ (5- 位)

A: $-\text{CH}_2-$ m: 2 R^4 : H

所在位置 $-\text{COCH}=\text{CHCOOH}$: 4- 位

M.p. $202-204^\circ\text{C}$ (分解) 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺 - 乙腈

状态: 游离

表 158

实施例 374

R^5 : -Br (2-位) & -OCH₃ (5-位)

A: -CH₂- m: 2 R^4 : H

所在位置 -COCH=CHCOOH: 4-位

M.p. 238-239°C (分解) 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺 - 乙腈

状态: 游离

实施例 375

R^5 : -CH(CH₃)₂ (2-位) & -OCH₃ (5-位)

A: -CH₂- m: 2 R^4 : H

所在位置 -COCH=CHCOOH: 4-位

NMR (46) 晶形: 黄色粉末

状态: 游离

实施例 376

R^5 : -(CH₂)₅CH₃ (2-位) & -OCH₃ (5-位)

A: -CH₂- m: 2 R^4 : H

所在位置 -COCH=CHCOOH: 4-位

NMR (47) 晶形: 黄色粉末

状态: 游离

实施例 377

R^5 : -N(CH₃)₂ (2-位)

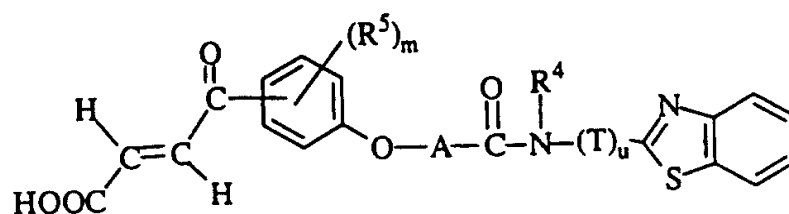
A: -CH₂- m: 1 R^4 : H

所在位置 -COCH=CHCOOH: 4-位

NMR (48) 晶形: 浅黄色粉末

状态: 游离

表 159



实施例 378

R^5 : $-\text{OCH}_3$ (3-~~position~~)

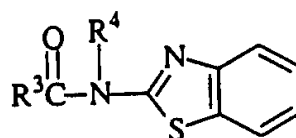
A: $-\text{CH}_2-$ m: 1 R^4 : H T: $-\text{CH}_2-$ u: 1

所在位置 $-\text{COCH}=\text{CHCOOH}$: 4-位

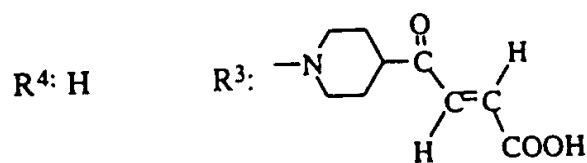
NMR (49) 晶形: 黄色粉末

状态: 游离

表 160



实施例 379



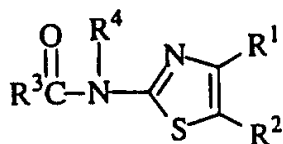
M.p. 211.5-213°C 晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺 - 甲醇

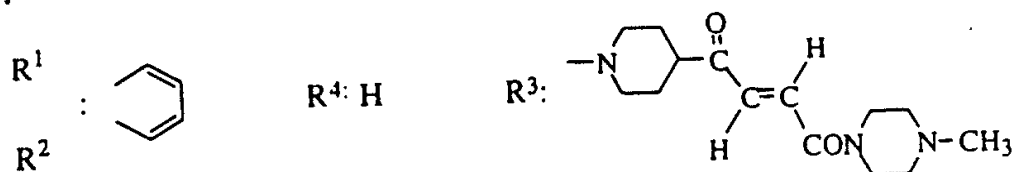
状态: 游离

用适宜的起始化合物，按照实施例3或4所述相同方法可制得下列表161 - 193中所列化合物。

表 161



实施例 380

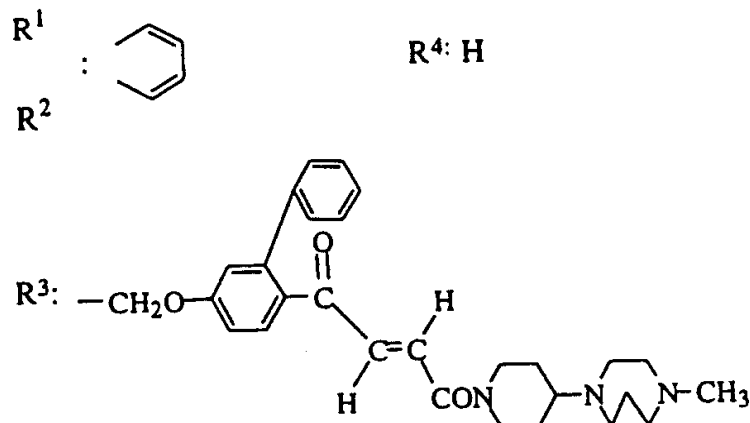


M.p. 187.5-188.5°C 晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚

状态: 游离

实施例 381



M.p. 164-166°C

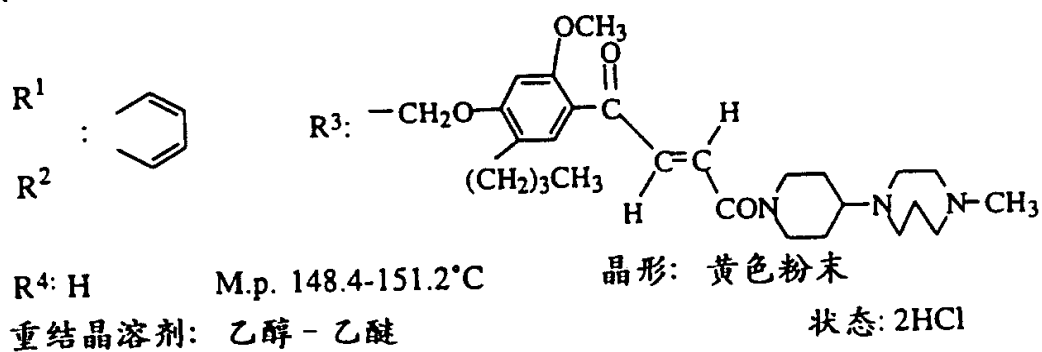
晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚

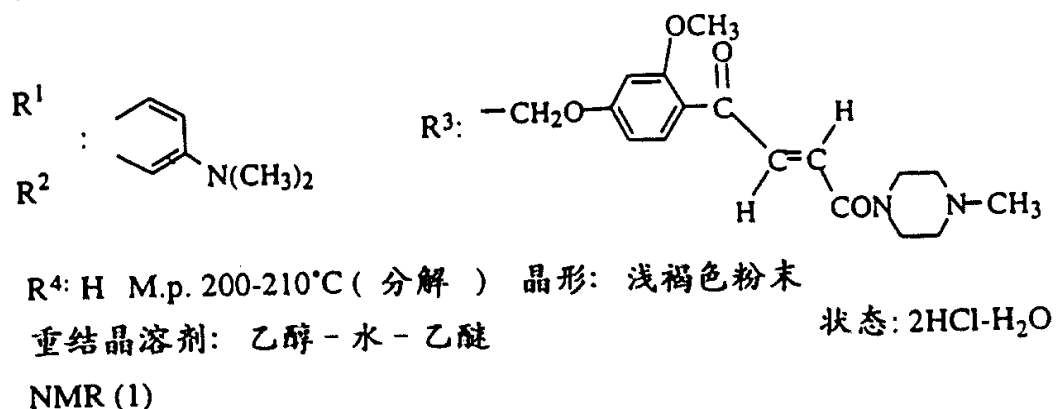
状态: 2HCl

表 162

实施例 382



实施例 383



实施例 384

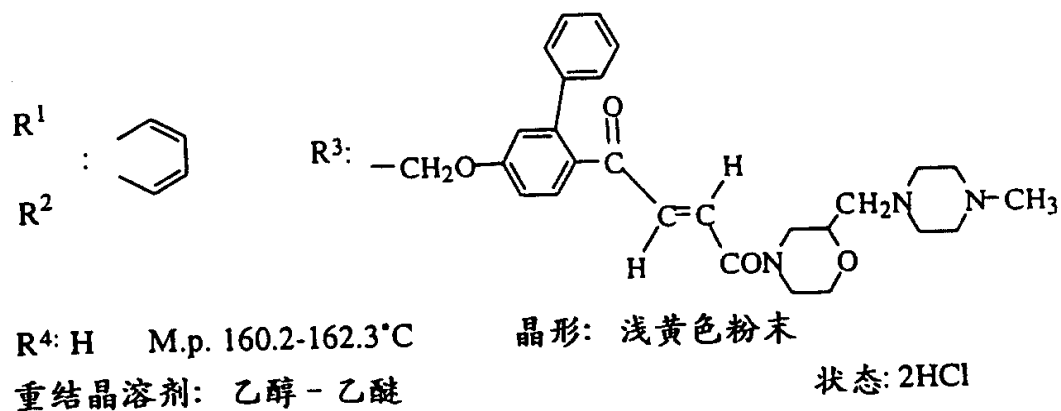
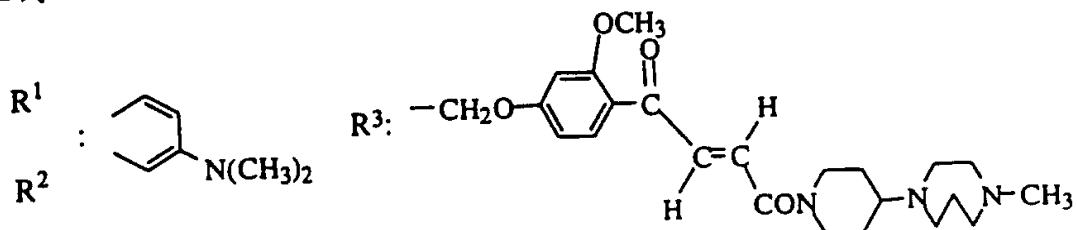


表 163

实施例 385



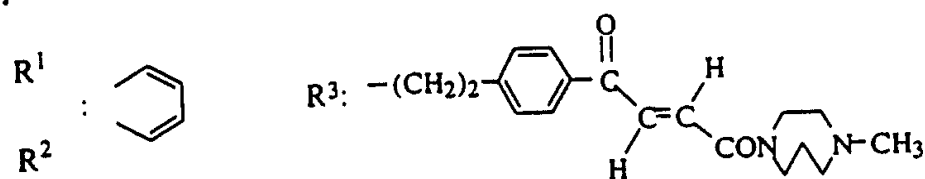
R^4 : H M.p. 156-166°C (分解) 晶形: 浅褐色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水-乙醚

状态: 3HCl·3H₂O

NMR (2)

实施例 386



R^4 : H

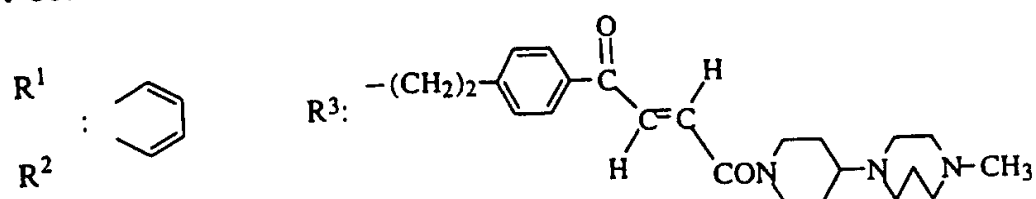
M.p. 178-179°C

晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇

状态: 游离

实施例 387



R^4 : H

M.p. 252-253.5°C

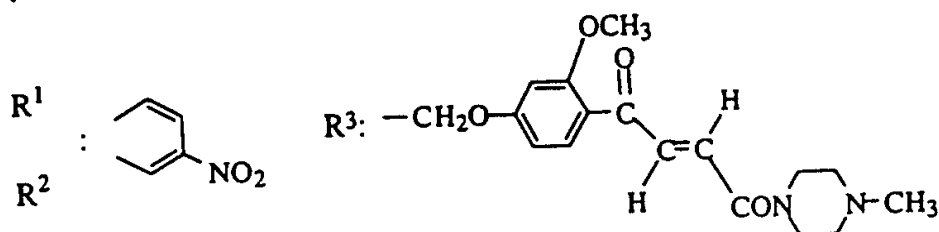
晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水-乙醚

状态: 游离

表 164

实施例 388

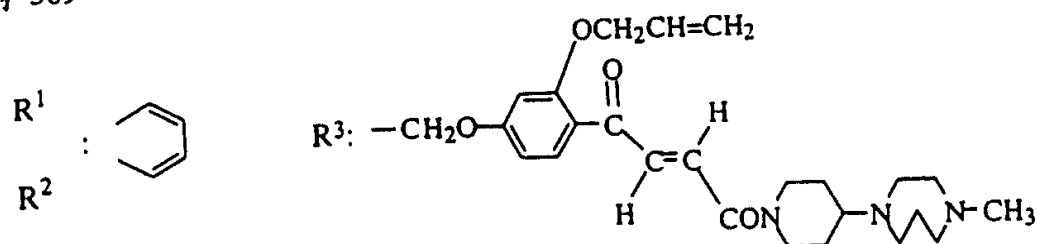


R^4 : H M.p. 244-246°C (分解) 晶形: 浅褐色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-氯仿

状态: 游离

实施例 389

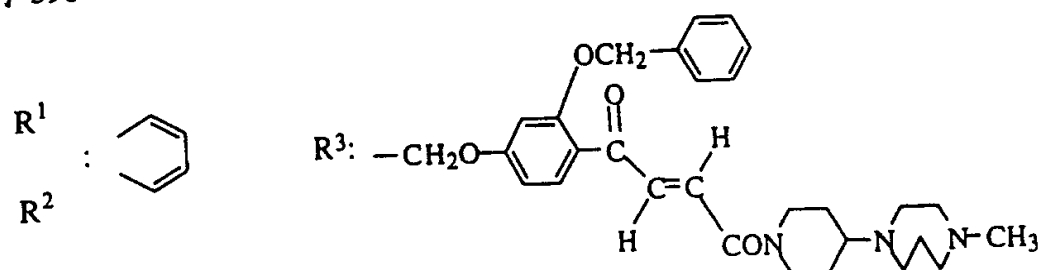


R^4 : H M.p. 173-176°C 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水-乙醚

状态: 2HCl

实施例 390



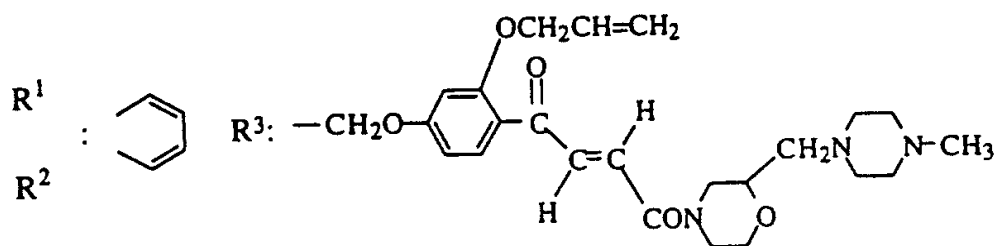
R^4 : H M.p. 161.2-163.0°C 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水-乙醚

