

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96113824

※申請日期：96 年 04 月 19 日

※IPC 分類：

一、發明名稱：

(中) 氮雜茂醯胺衍生物
(英)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 413/02 (2006.01)

C07D 265/30 (2006.01)

C07D 401/02 (2006.01)

C07D 243/08 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 阿斯泰來製藥股份有限公司
(英) ASTELLAS PHARMA INC.

代表人：(中) 1. 野木森雅郁

(英) 1. NOGIMORI, MASAFUMI

地 址：(中) 日本國東京都中央區日本橋本町二丁目三番一一號

(英) 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411
Japan

國籍：(中英) 日本

JAPAN

三、發明人：(共 12 人)

1. 姓 名：(中) 菅沢形造

(英) SUGASAWA, KEIZO

國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

2. 姓 名：(中) 川口賢一

(英) KAWAGUCHI, KENICHI

國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

3. 姓 名：(中) 松澤崇穗

(英) MATSUZAWA, TAKAHO

國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

4. 姓 名：(中) 瀬尾龍志

(英) SEO, RYUSHI

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

5.姓 名：(中) 原田博規
(英) HARADA, HIRONORI

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

6.姓 名：(中) 須賀亮
(英) SUGA, AKIRA

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

7.姓 名：(中) 阿部友亮
(英) ABE, TOMOAKI

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

8.姓 名：(中) 薊英範
(英) AZAMI, HIDENORI

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

9.姓 名：(中) 松本俊一郎
(英) MATSUMOTO, SHUNICHIRO

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

10.姓 名：(中) 進崇史
(英) SHIN, TAKASHI

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

11.姓 名：(中) 棚橋正幸
(英) TANAHASHI, MASAYUKI

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

12.姓 名：(中) 渡邊亨
(英) WATANABE, TORU

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利☐主張國際優先權：

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

5.姓 名：(中) 原田博規
(英) HARADA, HIRONORI

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

6.姓 名：(中) 須賀亮
(英) SUGA, AKIRA

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

7.姓 名：(中) 阿部友亮
(英) ABE, TOMOAKI

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

8.姓 名：(中) 薊英範
(英) AZAMI, HIDENORI

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

9.姓 名：(中) 松本俊一郎
(英) MATSUMOTO, SHUNICHIRO

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

10.姓 名：(中) 進崇史
(英) SHIN, TAKASHI

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

11.姓 名：(中) 棚橋正幸
(英) TANAHASHI, MASAYUKI

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

12.姓 名：(中) 渡邊亨
(英) WATANABE, TORU

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利☐主張國際優先權：

200808788

765855

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】
1.日本 ; 2006/04/19 ; 2006-115481 ☒有主張優先權

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明乃做為包括過動膀胱在內之各種下部尿路疾病所伴生頻尿、尿意迫切感覺、尿失禁、下部尿路疼痛以及伴隨疼痛之各種疾病之治療劑有益之氮雜茂醯胺衍生物有關。

【先前技術】

過動膀胱不管有無失禁都會訴於尿意迫切感覺之疾病，通常還會伴生頻尿及夜間頻尿之問題（參考非專利文獻1）。目前，其治療主要使用抗膽汁素，而收到一定之治療效果。然而，也發現導致口渴、便秘、眼睛模糊等副作用之伴生之外，尚有閉尿之危險，所以有難用在攝護腺肥大病患或高齡病患之報告。又，也發現使用抗膽汁素治療無效病患之存在。據此，對於過動膀胱之新穎機制有關醫藥之研發，其期待亦重。

神經生長因子（nerve growth factor; NGF）乃係總稱為神經營養因子（neurotrophic factor）之液狀因子之一種，在體內擔任神經元之發生、分化、維持功能等重要角色。NGF之受體已知高親和性之trkA受體（受體型之酪氨酸激酶（tyrosine kinase）及低親和性之p75受體。據報告p75可和所有神經營養因子結合，在神經元之發生過程中跟編程性細胞死亡有相關，然而，其角色尚未充分瞭解。NGF及trkA受體之麻醉鼠（knock out mouse）已知顯

示相同之表現型（phenotype）（參照非專利文獻 1），NGF 之生理作用據推測主要介由 trkA 受體而表達。

據報告過動膀胱或間質性膀胱炎之病患有 NGF 水準上升之情形（參照非專利文獻 2）也有注入 NGF 於鼠膀胱內會減少其膀胱容量，或阻礙 NGF 會改善排尿機能之報告（參照非專利文獻 3）。另外，阻礙 NGF 也有改善間質性膀胱炎病患之頻尿、尿失禁之報告（參照非專利文獻 4），所以可推測 trkA 受體阻礙劑能提供伴隨過動膀胱之頻尿・尿意迫切感覺或尿失禁、間質性膀胱炎、攝護腺炎等下部尿路疾病治療藥劑上有益用途。

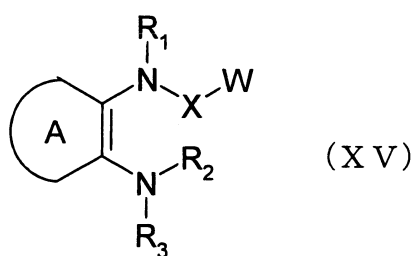
加以 trkA 受體阻礙劑由作用機制之不同，可期待避免抗膽汁素醫藥特有之副作用之外，對於使用抗膽汁素治療無效之病患也可期望其藥效。另外，也有報告說不降低頻尿模型鼠之排尿壓力下，可顯示改善病情之效果（參考非專利文獻 5），所以可期待對於攝護腺肥大病患者或高齡病患者安全投予使用。

已知投予 NGF 在人體或鼠上可誘發出疼痛，或 trkA 麻醉鼠會缺少痛覺等，可推測在體內 NGF 跟疼痛之顯現極有相關。據報告 NGF 阻礙對於坐骨神經損傷誘導疼痛模式疾病（參照非專利文獻 6）或膝關節損傷誘導疼痛模式疾病（參照非專利文獻 7）等神經性疼痛或炎症性疼痛等之模式動物顯示其效果，可推測 trkA 受體阻礙劑對於伴隨下部尿路疼痛之下部尿路疾病、變形性關節症等各種疼痛可提供有益之治療藥劑之用途。

上述化合物已知有例如吡啶嘧啶生物（參考非專利文獻 8）、吡咯嘧啶生物（參照專利文獻 1）、吡啶嘧啶酮生物（參照專利文獻 2）、羥基吡啶生物（參照專利文獻 3、4）、氮雜羥基吡啶生物（參照專利文獻 5）、吡啶基稠環化合物（參照專利文獻 6）、吡啶生物（參照專利文獻 7、8）、三環性生物（參照專利文獻 9）、ALE-0540（參照專利文獻 10）等。

又，上述非專利文獻 8、專利文獻 1~10 之外，化學構造比較類似化合物之例如專利文獻 11 所揭示下列一般式（XV）所示化合物之 c-fms 激酶阻礙劑，惟對於本發明有關之 trkA 受體阻礙作用卻完全沒有論及。並且該公報中，對於 2-位置被取代之具有嘧啶或噁啶架構之化合物，藉實施例或其他具體之發明內容皆無記載。

【化 12】



（上式中，A 示分別可具有取代基之苯基、萘基、聯苯基；或示分別可具有取代基而分別具有 1~4 個氮、氧或硫等雜原子之 5~7 節環之芳香族單雜環基，或 8~10 節環之芳香族雙雜環基，R₁ 示氫基、芳基等，X 示羰基（-CO-）、-C（=NH）-、-CS-等，R₂ 及 R₃ 分別獨立示氫基、

C_{1~6} 烷基、芳基、環烷基等，此處，R₂ 及 R₃ 可和其所結合之氮原子一起形成 5~7 節環之雜環基或芳香族雜環基，該雜環基分別具有 1~3 個氮、氧或硫原子，分別可具有取代基，W 分別示可具有取代基之苯基、萘基、聯苯基、或分別示可具有取代基而分別具有 1~4 個氮、氧或硫原子之 5~6 節環之單環或 8~10 節環之雙雜環基或芳香族雜環。詳情參照該公報。)

非專利文獻 1：Reviews in the Neurosciences, (英國)，1997 年，第 8 卷，13-27 頁。

非專利文獻 2：British Journal of Urology, (英國)，1997 年，第 79 卷，572~7 頁。

非專利文獻 3：Neuroscience, (美國)，1997 年，第 78 卷，第 2 期，449~59 頁。

非專利文獻 4：第 99 屆美國泌尿器學會總會預備稿集，三藩市，2004 年，#363。

非專利文獻 5：The Journal of Urology, (美國)，2005 年，173 卷，1016~21 頁。

非專利文獻 6：Pain, (美國)，1999 年，第 81 卷，245~55 頁。

非專利文獻 7：Pain, (美國)，2005 年，第 116 卷，8~16 頁。

非專利文獻 8：Cancer Research, 1999 年，第 59 卷，2395~2401 頁。

專利文獻 1：國際專利公報 WO 01/14380 號，

專利文獻 2：國際專利公報 WO 01/32653 號，
專利文獻 3：國際專利公報 WO 02/20479 號，
專利文獻 4：國際專利公報 WO 02/20513 號，
專利文獻 5：國際專利公報 WO 03/027111 號，
專利文獻 6：日本專利特開 2003-231687 號公報，
專利文獻 7：國際專利公報 WO 2005/049033 號，
專利文獻 8：國際專利公報 WO 2005/103010 號，
專利文獻 9：國際專利公報 WO 2005/076695 號，
專利文獻 10：國際專利公報 WO 01/78698 號，
專利文獻 11：國際專利公報 WO 2004/096795 號。

【發明內容】

[發明擬解決之課題]

如同上述，目前對於已有之伴隨過動膀胱所致頻尿，尿意迫切感覺，尿失禁以及間質性膀胱炎或慢性攝護腺炎等之伴生下部尿路疼痛之各種下部尿路疾病治療劑，尚無在功能及安全性上令人滿意者，因此，急待功能，安全性優異之下部尿路疾病之治療劑之出現。

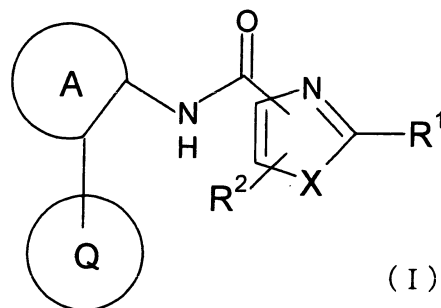
[解決課題之方法]

如同上述，trkA 受體阻礙劑可望成為口渴、尿閉等副作用少而安全性高之下部尿路疾病治療劑。因此，本發明研究者以提供治療下部尿路疾病等有用之新穎化合物為目的，從事具有 trkA 受體阻礙活性化合物之研究，其結果

發現下列一般式 (I) 所示氮雜茂醯胺衍生物具有強大的 *trkA* 受體阻礙作用，終於完成了本發明。

即，本發明乃下列一般式 (I) 所示新穎之氮雜茂醯胺衍生物或其鹽有關。

【化 1 3】



(式 中 符 號 所 示 意 義 如 下。

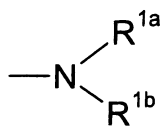
X 示 硫 或 氧 原 子，

A 示 可 具 有 取 代 基 之 伸 苯 基，可 具 有 取 代 基 之 伸 吡 啶 基，可 具 有 取 代 基 之 伸 噻 啶 基，可 具 有 取 代 基 之 伸 噻 吩 基，可 具 有 取 代 基 之 伸 吡 唑 基 或 可 具 有 取 代 基 之 伸 吡 啶 酮 基，

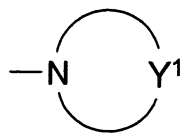
Q 示 可 具 有 取 代 基 之 單 環 或 雙 環 狀 脂 環 式 含 氮 雜 環 基，

R¹ 示 鹵 素，低 級 烷 基 羰 基，可 具 有 取 代 基 之 C₁~C₇ 烷 基，可 具 有 取 代 基 之 低 級 環 烷 基，可 具 有 取 代 基 之 低 級 烷 氧 基，可 具 有 取 代 基 之 芳 基，可 具 有 取 代 基 之 雜 芳 基，一 般 式 (II)、一 般 式 (III) 或 一 般 式 (IV) 所 示 基，

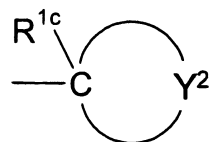
【化 1 4】



(I I)



(I I I)



(I V)

上式中， R^{1a} 、 R^{1b} 各自獨立示氫基，可具有取代基之低級烷基，低級環烷基，可具有取代基之飽和雜環基，低級烷基羰基，低級烷氧基羰基，芳基或雜芳基，

R^{1c} 示氫基或低級烷基，

Y^1 示可具有取代基之低級伸烷基，其碳原子間可含有 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-或 -N(- R^{1d})-，

R^{1d} 示氫基，低級烷基，低級烷基羰基，低級烷氧基羰基或芳基低級烷基，

Y^2 示低級伸烷基，其碳原子間可含有 -O-、-S-、-SO₂-、-N(- R^{1e})-、-N(-CO- R^{1f})-、-N(-CO-NH- R^{1g})-、-N(-CS-NH- R^{1g})-、或 -N(-SO₂- R^{1h})-，

R^{1e} 示氫基或可具有取代基之低級烷基，

R^{1f} 示可具有取代基之低級烷基，低級環烷基，低級烷氧基，可具有取代基之芳基，可具有取代基之雜芳基或芳基低級烯基，

R^{1g} 示氫基，低級烷基，芳基或芳基低級烷基，

R^{1h} 示低級烷基，低級環烷基，低級環烷基低級烷基，可具有取代基之芳基，雜芳基或芳基低級烷基，

R^2 示氫基，鹵素或含氮飽和雜環基。以下皆同。）

[發明之效果]

本發明化合物具有強力 trkA 受體阻礙作用及排尿症狀之改善作用，鎮痛作用，因此，做為例如包括過動膀胱之各種下部尿路疾病所伴生頻尿，尿意迫切感覺，尿失禁及間質性膀胱炎或慢性攝護腺炎等之伴隨下部尿路疼痛之各種下部尿路疾病以及導致疼痛之各種疾病之治療藥或預防藥有益用途。

本發明化合物之作用機制不同於抗膽汁素藥物，所以藉抗膽汁素治療無效之病患者也能期待其藥效，又能避免抗膽汁素藥物特有之副作用，可期望成為安全性高之下部尿路疾病治療劑。

[實施本發明之最佳途徑]

本發明內容詳述如下：

本發明說明書中，一般式之定義裡所使用「低級」一詞，如無特別說明，意指碳原子數為 1~6（下文中簡字為 $C_{1\sim6}$ ）之直鏈狀或歧鏈狀之碳鏈。因此，「低級烷基」乃指 $C_{1\sim6}$ 烷基，較佳為甲基、乙基、正丙基、正丁基等之直鏈狀烷基及異丙基、異丁基、第三丁基、新戊基等之歧鏈狀烷基。其中以 $C_{1\sim4}$ 為更佳，尤以甲基、乙基、正丙基、異丙基及第三丁基為最佳。「低級伸烷基」乃指 $C_{1\sim6}$ 烷基之 2 價之基，較佳為 $C_{1\sim3}$ 伸烷基，具體例如伸甲基、伸乙

基、甲基伸甲基、乙基伸甲基及伸丙基。

「低級烯基」指 $C_{2\sim6}$ 烯基，較佳為乙烯基、丙烯基，尤以丙烯基為最佳。

「低級烷氧基」乃指 -O-低級烷基，較佳為 $C_{1\sim4}$ 烷氧基，尤以甲氧基、乙氧基及第三丁氧基為最佳。

「鹵素」乃指氟、氯、溴及碘。「鹵化低級烷基」乃指以 1 個以上之鹵素所取代之 $C_{1\sim6}$ 烷基，較佳為以 1 個以上之氟、氯所取代之 $C_{1\sim6}$ 烷基，更佳為氯丙基、氟乙基、三氟甲基、三氟乙基及三氟丙基。

「環烷基」乃指 $C_{3\sim10}$ 之飽和烴環基，可具有橋鍵。較佳為 $C_{3\sim8}$ 環烷基，尤以環丙基、環丁基、環戊基及環己基為最佳。

「芳基」乃指 $C_{6\sim14}$ 之單環至三環狀芳香族烴環基，較佳為苯基及萘基。其中，更佳為苯基。該芳基也可由單環狀含氧飽和雜環或單環狀環烷基縮合而成。「芳基低級烷基」，「芳基低級烯基」、「芳基氧基」、「芳基胺基」及「芳基羰基」乃分別意指「以芳基取代之低級烷基」、「以芳基取代之低級烯基」、「以芳基取代之氧基」、「以芳基取代之胺基」及「以芳基取代之羰基」。

「雜芳基」乃指有 1~3 個選擇自氧、硫及氮等雜原子 5~8 節環，較佳為 5~6 節單環狀芳環基（單環狀雜芳基），以及單環狀雜芳基相互，苯環及單環狀雜芳基，或苯環及雜環稠環而成二環或三環狀雜芳基之總稱。單環狀雜芳基中較佳為吡啶基、嗒吡基、噻啶基、吡嗪基、吡咯基、

咪唑基、三唑基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、吡唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基，其中，更佳為吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、噻吩基、呋喃基等。二環狀雜芳基之較佳為二氫苯駢呋喃基。

上述「雜芳基」中，環原子之硫可氧化而形成氧化物或二氧化物，或氮可氧化而形成為氧化物。又，「雜芳基低級烷基」乃意指「以雜芳基取代之低級烷基」。

「飽和雜環基」乃指含有一個氮或氧之雜原子之 4~8 節環，其中，較佳為 5~6 節環之飽和雜環基以及含有一個氮原子，再含有一個選擇自氮、氧及硫而成雜原子之 5~8 節環之飽和雜環基。較佳為吡丁啶基、吡咯烷基、哌啶基、吡庚環基、哌嗪基、二吡庚環基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、嗎啉基、噁吡庚環基及噻嗎啉基。

上述「飽和雜環基」中，環原子之硫可氧化而形成氧化物或二氧化物，或氮可氧化而形成氧化物。

「脂環狀雜環基」乃指上述飽和雜環基或其架構內具有雙鍵結合之雜環基。較佳為吡丁啶基、吡咯烷基、哌啶基、吡庚環基、哌嗪基、二吡庚環基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、嗎啉基、噁吡庚環基、噻嗎啉基、吡咯啉基或四氫吡啶基。

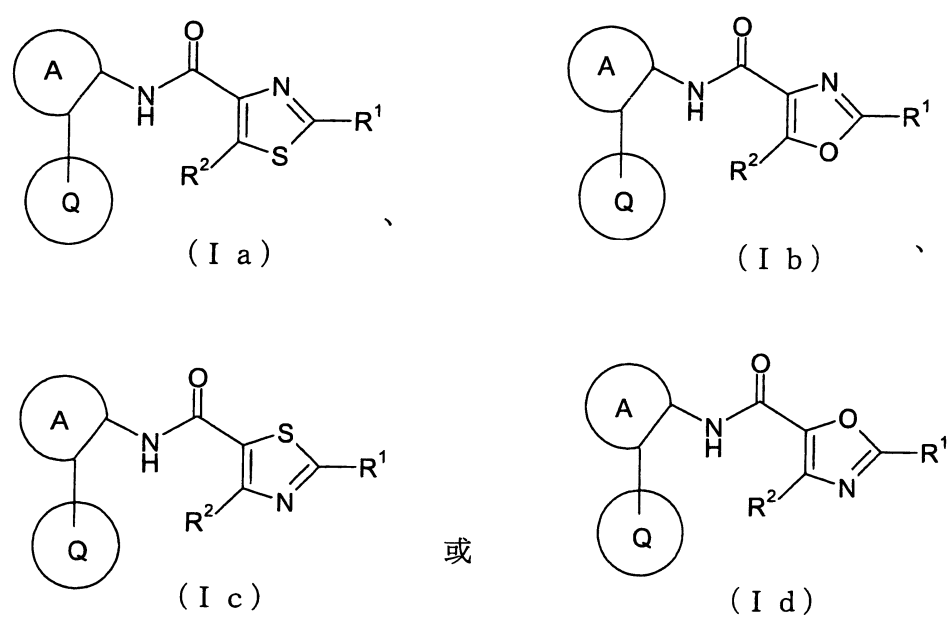
「單環狀或雙環狀脂環狀含氮雜環基」乃指飽和或局部不飽和之 4~8 節環，較佳為 5~6 節環之單環狀含氮雜環基及具有一個橋鍵之 4~8 節環，較佳為 5~6 節環之含氮雜環基。更佳為吡丁啶基、吡咯烷基、哌啶基、吡庚環基、

哌啶基、二吡啶庚環基、嗎啉基、噻嗎啉基、2,5-二吡雙環庚基、四氫吡啶基。

一般式 (I) 所示本發明化合物中之較佳形態如下：

1) X 示硫或氧原子，一般式 (I) 示下式之化合物。

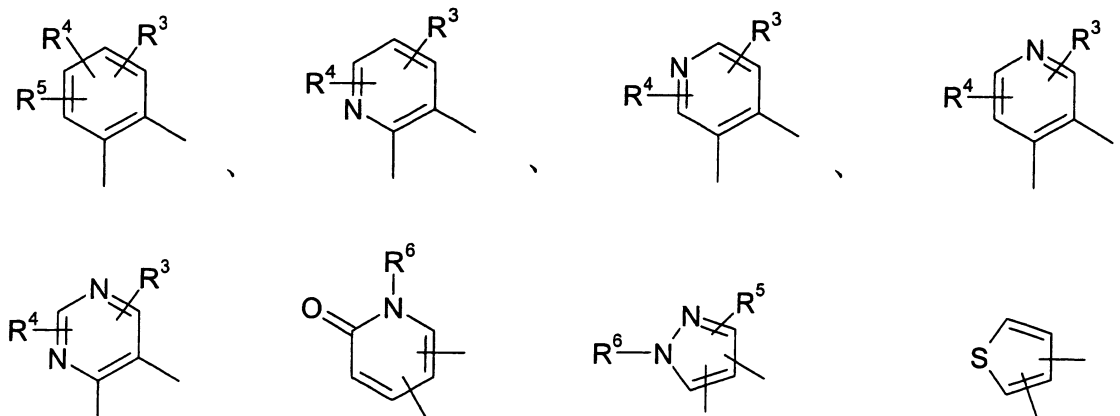
【化 1 5】



2) 上述 1) 項之化合物，其中，A 示下式二價基。

A：

【化 1 6】



(式中之符號之意義如下：

R^3 ：氫基、鹵素、低級烷基、氰基、氰基低級烷基、
 羥基低級烷基、低級烷氧基、鹵素化低級烷氧基、低級烷
 氧基低級烷基、低級烯基、氰基低級烯基、羧基、胺甲醯
 基、低級烷氧基羰基、羧基低級烷基、低級烷氧基羰基低
 級烷基、胺甲醯基低級烷基、低級烷基胺基羰基低級烷基
 、低級烷基磺醯基、胺基磺醯基或低級烷基亞磺醯基，

R^4 ：氫基、鹵素或低級烷氧基，

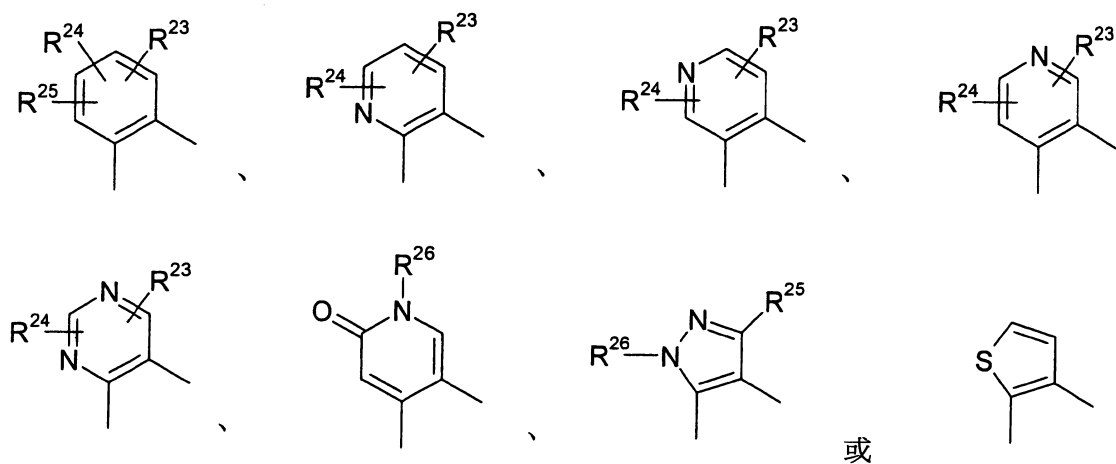
R^3 及 R^4 可形成一體，並以 -O- 低級伸烷基予以交聯，

R^5 ：氫基或鹵素，

R^6 ：氫基或低級烷基。以下皆同。)

3) 上述 2) 項之化合物中，較佳為 A 係下式所示二
 價基：

【化 17】



4) 上述 3) 項之化合物中，較佳為 A 係上述 3) 項

所記載，而式中之符號之意義如下：

R^{23} ：氫基、氟、氯、溴、甲基、乙基、乙烯基、氰基、氰基甲基、氰基乙基、氰基乙烯基、羥基甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基甲基、甲氧基羰基、羧基、胺甲鹽基、甲磺鹽基、胺基磺鹽基、甲基亞磺鹽基或 $-Alk-CO-R^{23a}$ ，

$-Alk-$ ：伸甲基或伸乙基，

R^{23a} ：羥基、胺基、第三丁胺基、甲氧基或乙氧基，

R^{24} ：氫基、氟、氯、溴或甲氧基，

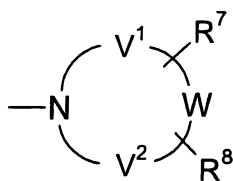
R^{23} 及 R^{24} 可形成一體以 $-O-$ 伸乙基予以交聯。

R^{25} ：氫基或溴，

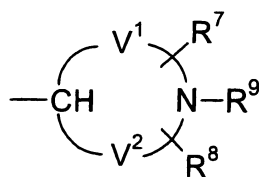
R^{26} ：氫基或甲基。）

5) 上述 2) 項之化合物，其中，Q 係選擇自一般式 (V)、(VI)、(VII)、(VIII) 及 (IX) 所示基之環狀基，

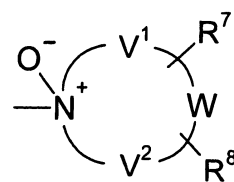
【化 18】



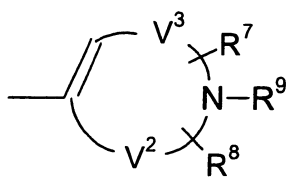
(V)



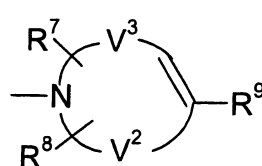
(VI)



(VII)



(VIII)



(IX)

(式中符號之意義如下：

V^1 、 V^2 ：各自獨立示 $C_{1\sim 3}$ 伸烷基，

V^3 ：伸甲基或伸乙基，

W ：-CH($-R^9$)-、-N($-R^9$)-、-O-、-S-、-SO-、或-SO₂-，

R^7 及 R^8 ：各自獨立示氫基、鹵素、羥基、低級烷基、羥基低級烷基、羧基、低級烷氧基羰基、低級烷基羰基氧基、胺甲醯基、芳基、芳基低級烷基，可由低級烷基取代之飽和雜環基或-Alk-飽和雜環基，

-Alk-：低級伸烷基，

另外， R^7 、 R^8 、 R^9 中之兩個取代基更可成為一體，以低級伸烷基予以交聯。

R^7 及 R^8 可在同一碳原子上取代，成為一體而形成氧基，也可形成以螺結合鍵之含氮飽和雜環基。此處，該含氮飽和雜環基可具有低級烷基或氧基等取代基，

R^9 ：氫基、低級烷基、氰基、羥基、低級烷氧基、低級烯基、低級烷氧基羰基低級烯基、低級烷基磺醯基，-Alk- R^{9a} 、-CO- R^{9b} 、-Alk-CO- R^{9b} 、-CO-Alk- R^{9c} 、-NR^{9d} R^{9e} 、芳基、芳基氧基或飽和雜環基，此處，該飽和雜環基可具有低級烷基、羥基或氧基等取代基，

-Alk-：低級伸烷基，

R^{9a} ：氰基、羥基、低級烷氧基、單或二羥基低級烷基、芳基、芳基氧基、芳基羰基氧基，以低級烷基取代之

胺基、低級烷基氧基羰基胺基、雜芳基或飽和雜環基，此處，該雜環基可具有低級烷基或氧基等取代基。又，該飽和雜環基可具有低級烷基取代基，

R^{9b} ：低級烷基、羥基、低級烷基氧基、 $-NR^{9f}R^{9g}$ 或脂環式雜環基，此處，該脂環式雜環基可具有低級烷基、羥基、羧基、低級烷基氧基羰基、單或二低級烷基胺基、飽和雜環基或 $-Alk-$ 飽和雜環基等取代基，

$-Alk-$ ：低級伸烷基，

R^{9f} 及 R^{9g} ：各自獨立示氫基、低級烷基、羥基低級烷基，以胺基取代之低級環烷基、低級烷基氧基低級烷基、單或二低級烷基胺基低級烷基、低級烷基磺醯基、雜芳基、飽和雜環基，

於此，該飽和雜環基亦可具有低級烷基或芳基低級烷基等取代基，

或 $-Alk-$ 飽和雜環基，

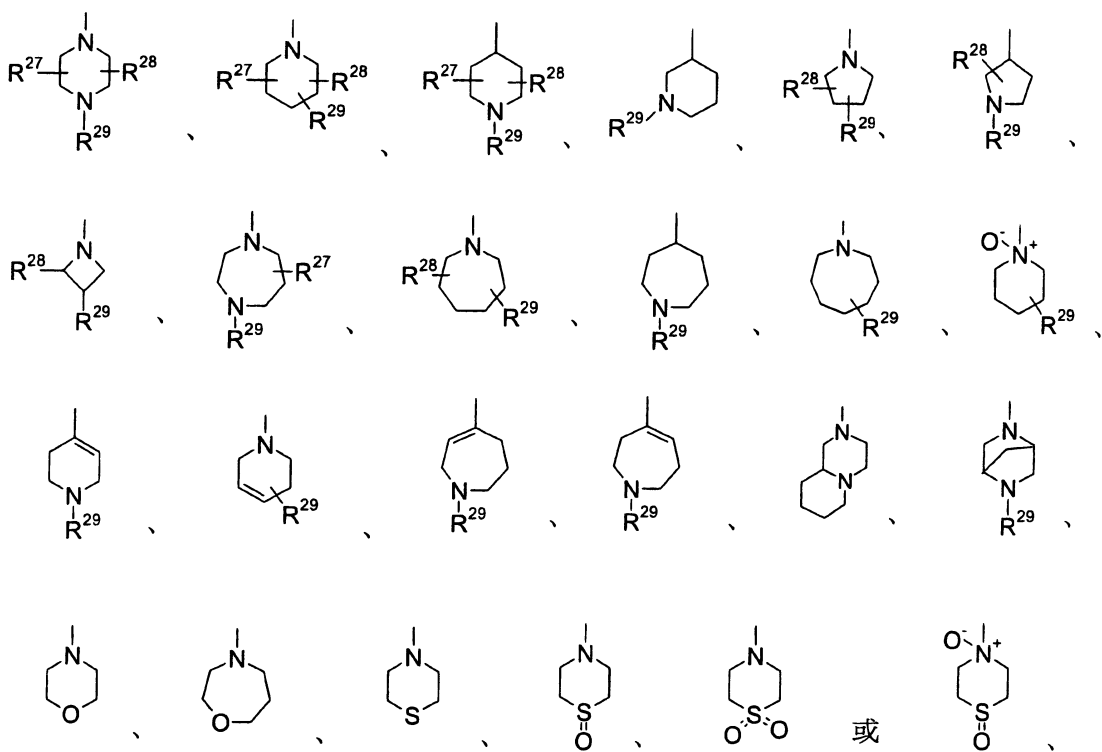
$-Alk-$ ：低級伸烷基，

R^{9c} ：低級烷基氧基、低級烷基羰基氧基或飽和雜環基，於此，該飽和雜環基亦可具有低級烷基或氧基等取代基，

R^{9d} 及 R^{9e} ：各自獨立示氫基、低級烷基、低級烷基羰基或胺甲醯基低級烷基。）

6) 上述 5) 項所記載之化合物，其中，Q 示下述環基為較佳。

【化 19】



(式中符號之意義如下：

R^{27} 及 R^{28} ：各自獨立示氫基、氟、羥基、氧基、甲基、羥甲基、羧基、胺甲醯基、乙醯氧基、甲氧基羰基、苯基、苯甲基、吡咯啉基甲基或可由甲基取代之哌啶基，

R^{27} 及 R^{28} 可和構成 Q 環之同一碳原子結合成爲一體，形成可具有甲基及氧基等取代基之吡咯啉而行螺鍵結合。

R^{29} ：氫基、羥基、氰基、甲基、乙基、異丙基、異戊基、丙烯基、甲氧基、甲氧基羰基丙烯基、乙氧基羰基丙烯基、苯基、苯氧基、可由甲基取代之哌啶基、可由甲基或氧基取代之哌啶基、嗎啉基、甲基磺醯基、可由羥基取代之四氫呋喃基、 $-Alk-R^{29a}$ 、 $-CO-R^{29b}$ 、 $-Alk-CO-R^{29b}$

、 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{R}^{29c}$ 或 $-\text{NR}^{29d}\text{R}^{29e}$ ，

$-\text{Alk}-$ ：亞甲基、伸乙基、甲基伸甲基、伸丙基、伸丁基或伸戊基，

R^{29a} ：甲氧基、氰基、羥基、苯基、苯氧基、苯甲醯氧基、吡啶基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、可由氧基取代之三唑基、可由甲基取代咪唑基、可由甲基取代之吡咯啶基、可由甲基取代之哌啶基、嗎啉基、噁吡庚環基、1,2-二羥基乙基、1-羥基丙基、胺基、二甲胺基、二乙胺基、第三丁氧基羰基胺基，

R^{29b} ：甲基、羥基、甲氧基、乙氧基、丁氧基，由下述 G_{5-1} 群中選擇之可具有取代基之吡咯啶基、吡咯基，由下述 G_{5-2} 群中選擇之可具有取代基之哌啶基，由下述 G_{5-3} 群中選擇之可具有取代基之哌嗪基，可由甲基取代之二吡庚環基、嗎啉基、四氫哌喃基或 $-\text{NR}^{29f}\text{R}^{29g}$ ，

R^{29f} ：氫基、甲基、乙基、羥乙基、甲氧基乙基、四氫哌喃基、嗎啉基乙基、二甲胺基乙基、甲磺醯基、吡啶基、可由胺基取代之環己基、可由甲基取代之哌啶基、或選擇自下列 G_{5-4} 群為其取代基之吡咯烷基，

R^{29g} ：氫基、甲基或乙基，

G_{5-1} 群：羥基、甲基、二甲胺基及吡咯烷基甲基，

G_{5-2} 群：甲基、羧基、乙氧基羰基及吡咯烷基，

G_{5-3} 群：甲基及丙基，

G_{5-4} 群：甲基及苯甲基，

R^{29c} ：甲氧基、乙醯氧基、吡咯啶基、可由甲基取代

之嘧啶基、嗎啉基、或可由氧基取代之噻嗎啉基，

R^{29d} 及 R^{29e} ：各自獨立示氫基、甲基、乙基、乙醯基或胺甲醯基甲基。）

7) 如上述 5) 項所記載之化合物，其中， R^1 示下述基：

R^1 ：鹵素、低級烷基羰基、可由羥基取代之低級環烷基、可由低級烷氧基取代之低級烷氧基，

可具由選擇自下列 G_{6-1} 群中之取代基之 C_1-C_7 烷基、芳基、雜芳基，一般式 (X)、(XI)、(XII)、(X-III) 或 (XIV) 所示基，

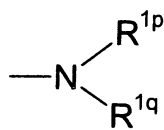
於此，該芳基及雜芳基可具有 1~2 個選擇自下列 G_{6-2} 群中之取代基，也可由兩個取代基成爲一體而形成環狀構造，

G_{6-1} 群：羥基、低級烷氧基、N-低級烷基-N-低級烷氧基低級烷基胺基、單或雙低級烷基胺基、飽和雜環基、芳基及芳基氧基，此處，該芳基或芳基氧基可具有鹵素或鹵化低級烷基等取代基，

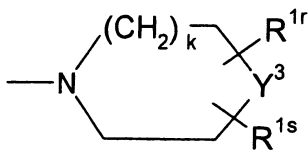
G_{6-2} 群：鹵素、羥基、氧基、低級烷基、鹵化低級烷基、低級烷氧基、氰基、羧基、胺甲醯基及 $-NR^{1i}R^{1j}$ ，

R^{1i} 及 R^{1j} ：各自獨立示氫基、低級烷基、低級烷氧基低級烷基或低級烷氧基羰基，

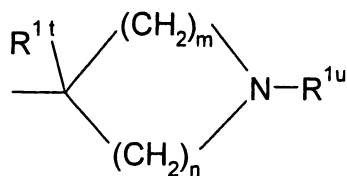
【化 20】



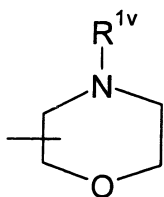
(X)



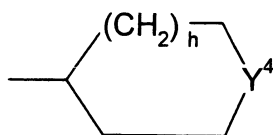
(XI)



(XII)



(XIII)



(XIV)

R^{1p} 、 R^{1q} ：各自獨立示氫基、低級環烷基、低級烷基羰基、低級烷氧基羰基、芳基、雜芳基、飽和雜環基、或可具有選擇自下列 G_{6-3} 群為取代基之低級烷基，

此處，該飽和雜環基可具有 1 至 2 個芳基所取代之低級烷基及選擇自芳基低級烷氧基羰基所構成群中之取代基，

G_{6-3} 群：鹵素、羥基、氰基、低級烷氧基、低級烷氧基低級烷氧基、芳基、雜芳基、飽和雜環基、羧基、低級烷氧基羰基、低級烷基磺胺基、低級烷基亞磺醯基、低級烷基磺醯基、可由低級烷基取代之胺甲醯基及 $-NR^{1k}R^{1l}$ ，

R^{1k} 及 R^{1l} ：各自獨立示氫基、低級烷基、低級烷基羰基、低級烷氧基羰基或低級烷基磺醯基，

k ：0、1 或 2，

Y^3 ：單鍵結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(-R^{1m})-$ 、 $-\text{S}-$ 、-

SO-或-SO₂-、

R^{1m}：氫基、低級烷基、低級烷基羰基、低級烷氧基羰基或芳基低級烷基，

R^{1r}、R^{1s}：各自獨立示氫基、鹵素、羥基、低級烷基、低級烷氧基、羥基低級烷基、低級烷氧基低級烷基、低級烷基羰基氧基、羧基、低級烷氧基羰基、胺甲醯基、單或雙低級烷基胺基低級烷基、芳基或-CO-NH-Alk-R¹ⁿ，

-Alk-：低級伸烷基，

R¹ⁿ：羥基或飽和雜環基，

此處，R^{1r}及R^{1s}可成爲一體形成低伸烷基而予以交聯，R^{1r}及R^{1s}可在同一碳原子上取代，也可形成氧基，

m示0、1或2，n示1、2、3或4，

較佳爲m亦0、1或2，n示2或3，

更佳爲當m示0時，n示3，當m示1時，n示3，當m示2時，n示2，

R^{1t}：氫基或低級烷基，

R^{1u}：氫基、低級烷基、-Alk-R^{1w}、-CO-R^{1x}、-SO₂-R^{1y}或-CS-NH-R^{1z}，

-Alk-：低級伸烷基，

R^{1w}：低級環烷基、低級烷氧基、羧基、胺甲醯基、飽和雜環基、芳基、雜芳基，

此處，該芳基可具有選擇自低級烷基、低級烷氧基及羧基所構成群之取代基，

R^{1x}：低級烷基、低級環烷基、羥基低級烷基、低級

烷氧基、低級烷氧基低級烷基、胺基、低級烷基胺基、芳基胺基、芳基低級烷基胺基、單或雙低級烷基胺基低級烷基、芳基、可由鹵素取代之芳基低級烷基、芳基低級烯基、雜芳基、雜芳基低級烷基，

此處，該芳基或雜芳基可具有選擇自鹵素、低級烷基、低級烷氧基及芳基所構成群之取代基，

R^{1y} ：低級烷基、低級環烷基、低級環烷基低級烷基、芳基、芳基低級烷基、雜芳基，

此處，該芳基可具有選擇自鹵素及芳基所構成群之取代基，

R^{1z} ：低級烷基、芳基、芳基低級烷基，

R^{1v} ：氫基或低級烷氧基羰基，

Y^4 ：-O-、-S-或-SO₂-，

h ：0 或 1。）

8) 如上述 7) 項所記載之化合物，其中， R^1 示下列 (a) 至 (1) 所示基為較佳。

(a) 溴、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、環戊基、可由羥基取代之環己基、乙醯基或甲氧基乙氧基，

(b) 具有選擇自下列 G_{7-1} 群為取代基之低級烷基、 G_{7-1} 群：羥基、甲氧基、丙氧基、可由丁基取代之苯氧基，可由氯或三氟甲基取代之苯基、嗎啉基、二甲基胺基及甲氧基乙基（甲基）胺基，

(c) 苯基、吡啶基或吡啶基，

這些基可具有 1~2 個選擇自下列 G₇₋₂ 群為其取代基，

G₇₋₂ 群：氟、氯、溴、羥基、氧基、甲基、三氟甲基、甲氧基、氰基、羧基、胺甲醯基、胺基、甲胺基、二甲胺基、甲氧基乙基（甲基）胺基及第三丁氧基羰基胺基，

（d）嘧啶基、吡咭基、可由甲氧基取代之嘧啶基、氧基二氫嘧啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基或二氫苯駢呋喃基，

（e）-NR^{11p}R^{11q}

R^{11p}：氫基、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丁基、三氟乙基或甲氧基乙基，

R^{11q}：氫基、環丙基、環丁基、乙醯基、第三丁氧基羰基、苯基、吡啶基、四氫呋喃基、四氫呋喃基、氧雜丁環基、吡咯啶基、甲基吡咯啶基、苯甲基氧基羰基吡咯啶基、二苯基甲基、吡啶基、或可具有選擇自下列 G₇₋₃ 群為取代基之 C₁₋₄ 烷基，

G₇₋₃ 群：氟、氯、羥基、氰基、甲氧基、乙氧基、甲氧基乙氧基、胺基、甲胺基、二甲胺基、乙醯胺基、甲磺醯胺基、第三丁氧基羰基胺基、羧基、胺甲醯基、二甲胺基羰基、甲氧基羰基、苯基、吡啶基、呋喃基、四氫呋喃基、甲硫基、甲基亞磺醯基及甲磺醯基，