状态: 2HCl

表 165

实施例 391

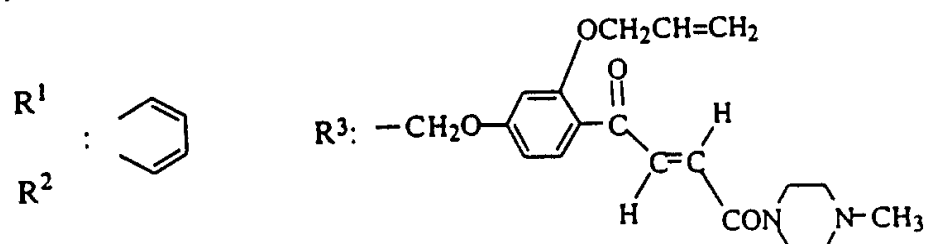


R^4 : H M.p. 172-176°C 晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚

状态: 游离

实施例 392

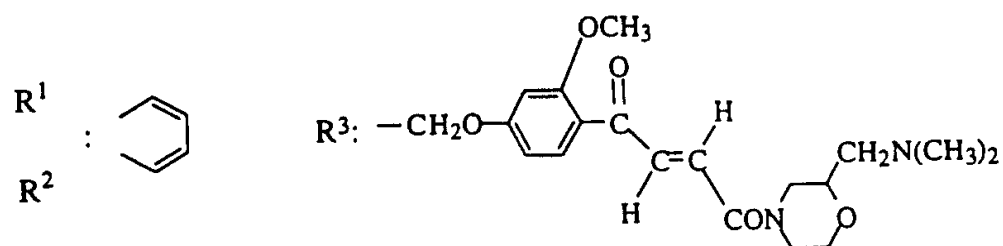


R^4 : H M.p. 234.5-236.5°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

状态: 甲磺酸盐

实施例 393



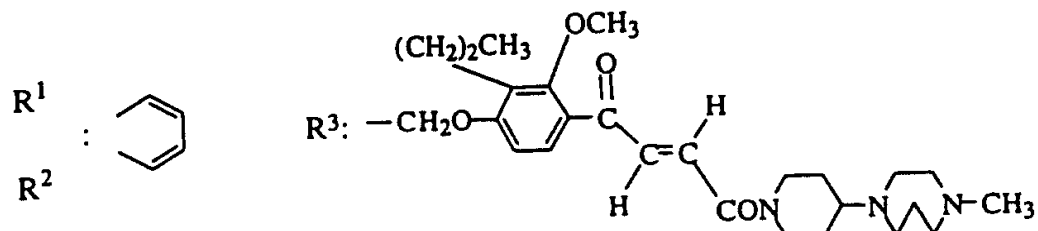
R^4 : H M.p. 114-117°C 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚

状态: 二甲磺酸盐

表 166

实施例 394

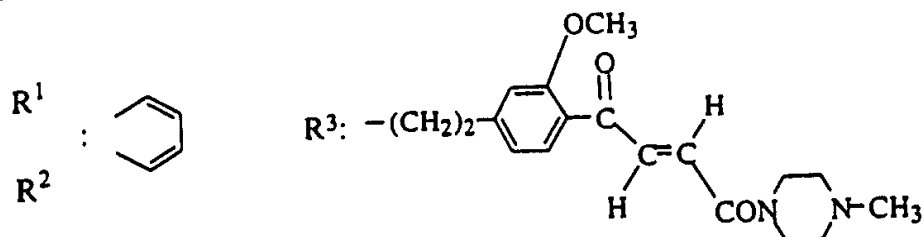


R^4 : H M.p. 167.0-168.5°C 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 2HCl

实施例 395

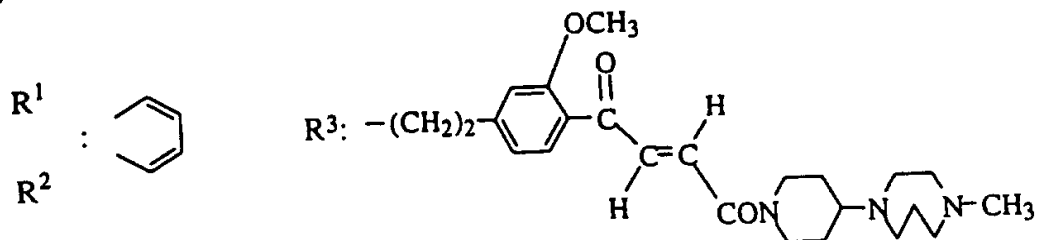


R^4 : H M.p. 183-183.5°C 晶形: 浅褐色粉末

重结晶溶剂: 乙醇

状态: 游离

实施例 396



R^4 : H M.p. 237.5-238.5°C

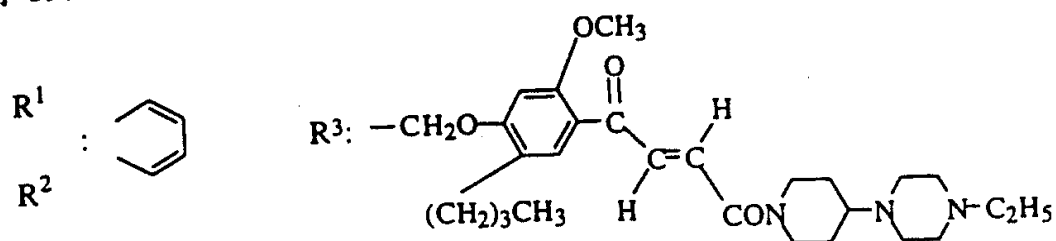
重结晶溶剂: 乙醇-水

晶形: 黄色粉末

状态: 2HCl

表 167

实施例 397

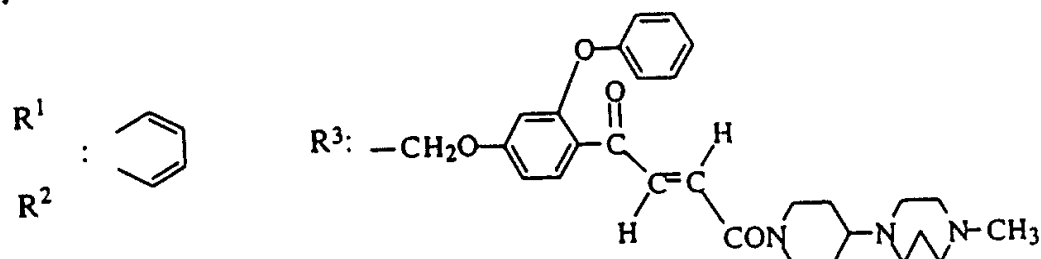


R^4 : H M.p. 158.0-161.0°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 2HCl

实施例 398

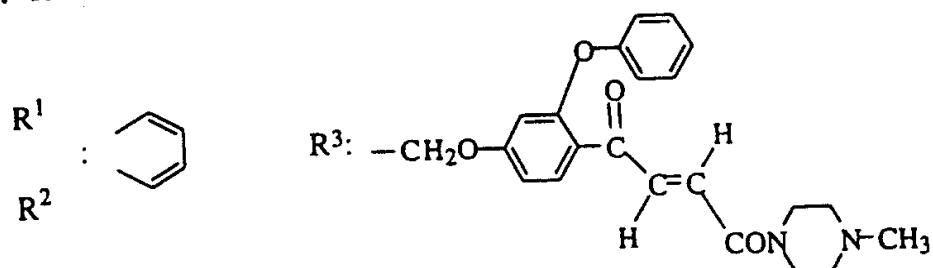


R^4 : H M.p. 162.0-164.3°C 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 2HCl

实施例 399



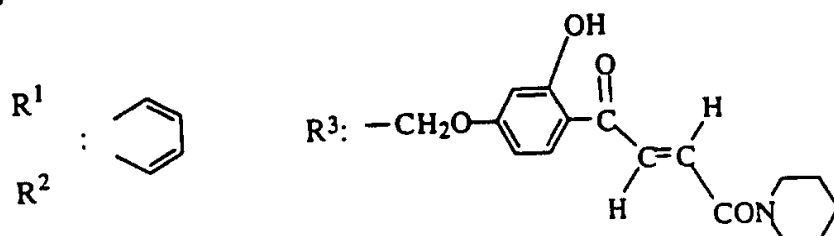
R^4 : H M.p. 133-136°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 甲磺酸盐

表 168

实施例 400



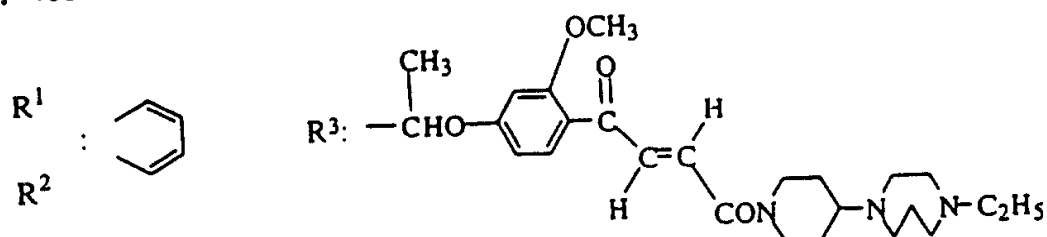
R^4 : H M.p. 207.3-210.0°C

晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺 - 乙醇

状态: 游离

实施例 401



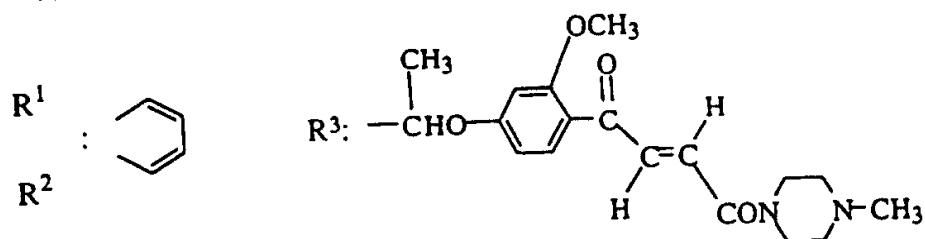
R^4 : H M.p. 220-240°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚

状态: 2HCl

NMR (3)

实施例 402



R^4 : H M.p. 170-180°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

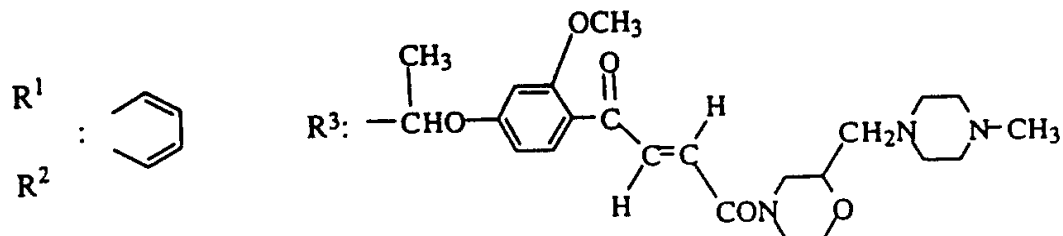
重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚

状态: HCl

NMR (4)

表 169

实施例 403



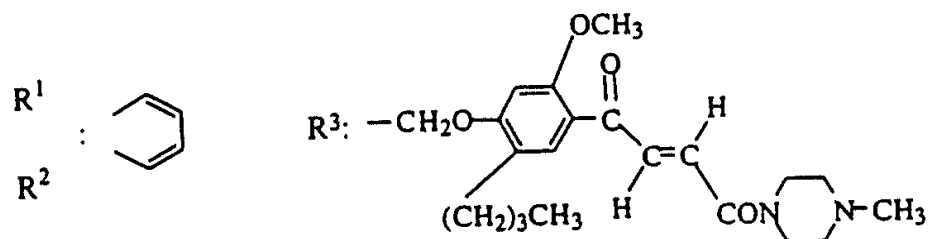
R^4 : H M.p. 190-220°C (分解) 晶形: 清橙色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-乙醚

状态: 2HCl

NMR (5)

实施例 404

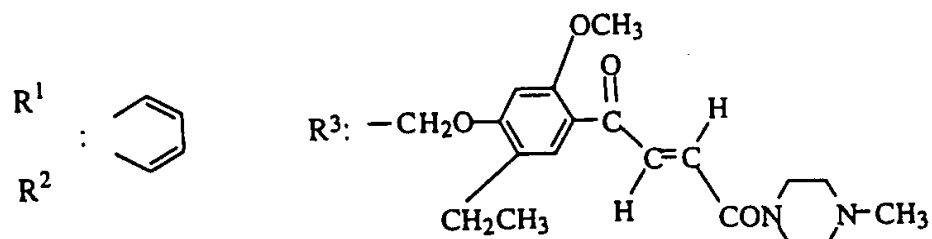


R^4 : H M.p. 138.5-140.3°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水-乙醚

状态: 甲磺酸盐

实施例 405



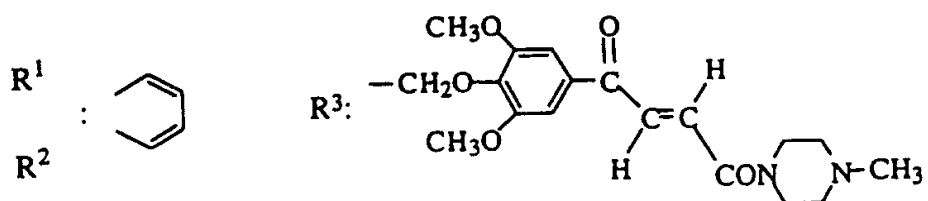
R^4 : H M.p. 217.4-219.0°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-乙醚-二氯甲烷

状态: 甲磺酸盐

表 170

实施例 406

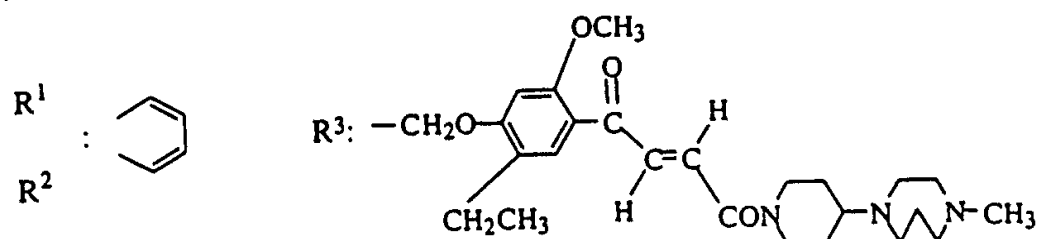


R^4 : H M.p. 138.2-139.5°C 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水-乙醚

状态: 甲磺酸盐

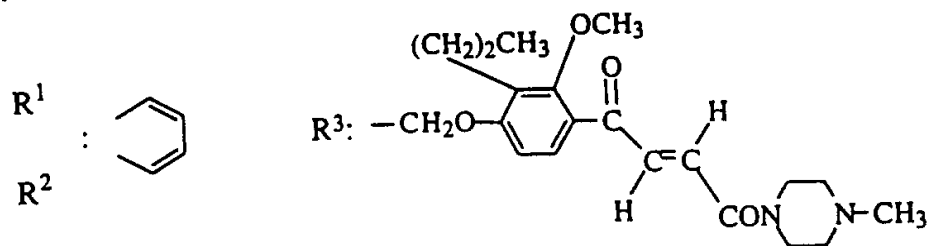
实施例 407



R^4 : H M.p. 168.5-171.0°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水-乙醚 状态: 2HCl

实施例 408



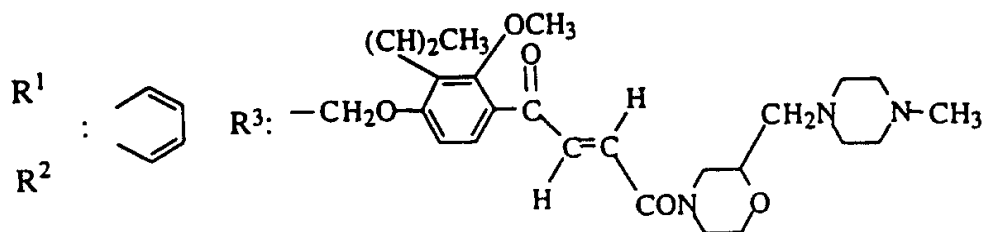
R^4 : H M.p. 132-134°C 晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-乙醚

状态: 甲磺酸盐

表 171

实施例 409



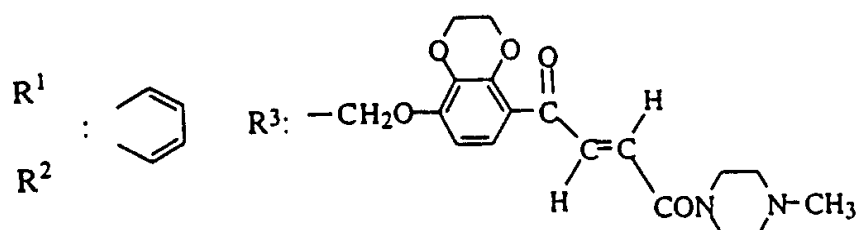
R^4 : H M.p. 190-193°C

晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-丙酮-乙醚

状态: 2HCl

实施例 410



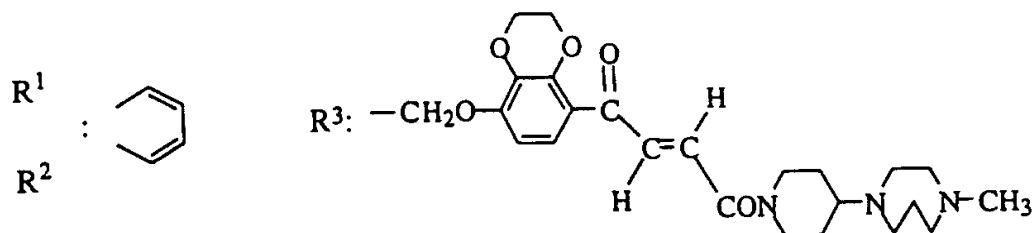
R^4 : H M.p. 110-150°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-二氯甲烷-乙醚

状态: 二甲磺酸盐

NMR (6)

实施例 411



R^4 : H M.p. 190-240°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

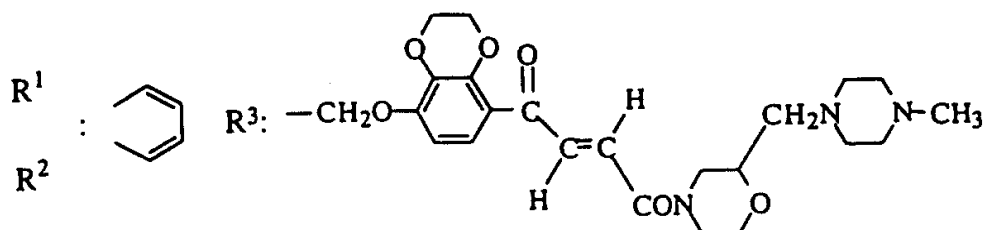
重结晶溶剂: 乙醇-乙醚

状态: 2HCl

NMR (7)

表172

实施例 412

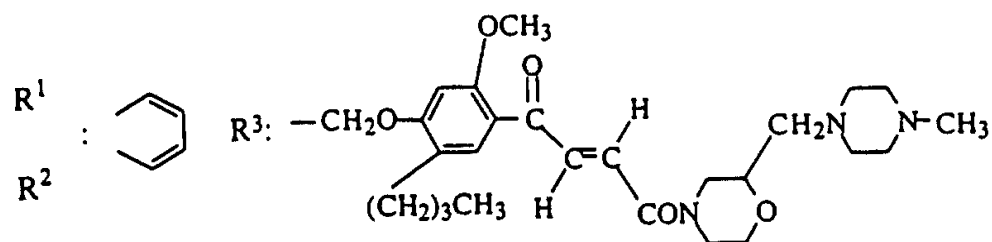


R^4 : H M.p. 190-210°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 乙醚

状态: 2HCl NMR (8)

实施例 413



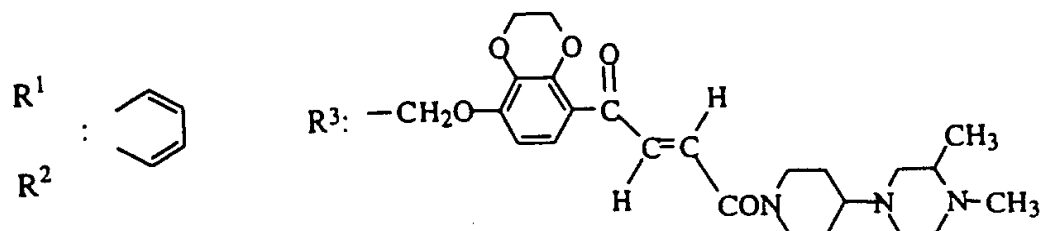
R^4 : H M.p. 167.0-169.0°C

重结晶溶剂: 乙醇

晶形: 黄色粉末

状态: 2HCl

实施例 414



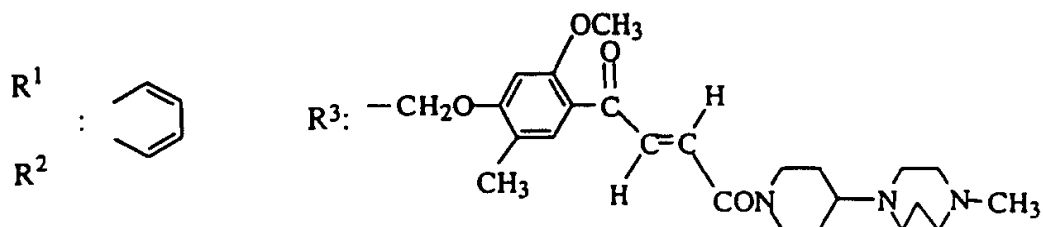
R^4 : H M.p. 200-220°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚

状态: 2HCl NMR (9)

表 173

实施例 415

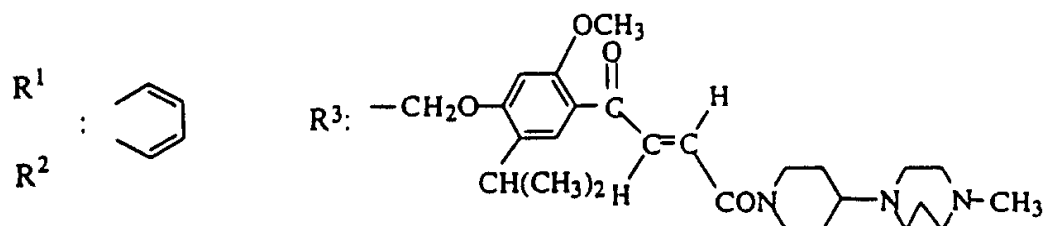


R^4 : H M.p. 177-180°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 二氯甲烷-异丙醚

状态: 2HCl

实施例 416

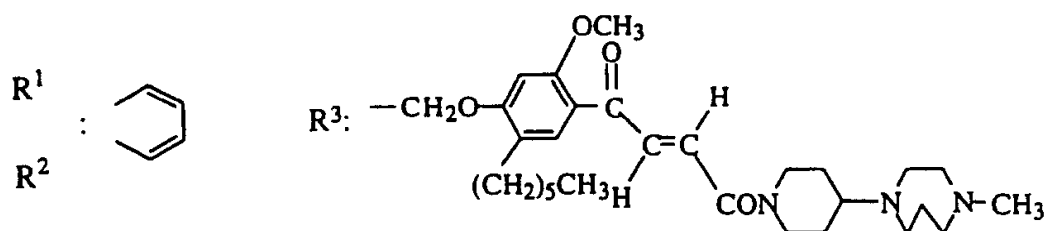


R^4 : H M.p. 179-182°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 二氯甲烷-异丙醚

状态: 2HCl

实施例 417



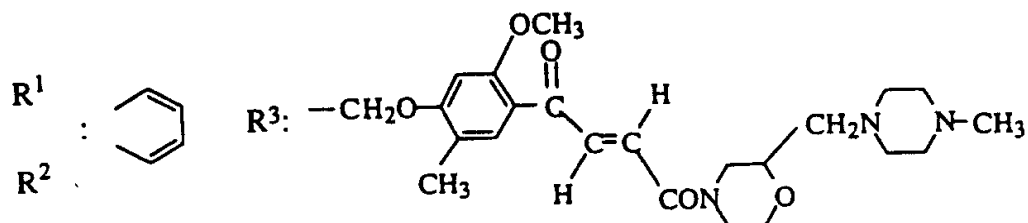
R^4 : H M.p. 158-159°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 二氯甲烷-异丙醚

状态: 2HCl

表 174

实施例 418

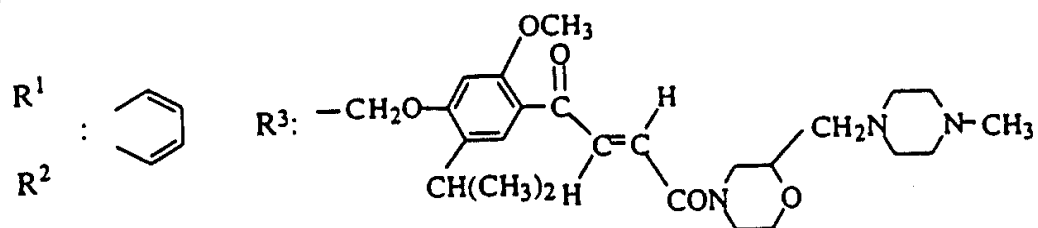


R^4 : H M.p. 230-232°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 甲醇-乙醚

状态: 2HCl

实施例 419



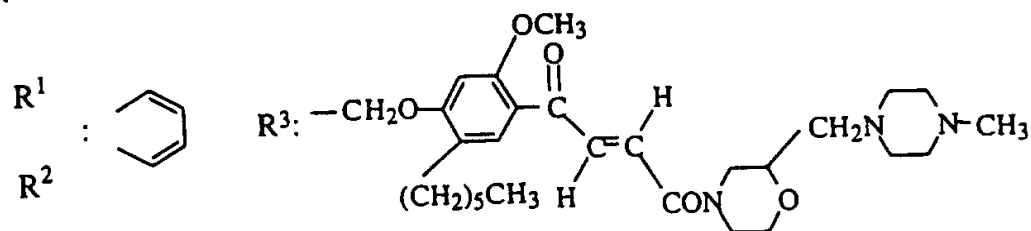
R^4 : H M.p. 221-224°C

晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 甲醇-乙醚

状态: 2HCl

实施例 420



R^4 : H M.p. 179-182°C

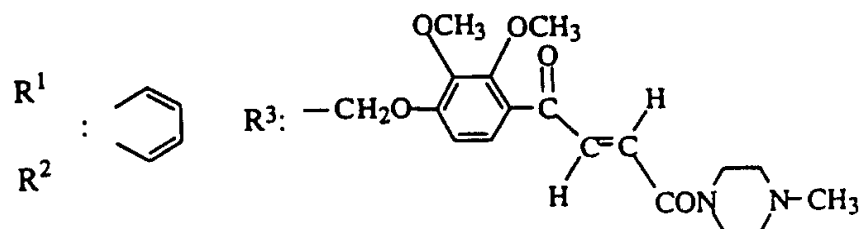
晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 甲醇-乙醚

状态: 2HCl

表 175

实施例 421

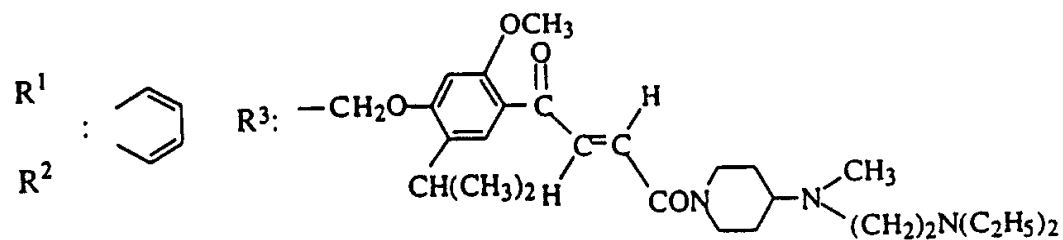


R^4 : H M.p. 146.2-148.5°C 晶形: 灰色粉末

重结晶溶剂: 乙醇

状态: HCl

实施例 422



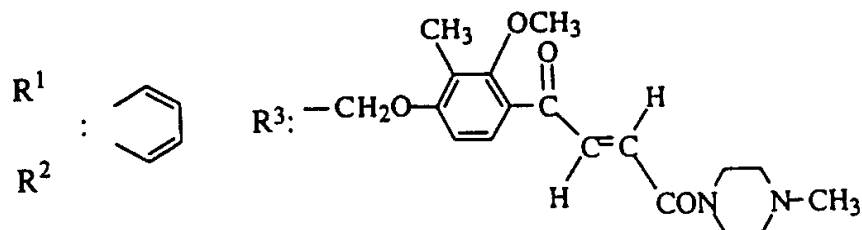
R^4 : H M.p. 153-155°C

晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 二氯甲烷

状态: 2HCl

实施例 423



R^4 : H M.p. 225-228°C

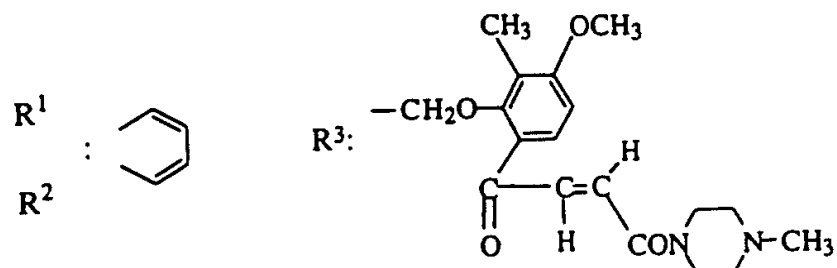
晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇

状态: 甲磺酸盐

表 176

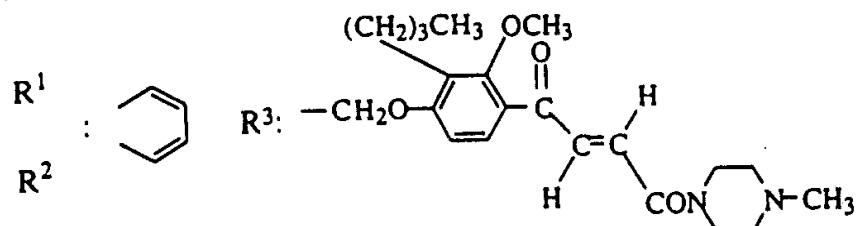
实施例 424



R^4 : H NMR (10) 晶形: 浅黄色无定形

状态: 甲磺酸盐

实施例 425



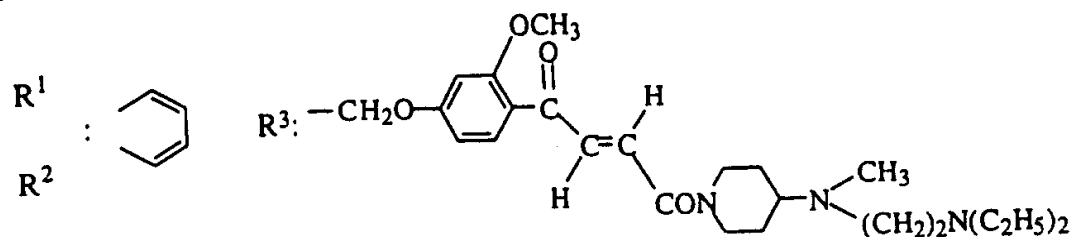
R^4 : H M.p. 140-143°C

晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇

状态: 甲磺酸盐

实施例 426



R^4 : H M.p. 152.4-154.8°C

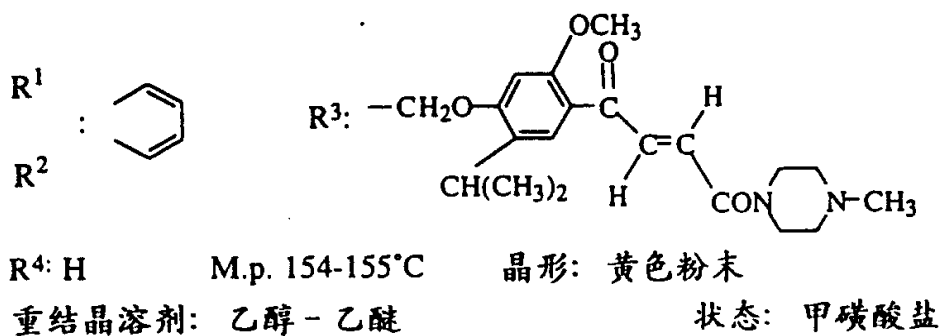
晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 丙酮 - 二氯甲烷 - 水