（f）4-嗎啉基

該嗎啉基可具有選擇自下列 G₇₋₄ 群為其取代基，

G₇₋₄ 群：甲基、羥甲基、甲氧基甲基及二甲胺基甲基

,

(g) 1-哌 咁 基 或 1-二 吡 庚 環 基 ，

這些基在其氮原子上可具有選擇自下列 G_{7.5} 群或下列 G_{7.6} 群之基為其取代基，

G_{7.5} 群：甲基、丙基、乙醯基、苯甲基或第三丁氧基羰基，

G_{7.6} 群：氟、羥基、羥甲基、甲氧基、甲氧基甲基、氧基、甲胺基或苯基，

(h) 1-哌 啶 基

該哌啶基可具有 1~2 個選自下列 G_{7.7} 群之基為其取代基，

G_{7.7} 群：氟、羥基、羥甲基、甲氧基、乙氧基、乙醯氧基、氧基、羧基、胺甲醯基、乙氧基羰基、羥丙基胺甲醯基或四氫呋喃甲基胺甲醯基，

(i) 1-吡 咯 啶 基 或 1-吡 丁 啶 基

這些基可具有 1~2 個選擇自下列 G_{7.8} 群之基為其取代基，

G_{7.8} 群：氟、羥基、羥甲基、甲氧基、甲氧基甲基、氧基、甲胺基或苯基，

(j) 3-嗎 啉 基、3-哌 啶 基、2-吡 咯 啶 基 或 3-吡 咯 啶 基，

這些基在其氮原子上可具有選擇自下列 G_{7.9} 群之基為其取代基，

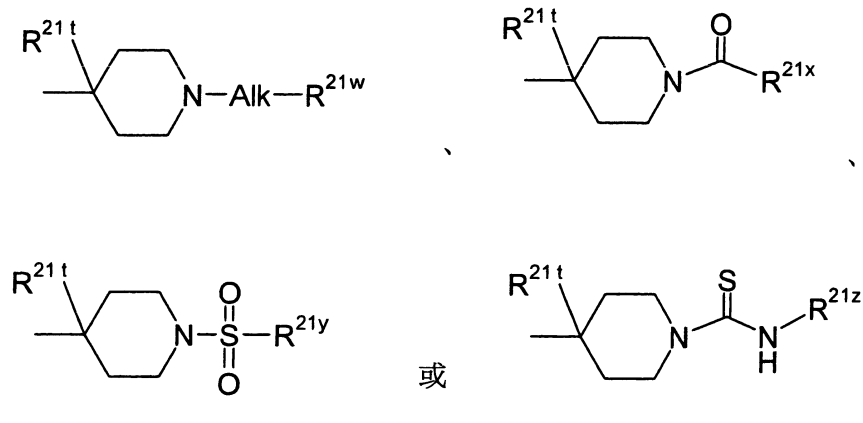
G_{7.9} 群：乙醯基、第三丁氧基羰基或苯甲基，

(k) 4-噁 吡 庚 環 基、4-噁 嗎 啉 基、1-噁 噻 嗎 啉 -4-基

、1,1-二氧基噻嗎啉-4-基、2,5-二吡雙庚烷-1-基、2-噁-5-吡雙環[2.2.1]庚烷-5-基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、噻環己基或1,1-二氧基噻環己基，

(1) 下式所示基，

【化21】



(式中符號之意義如下述：

R^{21t} ：氫基或甲基，

-Alk-：伸甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、
甲基伸丙基，

R^{21w} ：氫基、環丙基、甲氧基、羧基、胺甲醯基、四
氫呋喃基、吡啶基或苯基，

此處，該苯基可具有選擇自甲基、甲氧基及羧基所構
成群之基為其取代基，

R^{21x} ：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、異丙基、乙
基丙基、環丁基、環戊基、環己基、可由甲基取代之吡咯
基、吡啶基、噁吡基、噻吩基、苯基、第三丁氧
基、胺基、異丙胺基、苯胺基或苯甲胺基、苯乙烯基、苯

丙烯基或 $-Alk^{31x}-R^{31x}$,

此處，該苯基可具有選擇自氟、甲基、甲氧基及苯基所構成群之基為其取代基，

$-Alk^{31x}$ ：伸甲基、伸乙基、伸丙基或伸丁基，

R^{31x} ：羥基、甲氧基、二甲胺基、可由氟取代之苯基或吡啶基，

R^{21y} ：甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、環丙基、環己基、環己基甲基、苯基、苯甲基、苯乙基或噻吩基，

此處，該苯基可具有選擇自氟及苯基所構成群之基為取代基，

R^{21z} ：甲基、異丙基、苯基或苯甲基。）

9) 上述 7) 項所記載之化合物，其中 R^2 示下列基，

R^2 ：氫基、鹵素或含氮飽和雜環基。

10) 上述 9) 項所記載之化合物，其中 R^2 較佳示下列基，

R^2 ：氫基、溴或吡咯啶基。

本說明書所述「可被取代」一詞中可容許之取代基，指一般各自提供取代基使用之取代基，各基上可具有 1 個以上之取代基。

一般式 (I) 之 A 處「可被取代之伸苯基、可被取代之伸吡啶基或可被取代之伸噻啶基」中之取代基，例如鹵素、低級烷基、氰基、氰基低級烷基、羥基低級烷基、低級烷氧基、鹵化低級烷氧基、低級烷氧基低級烷基、低級烯基、氰基低級烯基、羧基、胺甲醯基、低級烷氧基羰基

、羧基低級烷基、低級烷氧基羰基低級烷基、胺甲醯基低級烷基、低級烷基胺基羰基低級烷基、低級烷基磺醯基、胺基磺醯基或低級烷基亞磺醯基，

兩個取代基也可成爲一體形成-O-低級伸烷基予以交聯，

一般式 (I) 之 A 處「可被取代之伸噻吩基、可被取代之伸吡啶基或可被取代之伸吡啶烷酮基」中之取代基，例如鹵素、低級烷基。

一般式 (I) 之 Q 處「可被取代之單環或雙環狀脂環式含氮雜環基」中之取代基，例如鹵素、羥基、氧基、氰基、低級烷基、低級烯基、低級烷氧基羰基低級烯基、低級烷基羰基氧基、低級烷基磺醯基、芳基、芳氧基、飽和雜環基、 $-Alk-R^{9a}$ 、 $-CO-R^{9b}$ 、 $-Alk-CO-R^{9b}$ 、 $-CO-Alk-R^{9c}$ 及 $-NR^{9d}R^{9e}$ 所示基。此處，該飽和雜環基可被低級烷基、羥基或烷基所取代，或以螺鍵結合亦可行。

(式中符號之意義如下述：

$-Alk-$ ：低級伸烷基，

R^{9a} ：氰基、羥基、低級烷氧基、單或二羥基低級烷基、芳基、芳氧基、芳基羰基氧基、可由低級烷基取代之胺基、雜芳基或飽和雜環基，該雜芳基可由低級烷基或氧基取代，而該飽和雜環基可由低級烷基所取代，

R^{9b} ：低級烷基、羥基、低級烷氧基、脂環式雜環基或 $-NR^{9f}R^{9g}$ ，該脂環式雜環基可由低級烷基、羥基、羧基、低級烷氧基羰基、單或二低級烷基胺基、飽和雜環基

或 -Alk-飽和雜環基所取代，

-Alk-：低級伸烷基，

R^{9f} 及 R^{9g} ：各自獨立示氫基、低級烷基、羥基低級烷基、可由胺基取代之低級環烷基、低級烷氧基低級烷基、單或二低級烷基胺基低級烷基、低級烷基磺醯基、雜芳基、飽和雜環基所取代，

此處，該飽和雜環基可由低級烷基或芳基低級烷基所取代，

或 -Alk-飽和雜環基，

-Alk-：低級伸烷基，

R^{9c} ：低級烷氧基、低級烷基羰基氧基或飽和雜環基，該飽和雜環基可為低級烷基或氧基所取代，

R^{9d} 及 R^{9e} ：各自獨立示氫基、低級烷基、低級烷基羰基或胺甲醯基低級烷基。）

一般式 (I) 之 R^1 中之「可被取代之 C_{1-7} 烷基」之取代基，例如羥基、低級烷氧基、N-低級烷基-N-低級烷氧基低級烷基胺基、單或二低級烷基胺基、飽和雜環基、芳基及芳氧基。

此處，該芳基或芳氧基可由鹵素或鹵化低級烷基所取代。

一般式 (I) 之 R^1 中之「可被取代之低級環烷基」之取代基，例如羥基。

一般式 (I) 之 R^1 中之「可被取代之低級烷氧基」之取代基，例如低級烷氧基。

一般式 (I) 之 R^1 中之「可被取代之芳基」及「可被取代之雜芳基」之取代基，例如鹵素、羥基、氧基、低級烷基、鹵化低級烷基、低級烷氧基、氰基、羧基、胺甲醯基以及 $-NR^{1i}R^{1j}$ 。

(式中符號之意義如下：

R^{1i} 及 R^{1j} ：各自獨立示氫基、低級烷基、低級烷氧基、低級烷基或低級烷氧基羰基。)

一般式 (II) 之 R^{1a} 及 R^{1b} 中之「可被取代之低級烷基」之取代基，例如鹵素、羥基、氰基、低級烷氧基、低級烷氧基低級烷氧基、芳基、雜芳基、飽和雜環基、羧基、低級烷氧基羰基、低級烷基磺胺基、低級烷基亞磺醯基、低級烷基磺醯基、可由低級烷基取代之胺甲醯基及 $-NR^{1k}R^{1l}$ 。

(式中符號之意義如下：

R^{1k} 及 R^{1l} ：各自獨立示氫基、低級烷基、低級烷基羰基、低級烷氧基羰基或低級烷基磺醯基。)

一般式 (II) 之 R^{1a} 及 R^{1b} 中之「可被取代之飽和雜環基」之取代基，例如可由芳基取代之低級烷基及芳基低級烷氧基羰基。

一般式 (III) 中 Y 中之「可被取代之低級伸烷基」之取代基，例如鹵素、羥基、氧基、低級烷基、低級烷氧基、羥基低級烷基、低級烷氧基低級烷基、芳基、芳基低級烷基、羧基、低級烷基羰基、低級烷基羰基氧基、低級烷氧基羰基、胺甲醯基、單或雙低級烷胺基低級烷基、

及 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Alk}-\text{R}^{1n}$ 。此處，兩個取代基可成爲一體形成低級伸烷基予以交聯，兩個取代基可以在同一個碳原子上取代。

(式中之符號之意義如下：

$-\text{Alk}-$ ：低級伸烷基，

R^{1n} ：羥基或飽和雜環基。)

一般式 (IV) 之 Z 中之 R^{1e} 之「可被取代之低級烷基」之取代基，例如低級環烷基、低級烷氧基、羧基、胺甲醯基、飽和雜環基、芳基及雜芳基。

此處，該芳基可具有選擇自低級烷基、低級烷氧基及羧基所構成群中之基爲其取代基。

一般式 (IV) 中之 Z 中之 R^{1f} 之「可被取代之低級烷基」之取代基，例如羥基、低級烷氧基、單或雙低級烷胺基，可由鹵素取代之芳基及雜芳基。

一般式 (IV) 之 Z 中之 R^{1f} 之「可被取代之芳基」及「可被取代之雜芳基」之取代基，例如鹵素、低級烷基、低級烷氧基及芳基。

一般式 (IV) 之 Z 中之 R^{1h} 之「可被取代之芳基」之取代基，例如鹵素及芳基。

一般式 (I) 所示本發明之化合物，隨取代基之種類可含不對稱碳原子之情形，據此得有光學異構物之存在。本發明中包括所有該光學異構物之混合物或其單離者。又，本發明化合物中也可能有互變異構物存在之情形，本發明也包括所有該互變異構物之單離者或其混合物。該互變

異構物之例如 2-羥基吡啶及 2-吡咯烷酮間之互變異構物。又，標記化合物，即，本發明化合物之一個以上之原子以放射性同位素或非放射性同位素取代之化合物也包含在本發明中，

進而，本發明中也包括一般式 (I) 所示化合物有關「製藥學上容許之藥物前體 (prodrug)」)。「製藥學上容許之藥物前體」乃藉加溶劑分解或生理學上條件下可變換成為 CO_2H 、 NH_2 、 OH 等基而產生本發明化合物 (I) 之化合物。形成藥物前體之基例如 Prog. Med., 5, 2157~2161, (1985) 或「醫藥品之開發」(日本廣川書店，1990 年)，第 7 卷，分子設計，163-198 頁上所載者。

本發明化合物 (I) 之鹽乃製藥學上容許之鹽，具體例如鹽酸、溴氫酸、碘氫酸、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸，甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、枸橼酸、甲磺酸、乙磺酸、天冬胺酸、穀胺酸等之有機酸所構成之酸加成鹽等。又，隨取代基之種類也有跟鹼基形成鹽之可能情形，例如含鈉、鉀、鎂、鈣、鋁、鋰等金屬之無機鹼、或跟甲胺、乙胺、乙醇胺、離胺酸、鳥胺酸等之有機鹼所形成之鹽或銨鹽等。

進而，本發明化合物 (I) 及其鹽中，也包含各種水合物或溶劑合物及多晶形等物質。

製造方法

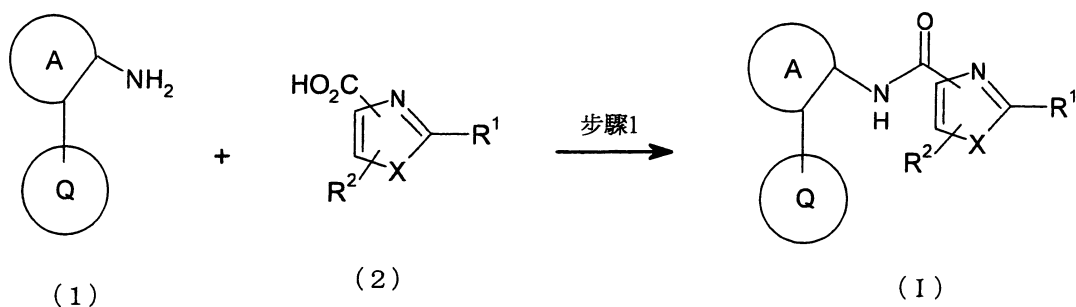
本發明有關之化合物及其製藥學上容許之鹽類，可利

用依據其基本架構或取代基之種類等特徵，藉周知之合成方法而製造。其典型之製造方法示例如下。又，隨官能基之種類，在原料或中間體之過程中使用適當保護基保護該官能基，即，取代成為容易轉化而恢復該官能基，在製造技術上往往有效之情形存在。然後，隨需要而去除保護基獲得所目的之化合物。該官能基之例如羥基、羧基、胺基等，而其保護基之例如格林（T. W. Greene）及伍茲（P.G.M. Wuts）等人著「有機合成中之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)（第3版，1999年）」所記載之保護基，視反應條件得選擇適當者採用就行。據此方法，在導入保護基進行反應後，隨必要而除去保護基，或轉化成所欲之基而獲得目的化合物。

又，化合物（I）或其鹽之藥物前體，也如同上述保護基，可在原料或中間體之過程中導入特定之基，或使用所得化合物（I）進行反應而製造。通常，該反應可利用酯化、醯胺化、醯化等業界所周知之方法而進行。

（第一種製法）

【化22】



（式中，X、A、Q、R¹及R²所示意義如同前述）。

(步驟 1)

本步驟乃將化合物 (2) 或其反應性衍生物和化合物 (1) 或其鹽依照常法進行醯胺化反應，必要時去除保護基而製造化合物 (I) 之步驟。

化合物 (2) 之反應性衍生物，例如其甲酯、乙酯、第三丁酯等一般酯類；醯氯、醯溴等醯鹵化物；醯基疊氮；1-羥基苯駢三唑、對-硝基酚或 N-羥基琥珀醯亞胺等之活化酯類；對稱型酐；烷基碳酸鹵等之鹵化碳酸烷酯、三甲基乙醯鹵、對-甲苯磺醯氯等之混合酐；二苯基磷醯氯、N-甲基嗎啉反應而得磷酸系混合酸酐等之混合酸酐等。

化合物 (2) 以游離酸狀而反應時，或不分離活化酯而直接反應時，可採用一般常用醯胺化反應。然而也可以適當選擇例如在 1-羥基苯駢三唑 (HOBt) 之存在下，以 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基) 碳化二亞胺鹽酸鹽 (WSC · HCl) 或二環己基碳化二亞胺 (DCC)、羰基二咪唑 (CDI)、二苯基磷醯基疊氮化物 (DPPA)、二乙基磷醯基氰化物 (DEPC)、O-(7-氮雜苯駢三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基糖醛酸鹽六氟磷酸鹽 (HATU) 等縮合劑作用之方法，在吡啶溶劑中以磷醯氯作用之方法，或使用載持縮合劑之聚苯乙烯樹脂，例如 PS-碳化二亞胺 (美國 Argonaut 科技公司製品)，PL-DCC 樹脂 (英國，聚合物研究所公司) 等之方法。

又，必要時以去除反應終了後過多之胺為目的，使用

載持有異氰酸鹽之聚苯乙烯樹脂，例如 PS-異氰酸酯（美國，Argonaut 科技公司製品）等為較佳。另外，以去除反應終了後過多之碳酸，上述 HOBt 等添加劑為目的，使用載持以第四級銨鹽之聚苯乙烯樹脂，例如 MP-碳酸酯（美國，Argonaut 科技公司製品）等為較佳。

本發明中，尤以採用醯氨法、活化酯化劑及縮合劑之共存下反應之方法較為簡便。

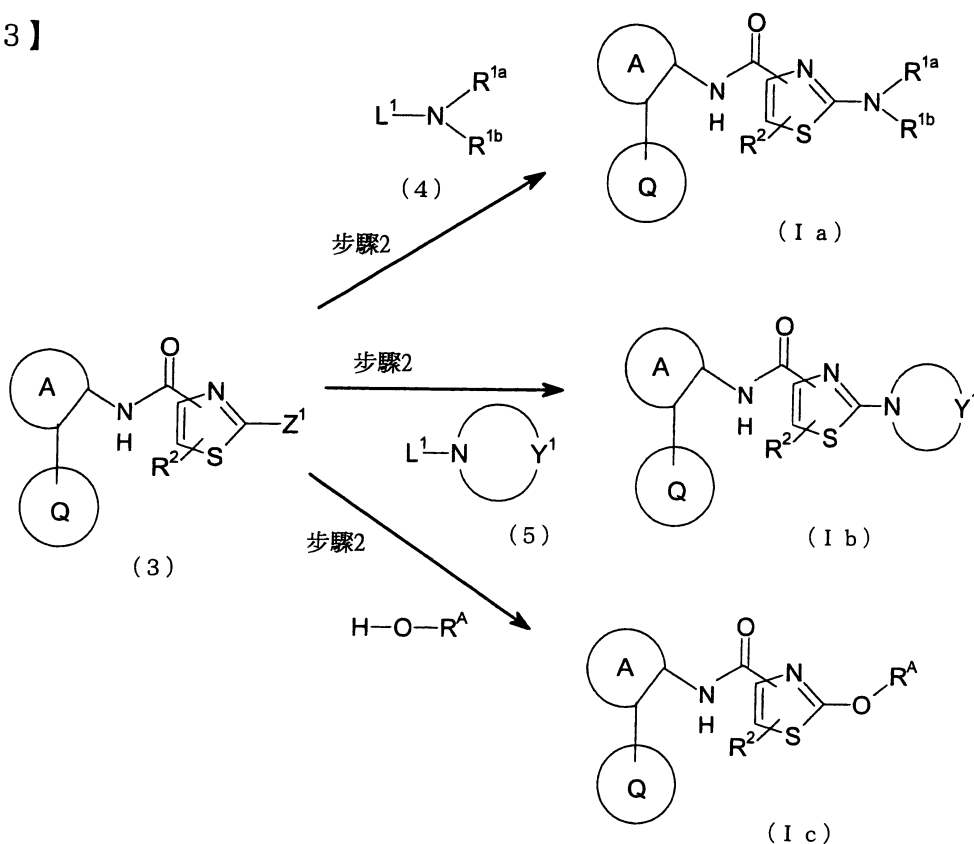
反應雖然隨所使用反應性衍生物或縮合劑等而不同，通常，在二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等鹵化烴類；苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類；乙醚、四氫呋喃（THF）等之醚類；乙酸乙酯（EtOAc）等之酯類；乙腈、N,N-二甲基甲醯胺（DMF）、N,N-二甲基乙醯胺（DMA）、或二甲亞砜（DMSO）等之對於反應不活性之有機溶劑中，冷卻下或冷卻至室溫下，或室溫至加熱下進行反應。

又，反應之際，為順利進行反應，使用過多之化合物（1），或在 N-甲基嗎啉、三甲胺、三乙胺、二異丙基乙胺、N,N-二甲基苯胺、吡啶、4-（N,N-二甲胺基）吡啶、甲基吡啶、二甲基吡啶等鹼之存在下進行反應。另外，也可使用吡啶鹽酸鹽、吡啶對-甲苯磺酸鹽、N,N-二甲基苯胺鹽酸鹽等弱鹼和強酸所形成之鹽。吡啶也可做為溶劑而使用。

特別以在 THF、DMF 等溶劑中，三乙胺等鹼之存在下反應為較佳。

(第二種製法)

【化23】



(式中， Z^1 示鹵素、SMe、SOMe、 SO_2Me 、 SO_3H 或 OTf。 L^1 示氫原子或甲基。 R^A 示任何一般可使用之取代基，其中，以低級烷基為較佳，以低級烷氧基低級烷基為更佳。 Y^1 、 R^{1a} 及 R^{1b} 分別示上述相同意義。以下相同。)

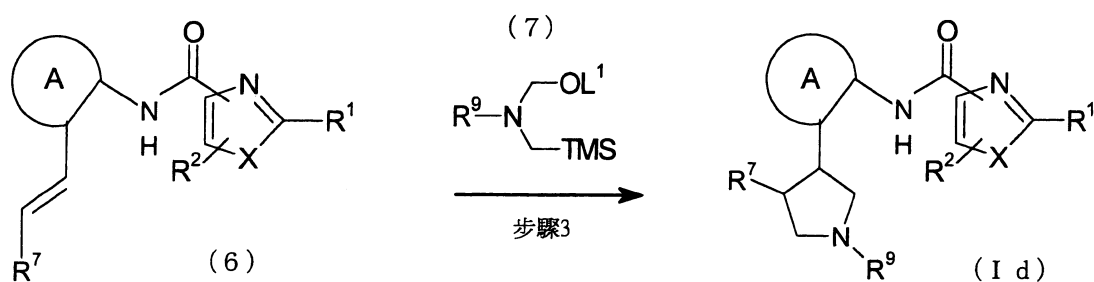
本步驟中之親核取代反應乃係在鹵化烴類、芳香族烴類、醚類、酯類、甲醇、乙醇、異丙醇等之醇類、乙腈、DMF、DMA、DMSO 等之對於反應不活性之有機溶劑中，三乙胺、二異丙基乙胺等之有機鹼及/或碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨、碳酸氫鈉、氫化鈉等之無機鹼之存在下，對於化合物 (3) 以化合物 (4)、(5) 或 $HO-R^A$ 作用而行。

又，為加速反應，尚可添加二甲胺基吡啶等觸媒。另外，替代有機鹼及/或無機鹼，可過量使用化合物（4）或（5）。反應隨所採用鹼之種類而異，可在冷卻至室溫下，室溫下至加熱下，室溫下至迴流下等溫度範圍而進行。

又，視情況，以去除反應終了後過剩之胺為目的，使用例如 PS-異氰酸酯（美國，Argonaut 科技公司製品）等之載持異氰酸酯之聚苯乙烯樹脂處理為較佳。

（第三種製法）

【化 2 4】



（式中， L^1 示低級烷基。 R^7 及 R^9 分別示上述相同意義。以下皆同）。

本步驟中之偶極子加成環化反應乃係對於化合物（6），以系內產生之甲亞胺炔化物進行加成環化之反應。在鹵化烴類、芳香族烴類、醚類、酯類、乙腈、DMF、DMA、DMSO 等對於反應不活性之有機溶劑中，三氟乙酸等有機酸或三甲基矽烷基三氟甲烷磺酸鹽、氟化銫、氟化鋰、四丁基銨氟化物、氯化鋅等之路易士酸之存在下，以化合

物（6）作用在各種烷氧基甲基矽烷基胺而進行。反應視所採用酸、溶劑種類而不同，可在冷卻至室溫下、室溫下至加熱下、室溫下至迴流下等不同溫度下進行。

（第四種製法）

本發明之式（I）所示具有各種官能基之化合物，尚可由第一種製法、第二種製法或第三種製法所得本發明化合物任意調配周知之烷化、醯化、取代反應、氧化、還原、水解等常用步驟而製造之。本步驟不侷限於一段反應，尚可由多段反應而構成。又，上述通常採用之步驟不僅可適用於本發明化合物，也可適用於中間體之製造。

典型反應如下：

（1）醯胺化反應

本發明化合物（I）中，具有醯胺基之化合物，可藉具有胺基之化合物為原料，和碳酸及其反應性衍生物反應，或以具有碳酸之化合物為原料，和胺反應而製成。該反應和第一種製法中之步驟A相同，例如參考文獻「實驗化學講座（第4版）」22卷（1992年）（丸善書店）、或「Compendium of Organic Synthetic Methods」，第1~3卷等所記載方法而實施。

（2）磺醯化反應

本發明化合物（I）中，具有磺醯胺基之化合物，可

藉具有胺基之化合物為原料，和磺酸之反應性衍生物反應而製造之。該反應可參考例如日本化學會編「實驗化學講座（第4版）」24卷（1992年）（丸善書店）所記載方法而實施。

（3）氨基甲酸酯化反應

本發明化合物（I）中，具有氨基甲酸酯基之化合物，可藉具有胺基之化合物為原料，和碳酸衍生物反應而製造之。該反應例如參考日本化學會編「實驗化學講座（第4版）」20卷（1992年）（丸善書店）所記載方法而實施。

（4）脲基化、硫脲基化反應

本發明化合物（I）中，具有脲基之化合物，可藉具有胺基之化合物為原料，和異氰酸鹽化合物或胺基羰基鹵化物等反應而製成。

本發明化合物（I）中，具有硫脲基之化合物，可藉具有胺基之化合物為原料，和硫異氰酸鹽化合物等反應而製成。

該反應可參考例如日本化學會編「實驗化學講座（第4版）」20卷（1992年）（丸善書店）所記載方法而實施。

（5）O-醯化反應

本發明化合物（I）中，具有酯基之化合物，可藉具有醇基之化合物為原料，和碳酸衍生物反應而製成。該反應可參考日本化學會編「實驗化學講座（第4版）」22卷（1992年）（丸善書店）所記載方法實施。

（6）N-烷化反應

本發明化合物（I）中，具有仲胺、叔胺之化合物，可藉具有伯胺或仲胺基之化合物為原料，和其他烷化劑或環氧化合物反應而導入烷基。該烷化劑以烷基鹵化物或醇之有機磺酸酯等為較佳。

該反應可在芳香族烴類、鹵化烴類、醚類、丙酮、2-丁酮等酮類、乙腈、乙酸乙酯、DMF、DMA或NMP等對於反應不活性之溶劑中，冷卻下至加熱下混合而進行。有時為順利進行反應，可在有機鹼或無機鹼之存在下反應為較佳。

（7）還原性烷化反應

本發明化合物（I）中，具有仲胺、叔胺之化合物，可藉硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉等還原劑之存在下，或氫氣中藉鈀-碳等催化還原條件下，以具有伯胺或仲胺之化合物為原料，和醛、酮進行還原性烷化反應而導入烷基。該反應可參考日本化學會編「實驗化學講座（第4版）」20卷（1992年）（丸善書店）所記載方法而實施之。又，隨情況可使用載持還原劑之聚苯乙烯樹脂，例如

MP-三乙醯氧基硼氫化鈉 (Argonaut 科技公司製品，美國) 等為還原劑較為有利。

(8) 氧化反應

本發明化合物 (I) 中，具有磺醯基或亞磺醯基之化合物，可藉具有硫離子基之化合物進行氧化反應而製成。又，具有鄰接之二醇基之化合物，可藉相對應之烴之 Os 氧化反應等而製造之。該反應可參考例如日本化學會編「實驗化學講座 (第 4 版) 」 23 卷 (1992 年) (丸善書店) 所記載方法而實施。

(9) 還原反應

本發明化合物 (I) 中，具有伯醇基之化合物，可藉具有相對應之羧基之化合物進行還原反應而製造。該反應可參考例如日本化學會編「實驗化學講座 (第 4 版) 」 26 卷 (1992 年) (丸善書店) 所記載方法而實施。

(10) 催化還原反應

製造本發明化合物時，可藉具有雙鍵結合之化合物，具有鹵素基之化合物為原料，進行催化還原而製造相對應之還原化合物。該反應可參考例如日本化學會編「實驗化學講座 (第 4 版) 」 26 卷 (1992 年) (丸善書店) 所記載之方法而實施。

(11) 苯環位親核取代反應

本發明化合物 (I) 中，具有烷氧基吡啶、胺基吡啶架構之化合物，可藉具有相對應之氯吡啶基之化合物為原料，和烷氧基化合物、胺等反應而得製成。該反應可參考第二種製法之步驟 A 而實施。又，相同條件下，藉疊氮化鈉等一旦導入疊氮基之後，加以催化還原等反應而得轉變成伯胺基。

(12) 鈀偶合反應

本發明化合物 (I) 中，具有氰基芳基之化合物，可藉具有相對應之鹵化芳基之化合物為原料，鈀觸媒之存在下，和氰基鋅等之交叉偶合反應而製造。另外，具有烯基芳基、烷基芳基之化合物，可藉具有相對應之鹵化芳基之化合物為原料，鈀觸媒之存在下，和有機錫試劑、硼酸等之交叉偶合反應而製造之。該反應可參考例如日本化學會編「實驗化學講座 (第 4 版)」25 卷 (1992 年) (丸善書店) 所記載方法而實施。

(13) 經由鋰氧化之加成反應

本發明化合物 (I) 中，具有羧基苯基之化合物，可藉具有溴苯基之化合物為原料，以烷基鋰作用之鋰-鹵素交換反應後，和二氧化碳反應而得製成。該反應可參考例如日本化學會編「實驗化學講座 (第 4 版)」20 卷 (1992 年) (丸善書店) 所記載方法而實施。

(14) 水解反應

本發明化合物 (I) 中，具有羧基、醯胺基之化合物，可藉具有相對應之酯基、醯胺基、氰基之化合物經水解反應而製造。該反應可參考例如上述「有機合成中之保護基 (第3版)」或日本化學會編「實驗化學講座 (第4版)」22卷 (1992年) (丸善書店) 等所記載方法而實施。

(15) 脫水反應

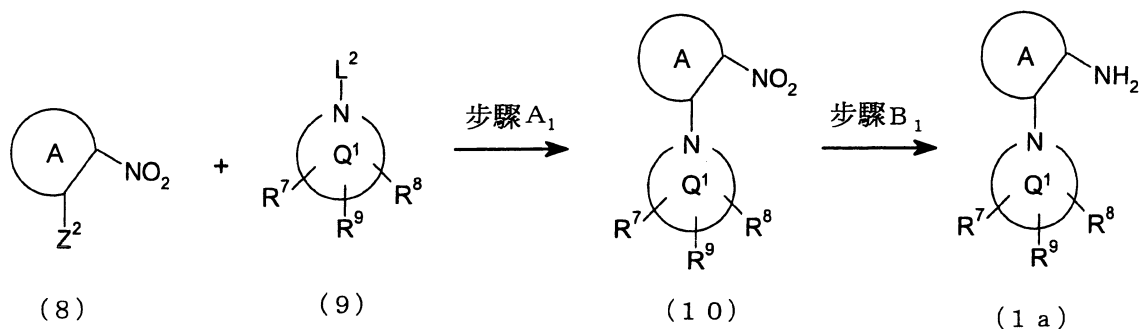
本發明化合物 (I) 中，具有氰基之化合物，可藉具有相對應之醯胺基之化合物加以脫水反應而製造。該反應可參考例如日本化學會編「實驗化學講座 (第4版)」20卷 (1992年) (丸善書店) 所記載方法而實施。

上述各種反應中，有時以去除反應終了後過多之親核試劑 (例如醯氯化物、磺醯氯化物、異氰酸酯等) 為目的，使用載持有伯胺之聚苯乙烯樹脂，例如 PS-三個胺 (Argonaut 科技公司，美國) 等，另為鹼性物質之精製而使用例如 Bond Elut® SCX (Varian 公司製品，美國) 等強陽離子交換相為較佳。

製造本發明化合物所使用之原料，例如可按照下述參考例所記載方法，周知方法或業者所熟悉方法或其改良方法等而製成。

(原料之合成 1)

【化 25】



(式中， Z^2 示鹵素或 $-O-SO_2CF_3$ 。 L^2 示氫原子或甲基。 Q^1 環具有氮原子為其構成環之原子，並在該氮原子上跟 A 環結合而示脂肪族雜環。 R^7 、 R^8 及 R^9 所示意義和上述相同。以下皆同。)

<步驟 A_1 >

本步驟乃係在化合物 (8) 之鄰-硝基上進行取代反應而製造化合物 (10) 之步驟。本步驟之取代反應可按照第二種製法中之步驟 2 相同方法進行。

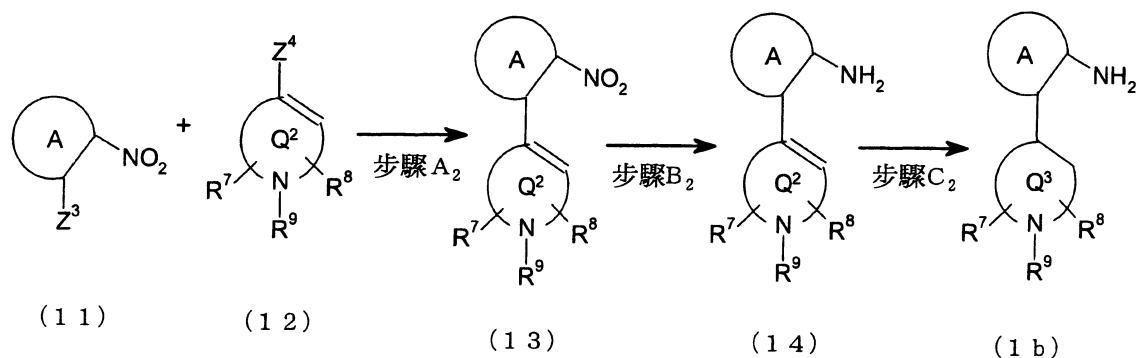
<步驟 B_1 >

本步驟乃係還原硝基化合物 (10) 而製造化合物 (1a) 之步驟。本步驟中之硝基之還原反應可採用一般之硝基之還原反應。例如使用還原鎂、氯化錫等還原劑之還原反應，或以鈀-碳、銨-碳等為觸媒之加氫反應。該反應可參

考例如日本化學會編「實驗化學講座（第4版）」26卷（1992年）（丸善書店）所記載方法實施。

（原料之合成2）

【化26】



（式中， Z^3 示鹵素或 $-\text{O}-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 Z^4 示 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、二烷基硼、二烷氧基硼或三烷基錫。又，也可以係 Z^3 示 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、二烷基硼、二烷氧基硼或三烷基錫，而 Z^4 示鹵素或 $-\text{O}-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 。 Q^2 環及 Q^3 環示在該環上之碳原子和 A 環結合之脂肪族含氮雜環。以下皆同。）

<步驟 A₂>

此乃將由化合物 (11) 及化合物 (12) 之組合而成之兩個環狀架構，較佳係過渡金屬觸媒及適當添加劑之存在下，形成碳原子-碳原子之反應。其典型例如日本化學會編「實驗化學講座（第4版）」25卷（1992年）（丸善書店）所記載之方法。過渡金屬觸媒可採用例如四個（三苯膦）鈀等各種鈀配位化合物，或二溴雙（三苯膦）鎳等

各種鎳配位化合物。該添加劑可採用三苯膦等之各種配位基、碳酸鈉、鋅等，隨所採用方法選擇適宜者為較佳。一般，本反應係在溶劑中，室溫至加熱下進行。

<步驟 B₂>

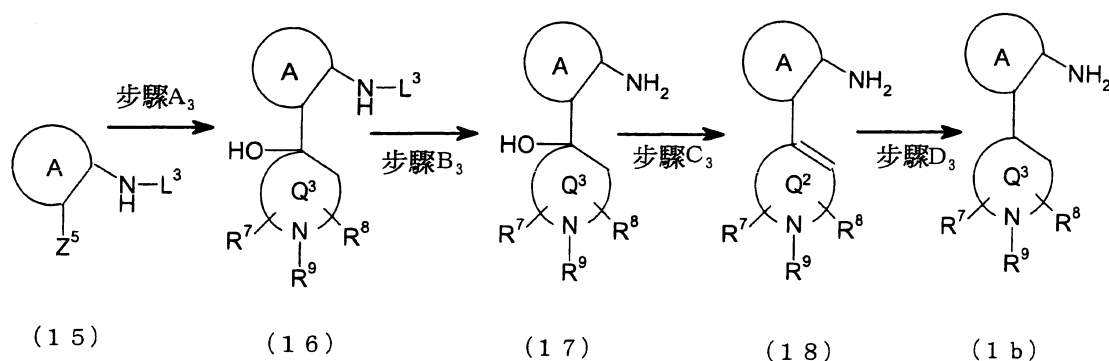
本步驟乃係還原硝基化合物（13）製造化合物（14）之步驟。本步驟中之硝基之還原可按照原料之合成 1 之步驟 B₁ 相同方法進行，尤其以使用還原鐵、氯化錫等還原劑之還原反應為較佳。

<步驟 C₂>

本步驟乃係還原化合物（14）之雙鍵結合而製造化合物（1b）之步驟。本步驟中之還原反應可按照一般採用之雙鍵結合之還原反應。例如氫氣中以鈀-碳為觸媒之催化還原反應等。

（原料之合成 3）

【化 2 7】



(式中， Z^5 示鹵素或氫原子， L^3 示胺之保護基。 Q^2 及 Q^3 之意義分別和上述相同。以下皆同。)

<步驟 A_3 >

本步驟乃以烷基鋰作用於化合物 (15)，藉鋰-鹵素交換或脫氫化反應而產生芳基鋰之後，和酮進行加成反應，而製造化合物 (16) 之步驟。本反應可採用例如日本化學會編「實驗化學講座 (第 4 版)」25 卷 (1992 年) (丸善書店) 所記載之方法，或類似之方法。

<步驟 B_3 >

本步驟乃係去除化合物 (16) 之氮原子上之保護基 L^3 而製造化合物 (17) 之方法。本反應可採用一般對應於取代基 L^3 之保護基之去除條件，例如上述「有機合成中之保護基 (第 3 版)」中胺基之保護基之去除反應等所記載之方法。

<步驟 C_3 >

本步驟乃係就化合物 (17) 進行去除羥基之反應，而製造烴化合物之方法。該反應除使用酸性觸媒脫水反應之外，尚可經由鹵化、磺醯化在鹼性條件等下實施之。本反應可採用例如日本化學會編「實驗化學講座 (第 4 版)」19 卷 (1992 年) (丸善書店) 所記載方法或類似方法而進行。

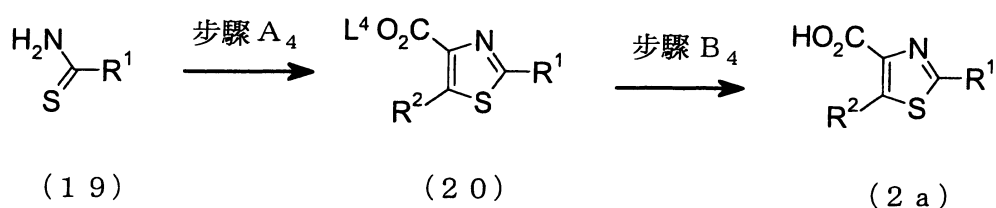
<步驟 D_3 >

本步驟乃係還原化合物 (18) 之雙鍵結合而製造化合物 (1b) 之步驟。本步驟中之還原反應可依照原料之合成 2 中之步驟 C₂ 相同方法進行。

又，本步驟 B₃ 至 D₃，必要時可變更步驟之順序而進行。例如由化合物 (16) 經步驟 C₃ 脫水反應後，再於步驟 B₃ 將氮原子上之取代基 L³ 進行去除保護基，然後在步驟 D₃ 進行雙鍵結合之還原等方法而完成。

(原料之合成 4)

【化 28】



(式中，L⁴ 示碳酸之保護基。以下皆同。)

<步驟 A₄>

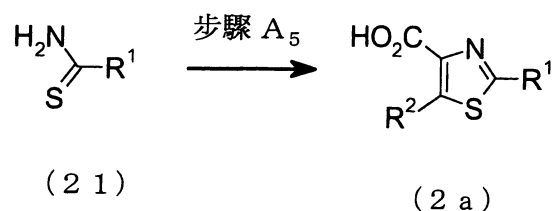
本步驟乃對於硫醯胺、硫尿素，以溴化丙酮酸酯所代表之 α-鹵化酮作用而建構噻唑環之方法。本反應可採用「Comprehensive Organic Chemistry」第 4 卷所記載方法或其類似方法而進行。又，為促進環化反應，有將添加三氟乙酸酐為較佳。

<步驟 B₄>

本步驟乃藉水解羧酸酯（20）而製造羧酸（2a）之步驟。本反應可採用一般水解條件，例如可適用上述文獻「有機合成中之保護基（第3版）」中之羧基之去除保護基反應等所記載方法。

（原料之合成5）

【化29】

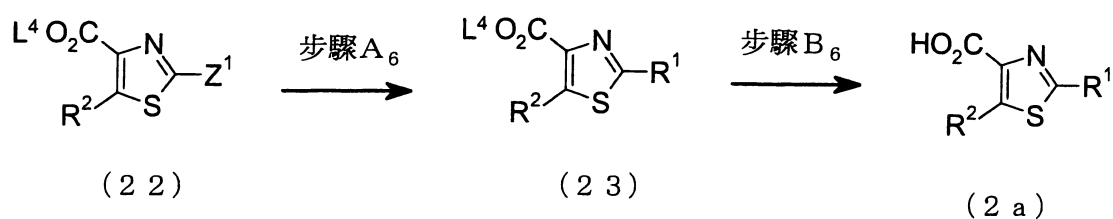


<步驟 A₅>

本步驟乃係對於硫醯胺、硫尿素，以溴化丙酮酸所代表之 α -鹵化酮作用而建構噻唑環之方法。該反應可依照原料之合成4中之步驟A₄相同方法進行。

（原料之合成6）

【化30】



<步驟 A₆>

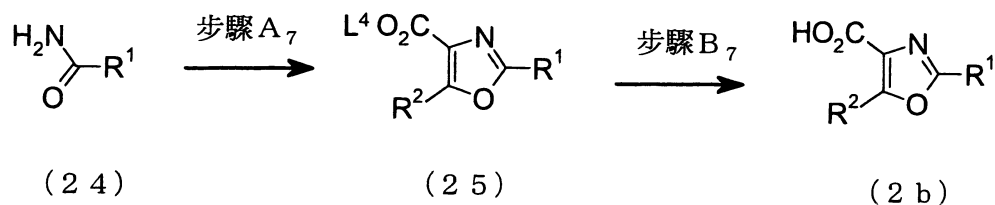
本步驟乃係在化合物 (22) 之噻唑 2-位置處進行取代反應製造化合物 (23) 之步驟。本步驟之取代反應可依照第二種製法中之步驟 2 相同方法進行。

<步驟 B₆>

本步驟乃水解羧酸酯化物 (23) 而製造化合物 (2a) 之步驟。本步驟之水解反應可依照原料之合成 4 中之步驟 B₄ 相同方法進行。

(原料之合成 7)