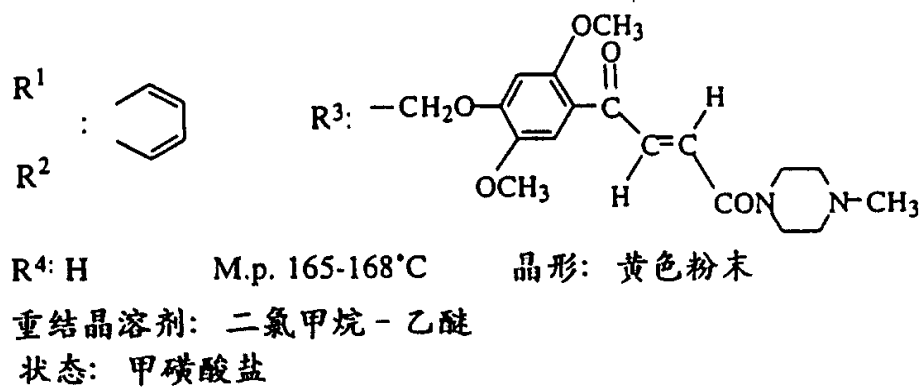
状态: 2HCl

表 177

实施例 427



实施例 428



实施例 429

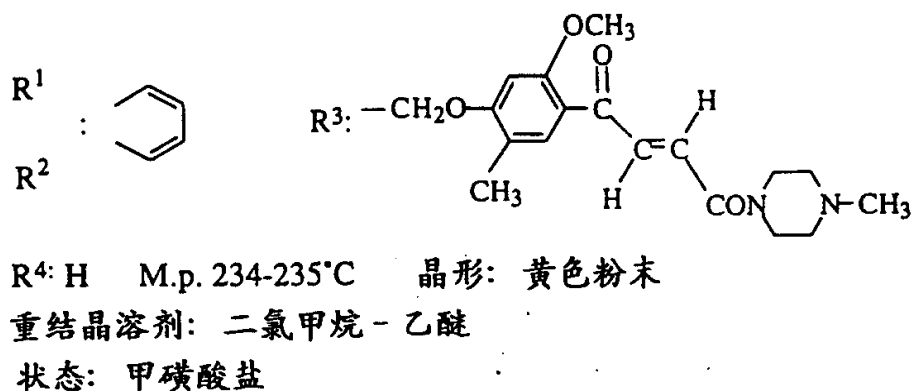
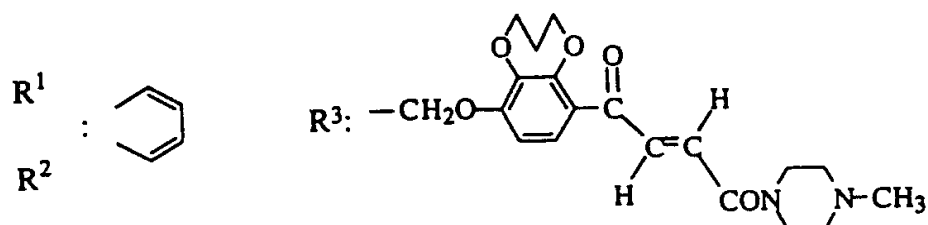


表 178

实施例 430



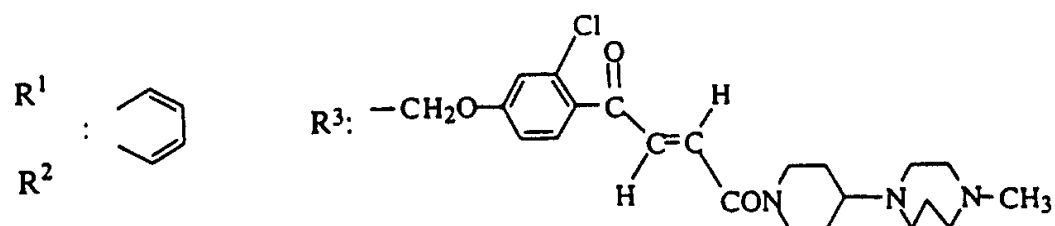
R^4 : H M.p. 195-200°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 丙酮 - 水 - 乙醚

NMR (11)

状态: 甲磺酸盐

实施例 431



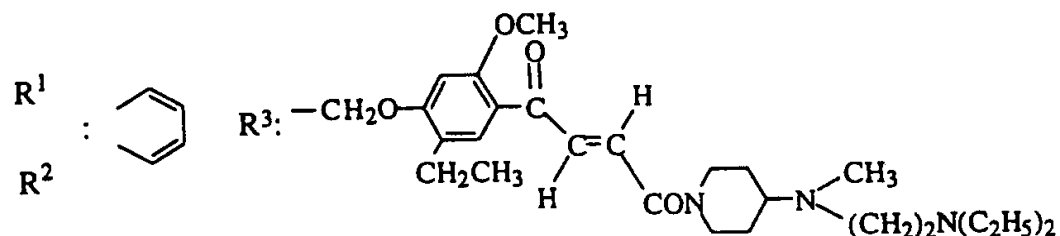
R^4 : H M.p. 183-220°C (分解) 晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 丙酮 - 乙醇 - 乙醚

NMR (12)

状态: 2HCl

实施例 432



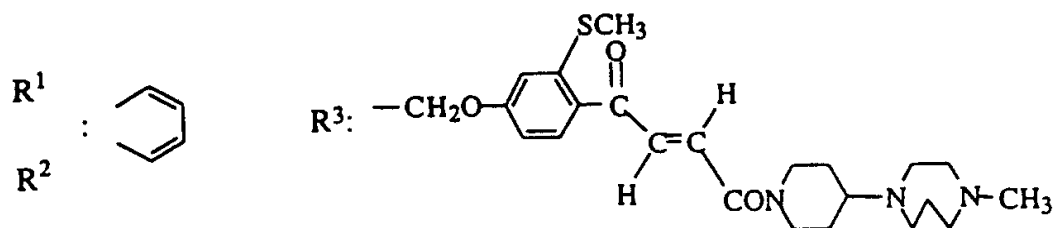
R^4 : H M.p. 159-161°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 丙酮 - 乙醚

状态: 2HCl

表 179

实施例 433

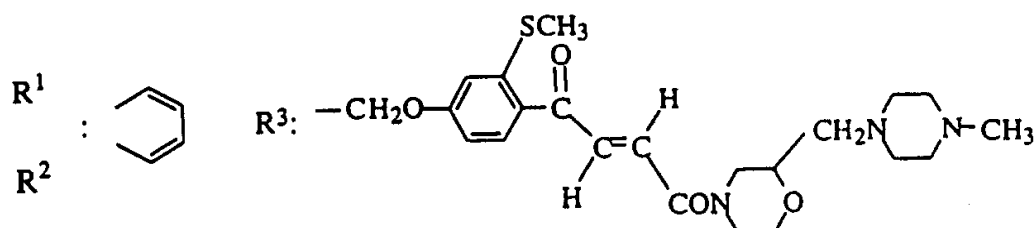


R^4 : H M.p. 177-180°C 晶形: 黄色无定形

重结晶溶剂: 乙醇-水-乙醚

状态: 2HCl

实施例 434

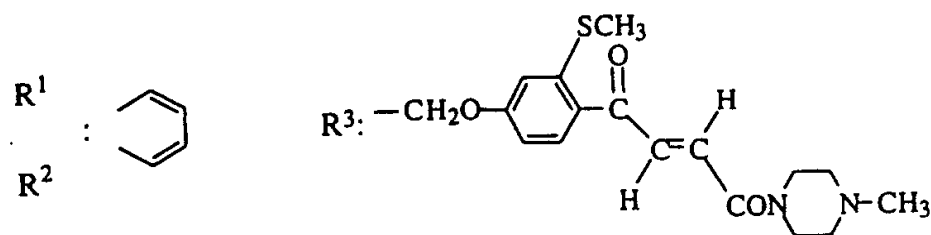


R^4 : H M.p. 178-181°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 2HCl

实施例 435



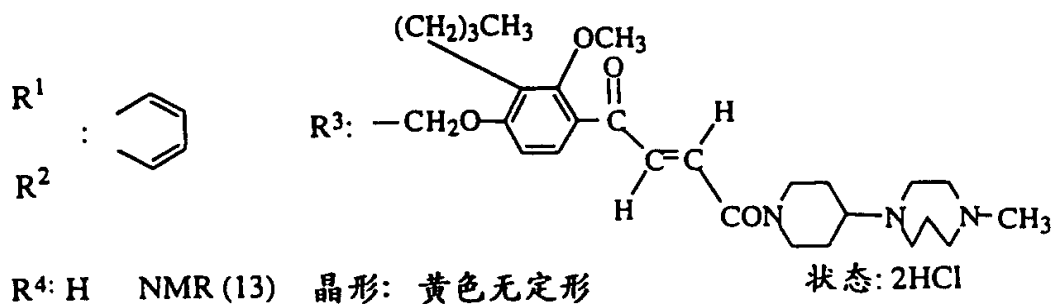
R^4 : H M.p. 199-202°C 晶形: 浅橙色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

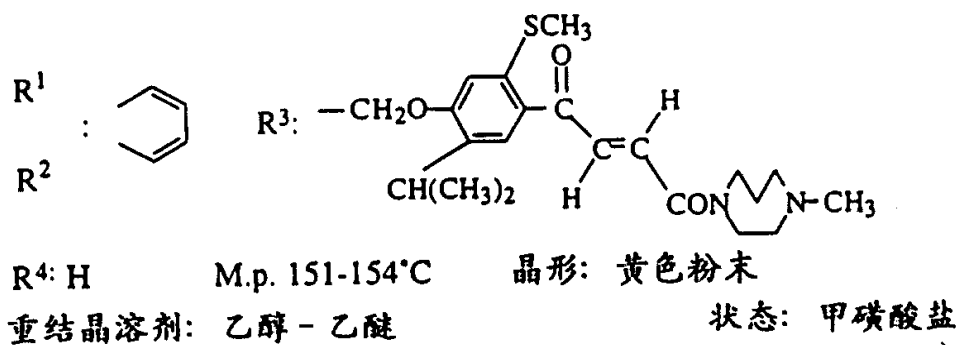
状态: 甲磺酸盐

表 180

实施例 436



实施例 437



实施例 438

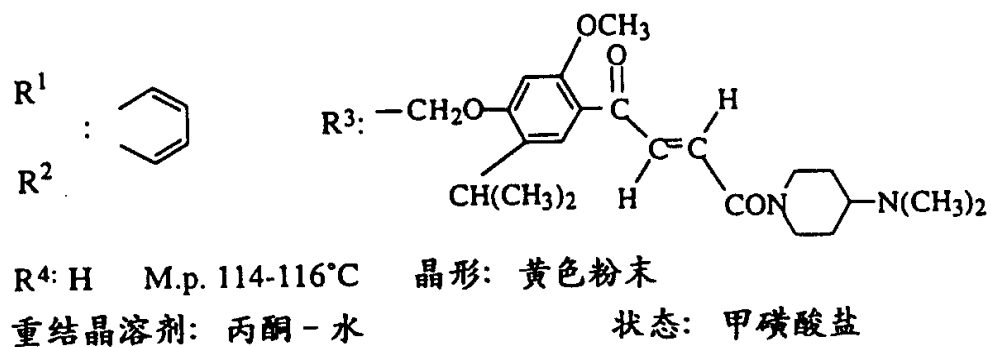
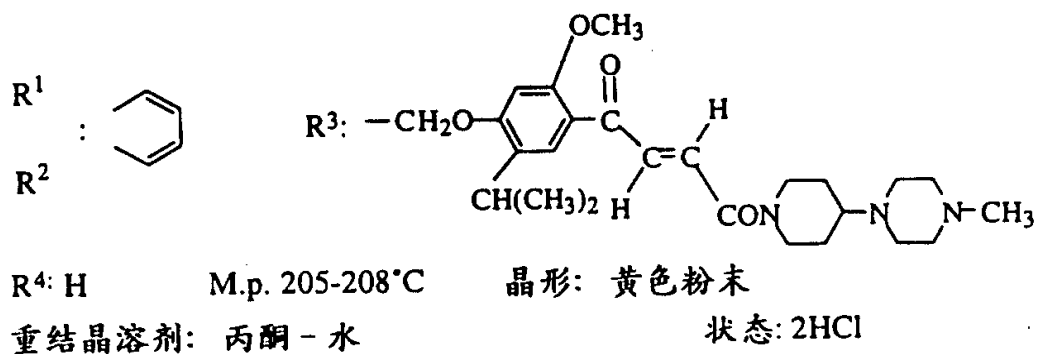
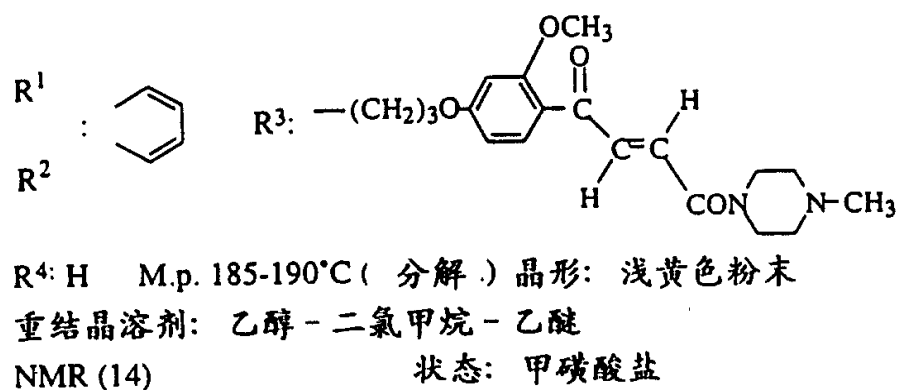


表 181

实施例 439



实施例 440



实施例 441

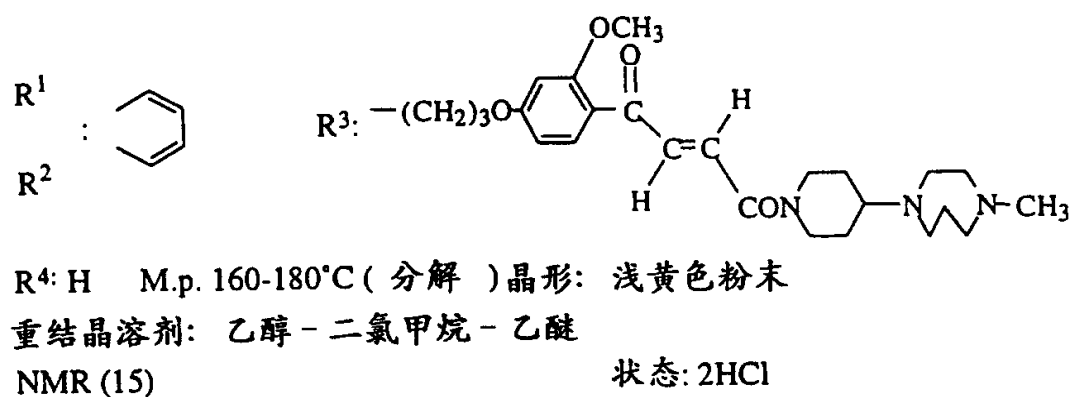
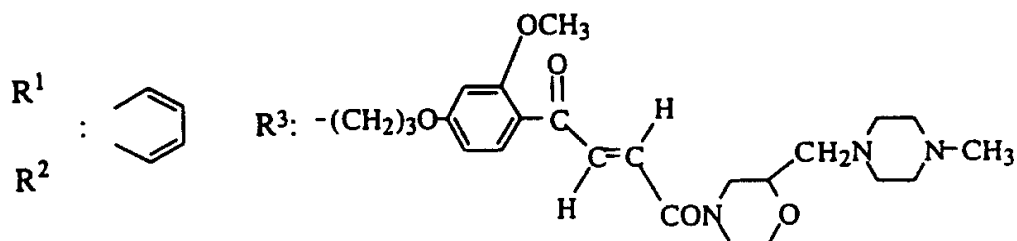


表 182

实施例 442



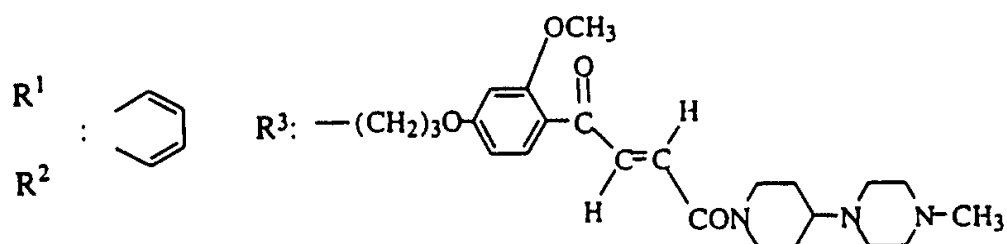
R^4 : H M.p. 170-190°C 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷 - 乙醚

NMR (16)

状态: 2HCl

实施例 443



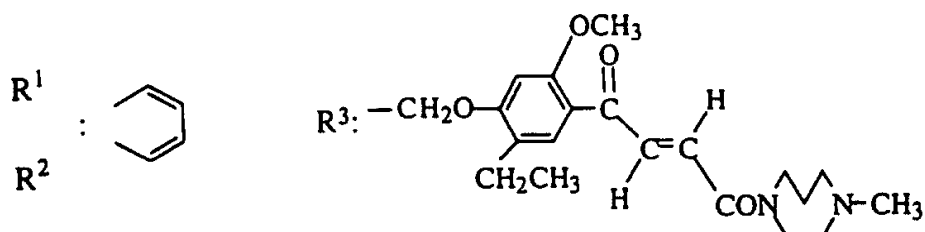
R^4 : H M.p. 178-183°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷 - 乙醚

NMR (17)

状态: 2HCl

实施例 445



R^4 : H M.p. 138-150°C (分解) 晶形: 浅褐色粉末

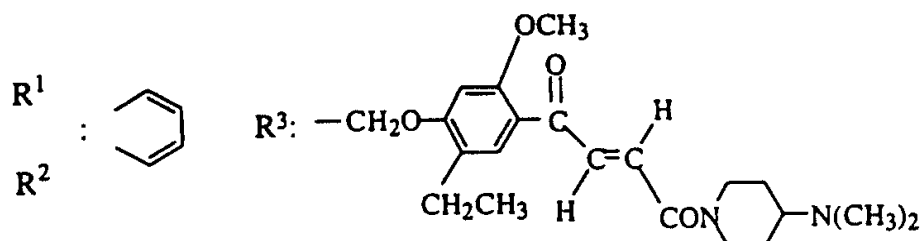
重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷 - 乙醚

NMR (18)

状态: 甲磺酸盐

表 183

实施例 446



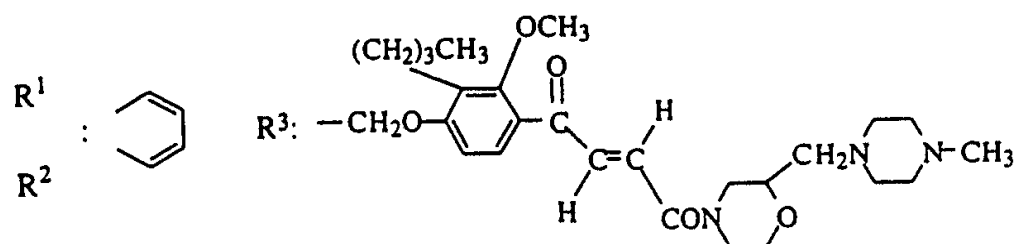
R^4 : H M.p. 120-160°C (分解) 晶形: 浅褐色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-二氯甲烷-乙醚-丙酮

NMR (19)

状态: 甲磺酸盐

实施例 447



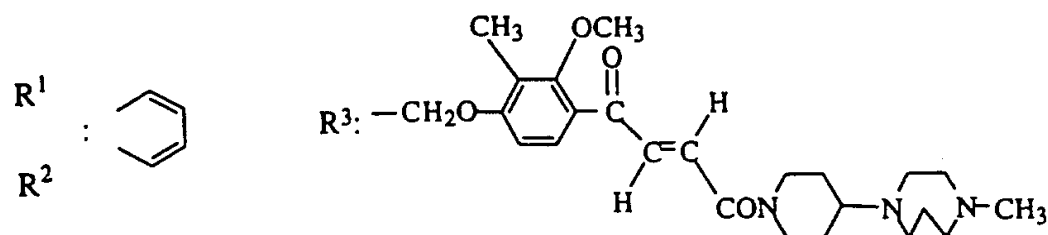
R^4 : H M.p. 169-171°C

晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 2HCl

实施例 448



R^4 : H M.p. 178-180°C

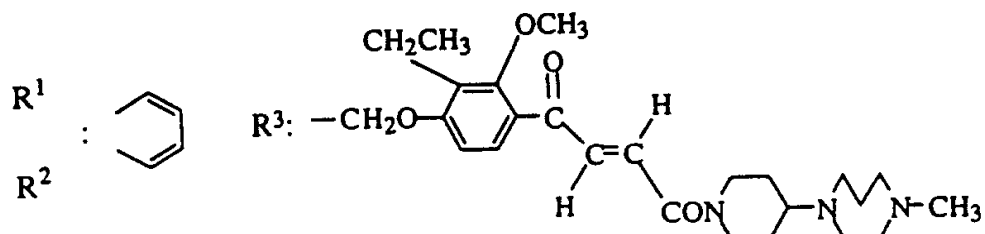
晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水-乙醚

状态: 2HCl

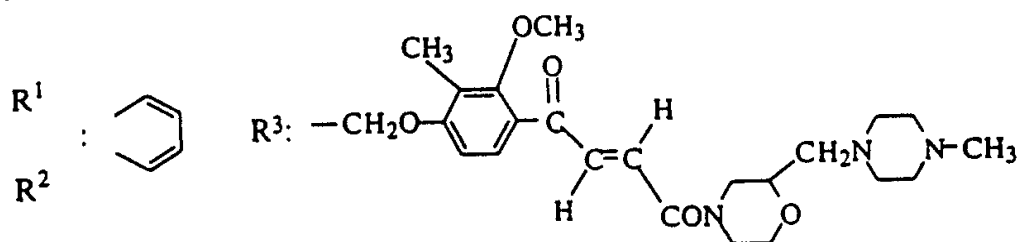
表 184

实施例 449



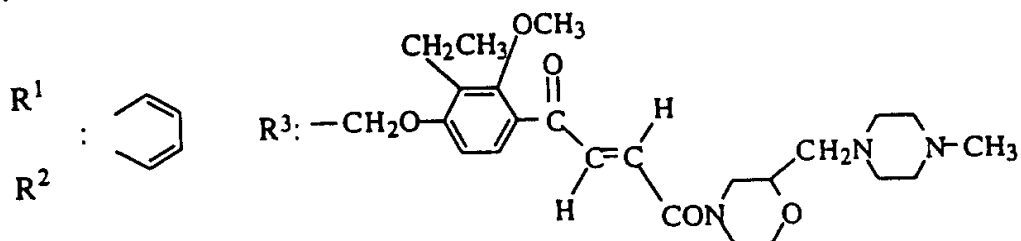
R^4 : H M.p. 162-164°C 晶形: 浅黄色粉末
 重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚
 状态: 2HCl

实施例 450



R^4 : H M.p. 172-175°C 晶形: 浅黄色粉末
 重结晶溶剂: 乙醇 - 水 状态: 2HCl

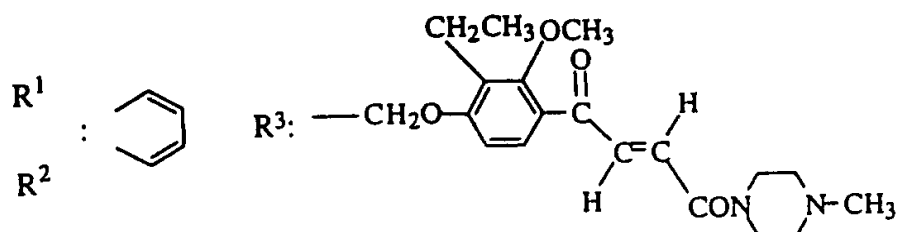
实施例 451



R^4 : H M.p. 167-170°C 晶形: 浅黄色粉末
 重结晶溶剂: 乙醇 - 水 状态: 2HCl

表 185

实施例 452

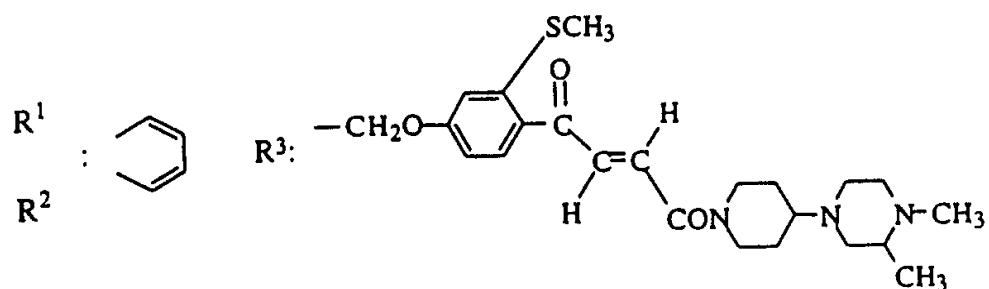


R^4 : H M.p. 208-209°C 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 甲磺酸盐

实施例 453



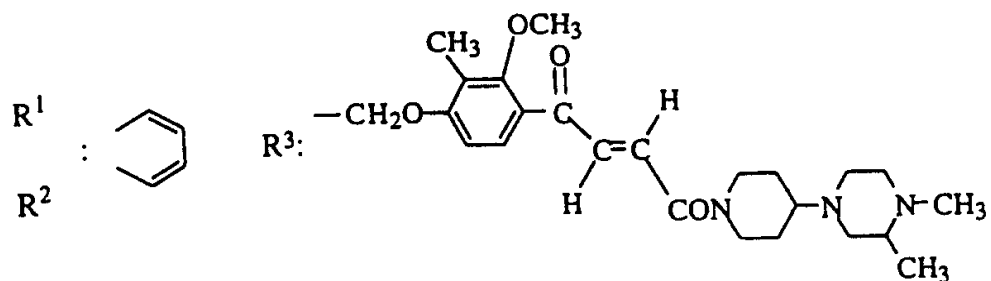
R^4 : H M.p. 246-249°C

晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

状态: 2HCl

实施例 454



R^4 : H M.p. 188-190°C

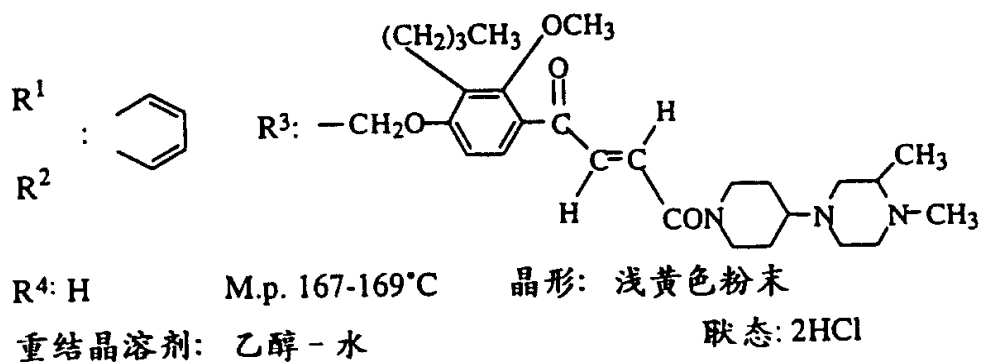
晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

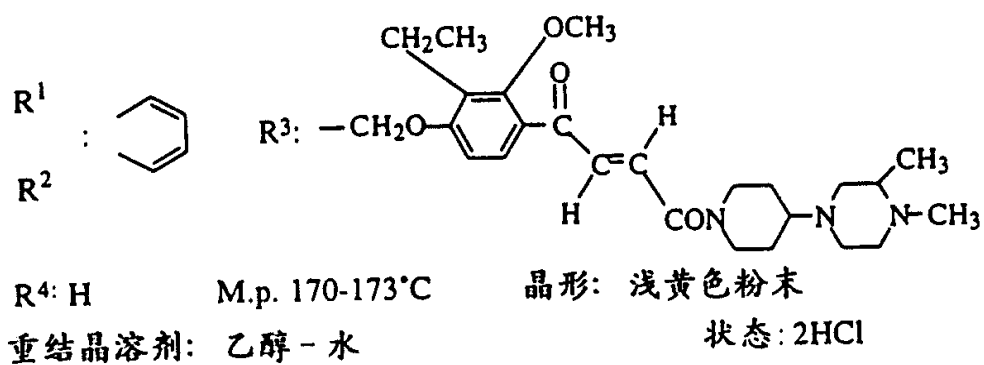
状态: 2HCl

表 186

实施例 455



实施例 456



实施例 457

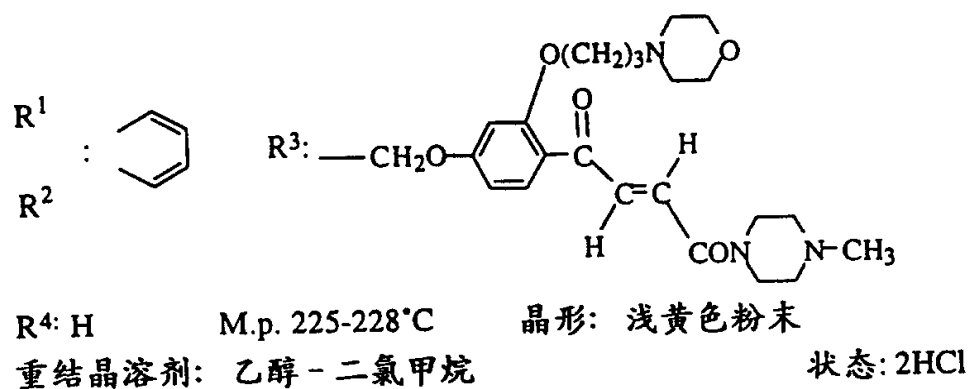
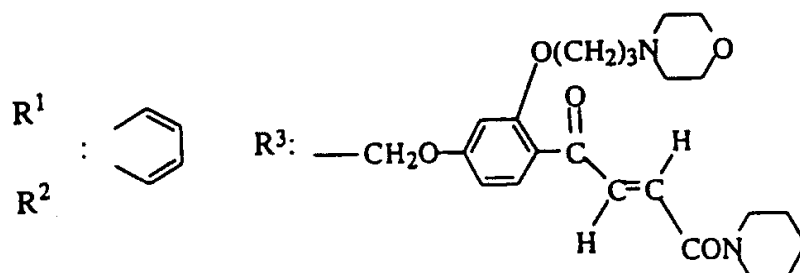


表 187

实施例 458



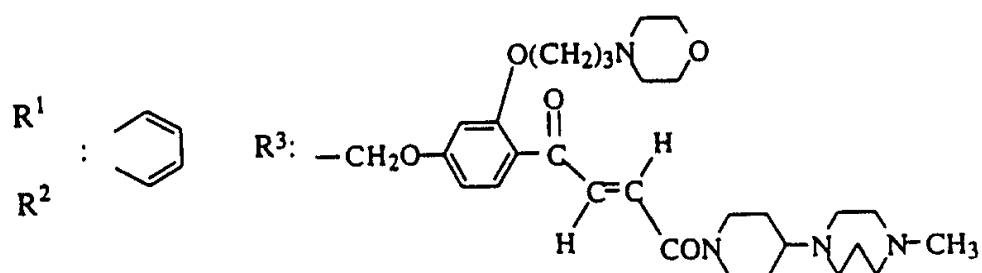
R^4 : H M.p. 162.0-163.5°C

晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

状态: 甲磺酸盐

实施例 459

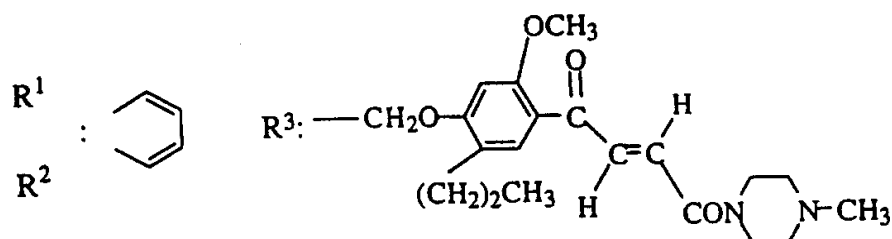


R^4 : H M.p. 209.5-212.5°C 晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水

状态: 3HCl

实施例 460



R^4 : H M.p. 155-185°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

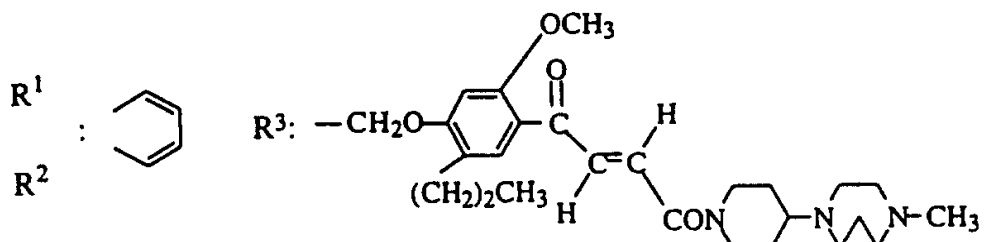
重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷 - 乙醚

NMR (20)