【化 3 1】

<步驟 A₇>

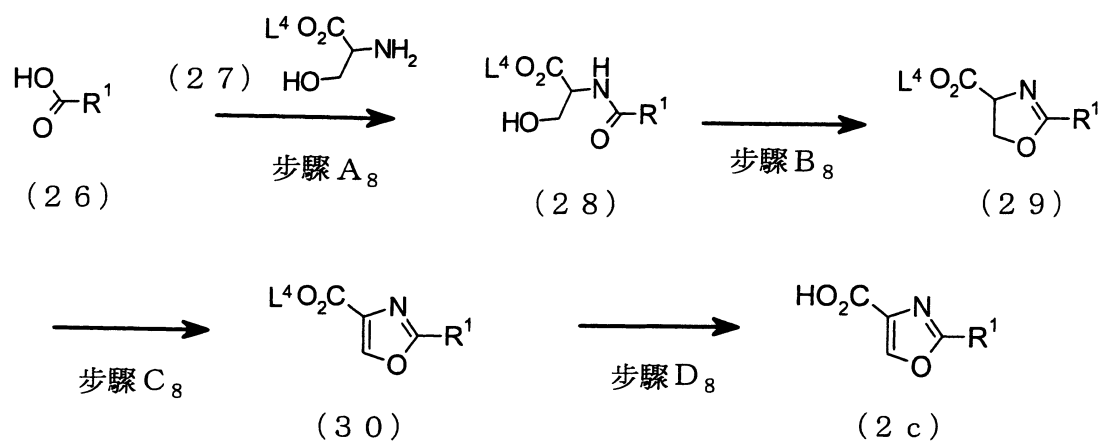
本步驟乃係對於醯胺、尿素，以溴化丙酮酸酯所代表之 α -鹵化酮作用而建構噻唑環之方法。本反應可採用文獻 Turchi 編「雜環化合物」第 45 卷，或 Palmer 編「雜環化合物」第 60 卷，part A 上所記載方法或類似方法進行。

<步驟 B₇>

本步驟乃係水解羧酸酯化合物 (25) 而製造化合物 (2b) 之步驟。本步驟中之水解反應可依照原料之合成 4 中之步驟 B₄ 相同方法進行。

(原料之合成 8)

【化 3 2】



<步驟 A₈>

本步驟乃由化合物 (26) 和化合物 (27) 進行醯胺化反應之步驟。該反應可依照第一種製法中之步驟 1，參考例如日本化學會編「實驗化學講座 (第 4 版)」22 卷 (1992 年) (丸善書店)，或上述「有機合成方法全書」，第 1 卷~第 3 卷等所記載方法實施。

<步驟 B₈>

本步驟乃係由化合物 (28) 進行脫水環化反應而建構噁唑啉環之方法。本步驟之環化反應可參考例如 Phillips,

A.J.; Wipf, P.; Williams, D. R.; 等人之 Org Lett, 2000, 2 (8) , 1165-1168 頁所記載方法，或上述「雜環化合物」第 60 卷 partA, partB 所記載方法而實施。

<步驟 C₈>

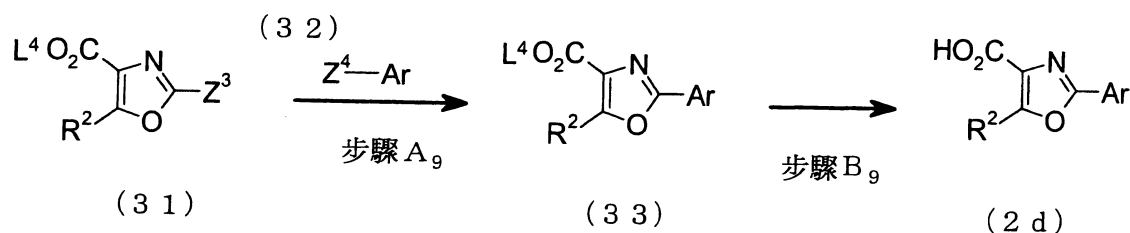
本步驟乃就化合物 (29) 進行氧化反應而建構噁唑環之方法。本步驟之環化反應可參考例如 Phillips, A.J.; Wipf, P.; Williams, D. R.; 等人之 Org Lett, 2000, 2 (8) , 1165-1168 頁所記載方法，或上述「雜環化合物」第 60 卷 partA 等所記載方法而實施。

<步驟 D₈>

步驟乃係水解羧酸酯化物 (30) 而製造化合物 (2c) 之步驟。本步驟之水解反應可依照原料之合成 4 中之步驟 B 相同方法進行。

(原料之合成 9)

【化 3 3】



(式中，Ar 示可具有取代基之芳環或可具有取代基

之雜芳基，在該環上之碳原子處和噁唑環結合。 Z^3 及 Z^4 所示意義和上述相同。以下皆同。）

<步驟 A₉>

本步驟乃由化合物（31）及化合物（32）合成雙芳基化合物之方法。本步驟之反應可參考例如 HODGETTS, K. J.; KERSHAW, M. T.; Org Lett, 2002, 4（17）, 2905-2907 頁上所記載方法而進行。

<步驟 B₉>

本步驟乃水解羧酸酯化物（33）而製造化合物（2d）之步驟。本步驟之水解反應可依照原料之合成 4 中之步驟 B₄ 相同方法進行。

又，原料之合成 1~9 中，結合於本發明化合物（I）之取代基在先前步驟之適當時期加以變換而進行後續之步驟。該變換方法，例如原料之合成 3 中，在 R^9 的位置導入 Boc 基，在適切時期，例如步驟 B₃ 之前，步驟 C₃ 之前，或步驟 D₃ 之前，去除 Boc 保護基後，進行烷化反應，而變換成本發明有關化合物之局部構造 R^9 等之方法。

上述各種製法所得反應產物，可以其游離化合物，其鹽或其水合物等各種溶劑合物而分離、精製之。其鹽可藉一般製造鹽之方法而製造之。

分離、精製可適用萃取、濃縮、蒸餾、結晶處理、過濾、再結晶處理、各種層析法等一般化學操作方法而實施

之。

各種異構物可利用異構物間之理化學性質之差異，藉常法而分離之。例如光學異構物可採用一般光學離析法，例如分別結晶化法或層析法等分離。又，光學異構物可由適當光學活性原料化合物而製造之。

本發明化合物之功能可由下列藥理試驗確證之。

1. 使用神經生長因子受體表現細胞之受體阻礙活性之測定實驗

神經生長因子受體阻礙活性以配位體依存性之細胞內鈣濃度之上升為指標而測定。將可以安定性表現人神經生長因子受體上 HEK 293 細胞 (American Type Culture Collection) 在實驗前日以 2×10^4 細胞 / well 分注在 96well 之聚-D 離胺酸塗佈板 (商品名為 Biocoat PDL 96W Black/clear, 日本貝克敦迪京遜公司製品) , 在 37°C , 5%二氧化碳 (CO_2) 中, 於含有 10%牛胎兒血清 (FBS) 之培養基 (商品名為 DMEM, Invitrogen 公司製品) 中, 培養一夜。培養基以含有螢光標識試藥之洛丁緩衝液 (商品名為 Fluo4-AM, 日本同仁堂公司製品) $1.5\mu\text{M}$ 之洗淨溶液: 漢克斯平衡鹽溶液 (HBSS) , 20mM 2-[4-(2-羥乙基)-1-哌咍基]乙磺酸 (HEPES) -氫氧化鈉 (NaOH) , 2.5mM 普洛貝尼西, 0.1%牛血清白蛋白 (BSA) 所取代, 室溫下靜置 3 小時後, 以安裝有洗淨溶液之洗板機 (商品名為 ELx 405, BIO-TEK 儀器公司製品) 洗淨細胞。事前

以洗淨溶液溶解、稀釋之化合物加以添加後，安裝在細胞內鈣（Ca）濃度測定儀（商品名為 FLIPR，分子儀器公司製品）中。5 分鐘後添加相當於最大反應之 80% 刺激之神經生長因子（NGF，鼠來源 2.5S，愛羅門公司）（最終濃度約為 100~150 ng/ml），而測定細胞內鈣濃度之變化。計算得細胞內鈣濃度變化之最大值及最小值之差距，做為測定資料而保存。以添加 NGF 時為 0%，添加緩衝液時之反應為 100% 時，將其 50% 阻礙濃度做為 IC₅₀ 值而算出。其結果示於下列表 1 中。表中 Ex 示下述實施例化合物之代碼。據本試驗結果，確知本發明化合物具有神經生長因子受體阻礙作用。

[表 1]

Ex	IC ₅₀ (nM)
11	4.3
69	4.7
151	11
311	2.6
356	8.8
380	9.5
382	11
449	2.4
492	2.3
501	12
662	2.4
942	4.6

2. 化合物對於鼠 NGF 誘導血管透過性亢進之阻礙活性評估

研討化合物之體內 trkA 受體阻礙活性。以 Wistar 系

雌鼠（日本 SLC 公司提供）為試驗對象，強行經口投予化合物（0.5%甲纖維素溶液）10mg/3ml/kg 或溶劑（0.5%甲纖維素溶液）3ml/kg。投予 60 分鐘後，乙醚麻醉下，皮內投予 50 μ l/site 之生理食鹽水或 1 μ g/ml NGF（NGF，鼠來源 2.5S，愛羅門公司）於鼠背，直後由尾靜脈投予 1%伊凡斯藍溶液（溶解於生理食鹽水中）3ml/kg。投予後 10 分鐘將採取背部皮膚，在甲醯胺中振盪 16 小時。振盪後，經萃取於甲醯胺中之伊凡斯藍之吸光度利用吸光度計（波長為 620nm）測定，利用校準曲線算出其濃度。由 NGF 投予部位之伊凡斯藍濃度減去生理食鹽水投予部位之伊凡斯藍濃度之值做為 NGF 依存性作用，溶劑投予群為 100%時，計算化合物群之抑制率。其結果示於下列表 2 中。本試驗中，確知本發明化合物對於鼠 NGF 誘導血管透過性亢進具有優異之阻礙作用。

[表 2]

Ex	抑制率（%）
151	93
311	90
356	97
380	88
382	92
492	91
501	85
862	91
942	95

3. 化合物對於環磷醯胺（CPA）誘導頻尿鼠之作用

腹腔內投予環磷醯胺（CPA）150mg/5ml/kg 於 Wistar 系雌鼠（查理士利巴公司提供），並於 2 日後進行實驗。強行經口投予蒸餾水（30ml/kg）後，放入代謝鹽內，在 1 小時內連續測定排尿重量及排尿次數。經口投予化合物（0.5%，甲纖維素溶液）3 或 10mg/5ml/kg，溶劑（0.5%，甲纖維素溶液）5ml/kg 經 5~30 分鐘後，和上述同樣測定水負荷後之排尿機能。以總排尿次數除去總排尿重量而算出有效膀胱容量。以化合物投予之值做為 100%，計算由投予化合物之有效膀胱容量之變化率。其結果示於下列表 3 中。

本試驗中，CPA 處理後第 2 日有效膀胱容量減少（約 0.5ml），確知產生頻尿狀態。另一方面，本發明化合物顯示改善頻尿狀態之功能。例如實施例 492 可使有效膀胱容量增加到 177%。

[表 3]

Ex	用量 (mg/kg)	投予後評估期間 (分鐘)	有效膀胱容量變化率 (%)
151	10	30-90	147
356	10	30-90	180
380	10	30-90	152
382	3	5-65	134
477	3	5-65	161
492	10	30-90	177
501	10	30-90	157
599	3	5-65	147
942	3	5-65	153

4. 化合物對於鼠乙酸誘導疼痛模型之作用

腹腔內投予 1%乙酸（99%蒸餾水）於 Wistar 系雌鼠（查理士利巴公司提供），測定投予後 10 分鐘至 20 分鐘間之疼痛行為（writhing）次數。1%乙酸投予 5 分鐘前，投予化合物（10mg/5ml/kg）或溶劑（0.5%甲纖維素溶液）。以溶劑投予群之疼痛行為次數做為 100%，計算化合物投予之疼痛行為次數抑制率。其結果示於下列表 4 中。本試驗中，本發明化合物顯示優異之鎮痛作用。

[表 4]

Ex	抑制率（%）
151	53
380	44
382	38
501	55

由上述結果確知本發明化合物在試管中或生體內具有強力之 trkA 受體阻礙活性，排尿症狀改善作用及鎮痛作用。因此，本發明化合物可期待做為伴生排尿症狀之各種下部尿路疾病及各種疼痛疾病之優異之治療或預防藥之用途。

含有本發明化合物（I）或其鹽為有效成分之醫藥組合物，使用一般製劑時所用載劑或賦形劑，其他添加劑等而製成。

投予方法，例如以錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑等之經口投予，或靜脈注射、肌肉內注射、栓劑、經皮膚劑、經鼻劑或吸入劑等之非經口投予等任意形態而進行。投予量視症狀、投予對象之年齡、性別而適度選

擇，一般經口投予時，成人一日計使用 $0.001\sim 100\text{mg/kg}$ 左右，以一次或分為 $2\sim 4$ 次投予。又，視症狀而得靜脈內投予時，一般成人次數，使用 $0.0001\sim 10\text{mg/kg}$ 範圍，一日以一次或數次投予之。又，以吸入方法投予時，一般成人一次計，使用 $0.0001\sim 1\text{mg/kg}$ 範圍，一日投予一次或數次。

本發明之經口投予用固體組成物，可採用錠劑、散劑、顆粒劑等。該固體組成物中，由一種或一種以上之本發明活性物質，和至少一種之不活性賦形劑，例如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、羥丙基纖維素、微晶狀纖維素、澱粉、聚乙烯吡咯烷酮、矽酸鋁酸鎂等混合而成。組成物可依照常法，含有例如硬脂酸鎂等潤滑劑或羧甲澱粉等崩解劑、溶解助劑等不活性添加劑。必要時，錠劑或丸劑可使用糖衣或胃溶性或腸溶性塗佈劑包衣。

經口投予用之液體組成物包括藥劑上容許之乳劑、液劑、懸濁劑、糖漿劑、酏劑等，含有例如精製水、乙醇等一般使用之不活性溶劑。該組成物除不活性溶劑之外，尚可含有可溶化劑、濕潤劑、懸濁劑等助劑、甘味劑、矯味劑、芳香劑、防腐劑。

非經口投予用注射劑含有無菌之水性或非水性液劑、懸濁劑、乳劑。水性溶劑包括例如注射用蒸餾水及生理食鹽水。非水性溶劑之例如丙二醇、聚乙二醇、橄欖油等植物性油、乙醇等醇類、聚山梨酸鹽 80（藥局方名稱）等。該組成物尚可含有等張化劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、

分散劑、安定化劑、溶解助劑等。上述可藉例如除菌濾膜過濾，使用殺菌劑或照射等而行無菌處理。又，上述尚可先製成無菌固體組成物，使用前以無菌水或無菌注射用溶劑加以溶解或懸濁而使用。

吸入劑或經鼻劑等之經黏膜劑可採用固體、液體、半固體狀者，可按照已往周知方法製造之。尚可適當添加乳糖或澱粉等賦形劑或 pH 調整劑、防腐劑、界面活性劑、潤滑劑、安定劑或增黏劑等。投予時可使用適當吸入或吹送用器具。例如可使用計量投予吸入器等周知之器具或噴霧器，將化合物單獨或經配方之粉體混合物，或調配以醫藥上容許使用之載體調配成為溶液或懸濁液而投予。乾燥粉末吸入器可任意為單次或多次投予用者，可利用乾燥粉末或含有粉末膠囊。或利用例如氯氟化烷、氫氟化烷或二氧化碳等適當氣體為驅出劑以加壓氣溶性噴霧等形態而使用。

製造栓劑之際，將例如脂肪酸甘油酯之混合物或可可奶油等低融點之石蠟加以融解，加入活性成分，藉攪拌分散均勻。然後，注入適當之模中，冷卻使之固化而成。液狀之製劑包括溶液、懸濁液、灌腸劑及例如水或丙二醇水溶液等乳化劑。

【實施方式】

實施例

本發明化合物藉實施例具體說明如下。又，原料化合

物之製法以參考例而記載之。唯本發明化合物之製造法不侷限於下述具體實施例中之製法，尚可組合這些製法或按照周知製法製成。

參考例及實施例中所使用符號之意義如下：

Me：甲基、Et：乙基、Ac：乙醯基、Ms：甲磺醯基、Ph：苯基、Boc：第三丁氧基羰基、TBS：第三丁基二甲基甲矽烷基、Tf：三氟甲磺醯基、HOBt：1-羥基苯駢三唑、WSC、HCl：1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、DCC：二環己碳化二亞胺、CDI：羰基二咪唑、DPPA：二苯基磷醯疊氮化物、DEPC：二乙基磷醯基氰化物、THF：四氫呋喃、EtOAc：乙酸乙酯、DMF：N,N-二甲基甲醯胺、DMA：N,N-二甲基乙醯胺、DMSO：二甲亞砜。

參考例 1

吡啶中，以三氟甲磺酸酐作用在 2,4-二氟-6-硝基酚而製得 2,4-二氟-6-硝基苯基三氟甲磺酸酯。

參考例 8

在氯仿中，以間-氯過苯甲酸作用在 4-氯-3-硝基苯基硫化物經氧化而得 4-氯-3-硝基苯基甲亞砜。

參考例 9

二甲亞砜中，以氫氧化鉀及氰基乙酸乙酯作用在

1,2,3-三氟-4-硝基苯之後，再以乙酸及鹽酸作用而製成（2,3-二氟-4-硝基苯基）乙腈。

參考例 10

在二氯甲烷中，以硝酸四甲銨及三氟甲磺酸酐作用在3-氯-2,6-二氟苯基乙腈而製成（3-氯-2,6-二氟-5-硝基苯基）乙腈。

參考例 11

在 DMF-水中，以氯二氟乙酸鈉及碳酸銨作用在 4-氯-3-硝基苯酚而製成 1-氯-4-（二氟甲氧基）-2-硝基苯。

參考例 12 及 13

在二氯甲烷中，以碳酸銀及碘化甲烷作用在 4-氯-5-硝基吡啶-2（1H）-酮而製得 4-氯-2-甲氧基-5-硝基吡啶及 4-氯-1-甲基-5-硝基吡啶-2（1H）-酮。

參考例 14

在 DMF 中，以碳酸鉀及溴化乙醯胺作用在（2R,5S）-2,5-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯而製成（2R,5S）-4-（2-胺基-2-酮基乙基）-2,5-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯。

參考例 15

在二氯乙烷中，以 N-甲基甘胺醯胺及三乙醯氧基氫

硼化鈉作用在 4-酮基哌啶-1-羧酸第三丁酯，而製得 4-[(2-胺基-2-酮基乙基)(甲基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯。

參考例 19

在亞硫酸氫鈉水溶液中，以氰化鈉作用在 4-酮基吡庚環-1-羧酸第三丁酯，而製成 4-氰基-4-羥基吡庚環-1-羧酸第三丁酯。

參考例 20

以 10% 氫氰酸/甲醇作用在 4-氰基-4-羥基吡庚環-1-羧酸第三丁酯，而製成 4-羥基吡庚環-4-羧酸甲酯鹽酸鹽。

參考例 21

以 4M 氫氰酸/二噁烷作用在 4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-羧酸第三丁酯，而製成 2-哌啶-1-基乙醯胺 2 鹽酸鹽。

參考例 27

在乙腈中，以 2-哌啶-1-基乙醯胺及三乙胺作用在 2,4-二氟硝基苯，而製成 2-[4-(5-氟-2-硝基苯基)哌啶-1-基]乙醯胺。

參考例 130

在四氫呋喃中，以二異丙基醯胺鋰及 1,1,1-三氟-N-苯基-N-[(三氟甲基)磺醯基]甲磺醯胺作用在 4-氧代吡庚環-1-羧酸第三丁酯，而製成 4-{[(三氟甲基)磺醯基]酮基}-2,3,6,7-四氫-1H-吡庚因-1-羧酸第三丁酯。

參考例 132

在二氯甲烷中，以四氟硼酸雙(吡啶)碘鎗作用在(4-胺基苯基)乙腈，而製成(4-胺基-3-碘化苯基)乙腈。

參考例 135

在 DMF 中，以 [1,1'-雙(二苯膦)二茂鐵]-二氯化鈹(II)、磷酸鉀、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧基甲硼烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯作用在 2-氟-6-硝基苯基三氟甲磺酸酯，而製成 4-(2-氟-6-硝基苯基)-3,6-二氫吡啶-1-(2H)-羧酸第三丁酯。

參考例 140

在二噁烷中，以三乙胺及乙酸鈹、2-(二環己膦)聯苯、噁哪醇硼作用在 4-胺基-3-溴化苯甲腈之後，再以 4-{[(三氟甲基)磺醯基]酮基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯及氫氧化鋇及水作用，而製成 4-(2-胺基-5-氰基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)羧酸第三丁酯。

參考例 171

在四氫呋喃水中，以 N-甲基嗎啉-N-氧離子基、觸媒量四氧化鐵作用在 1-(2-硝基苯基)-2,5-二氫-1H-吡咯而製成順式-1-(2-硝基苯基)吡咯啉-3,4-二醇。

參考例 173

在 DMF 中，以氰化鋅及四個三苯膦鈀作用在 2-[4-(2-溴-4-氟-6-硝基苯基)哌啶-1-基]乙醯胺，而製成 2-[4-(2-氟基-4-氟-6-硝基苯基)哌啶-1-基]乙醯胺。

參考例 174

在吡啶中，以磷醯氯作用在 1-(5-溴-2-硝基苯基)-4-羥基哌啶-4-羧酸甲酯，而製成 1-(5-溴-2-硝基苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-羧酸甲酯。

參考例 175

在 DMF 中，以二乙氧基磷醯乙酸乙酯及碳酸鉀作用在 2-[4-(4-甲醯基-2-硝基苯基)哌啶-1-基]乙醯胺，而製成 (2E)-3-{4-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]-3-硝基苯基}丙烯酸乙酯。

參考例 176

在甲醇-四氫呋喃之混合溶液中，氫氣氛圍下，以鈀-碳作用在 1-(3-硝基吡啶-2-基)哌啶-4-醯胺進行硝基之還原，而製成 1-(3-胺基吡啶-2-基)哌啶-4-醯胺。

參考例 276 及 277

在 DMF 中，以碳酸鉀及氰基乙酸乙酯作用在 2-[4-(6-氯-3-硝基吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙醯胺之後，再以三氟乙酸作用。然後，在甲醇中，以 10% 鈀-碳及氫作用，而製成 2-{4-[3-胺基-6-(氰基甲基)吡啶-2-基]哌啶-1-基}乙醯胺及 2-{5-胺基-6-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]吡啶-2-基}-N-第三丁基乙醯胺。

參考例 278

在甲醇-四氫呋喃之混合溶液中，氫氣氛圍下，以銻-碳作用在 2-[4-(4-溴-2-硝基苯基)哌啶-1-基]乙醯胺進行硝基之還原，而製成 2-[4-(2-胺基-4-溴化苯基)哌啶-1-基]乙醯胺。

參考例 284

在甲醇中，氫氣氛圍下，以鈀-碳作用在 2-[4-(6-胺基-3-氯-2-氰基苯基)哌啶-1-基]乙醯胺進行脫氯反應，而製成 2-[4-(2-胺基-6-氰基苯基)哌啶-1-基]乙醯胺。

參考例 286

在乙酸中，以還原鐵作用在 2-[4-(4-氯-2-硝基苯基)哌啶-1-基]乙醯胺進行硝基之還原，而製成 2-[4-(4-氯-2-胺基苯基)哌啶-1-基]乙醯胺。

參考例 303

在乙酸中，以還原鐵作用在 1-（4-硝基-1-酮基吡啶-3-基）哌啶-4-醯胺，而製成 1-（4-胺基吡啶-3-基）哌啶-4-醯胺。

參考例 304

在氫氣氛圍下，甲醇中以鈀-碳作用在 1-苯甲基-3-（2-硝基苯基）吡咯啶進行硝基之還原，繼之，加入甲酸鉍進行脫苯甲基。然後，以二碳酸二第三丁酯作用，而製成 3-（2-胺基苯基）吡咯啶-1-羧酸第三丁酯。

參考例 305

在氫氣氛圍下，DMF 中，以甲醯胺及甲醇鈉作用在 1-（2-胺基苯基）-3-吡咯啶羧酸甲酯，而製成 1-（2-胺基苯基）-3-吡咯啶醯胺。

參考例 308

在 THF 中，以三氟乙酸酐作用在 2-溴化吡啶-3-胺，而製成 N-（2-溴化吡啶-3-基）-2,2,2-三氟化乙醯胺。

參考例 309

含有 N-（2-溴苯基）-2,2,2-三氟化乙醯胺之 THF 溶液中，加入甲基鋰、丁基鋰之後，以 4-酮基-1-哌啶羧酸

第三丁酯作用，而製成 4-羥基-4-[2-[（三氟乙醯基）胺基]苯基]-1-哌啶羧酸第三丁酯。

參考例 312

含有 4-羥基-4-{2-[（三氟乙醯基）胺基]苯基}-1-哌啶羧酸第三丁酯之 THF-甲醇溶液，以 15% 氫氧化鈉水溶液作用，而製成 4-（2-胺苯基）-4-羥基-1-哌啶羧酸第三丁酯。

參考例 316

含有 4-（2-胺苯基）-4-羥基-1-哌啶羧酸第三丁酯之乙醇溶液，以 4M 氯化氫/二噁烷溶液作用，而製成 2-（1,2,3,6-四氫-4-吡啶基）苯胺二鹽酸鹽。

參考例 318

含有 N-（3-甲氧基苯基）-2,2-二甲基丙烷醯胺之四氫呋喃溶液，以丁基鋰作用之後，加入 4-氧代-1-哌啶羧酸第三丁酯。濃縮反應液，殘渣以硫酸作用，而製成 3-甲氧基-2-（1,2,3,6-四氫吡啶-4-基）苯胺。

參考例 322 及 323

以 20% 硫酸作用在 4-（3-胺吡啶-2-基）哌啶-4-醇鹽酸鹽。再於乙腈中以碳酸鉀及 2-溴化乙醯胺作用，而製成 2-（3-胺基-3',6'-二氫-2,4'-二吡啶-1'（2'H）-基）乙醯

胺及 2-[4-(3-胺吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-1-基]乙醯胺。

參考例 324

含有 5-氟-2-(1,2,3,6-四氫-4-吡啶基)苯胺二鹽酸鹽之吡啶溶液，以 4-嗎啉羰基氯作用，而製成 5-氟-2-[1-(4-嗎啉基羰基)-1,2,3,6-四氫-4-吡啶基]苯胺。

參考例 325

含有 2-[4-(2-胺苯基)-3,6-二氫-1(2H)吡啶基]乙醯胺之乙醇溶液中，加入 4M 氯化氫/乙酸乙酯溶液之後，在氫氣氛圍下以鈀-碳作用而進行雙鍵結合之還原，製成 2-[4-(2-胺苯基)-1-哌啶基]乙醯胺二鹽酸鹽。

參考例 333

以氨水作用在 3-甲基二氫呋喃-2(3H)-酮，而製成 4-羥基-2-甲基丁烷醯胺。

參考例 334

含有 2-甲基丁烷醯胺之二氯甲烷溶液中，加入三乙胺、4-二甲胺基吡啶之後，以苯甲醯氯作用，而製成 4-胺基-3-甲基-4-酮基丁基苯甲酸酯。

參考例 335

含有 [(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]氨基甲酸第三丁酯

之乙腈溶液，在氧化銀（I）之存在下，以碘化甲烷作用而進行烷化，製成〔（1R）-2-甲氧基-1-甲基乙基〕氨基甲酸第三丁酯。

參考例 336

含有（S）-1-甲氧基-2-丙胺之四氫呋喃溶液中，三乙胺之存在下，以氯甲酸乙酯作用，而製成〔（1S）-2-甲氧基-1-甲基乙基〕氨基甲酸乙酯。

參考例 337

在四氫呋喃中，以氫化鋁鋰作用在〔（1R）-2-甲氧基-1-甲基乙基〕氨基甲酸第三丁酯，而製作（2R）-1-甲氧基-N-甲基丙烷-2-胺鹽酸鹽。

參考例 339

加入 4M 氯化氫 / 乙酸乙酯溶液於 2-甲氧基菸鹼腈之後，以二硫磷酸 O,O-二乙酯作用，而製成 2-羥基硫菸鹼醯胺。

參考例 340

THF 中，以 2,4-雙（4-甲氧基苯基）-1,3,2,4-二硫二磷咀環-2,4-二硫化物作用在 4-（苯甲氧基）丁烷醯胺，而製成 4-（苯甲氧基）丁烷硫醯胺。

參考例 347

加入 4M 氯化氫 / 乙酸乙酯溶液於 6-甲氧基嗒吡-3-甲腈之後，以二硫磷酸 O,O-二乙酯作用，而製成 6-甲氧基嗒吡-3-硫代醯胺。

參考例 349

甲苯中，以苯甲醯硫代異氰酸酯作用在 (S)-3-羥基哌啶鹽酸鹽而進行硫代醯胺化，製成 N-{[(3S)-3-羥基哌啶-1-基]甲硫基}苯甲醯胺。

參考例 364

在甲醇中，使 N-{[(3S)-3-羥基哌啶-1-基]甲硫基}苯甲醯胺和甲胺·甲醇溶液反應，而製成 (3S)-3-羥基哌啶-1-甲硫醯胺。

參考例 381

在乙醇中，以 3-溴-2-酮基丙酸乙酯作用在呋喃-3-甲硫醯胺，而製成 2-(3-呋喃基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯。

參考例 425

在乙醇中，以 3-溴-2-酮基丙酸乙酯作用在四氫-2H-哌喃-4-甲硫醯胺。濃縮反應液，做成 1,2-甲氧基乙烷溶液後，以吡啶、三氟乙酸酐作用，而製成 2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3-噻唑羧酸乙酯。

參考例 427

以磷醯氯作用在 2-(2-羥基-3-吡啶基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯，而製成 2-(2-氯-3-吡啶基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯。

參考例 428

在 THF 中，以 CDI 作用在 1-[4-(乙氧基羰基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-4-羧酸，繼之，加入 28% 氨水，而製成 2-[4-(胺基羰基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯。

參考例 431

在乙醇中，以 3-溴-2-酮基丙酸乙酯作用於 6-甲氧基吡啶-3-硫醯胺鹽酸鹽，而製成 2-(6-羥基-3-吡啶基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯。

參考例 437

在二氯甲烷和 DMF 之混合溶液中，以乙酸、苯甲醛、三乙醯氧基氫硼鈉作用在 {[(2R)-2-胺基-3-羥基丙醯基]胺基}乙酸甲酯，而製成 (6R)-1-苯甲基-6-(羥甲基)哌啶-2,5-二酮。

參考例 439

THF 溶液中，以二碳酸二第三丁酯作用在 [(2S)-1-

苯甲基哌啶-2-基]甲醇，而製成 (3S)-4-苯甲基-3-(羥甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯。

參考例 440

以氫化鈉、碘化甲烷作用在 (3S)-4-苯甲基-3-(羥甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯，而製成 (3S)-4-苯甲基-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯。

參考例 442

在甲醇中，以 10% 鈀-碳，甲酸作用在 (3S)-4-苯甲基-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯，而製成 (3S)-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯。

參考例 448

在甲醇中，以鈀碳及氫氣，繼以 0.4M 氯化氫 / 乙酸乙酯溶液作用在甲基(氧雜環丁烷-3-基)氨基甲酸苯甲酯，而製成 N-甲基氧雜環丁烷-3-胺鹽酸鹽。

參考例 449

在 DMF 中，以 4-(羥甲基)-4-哌啶醇三氟乙酸鹽，碳酸鉀作用在 2-溴-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯，而製成 2-[4-羥基-4-(羥甲基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯。

參考例 456

在氬氣氛圍下，二噁烷中，於碘化銅（I）、N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺，碳酸鉀之存在下，以吡咯啉-2-酮作用在 2-溴-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯，而製成 2-（2-酮基吡咯啉-1-基）-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯。

參考例 470

在乙醇中，以乙醇鈉作用在 2-[3-（苯甲醯氧基）-1,1-二甲基丙基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯，而製成 2-（3-羥基-1,1-二甲基丙基）-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯。

參考例 474

在 DMF 中，以 2-甲氧基-N-甲基乙烷胺作用在 2-（氯甲基）-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯，而製成 2-{[(甲氧基乙基）（甲基）胺基]甲基}-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯。

參考例 475

在 DMF 中，以 2-溴苯酚及碳酸鉀作用在 2-（氯甲基）-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯，而製成 2-[(2-溴苯氧基)甲基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯。

參考例 476

含有 2-苯基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯之氯仿溶液，以 N-溴琥珀醯亞胺作用，而製成 5-溴-2-苯基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯。

參考例 477

以吡咯啉作用在 5-溴-2-苯基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯，而製成 2-苯基-5-(1-吡咯啉基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯。

參考例 554

含有 2-(4-羥基-1-哌啶基)-1,3-噻唑-4-羧酸之吡啶溶液，以乙酸酐作用，而製成 2-[4-(乙醯氧基)-1-哌啶基]-1,3-噻唑-4-羧酸。

參考例 555

在二甲氧基乙烷中，以碳酸氫鈉及 3-溴-2-酮基丙酸作用在 1-(胺基碳酸硫基)哌啶-4-羧酸乙酯，而製成 2-[4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-4-羧酸。

參考例 556

在 6M 鹽酸溶液中，以氰酸鉀作用在 (2-甲氧基乙基)甲胺，而製成 N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基脲。

參考例 558

在乙醇中，以 3-溴-2-酮基丙酸乙酯和 N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基脲反應，而製成 2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯。

參考例 564

在 DMF 中，以 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽及 WSC·HCl、HOBt 及三乙胺作用在 2-[(第三丁氧基羰基)胺基]異菸鹼酸，而製成 (2S)-2-({2-[第三丁氧基羰基)胺基]異菸鹼醯基}胺基)-3-羥基丙酸甲酯。

參考例 566

在乙腈中，以 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽及三乙胺作用在 4-嗒吡羧酸氯，而製成 (2S)-3-羥基-2-[(嗒吡-4-基羰基)胺基]丙酸甲酯。

參考例 577

在二氯甲烷中，以 2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(三氟對胺苯磺醯)乙胺作用在 (2S)-2-({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]異菸鹼醯基}胺基)-3-羥基丙酸甲酯之後，再以溴化三氯甲烷及 1,8-二吡雙環[5.4.0]-7-十一烯作用，而製成 2-{2-{(第三丁氧基羰基)胺基}吡啶-4-基}-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯。

參考例 592

在二氯甲烷中，以乙酸酐及吡啶作用在 2-[(2R)-吡咯啶-2-基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯，而製成 2-[(2R)-1-乙醯基吡咯啶-2-基]-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯。

參考例 593

在 THF 中，以正丁基氟化鉍作用在 2-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}環己基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯，而製成 2-(4-羥基環己基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯。

參考例 596

在甲苯中，以 3-呋喃基硼酸、四個三苯膦鉀(O)、及碳酸鉀水溶液作用在 2-氯-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯，而製成 2-(3-呋喃基)-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯。

參考例 600

在甲苯中，以 N-苯甲基-1-甲氧基-N-[(三甲基甲矽烷基)甲基]甲烷胺及三氟乙酸作用在 2-乙烯基-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯，而製成 2-(1-苯甲基吡咯啉-3-基)-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯。

參考例 601

在二氯甲烷中，以 2-胺基-2-甲基-1-丙醇及三乙胺作用在 1,3-噁唑-4-羧酸氯，而製成 N-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)-1,3-噁唑-4-醯胺。

參考例 602

在二氯甲烷中，以亞硫醯二氯作用在 N-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)-1,3-噁唑-4-醯胺，而製成 4,4-二甲基-4,5-

二氫 -2,4'-雙 -1,3-噁唑。

參考例 603

在 THF 中，以正丁基鋰、苯甲醛作用在 4,4-二甲基 -4,5-二氫 -2,4'-雙 -1,3-噁唑，而製成（4,4-二甲基 -4,5-二氫 -2,4'-雙 -1,3-噁唑 -2'-基）（苯基）甲醇。

參考例 604

以碘化甲烷作用在（4,4-二甲基 -4,5-二氫 -2,4'-雙 -1,3-噁唑 -2'-基）（苯基）甲醇之後，繼以 2M 氫氧化鈉水溶液作用，而製成 2-[羥基（苯基）甲基]-1,3-噁唑 -4-羧酸。

參考例 605

在乙醇中，以 1M 氫氧化鈉水溶液 1,7ml 作用在 2-嗎啉 -4-基 -1,3-噁唑 -4-羧酸乙酯而進行水解反應，製成 2-嗎啉 -4-基 -1,3-噁唑 -4-羧酸。

參考例 629

在乙醇中，以 48% 溴氫酸作用在 2-（6-甲氧基吡啶 -3-基） -1,3-噁唑 -4-羧酸甲酯之後，在甲醇中，以 4M 氫氧化鈉水溶液作用，而製成 2-（6-酮基 -1,6-二氫吡啶 -3-基） -1,3-噁唑 -4-羧酸。

參考例 1~629 之化合物之構造及物理化學資料示於表

5。上述參考例中說明製造方法以外之參考例號碼之化合物，如同表 5 中之合成 (Syn) 所示號碼之參考例方法，各使用相對應之原料而製造之。

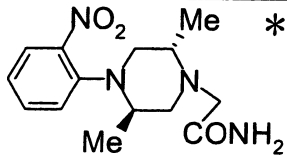
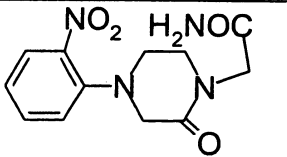
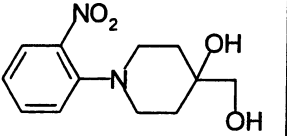
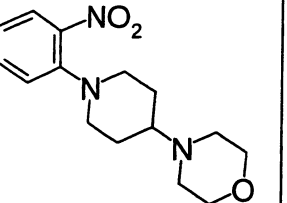
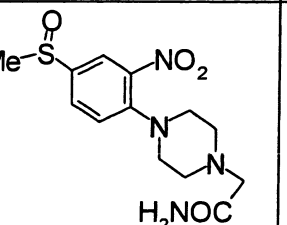
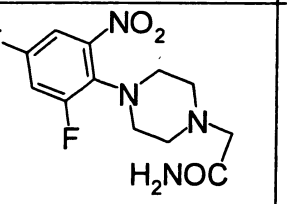
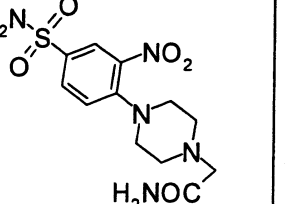
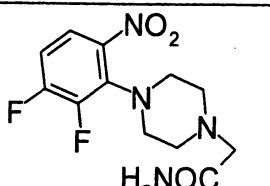
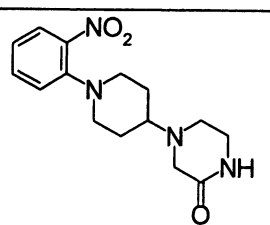
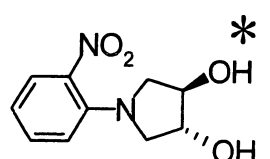
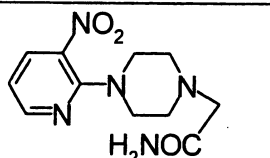
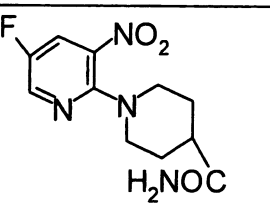
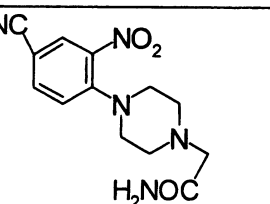
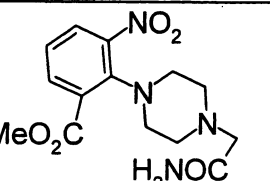
後述參考例之表中使用下列符號之意義如下：

表中左邊之 REx 示參考例號碼，中間之構造欄 (Str) 中記載參考例化合物之構造式。表中欄內附有星 (*) 字符號之構造式，乃示其化合物具有光學活性。表中右邊各欄之最上段，以合成 (Syn) 表示所參考製造方法之參考例號碼。例如製造方法以「27→14」而記載者，乃表示用參考例 27 相同方法製造後，再按照參考例 14 相同方法而製造。合成 (Syn) 之右方所記載 (Sal) 指其係鹽，無記載者指其屬游離物。(HCl) 示鹽酸鹽，(Na) 示鈉鹽，(HBr) 示溴氫酸鹽，(CF₃CO₂H) 示三氟乙酸鹽。右邊各欄之下段中，資料 (Dat) 以質量分析測定值示其物理化學資料。唯參考例 424 及參考例 553，該資料係示其 NMR 資料。

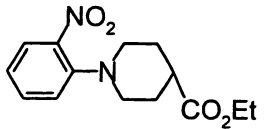
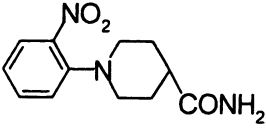
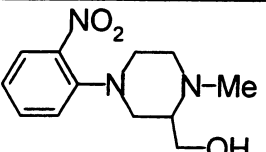
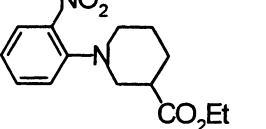
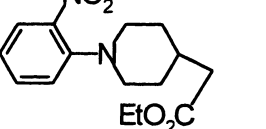
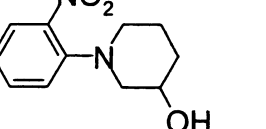
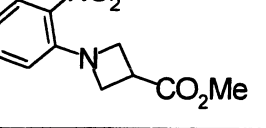
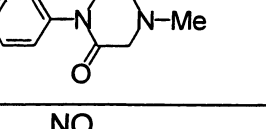
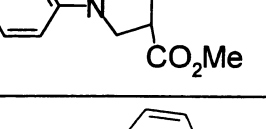
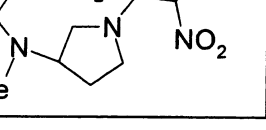
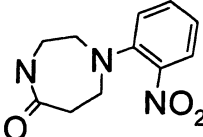
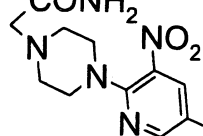
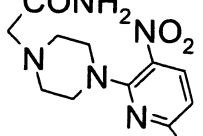
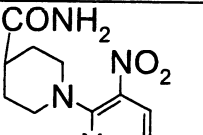
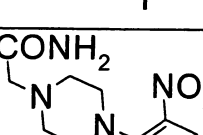
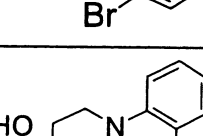
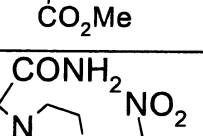
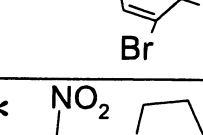
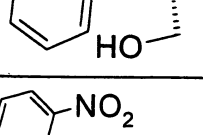
[表5]

REx	Str	Syn (Sal) Dat
1		<u>1</u> MS(FAB) m/z: 308 ([M+H] ⁺)
2		<u>1</u> MS(FAB) m/z: 302 ([M+H] ⁺)
3		<u>1</u> MS(ESI) m/z: 367 ([M+H] ⁺)
4		<u>1</u> MS(ESI) m/z: 355 ([M+H] ⁺)
5		<u>1</u> MS(FAB) m/z: 381 ([M+H] ⁺)
6		<u>10→442</u> MS(EI) m/z: 181 ([M] ⁺)
7		<u>1</u> MS(FAB) m/z: 313 ([M+H] ⁺)
8		<u>8</u> MS(FAB) m/z: 220 ([M+H] ⁺)
9		<u>9</u> MS(ESI) m/z: 199 ([M+H] ⁺)
10		<u>10</u> MS(ESI) m/z: 231 ([M-H] ⁻)
11		<u>11</u> MS(ESI) m/z: 223 ([M+H] ⁺)
12		<u>12</u> MS(EI) m/z: 188 ([M] ⁺)
13		<u>13</u> MS(EI) m/z: 188 ([M] ⁺)
14		<u>14</u> MS(FAB) m/z: 272 ([M+H] ⁺)
15		<u>15</u> MS(FAB) m/z: 272 ([M+H] ⁺)
16		<u>15</u> MS(FAB) m/z: 272 ([M+H] ⁺)
17		<u>15</u> MS(FAB) m/z: 258 ([M+H] ⁺)