状态: 甲磺酸盐

表 188

实施例 461

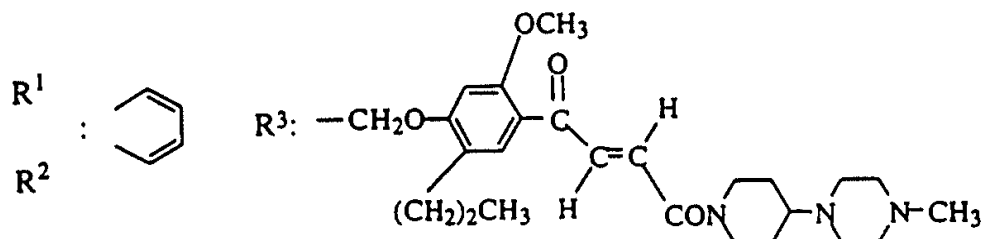


R^4 : H M.p. 180-215°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷 - 乙醚

NMR (21) 状态: 2HCl

实施例 462

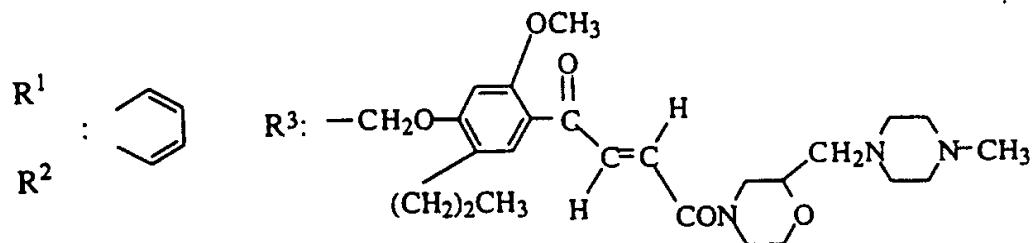


R^4 : H M.p. 220-225°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷 - 乙醚

NMR (22) 状态: 2HCl

实施例 463



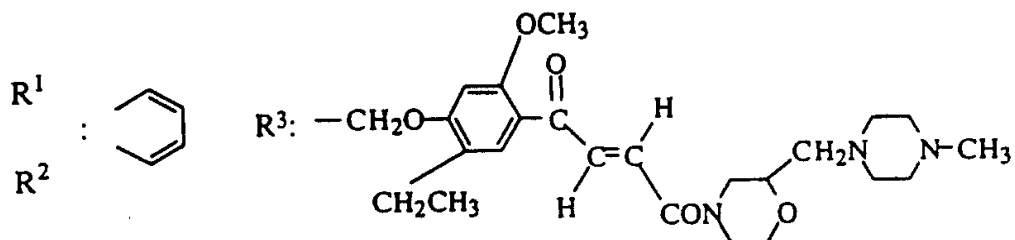
R^4 : H M.p. 180-215°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷 - 乙醚

NMR (23) 状态: 2HCl

表 189

实施例 464

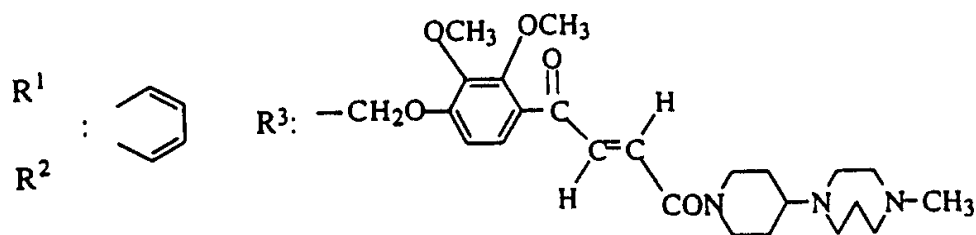


R^4 : H M.p. 185.5-192°C 晶形: 黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

NMR (24) 状态: 2HCl

实施例 465

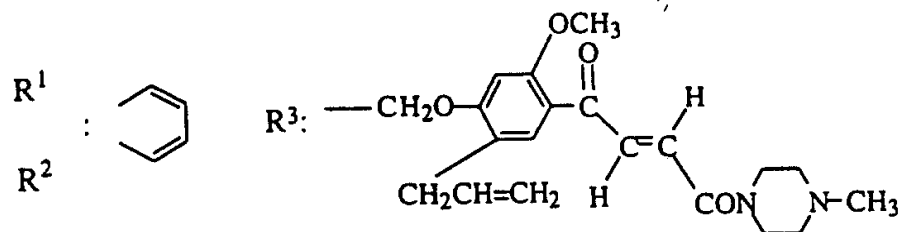


R^4 : H M.p. 159.5-161.2°C 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-乙醚-水

状态: 2HCl

实施例 466



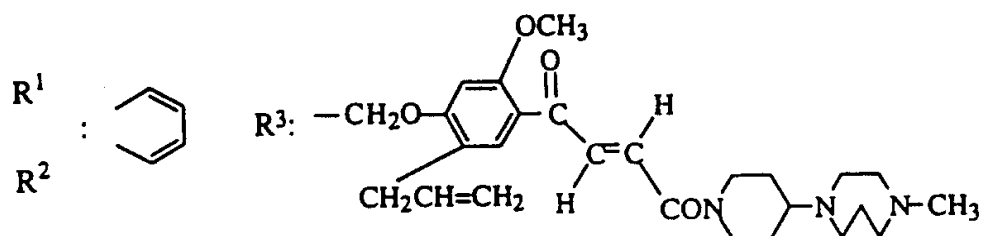
R^4 : H M.p. 150-158°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-二氯甲烷-乙醚

NMR (25) 状态: 甲磺酸盐

表 190

实施例 467



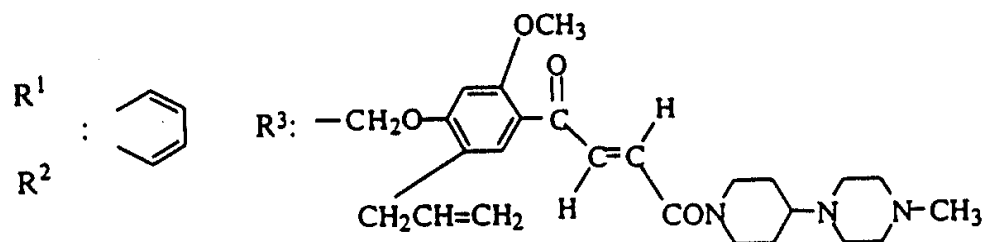
R^4 : H M.p. 193-204°C (分解)

晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷 - 乙醚

NMR (26) 状态: 2HCl

实施例 468



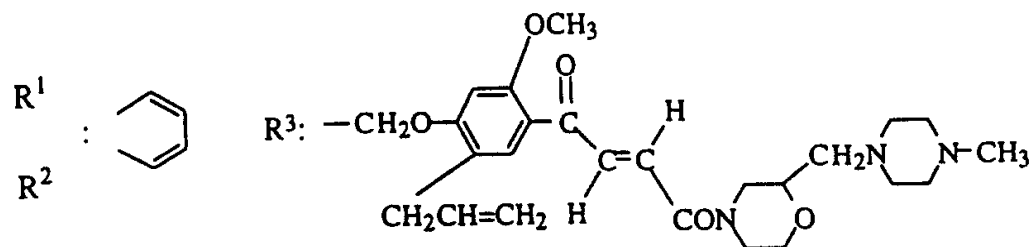
R^4 : H M.p. 205-213°C (分解)

晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷 - 乙醚

NMR (27) 状态: 2HCl

实施例 469



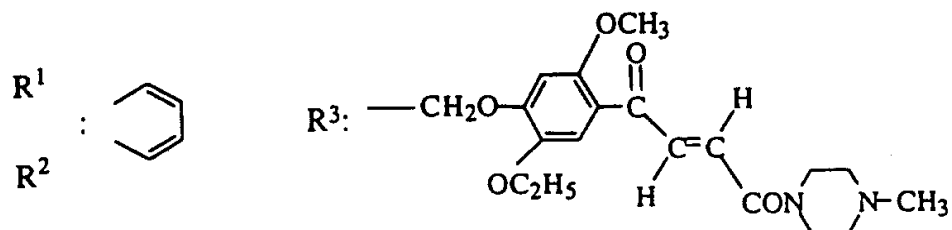
R^4 : H M.p. 205-213°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 二氯甲烷 - 乙醚

NMR (28) 状态: 2HCl

表 191

实施例 470



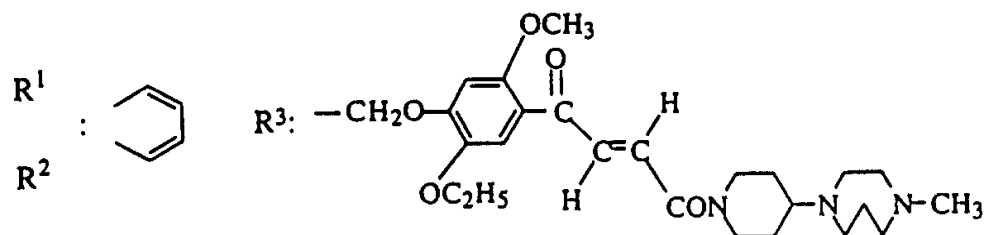
R^4 : H M.p. 131-160°C (分解)

晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 二氯甲烷 - 乙醇 - 乙醚

NMR (29) 状态: 甲磺酸盐

实施例 471

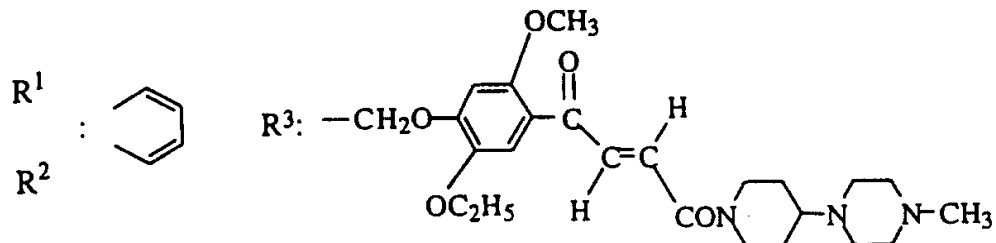


R^4 : H M.p. 180-210°C (分解) 晶形: 浅褐色粉末

重结晶溶剂: 二氯甲烷 - 乙醇 - 乙醚

NMR (30) 状态: 2HCl

实施例 472



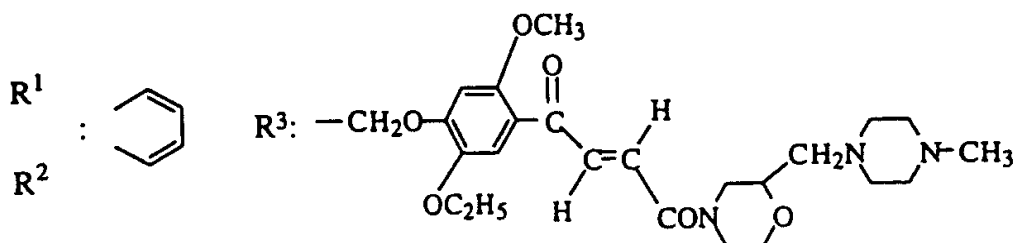
R^4 : H M.p. 231-235°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 二氯甲烷 - 乙醇 - 乙醚

状态: 2HCl

表 192

实施例 473



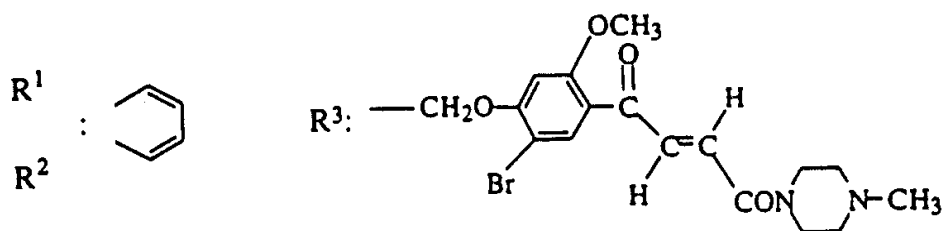
R^4 : H M.p. 216-221°C (分解)

晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 二氯甲烷 - 乙醇 - 乙醚

NMR (31) 状态: 2HCl

实施例 474

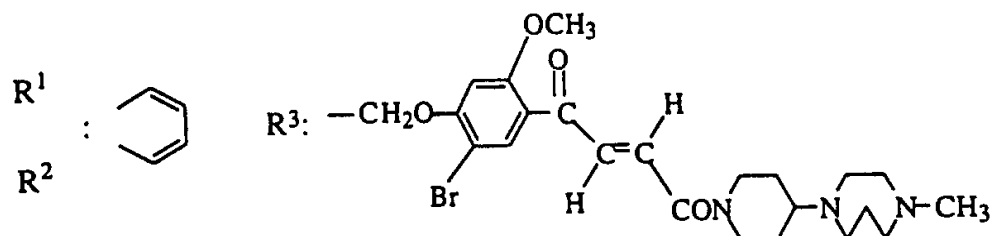


R^4 : H M.p. 175-205°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 二氯甲烷 - 乙醇 - 乙醚

NMR (32) 状态: 甲磺酸盐

实施例 475



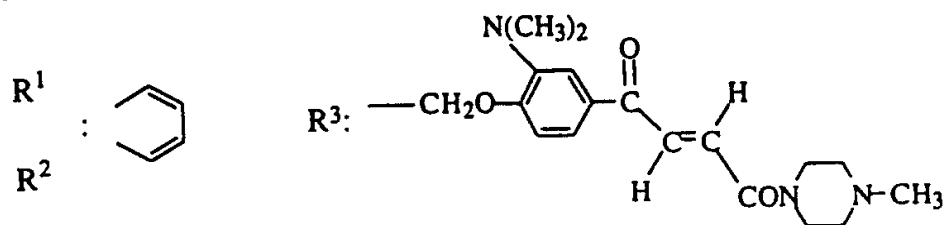
R^4 : H M.p. 185-230°C (分解) 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 二氯甲烷 - 乙醇 - 乙醚

NMR (33) 状态: 2HCl

表 193

实施例 476



R^4 : H M.p. 160-170°C

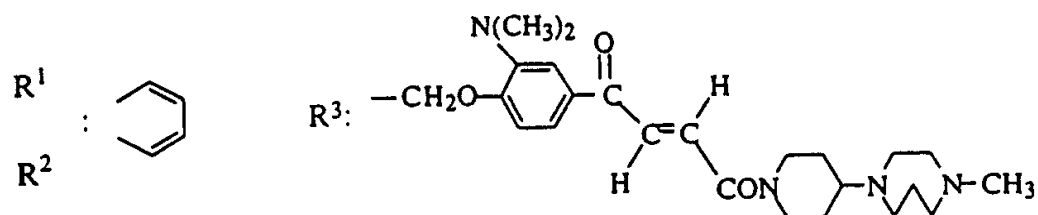
晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

NMR (34)

状态: 二甲磺酸盐

实施例 477



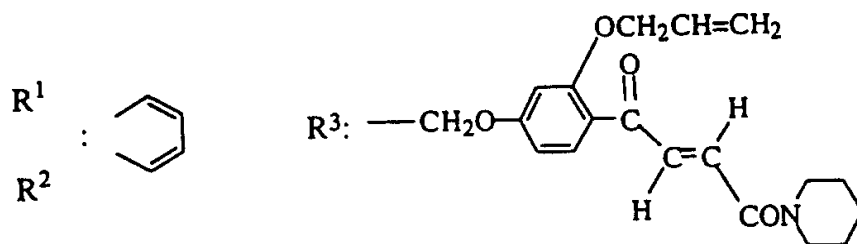
R^4 : H M.p. 172-178°C

晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水

NMR (35) 状态: 3HCl

实施例 478



R^4 : H M.p. 185.2-186.0°C

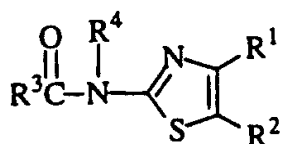
晶形: 白色粉末

重结晶溶剂: 乙醇

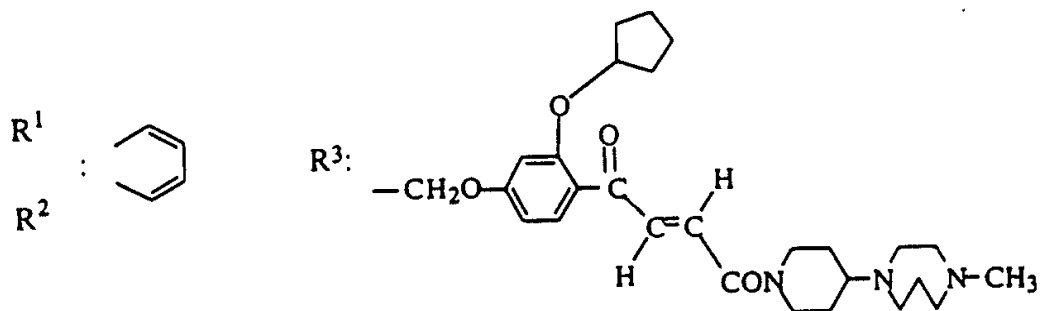
状态: 游离

用适宜的起始化合物, 按照实施例8所述相同方法可制得下列表194中所列化合物

表 194



实施例 479



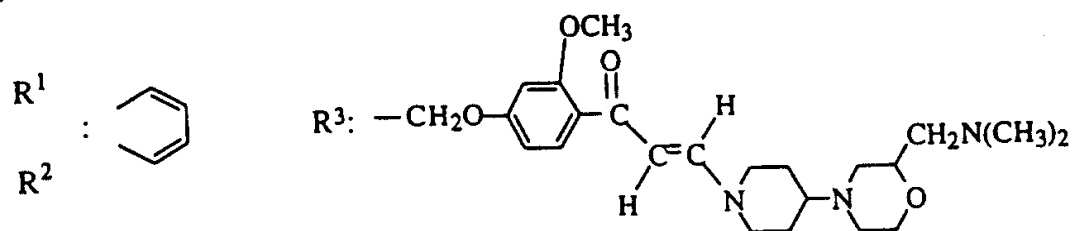
R^4 : H M.p. 171.5-173.0°C

晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-乙醚-二氯甲烷

状态: 2HCl

实施例 480



R^4 : H M.p. 111.5-114.5°C

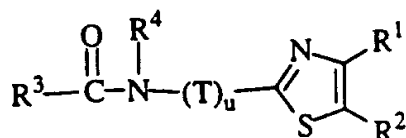
晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇-水-异丙醇