18		<u>15</u> MS(FAB) m/z: 286([M+H] ⁺)
19		<u>19</u> MS(FAB) m/z: 241([M+H] ⁺)
20		<u>20 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 174([M+H] ⁺)
21		<u>21 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 144 ([M+H] ⁺)
22		<u>21 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 172 ([M+H] ⁺)
23		<u>21 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 172([M+H] ⁺)
24		<u>21 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 158([M+H] ⁺)
25		<u>21 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 172([M+H] ⁺)
26		<u>21 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 186([M+H] ⁺)
27		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 283 ([M+H] ⁺)
28		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 222 ([M+H] ⁺)
29		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 308 ([M+H] ⁺)
30		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 251 ([M+H] ⁺)
31		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 283 ([M+H] ⁺)
32		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 279 ([M+H] ⁺)
33		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 279 ([M+H] ⁺)
34		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 283 ([M+H] ⁺)
35		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 265 ([M+H] ⁺)
36		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 337 ([M+H] ⁺)

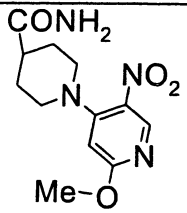
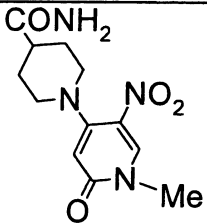
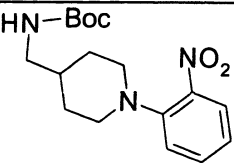
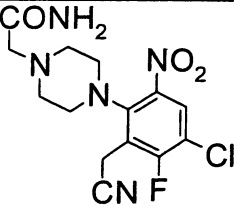
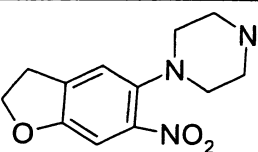
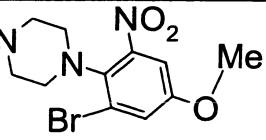
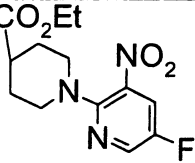
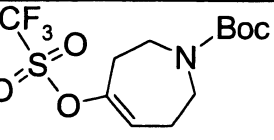
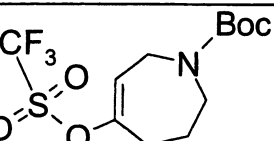
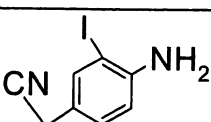
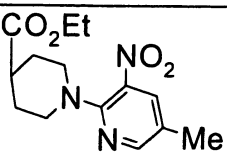
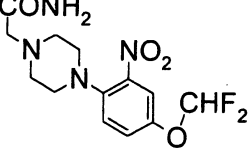
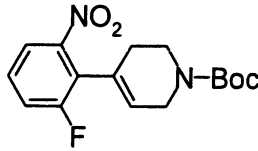
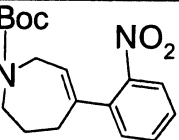
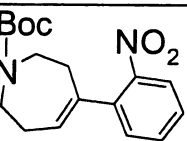
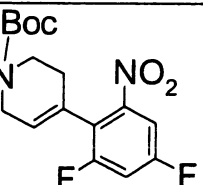
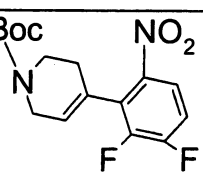
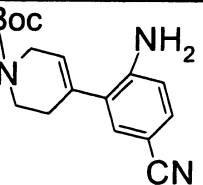
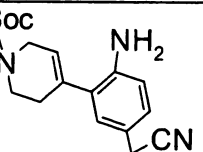
37		$\frac{27}{\text{MS(FAB) } m/z: 293 ([M+H]^+)}$
38		$\frac{27}{\text{MS(API) } m/z: 277 ([M-H]^+)}$
39		$\frac{27}{\text{MS(ESI) } m/z: 253 ([M+H]^+)}$
40		$\frac{27}{\text{MS(ESI) } m/z: 343 ([M+H]^+)}$
41		$\frac{27}{\text{MS(FAB) } m/z: 292 ([M+H]^+)}$
42		$\frac{27}{\text{MS(ESI) } m/z: 327 ([M+H]^+)}$
43		$\frac{27}{\text{MS(ESI) } m/z: 301 ([M+H]^+)}$
44		$\frac{27}{\text{MS(ESI) } m/z: 344 ([M+H]^+)}$
45		$\frac{27}{\text{MS(ESI) } m/z: 301 ([M+H]^+)}$
46		$\frac{27}{\text{MS(FAB) } m/z: 305 ([M+H]^+)}$
47		$\frac{27}{\text{MS(ESI) } m/z: 225 ([M+H]^+)}$
48		$\frac{27}{\text{MS(FAB) } m/z: 266 ([M+H]^+)}$
49		$\frac{27}{\text{MS(FAB) } m/z: 269 ([M+H]^+)}$
50		$\frac{27}{\text{MS(FAB) } m/z: 308 ([M+H]^+)}$
51		$\frac{27}{\text{MS(ESI) } m/z: 290 ([M+H]^+)}$
52		$\frac{27}{\text{MS(FAB) } m/z: 323 ([M+H]^+)}$

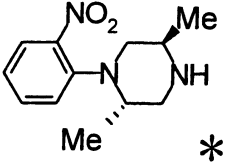
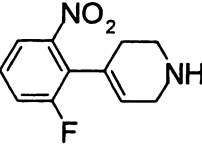
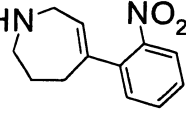
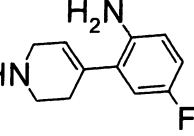
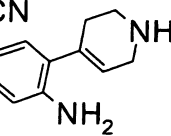
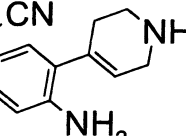
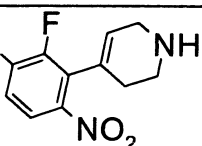
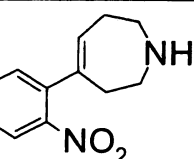
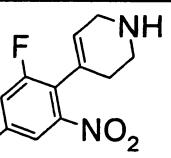
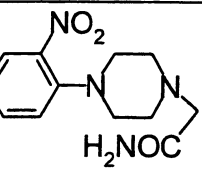
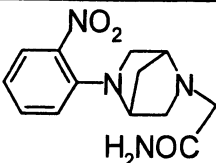
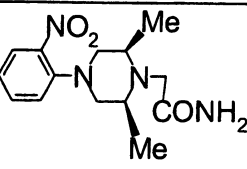
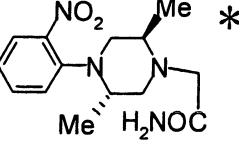
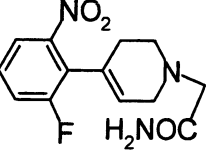
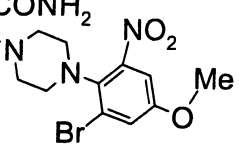
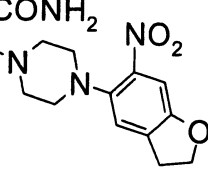
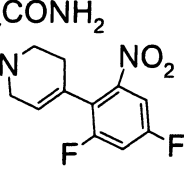
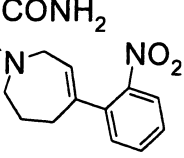
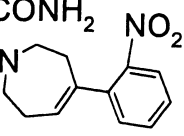
53		$\frac{27}{\text{MS(ESI) m/z: 254 ([M+H]^+)}}$
54		$\frac{27}{\text{MS(FAB) m/z: 286 ([M+H]^+)}}$
55		$\frac{27}{\text{MS(FAB) m/z: 324 ([M+H]^+)}}$
56		$\frac{27}{\text{MS(FAB) m/z: 299 ([M+H]^+)}}$
57		$\frac{27}{\text{MS(FAB) m/z: 299 ([M+H]^+)}}$
58		$\frac{27}{\text{MS(ESI) m/z: 343 ([M+H]^+)}}$
59		$\frac{27}{\text{MS(FAB) m/z: 267 ([M+H]^+)}}$
60		$\frac{27}{\text{MS(FAB) m/z: 366 ([M+H]^+)}}$
61		$\frac{27}{\text{MS(FAB) m/z: 366 ([M+H]^+)}}$
62		$\frac{27}{\text{MS(ESI) m/z: 322 ([M+H]^+)}}$
63		$\frac{27}{\text{MS(ESI) m/z: 295 ([M+H]^+)}}$
64		$\frac{27}{\text{MS(FAB) m/z: 283 ([M+H]^+)}}$
65		$\frac{27}{\text{MS(EI) m/z: 219 ([M]^+)}}$
66		$\frac{27}{\text{MS(ESI) m/z: 236 ([M+H]^+)}}$
67		$\frac{27}{\text{MS(FAB) m/z: 336 ([M+H]^+)}}$
68		$\frac{27}{\text{MS(ESI) m/z: 293 ([M+H]^+)}}$
69		$\frac{27}{\text{MS(ESI) m/z: 205 ([M+H]^+)}}$
70		$\frac{27}{\text{MS(API) m/z: 191 ([M+H]^+)}}$

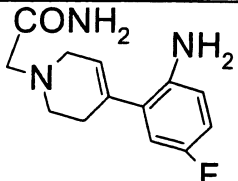
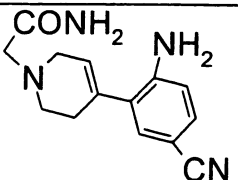
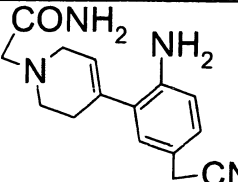
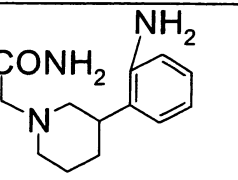
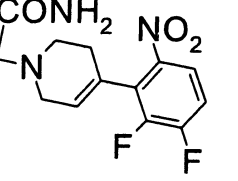
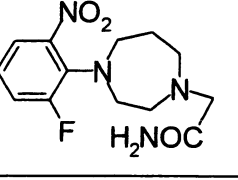
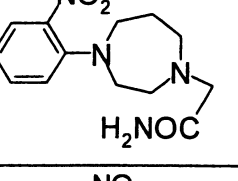
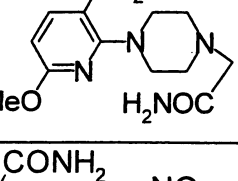
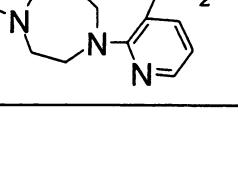
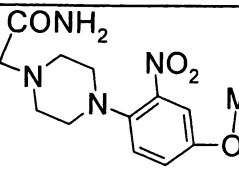
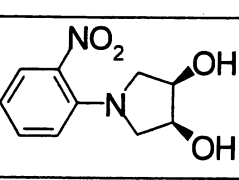
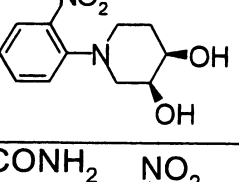
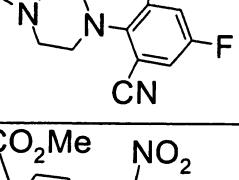
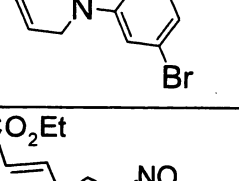
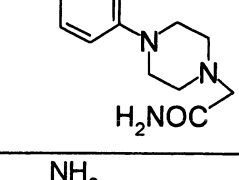
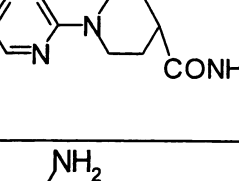
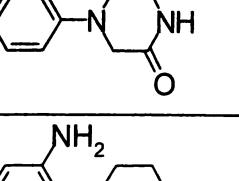
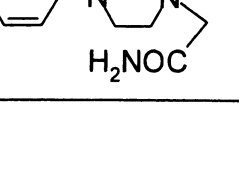
71		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 279 ([M+H] ⁺)
72		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 250 ([M+H] ⁺)
73		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 252 ([M+H] ⁺)
74		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 279 ([M+H] ⁺)
75		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 293 ([M+H] ⁺)
76		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 223 ([M+H] ⁺)
77		<u>27</u> MS(API) m/z: 237 ([M+H] ⁺)
78		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 236 ([M+H] ⁺)
79		<u>27</u> MS(API) m/z: 251 ([M+H] ⁺)
80		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 279([M+H] ⁺)
81		<u>27</u> MS(EI) m/z: 235([M] ⁺)
82		<u>27</u> MS(EI) m/z: 283([M] ⁺)
83		<u>27</u> MS(EI) m/z: 283([M] ⁺)
84		<u>27</u> MS(EI) m/z: 268([M] ⁺)
85		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 361([M+H] ⁺)
86		<u>27</u> MS(API) m/z: 281([M+H] ⁺)
87		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 361([M+H] ⁺)
88		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 223([M+H] ⁺)
89		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 282([M+H] ⁺)

90		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 271([M+H] ⁺)
91		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 347([M+H] ⁺)
92		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 359([M+H] ⁺)
93		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 300([M+H] ⁺)
94		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 223([M+H] ⁺)
95		<u>171→448→27</u> MS(FAB) m/z: 254([M+H] ⁺)
96		<u>171→448→27</u> MS(EI) m/z: 252([M] ⁺)
97		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 237([M+H] ⁺)
98		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 300([M+H] ⁺)
99		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 300([M+H] ⁺)
100		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 293([M+H] ⁺)
101		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 307([M+H] ⁺)
102		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 293([M+H] ⁺)
103		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 209([M+H] ⁺)
104		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 343([M+H] ⁺)
105		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 280([M+H] ⁺)
106		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 297([M+H] ⁺)

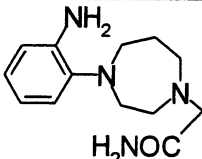
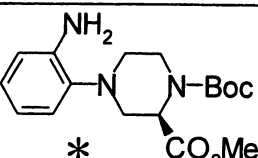
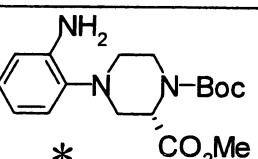
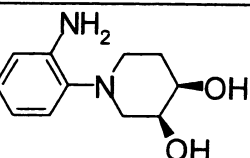
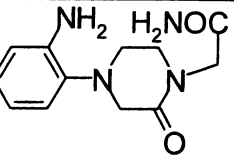
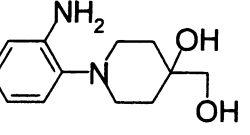
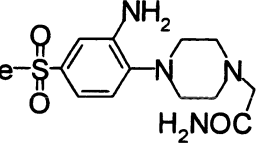
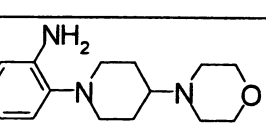
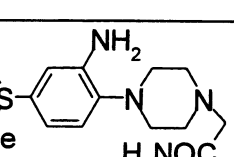
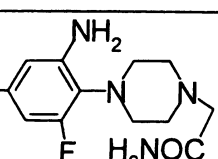
107		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 304([M+H] ⁺)
108		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 322([M+H] ⁺)
109		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 285([M+H] ⁺)
110		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 344([M+H] ⁺)
111		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 300([M+H] ⁺)
112		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 280([M+H] ⁺)
113		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 329([M+H] ⁺)
114		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 265([M+H] ⁺)
115		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 276([M+H] ⁺)
116		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 309([M+H] ⁺)
117		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 285([M+H] ⁺)
118		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 296([M+H] ⁺)
119		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 313([M+H] ⁺)
120		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 240([M+H] ⁺)
121		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 309([M+H] ⁺)
122		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 349([M+H] ⁺)

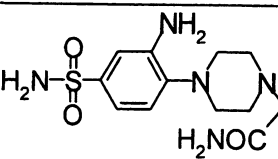
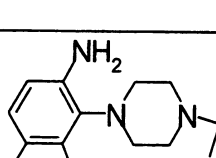
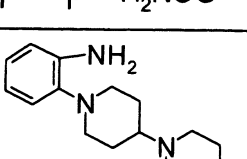
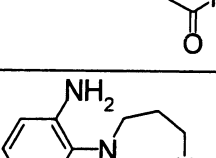
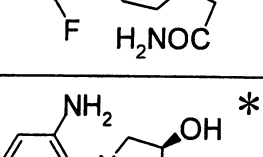
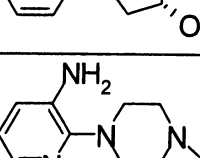
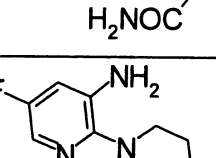
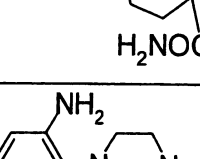
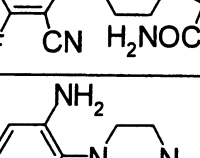
123		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 281([M+H] ⁺)
124		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 281([M+H] ⁺)
125		<u>27</u> MS(FAB) m/z: 336([M+H] ⁺)
126		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 356([M+H] ⁺)
127		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 250([M+H] ⁺)
128		<u>128</u> MS(ESI) m/z: 318([M+H] ⁺)
129		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 298([M+H] ⁺)
130		<u>130</u> MS(ESI) m/z: 368([M+Na] ⁺)
131		<u>130</u> MS(ESI) m/z: 368([M+Na] ⁺)
132		<u>132</u> MS(EI) m/z: 258[M] ⁺)
133		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 294([M+H] ⁺)
134		<u>27</u> MS(ESI) m/z: 331([M+H] ⁺)
135		<u>135</u> MS(FAB) m/z: 323 ([M+H] ⁺)
136		<u>135</u> MS(FAB) m/z: 319([M+H] ⁺)
137		<u>135</u> MS(FAB) m/z: 319([M+H] ⁺)
138		<u>135</u> MS(ESI) m/z: 341([M+H] ⁺)
139		<u>135</u> MS(ESI) m/z: 341([M+H] ⁺)
140		<u>140</u> MS(FAB) m/z: 300([M+H] ⁺)
141		<u>140</u> MS(FAB) m/z: 312([M-H] ⁻)

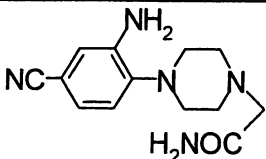
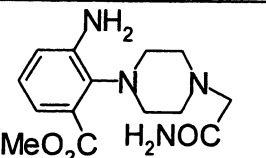
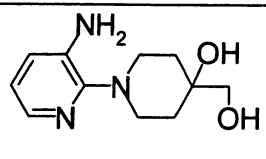
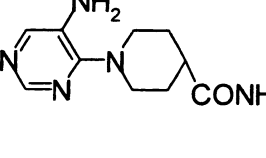
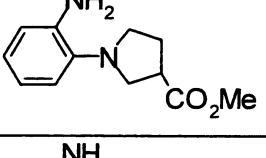
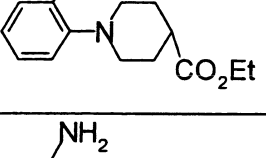
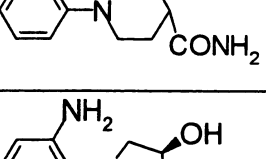
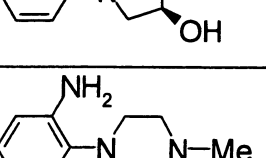
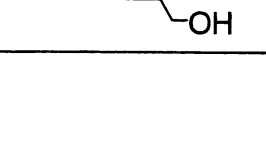
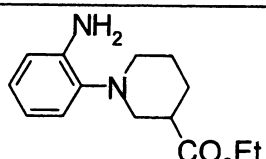
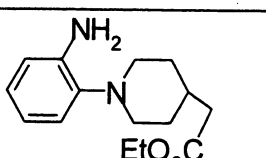
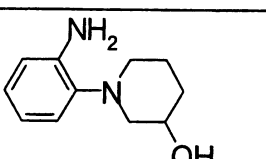
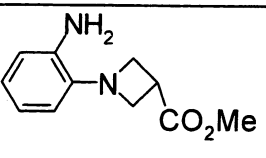
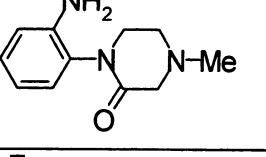
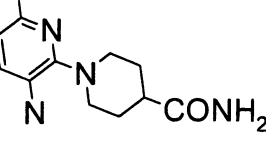
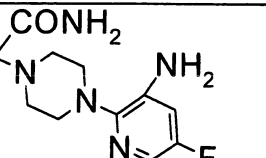
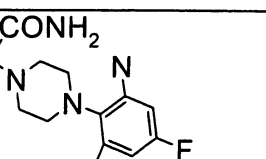
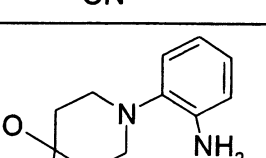
142		<u>21</u> MS(FAB) m/z: 236 ([M+H] ⁺)
143		<u>21(CF₃CO₂H)</u> MS(ESI) m/z: 223 ([M+H] ⁺)
144		<u>21 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 219([M+H] ⁺)
145		<u>21</u> MS(EI) m/z: 192([M] ⁺)
146		<u>21</u> MS(EI) m/z: 199([M] ⁺)
147		<u>21</u> MS(EI) m/z: 213([M] ⁺)
148		<u>21 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 241([M+H] ⁺)
149		<u>21 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 219([M+H] ⁺)
150		<u>21 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 241([M+H] ⁺)
151		<u>14</u> MS(ESI) m/z: 265 ([M+H] ⁺)
152		<u>14</u> MS(FAB) m/z: 277 ([M+H] ⁺)
153		<u>14</u> MS(FAB) m/z: 293 ([M+H] ⁺)
154		<u>14</u> MS(FAB) m/z: 293 ([M+H] ⁺)
155		<u>14</u> MS(FAB) m/z: 280 ([M+H] ⁺)
156		<u>14</u> MS(ESI) m/z: 375([M+2H] ⁺)
157		<u>14</u> MS(ESI) m/z: 307([M+H] ⁺)
158		<u>14</u> MS(ESI) m/z: 298([M+H] ⁺)
159		<u>14</u> MS(FAB) m/z: 276([M+H] ⁺)
160		<u>14</u> MS(FAB) m/z: 276([M+H] ⁺)