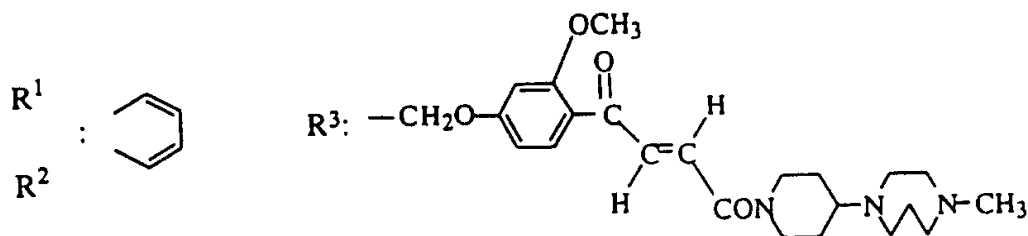
状态: 2HCl

用适宜的起始化合物, 按照实施例3或4所述相同方法可制得下列表195中所列化合物。

表 195



实施例 481



R^4 : H T: $-\text{CH}_2-$ u: 1

M.p. 147-150°C 晶形: 浅黄色粉末

重结晶溶剂: 乙醇 - 水 - 乙醚 - 异丙醇

状态: 2HCl

表150 - 195所述 ^1H - NMR谱 (NMR (1) 至NMR (49))

如下所述195:

NMR (1) (DMSO- d_6) δ ppm: 2.65-2.8 (4H, m), 3.06 (9H, s), 3.87 (3H, s), 4.15-4.65 (4H, m), 5.07 (2H, s), 6.70 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.48 (1H, br), 7.62 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.93 (1H, br), 11.0 (1H, br), 12.7 (1H, br)

5 NMR (2) (DMSO- d_6) δ ppm: 1.65 (2H, br), 2.05-2.40 (4H, m), 2.55-2.9 (4H, m), 3.13 (6H, s), 3.25-4.8 (15H, m), 5.10 (2H, s), 6.70 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, $J=9\text{Hz}$),

6.81 (1H, d, J=2Hz), 7.26 (1H, d, J=15Hz), 7.55 (1H, d, J=15Hz), 7.64 (1H, d, J=8.5Hz), 7.7-7.8 (1H, m), 7.88 (1H, d, J=9Hz), 8.31 (1H, br), 11.2-12.2 (2H, m)

NMR (3) (DMSO-d₆) δppm: 1.61 (3H, d, J=6.5Hz), 1.6 (2H, br), 2.12 (4H, br), 2.5-2.85 (4H, m), 2.95-4.05 (13H, m), 4.1-4.3 (1H, m), 4.4-4.7 (1H, m), 5.35
5 (1H, q, J=6.5Hz), 6.63 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 6.77 (1H, d, J=2Hz), 7.15-7.7 (4H, m), 7.69 (1H, d, J=9Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz), 7.98 (1H, d, J=7.5Hz), 11.1-13.1 (3H, m)

NMR (4) (DMSO-d₆) δppm: 1.61 (3H, d, J=6.5Hz), 2.73 (3H, d, J=4Hz), 2.8-4.1 (6H, m), 3.85 (3H, s), 4.1-4.35 (1H, m), 4.35-4.6 (1H, m), 5.38 (1H, q, J=6.5Hz), 6.63 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 6.78 (1H, d, J=2Hz), 7.26 (1H, d, J=15Hz),
10 7.25-7.5 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=15Hz), 7.63 (1H, d, J=9Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz), 7.97 (1H, d, J=7Hz), 11.40 (1H, br), 12.9 (1H, br)

NMR (5) (DMSO-d₆) δppm: 1.61 (3H, d, J=6.5Hz), 2.35-4.4 (23H, m), 5.37 (1H, q, J=6.5Hz), 6.63 (1H, dd, J=2Hz, J=8.5Hz), 6.78 (1H, d, J=2Hz), 7.1-7.7 (5H, m), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 11.85 (2H, br) 12.90 (1H, br)
15

NMR (6) (DMSO-d₆) δppm: 2.42 (6H, s), 2.82 (3H, d, J=4Hz), 2.9-3.25 (3H, m), 3.3-3.6 (3H, m), 4.15-4.6 (6H, m), 5.03 (2H, s), 6.68 (1H, d, J=9Hz), 7.23 (1H, d, J=9Hz), 7.31 (1H, d, J=15Hz), 7.15-7.5 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=15Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 9.85 (1H, br)

NMR (7) (DMSO-d₆) δppm: 1.64 (2H, br), 2.17 (4H, br), 2.55-2.7 (4H, m), 2.95-4.0 (10H, m), 4.05-4.7 (6H, m), 5.03 (2H, s), 6.68 (1H, d, J=9Hz), 7.22 (1H, d, J=9Hz), 7.25-7.6 (4H, m), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz), 7.98 (1H, d, J=7.5Hz), 11.1-12.2 (2H, m), 12.65 (1H, br)
20

NMR (8) (DMSO-d₆) δppm: 2.55-2.7 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.85-4.5 (20H,

m), 5.04 (2H, s), 6.68 (1H, d, J=8.5Hz), 7.15-7.7 (5H, m), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz),
7.98 (1H, d, J=7Hz), 11.4 -13.1 (2H, m)

NMR (9) (DMSO-d₆) δppm: 1.35 (3H, d, J=5.5Hz), 1.64 (2H, br), 2.14 (2H,
br), 2.55-2.95 (4H, m), 2.95-4.0 (9H, m), 6.0 (1H, d, J=9Hz), 7.22 (1H, d, J=9Hz),
5 7.29 (1H, d, J=15.5Hz), 4.05-4.7 (6H, m), 5.03 (2H, s), 7.4-7.5 (1H, m), 7.53 (1H, d,
J=15.5Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 11.5-13.0 (2H, m)

NMR (10) (DMSO-d₆) δppm; 2.16 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.77 (3H, d,
J=4.2Hz), 2.83-3.19 (3H, m), 3.29-3.58 (3H, m), 3.88 (3H, s), 4.12-4.57 (2H, m),
4.65 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=8.8Hz), 7.19-7.37 (2H, m), 7.37-7.50 (1H, m), 7.50-
10 7.66 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=7.9Hz), 7.99 (1H, d, J=7.9Hz), 9.82 (1H, brs), 11.95-
12.71 (1H, m)

NMR (11) (DMSO-d₆) δppm; 2.17 (2H, br), 2.34 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.05
(4H, br), 3.4 (2H, br), 4.05-4.4 (5H, m), 4.49 (1H, br), 5.05 (2H, s), 6.83 (1H, d,
J=9Hz), 7.28 (1H, d, J=15Hz), 7.29 (1H, d, J=9Hz), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.5
15 (1H, m), 7.52 (1H, d, J=15Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 9.81
(1H, br), 12.6 (1H, br)

NMR (12) (DMSO-d₆) δppm; 1.61 (2H, br), 2.15 (4H, br), 2.55-2.9 (4H, m),
3.0-4.3 (11H, m), 4.4-4.7 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.12 (1H, dd, J=2.5Hz, J=8.5Hz),
7.25-7.41 (4H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 7.77 (1H, d, J=7.5Hz),
20 7.99 (1H, d, J=7Hz), 11.0-12.2 (2H, m)

NMR (13) (DMSO-d₆) δppm; 0.91 (3H, t, J=7.2Hz), 1.20-1.86 (6H, m),
1.93-2.39 (4H, m), 2.58-2.89 (4H, m), 2.76 (3H, s), 2.95-3.98 (9H, m), 3.64 (3H, s),
4.07-4.31 (1H, m), 4.41-4.69 (1H, m), 5.09 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=8.9Hz), 7.20-
7.64 (5H, m), 7.76 (1H, d, J=7.9Hz), 7.97 (1H, d, J=7.9Hz), 11.11-12.29 (2H, m),

12.72 (1H, brs)

NMR (14) (DMSO- d_6) δ ppm; 2.0-2.2 (2H, m), 2.34 (3H,s), 2.68 (2H, t, J=7Hz), 2.81 (3H, d, J=3Hz), 2.9-3.2 (2H, m), 3.3-3.65 (4H, m), 3.79 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=6Hz), 4.2-4.4 (1H, m), 4.4-4.6 (1H, m), 6.55-6.7 (2H, m), 7.2-7.35 (1H, m),
5 7.27 (1H, d, J=15Hz), 7.35-7.5 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=9.5Hz), 7.63 (1H, d, J=15Hz), 7.72 (1H, d, J=7.5Hz), 7.9-8.0 (1H, m), 9.79 (1H, br), 12.38 (1H, br)

NMR (15) (DMSO- d_6) δ ppm; 1.64 (2H, br), 2.0-2.4 (6H, m), 2.55-2.9 (6H,m), 2.95-4.0 (3H, m), 4.0-4.35 (3H, m), 4.4-4.7 (1H, m), 6.55-6.75 (2H, m), 7.0 (1H, br), 7.2-7.35 (2H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.5-7.65 (2H, m), 7.65-7.75 (1H, m),
10 7.9-8.0 (1H, m), 11.2-12.6 (2H, m)

NMR (16) (DMSO- d_6) δ ppm; 2.0-2.2 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=7Hz), 2.80 (3H, s), 2.9-4.4 (22H, m), 6.4-6.75 (2H, m), 7.15-7.5 (3H, m), 7.5-7.8 (3H, m), 7.96 (1H, d, J=7Hz), 11.95 (1H, br), 12.41 (1H, br)

NMR (17) (DMSO- d_6) δ ppm; 1.45-1.9 (2H, m), 2.0-2.35 (4H, m), 2.55-2.95 (6H, m), 2.95-3.25 (1H, m), 3.3-3.95 (12H, m), 4.0-4.35 (3H, m), 4.4-4.65 (1H, m),
15 6.4-6.75 (2H, m), 7.25 (1H, d, J=15Hz), 7.2-7.5 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=15Hz), 7.61 (1H, d, J=9.5Hz), 7.71 (1H, d, J=7.5Hz), 7.96 (1H, d, J=7Hz), 11.9-12.8 (2H,m)

NMR (18) (DMSO- d_6) δ ppm; 1.16 (3H, t, J=7.5Hz), 1.9-2.2 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.62 (2H, q, J=7.5Hz), 2.82 (3H, d, J=4.5Hz), 3.0-3.8 (5H, m), 3.84 (3H, s),
20 3.9-4.3 (3H, m), 5.16 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.22 (1H, d, J=15Hz), 7.25-7.35 (1H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J=5.5Hz, J=15Hz), 7.77 (1H, d, J=7.5Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 9.55 (1H, br), 11.7 (1H,br)

NMR (19) (DMSO- d_6) δ ppm; 1.15 (3H, t, J=7.5Hz), 1.35-1.7 (2H, m), 1.9-

2.1 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.5-2.7 (3H, m), 2.73 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.0-3.2 (1H, m),
 3.3-3.55 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.05-4.25 (1H, m), 4.45-4.65 (1H, m), 5.16 (2H, s),
 6.71 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=15Hz), 7.25-7.35 (1H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.50 (1H, s),
 7.58 (1H, d, J=15Hz), 7.77 (1H, d, J=7.5Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 9.58 (1H, br)

5 NMR (20) (DMSO-d₆) δppm; 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.57 (2H, tq, J=7.5Hz,
 J=8Hz), 2.35 (3H, s), 2.57 (2H, t, J=8Hz), 2.81 (3H, d, J=3.5Hz), 2.9-3.25 (3H, m),
 3.3-3.7 (3H, m), 3.83 (3H, s), 4.15-4.4 (1H, m), 4.4-4.65 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.70
 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=15Hz), 7.25-7.4 (1H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.66
 (1H, d, J=15Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz), 7.98 (1H, d, J=7.5Hz), 9.85 (1H, br), 12.6

10 (1H, br)

NMR (21) (DMSO-d₆) δppm; 0.89 (3H, t, 7.5Hz), 1.4-1.9 (4H, m), 2.0-2.4
 (4H, m), 2.5-2.85 (6H, m), 3.0-4.05 (10H, m), 3.84 (3H, s), 4.05-4.3 (1H, m), 4.45-
 4.7 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.15-7.35 (2H, m), 7.35-7.5 (1H, m), 7.48
 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=15Hz), 7.77 (1H, d, J=7.5Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 11.1-13.2

15 (2H, m)

NMR (22) (DMSO-d₆) δppm; 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.4-1.8 (4H, m), 1.95 -
 2.25 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=8Hz), 2.6-2.9 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.95-4.0 (10H, m),
 3.84 (3H, s), 4.05-4.3 (1H, m), 4.4-4.65 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.26 (1H,
 d, J=15Hz), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.5 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=15Hz),

20 7.77 (1H, d, J=7.5Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 11.4-13.0 (3H, m)

NMR (23) (DMSO-d₆) δppm; 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.57 (2H, tq, J=7.5Hz,
 J=8Hz), 2.57 (2H, t, J=8Hz), 2.65-4.4 (17H, m), 2.79 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.18
 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.15-7.5 (3H, m), 7.48 (1H, s), 7.5-7.8 (2H, m), 7.98 (1H, d,

J=7Hz), 11.0-13.0 (3H, m)

NMR (24) (DMSO-d₆) δppm; 1.11 (3H, t, J=7.4Hz), 2.53-4.17 (16H, m),
2.59 (2H, q, J=7.4Hz), 2.79 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.17-4.40 (1H, m), 5.20 (2H, s),
6.73 (1H, s), 7.18-7.38 (2H, m), 7.38-7.54 (2H, m), 7.54-7.74 (1H, m), 7.74-7.81
5 (1H, m), 7.92-8.05 (1H, m), 11.32-13.11 (3H, m)

NMR (25) (DMSO-d₆) δppm; 2.35 (3H, s), 2.80 (3H, d, J=3.5Hz), 2.85-3.6
(6H, m), 3.85 (3H, s), 4.04 (2H, br), 4.2-4.6 (2H, m), 5.0-5.25 (4H, m), 5.81-6.1 (1H,
m), 6.74 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=15Hz), 7.25-7.55 (2H, m), 7.48(1H, s), 7.65 (1H, d,
J=15Hz), 7.77 (1H, d, J=7.5Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 9.99 (1H, br), 12.6 (1H, br)

10 NMR (26) (DMSO-d₆) δppm; 1.65 (2H, br), 2.0-2.4 (4H, m), 2.55-2.95
(4H, m), 3.0-3.25 (1H, m), 3.25-4.05 (14H, m), 4.05-4.3 (1H, m), 4.45-4.7 (1H, m),
4.95-5.3 (4H, m), 5.85-6.1 (1H, m), 6.75 (1H, s), 7.15-7.7 (5H, m), 7.77 (1H, d,
J=8Hz), 7.98 (1H, d, J=7.5Hz), 11.1-13.0 (3H, m)

NMR (27) (DMSO-d₆) δppm; 1.4-1.85 (2H, m), 1.95-2.3 (2H, m), 2.55-2.95
15 (4H, m), 2.95-3.2 (1H, m), 3.2-3.95 (11H, m), 5.86 (3H, s), 4.1-4.3 (1H, m), 4.45-4.7
(1H, m), 4.95-5.25 (4H, m), 5.86-6.1 (1H, m), 6.74 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=15Hz),
7.25-7.55 (3H, m), 7.56 (1H, d, J=15Hz), 7.77 (1H, d, J=7.5Hz), 7.98 (1H, d,
J=7Hz), 11.3-13.2 (3H, m)

NMR (28) (DMSO-d₆) δppm; 2.55-4.45 (25H, m), 4.9-5.3 (4H, m), 5.85-
20 6.1 (1H, m), 6.75 (1H, s), 7.15-7.85 (6H, m), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 11.0-13.3 (3H, m)

NMR (29) (DMSO-d₆) δppm; 1.32 (3H, t, J=7Hz), 2.33 (3H, s), 2.80 (3H,s),
2.9-3.2 (3H, m), 3.3-3.5 (3H, m), 3.81 (3H, s), 4.03 (2H, q, J=7Hz), 4.2-4.65 (2H,
m), 5.15 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.2-7.4 (3H, m), 7.44 (1H, t, J=8Hz), 7.69 (1H, d,
J=15Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz), 7.98 (1H, d, J=8Hz), 9.83 (1H, br), 12.60 (1H, br)

NMR (30) (DMSO- d_6) δ ppm; 1.32 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.4-1.9 (2H, m), 2.05-2.4 (4H, m), 2.6-3.9 (4H, m), 3.05-3.95 (13H, m), 4.03 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.1-4.3 (1H, m), 4.5-4.7 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.2-7.4 (3H, m), 7.44 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=8$ Hz), 11.25-12.2 (2H, m)

NMR (31) (DMSO- d_6) δ ppm; 1.32 (3H, t, $J=7$ Hz), 2.55-4.5 (19H, m), 2.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.2-7.4 (3H, m), 7.44 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=8$ Hz), 11.5-12.5 (2H, m)

NMR (32) (DMSO- d_6) δ ppm; 2.32 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.4-3.7 (4H, m), 3.25-3.6 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.15-4.65 (2H, m), 5.26 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J=15$ Hz), 7.32 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.45 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=15$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 9.78 (1H, br), 12.65 (1H, br)

NMR (33) (DMSO- d_6) δ ppm; 1.4-1.85 (2H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.6-3.9 (4H, m), 3.05-4.5 (14H, m), 4.5-4.65 (1H, m), 5.27 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.2-7.4 (2H, m), 7.4-7.6 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=8$ Hz), 11.1-12.1 (2H, m)

NMR (34) (DMSO- d_6) δ ppm; 2.35(s, 6H), 2.82 (s, 3H), 2.92-3.27 (m, 9H), 3.30-3.59 (m, 3H), 4.18 (br, 1H), 4.19-4.34 (m, 1H), 4.47-4.65 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.33 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 7.96-8.15 (m, 3H), 9.82 (br, 1H), 12.66 (br, 1H)

NMR (35) (DMSO- d_6) δ ppm; 1.42-1.88 (m, 2H), 1.93-2.39(m, 4H), 2.59-

2.85 (m, 4H), 3.13 (s, 6H), 3.26-3.96 (m, 10H), 4.05-4.28 (m, 1H), 4.51-4.68 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.96-8.04 (m, 2H), 8.19 (br, 1H), 11.35-12.13 (m, 2H)

NMR (36) (DMSO- d_6) δ ppm; 4.61-4.78 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.18-5.50 (2H, m), 5.91-6.17 (1H, m), 6.46 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 6.62-6.78 (1H, m), 6.78-6.88 (1H, m), 7.28-7.39 (1H, m), 7.39-7.52 (1H, m), 7.54-7.81 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.92-8.05 (1H, m), 12.72 (2H, brs)

NMR (37) (DMSO- d_6) δ ppm; 4.97 (2H, s), 6.40-6.58 (2H, m), 6.91 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, $J=8.8$ Hz), 7.00-7.22 (3H, m), 7.22-7.51 (4H, m), 7.61-7.89 (3H, m), 7.89-8.04 (1H, m), 12.75 (2H, brs)

NMR (38) (DMSO- d_6) δ ppm; 1.12 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 2.60 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.85 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 6.71 (1H, s), 7.26-7.39 (1H, m), 7.39-7.50 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.72-7.81 (1H, m), 7.91-8.03 (1H, m), 12.75 (2H, brs)

NMR (39) (DMSO- d_6) δ ppm; 2.19 (3H, s), 3.64 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 6.85 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.25-7.40 (1H, m), 7.40-7.51 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 12.41-13.16 (2H, m)

NMR (40) (DMSO- d_6) δ ppm; 2.16 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.21-7.38 (1H, m), 7.38-7.51 (1H, m), 7.55-7.80 (3H, m), 7.98 (1H, d, $J=7.1$ Hz)

NMR (41) (DMSO- d_6) δ ppm; 0.91 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.20-1.65 (4H, m), 2.54-2.78 (2H, m), 3.63 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.58 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.21-7.39 (1H, m), 7.39-7.51 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.67 (1H, d,

$J=15.6\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 12.05-13.51 (2H, m)
 NMR (42) (DMSO- d_6) δppm ; 2.41 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.56 (1H, d,
 $J=15.5\text{Hz}$), 6.90 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.32 (1H, t,
 $J=7.2\text{Hz}$), 7.45 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.65-7.85 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.05
 5 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 12.06-13.45 (2H, m)
 NMR (43) (DMSO- d_6) δppm ; 1.17 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.70 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$),
 3.65 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.30 (1H,
 dt, $J=1.2\text{Hz}$, $J=7.1\text{Hz}$), 7.43 (1H, dt, $J=1.2\text{Hz}$, $J=7.1\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$),
 7.67 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 12.51-13.12
 10 (2H, m)
 NMR (44) (DMSO- d_6) δppm ; 3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.51
 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.15-7.54 (3H, m with 1H s at 7.26), 7.61-7.86
 (2H, m with 1H, d at 7.76 $J=15.5\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 12.20-13.25 (2H, m)
 NMR (45) (DMSO- d_6) δppm ; 2.19 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.49
 15 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 6.70 (1H, s), 7.20-7.56 (3H, m, with 1H s at 7.52), 7.60-7.82
 (2H, m, with 1H d at 7.71 $J=15.5\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 12.41-13.17 (2H, m)
 NMR (46) (DMSO- d_6) δppm ; 1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.10-3.42 (1H, m),
 3.86 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 6.70 (1H, s), 7.21-7.60 (3H, m
 with 1H s at 7.55), 7.65-7.82 (2H, m with 1H d at 7.73 $J=15.5\text{Hz}$), 7.89-8.08 (1H,
 20 m), 12.42-13.12 (2H, m)
 NMR (47) (DMSO- d_6) δppm ; 0.68-0.92 (3H, m), 1.08-1.64 (8H, m), 2.38-
 2.68 (2H, m), 3.85 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 6.71 (1H, s), 7.20-
 7.57 (3H, m), 7.62-7.85 (2H, m with 1H d at 7.72 $J=15.5\text{Hz}$), 7.88-8.05 (1H, m),
 12.45-13.12 (2H, m)

NMR (48) (DMSO- d_6) δ ppm; 3.17 (s, 6H), 5.28 (s, 2H), 6.71 (d, J=15.5Hz, 1H), 7.29-7.49 (m, 3H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.91-8.06 (m, 2H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.25 (s, 1H)

NMR (49) (DMSO- d_6) δ ppm; 3.87 (s, 3H), 4.75 (d, J=5Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.50 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.72 (dd, J=2.2Hz J=8.6Hz, 1H), 6.78 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.33-7.57 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.69 (d, J=15.5Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=6.9Hz, 1H), 9.18 (t, J=5.1Hz, 1H), 12.99 (br, 1H)

药理实验

(1)蛋白激酶C(PKC)抑制活性

PKC活性测定方法:

用Kikkawa等人(参见Ushio kikkawa,Yoshimi Takai, Ryoji Minakuchi, Sinichi Inohara和Yasutomi Nishizuka: The Journal of Biological Chemistry, vol.257, No.22, pp13341-13348(1982))所述方法用鼠脑可溶性级份进行PKC纯化。在20mM Tris-HCl缓冲液(pH7.5)、小牛胸腺衍生的H1组蛋白(200 μ g/ml)、10 μ M[γ ³²P]ATP、5mM乙酸镁、8 μ g/ml磷脂酰丝氨酸、2 μ g/ml二酰基甘油和0.3mM Ca²⁺存在下,通过测定由[γ ³²P]三磷酸腺苷(ATP)向小牛胸腺衍生的H1组蛋白上放射活性的转移确定PKC活性。将试验混合物溶于二甲基甲酰胺并将所述试验化合物溶液加入到试验体系中,以使其最终浓度调节至0.8%。反应混合物于30℃下孵育30分钟,反应用25%三氯乙酸中止。经吸滤在硝基纤维素膜上收集酸不溶性蛋白。用闪烁计数法测定³²P的放射活性。所述试验化合物的PKC抑制活性用IC₅₀表示,即PKC活性降低50%所需试验化合物的浓度。试验结果如表196所示。

结果

表196

试验化合物	PKC抑制活性(IC ₅₀ , μ M)
实施例71所述化合物	0.8
实施例88所述化合物	0.1
实施例89所述化合物	0.3
实施例100所述化合物	0.3
实施例160所述化合物	0.6
实施例182所述化合物	0.08
实施例192所述化合物	0.8
实施例197所述化合物	0.3

(2)小鼠胶原关节炎试验

用完全弗氏佐剂(CFA)(50%)(由DIFCO,Ltd.生产),将牛II-型胶原(由Collagen Gijyutsu Kensyukai提供)(0.1%)乳化,并由小鼠尾部皮下注射所得乳化剂(首次致敏)。三周后,再次经腹膜内给小鼠注射牛II-型胶原(0.1%)(二次致敏)。三周后,观测小鼠四肢肿胀情况,并以0-3四个级别对各肢进行评价。将每肢的各级别(0-3)相加,所得结果用作关节炎的评分,即最高级别是12(级别3×4肢)。首次致敏两周后开始给小鼠每日口服一次试验化合物。

以50mg/kg剂量的实施例182化合物对小鼠进行治疗,与对照小鼠相比,关节炎评分明显降低。

以50mg/kg剂量的实施例160、192或197化合物对小鼠进行治疗,与对照小鼠相比,关节炎评分亦明显降低。

(3)小鼠cGVHD(慢性移植物抗宿主疾病模型)

将雌性小鼠(DBA/2NCrj)进行颈部脊椎脱臼手术,分离出脾,以制成脾细胞制剂。将所述制剂调至 37.5×10^7 个细胞/ml,并以每只小鼠200 μ l的剂量由BDF1雌性小鼠尾静脉给药。两周后,在不存在肝素的情况下,收集血液并用ELISA测定其中的抗-DNA抗体。

以每日一次剂量为30-50mg/kg给小鼠口服实施例182化合物两周,并测定试验化合物对cGVHD的影响。

用OD405测定血液中抗-DNA抗体量。对照组中,抗-DNA抗体量为 0.348 ± 0.111 (平均 $\pm$ s.e.),用剂量为30mg/kg的实施例182化合物进行的治疗组,为 0.255 ± 0.062 (平均 $\pm$ s.e.),而用剂量为50mg/kg的实施例182化合物进行的治疗组,为 0.094 ± 0.026 (平均 $\pm$ s.e.)。由所述结果可证明,与对照组相比,实施例182化合物可依赖于剂量降低血液中的抗-DNA抗体。

另外,以每日一次剂量为30mg/kg给小鼠口服实施例100化合物两周,并测定试验化合物对cGVHD的影响。

用OD405测定血液中抗-DNA抗体量。对照组中,抗-DNA抗体量为 0.258 ± 0.084 (平均 $\pm$ s.e.),用剂量为30mg/kg的实施例100化合物进行的治疗组,为 0.177 ± 0.061 (平均 $\pm$ s.e.)。由所述结果可证明,与对照组相

比, 实施例100化合物可降低血液中的抗-DNA抗体。

(4)鼠肾局部缺血-再灌注模型

切除SD雄性鼠的右肾, 并使左肾动脉结块, 然后再灌注, 得到肾局部缺血-再灌注模型。对实施例71、89和100化合物对所述肾局部缺血-再灌注模型的作用进行评价。

在局部缺血前5分钟, 以3mg/kg的剂量给鼠静脉内施用实施例71化合物。24小时后, 由尾静脉取血, 并测定肌酸和尿氮含量。对照组, 血中肌酸的含有为 2.19 ± 0.21 (平均 $\pm$ s.e.); 实施例71化合物进行的治疗组为 1.4 ± 0.11 (平均 $\pm$ s.e.), 而对照组, 血中尿氮含量为 78.8 ± 5.6 (平均 $\pm$ s.e.), 实施例71化合物进行的治疗组为 54.1 ± 5.0 (平均 $\pm$ s.e.)。即与对照组相比, 实施例71化合物可同时明显降低肌酸和尿氮含量。

在局部缺血和再灌注前5分钟, 以3mg/kg的剂量给鼠静脉内施用实施例89化合物。48小时后, 由尾静脉取血, 并测定肌酸和尿氮含量。对照组, 血中肌酸的含有为 4.31 ± 0.53 (平均 $\pm$ s.e.); 实施例89化合物进行的治疗组为 2.34 ± 0.46 (平均 $\pm$ s.e.), 而对照组, 血中尿氮含量为 155.1 ± 15.4 (平均 $\pm$ s.e.), 实施例89化合物进行的治疗组为 99.1 ± 16.0 (平均 $\pm$ s.e.)。即与对照组相比, 实施例89化合物可同时明显降低肌酸和尿氮含量。

在局部缺血前1小时, 以30mg/kg的剂量给鼠静脉内施用实施例100化合物。48小时后, 由尾静脉取血, 并测定肌酸和尿氮含量。对照组, 血中肌酸的含有为 2.48 ± 0.59 (平均 $\pm$ s.e.); 实施例100化合物进行的治疗组为 1.53 ± 0.20 (平均 $\pm$ s.e.), 而对照组, 血中尿氮含量为 91.3 ± 20.1 (平均 $\pm$ s.e.), 实施例100化合物进行的治疗组为 63.1 ± 10.3 (平均 $\pm$ s.e.)。即证明与对照组相比, 实施例100化合物可同时降低肌酸和尿氮含量。

(5)佛波醇酯(TPA)-诱导的小鼠耳廓水肿、棘皮症模型

给雌性小鼠(ICR)的一侧耳朵施用200 μ g/ml佛波醇酯(TPA)(10 μ l)。24小时后, 用刻度厚度尺测定小鼠耳廓的厚度并计算耳廓厚度增长状况。将试验化合物溶于丙酮, 并在施用TPA之前30分钟, 向两侧耳朵上施用试验化合物溶液。

以20 μ l的剂量向耳朵上施用实施例88化合物的0.3%或1%溶液。24

小时后，对照组耳廓厚度增长为 $215 \pm 40 \mu\text{m}$ (平均 $\pm$ s.e.)，用0.3%实施例88化合物进行的治疗组为 $87 \pm 53 \mu\text{m}$ (平均 $\pm$ s.e.)，而用1%实施例88化合物进行的治疗组为 $67 \pm 23 \mu\text{m}$ (平均 $\pm$ s.e.)。即与对照组相比，实施例88化合物可明显降低耳廓厚度的增长。

5 (6)小鼠特应性皮炎模型

向雌性小鼠(Balb/c)的每一侧耳朵上施用1%三硝基苯(TNCB)($10 \mu\text{l}$)，每两日一次，共进行24天。24天后，将小鼠分组，用刻度厚度尺测定小鼠耳廓厚度并计算耳廓厚度的增长状况。将实施例88和89所述化合物溶于丙酮，浓度为1%。将实施例182化合物溶于丙酮:甲醇混合物中，浓度为0.75%。在所述试验开始后第24天，在施用TNCB前和后30分钟给每侧耳朵施用试验化合物溶液，每日一次，共进行两周。实施例88化合物抑制耳廓厚度增长达25-30%，而实施例89和182所述化合物抑制耳廓厚度增长达约25%。即证明，本发明化合物可用于治疗因施用TNCB引起的棘皮病。