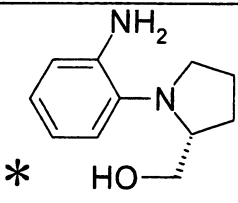
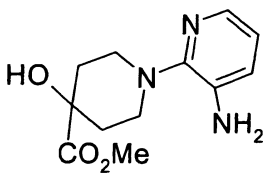
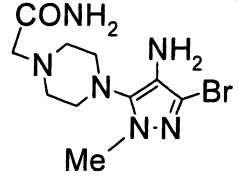
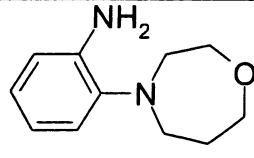
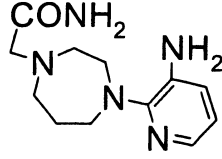
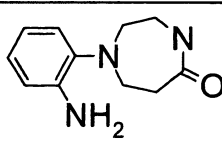
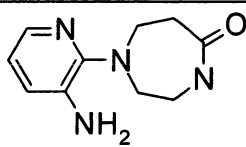
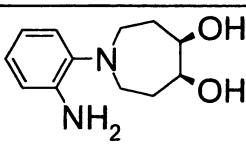
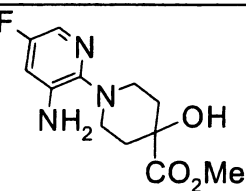
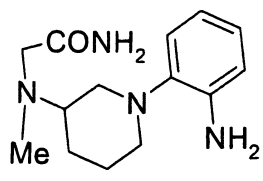
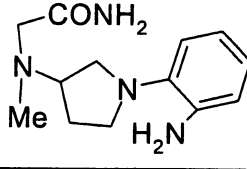
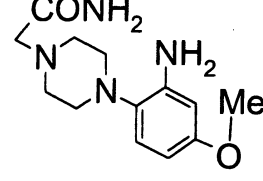
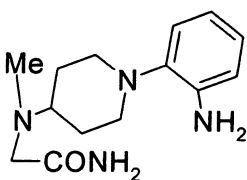
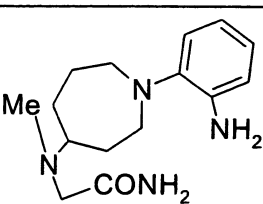
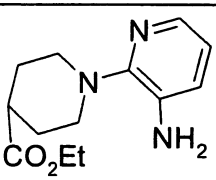
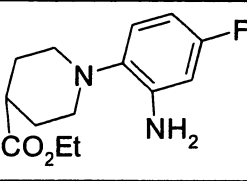
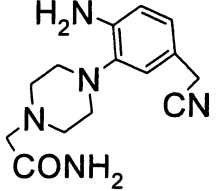
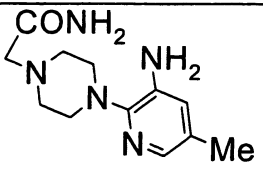
161		$\frac{14}{\text{MS(EI) m/z: 249}([M]^+)}$
162		$\frac{14}{\text{MS(ESI) m/z: 257}([M+H]^+)}$
163		$\frac{14}{\text{MS(ESI) m/z: 271}([M+H]^+)}$
164		$\frac{14}{\text{MS(EI) m/z: 233}([M]^+)}$
165		$\frac{14}{\text{MS(EI) m/z: 297}([M]^+)}$
166		$\frac{27 \rightarrow 14}{\text{MS(ESI) m/z: 297}([M+H]^+)}$
167		$\frac{27 \rightarrow 14}{\text{MS(ESI) m/z: 279}([M+H]^+)}$
168		$\frac{27 \rightarrow 14}{\text{MS(FAB) m/z: 296}([M+H]^+)}$
169		$\frac{27 \rightarrow 14}{\text{MS(ESI) m/z: 280}([M+H]^+)}$
170		$\frac{27 \rightarrow 14}{\text{MS(ESI) m/z: 295}([M+H]^+)}$
171		$\frac{171}{\text{MS(API) m/z: 225}([M+H]^+)}$
172		$\frac{171}{\text{MS(ESI) m/z: 239}([M+H]^+)}$
173		$\frac{173}{\text{MS(ESI) m/z: 308}([M+H]^+)}$
174		$\frac{174}{\text{MS(ESI) m/z: 343}([M+H]^+)}$
175		$\frac{175}{\text{MS(FAB) m/z: 363}([M+H]^+)}$
176		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 221}([M+H]^+)}$
177		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 192}([M+H]^+)}$
178		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 235}([M+H]^+)}$

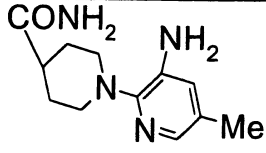
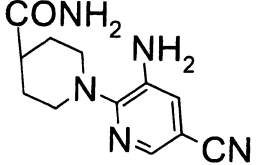
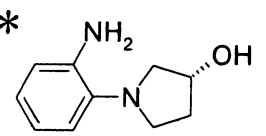
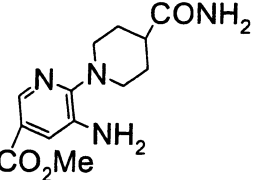
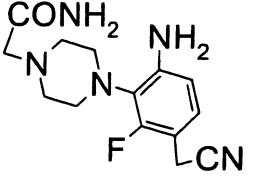
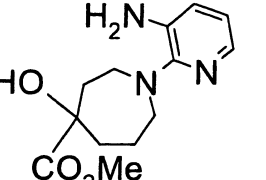
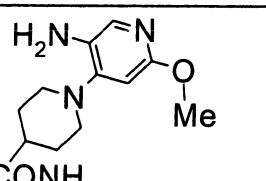
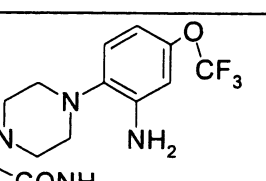
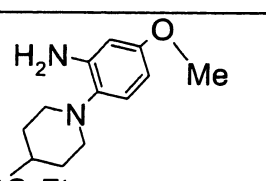
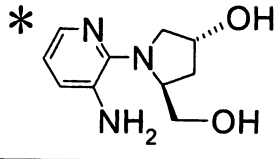
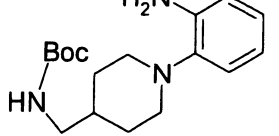
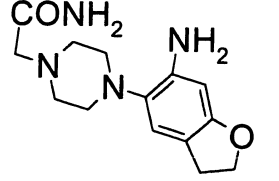
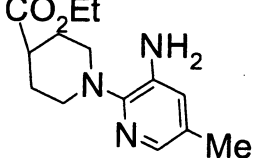
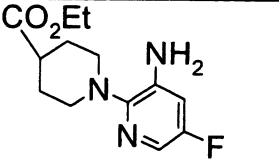
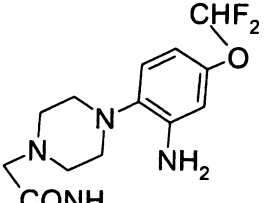
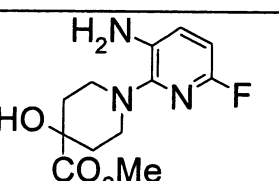
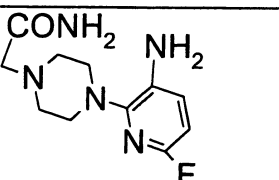
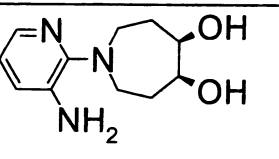
179		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 278 ([M+H]^+)}}$
180		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 292 ([M+H]^+)}}$
181		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 275 ([M+H]^+)}}$
182		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 221 ([M+H]^+)}}$
183		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 253 ([M+H]^+)}}$
184		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 249 ([M+H]^+)}}$
185		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 249 ([M+H]^+)}}$
186		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 253 ([M+H]^+)}}$
187		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 265 ([M+H]^+)}}$
188		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 253 ([M+H]^+)}}$
189		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 235 ([M+H]^+)}}$
190		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 253 ([M+H]^+)}}$
191		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 335 ([M+H]^+)}}$
192		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 307 ([M+H]^+)}}$
193		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 247 ([M+H]^+)}}$
194		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 263 ([M+H]^+)}}$
195		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 263 ([M+H]^+)}}$
196		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 263 ([M+H]^+)}}$

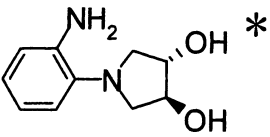
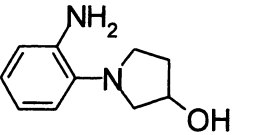
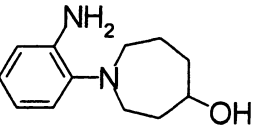
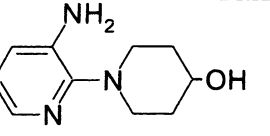
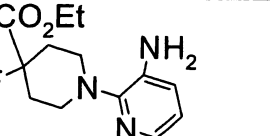
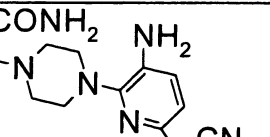
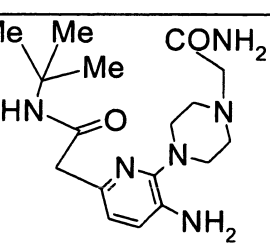
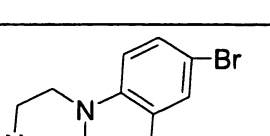
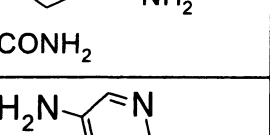
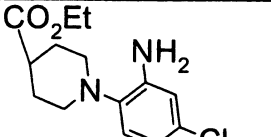
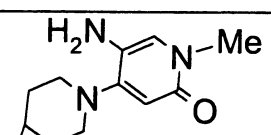
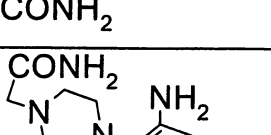
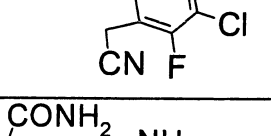
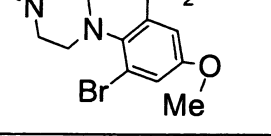
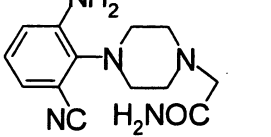
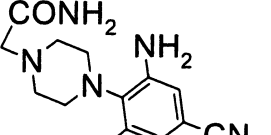
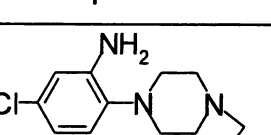
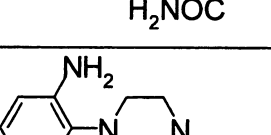
197		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 249 ([M+H]^+)}}$
198		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 336 ([M+H]^+)}}$
199		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 336 ([M+H]^+)}}$
200		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 209 ([M+H]^+)}}$
201		$\frac{176}{\text{MS(API) m/z: 247 ([M-H]^-)}}$
202		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 223 ([M+H]^+)}}$
203		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 313 ([M+H]^+)}}$
204		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 262 ([M+H]^+)}}$
205		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 297 ([M+H]^+)}}$
206		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 271 ([M+H]^+)}}$

207		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 314 ([M+H]^+)}}$
208		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 271 ([M+H]^+)}}$
209		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 275 ([M+H]^+)}}$
210		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 267 ([M+H]^+)}}$
211		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 195 ([M+H]^+)}}$
212		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 236 ([M+H]^+)}}$
213		$\frac{176}{\text{MS(EI) m/z: 238 ([M]^+)}}$
214		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 276 ([M-H]^-)}}$
215		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 266 ([M+H]^+)}}$

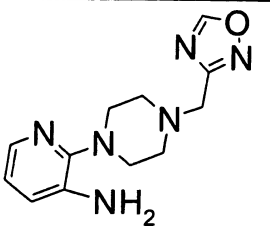
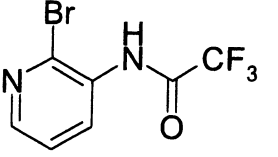
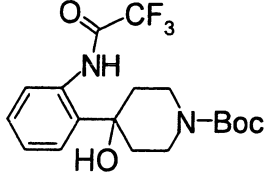
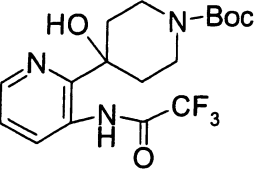
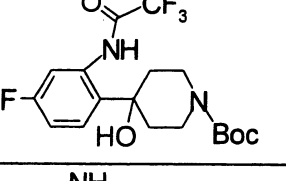
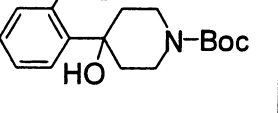
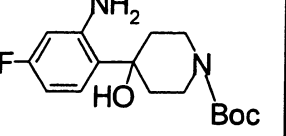
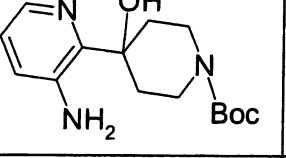
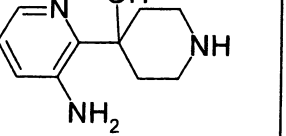
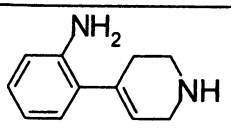
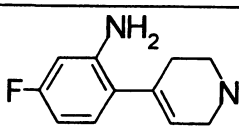
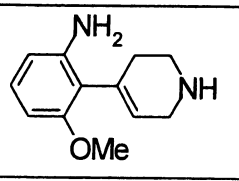
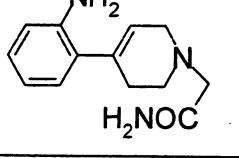
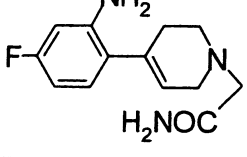
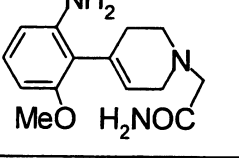
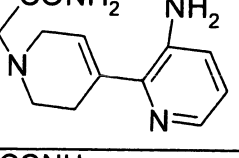
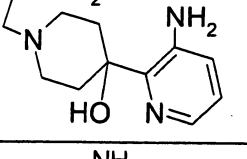
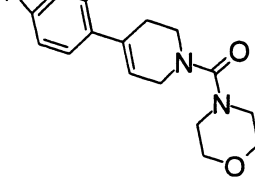
216		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 260 ([M+H]^+)}}$
217		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 293 ([M+H]^+)}}$
218		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 224 ([M+H]^+)}}$
219		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 222 ([M+H]^+)}}$
220		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 294 ([M+H]^+)}}$
221		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 221 ([M+H]^+)}}$
222		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 249 ([M+H]^+)}}$
223		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 220 ([M+H]^+)}}$
224		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 195 ([M+H]^+)}}$
225		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 222 ([M+H]^+)}}$
226		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 249 ([M+H]^+)}}$
227		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 263 ([M+H]^+)}}$
228		$\frac{176}{\text{MS(API) m/z: 193 ([M+H]^+)}}$
229		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 207 ([M+H]^+)}}$
230		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 206 ([M+H]^+)}}$
231		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 239([M+H]^+)}}$
232		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: 254([M+H]^+)}}$
233		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: 278([M+H]^+)}}$
234		$\frac{176}{\text{MS(API) m/z: 251([M+H]^+)}}$

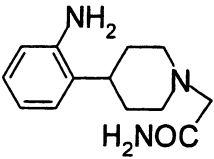
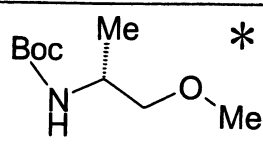
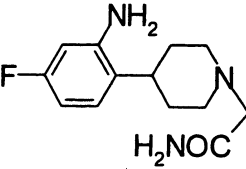
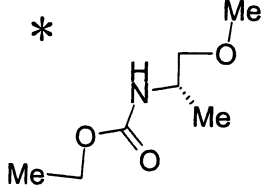
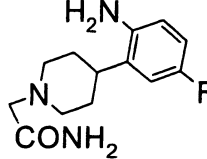
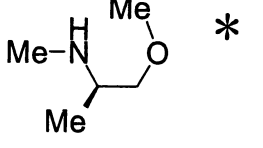
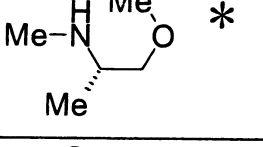
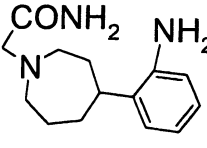
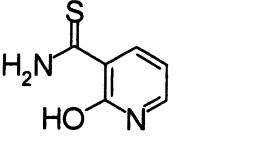
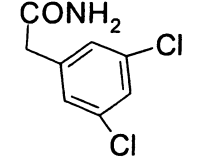
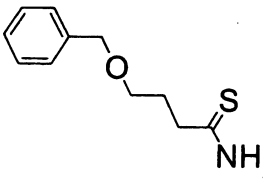
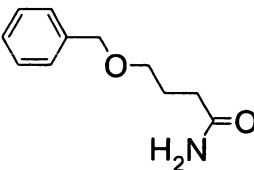
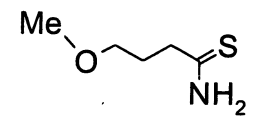
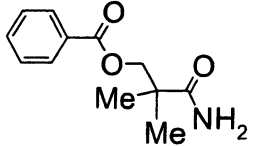
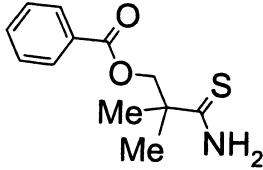
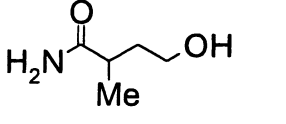
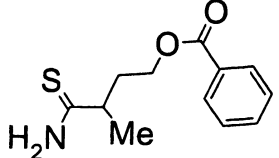
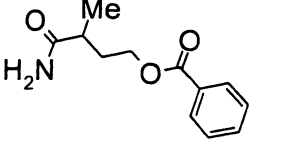
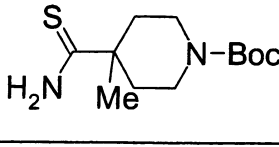
235		<u>176</u> MS(EI) m/z: 192([M] ⁺)
236		<u>176</u> MS(ESI) m/z: 252([M+H] ⁺)
237		<u>176 (2HBr)</u> MS(ESI) m/z: 317([M+H] ⁺)
238		<u>176 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 193([M+H] ⁺)
239		<u>176</u> MS(ESI) m/z: 250([M+H] ⁺)
240		<u>176</u> MS(EI) m/z: 205([M] ⁺)
241		<u>176</u> MS(EI) m/z: 206([M] ⁺)
242		<u>176</u> MS(EI) m/z: 222([M] ⁺)
243		<u>176</u> MS(ESI) m/z: 270([M+H] ⁺)
244		<u>176</u> MS(EI) m/z: 262([M] ⁺)
245		<u>176</u> MS(EI) m/z: 248([M] ⁺)
246		<u>176</u> MS(FAB) m/z: 265([M+H] ⁺)
247		<u>176</u> MS(ESI) m/z: 263([M+H] ⁺)
248		<u>176</u> MS(EI) m/z: 276([M] ⁺)
249		<u>176</u> MS(FAB) m/z: 250([M+H] ⁺)
250		<u>176</u> MS(FAB) m/z: 267([M+H] ⁺)
251		<u>176</u> MS(ESI) m/z: 274([M+H] ⁺)
252		<u>176</u> MS(ESI) m/z: 249([M+H] ⁺)

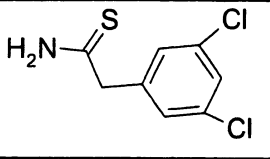
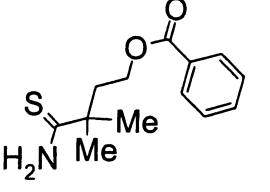
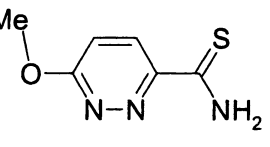
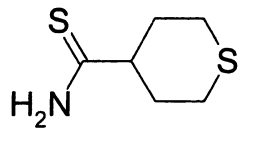
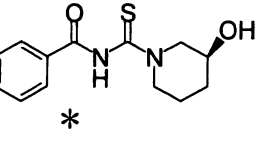
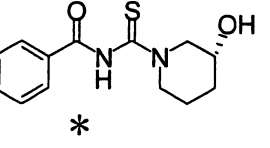
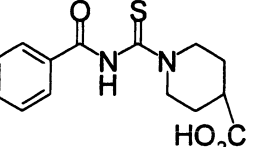
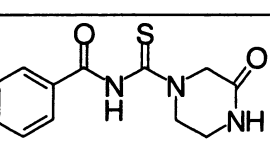
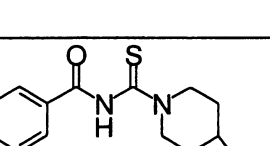
253		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: } 235([M+H]^+)}$
254		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: } 245([M+H]^+)}$
255		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: } 179([M+H]^+)}$
256		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: } 279([M+H]^+)}$
257		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: } 292([M+H]^+)}$
258		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: } 266([M+H]^+)}$
259		$\frac{176}{\text{MS(EI) m/z: } 250([M]^+)}$
260		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: } 319([M+H]^+)}$
261		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: } 279([M+H]^+)}$
262		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: } 210([M+H]^+)}$
263		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: } 306([M+H]^+)}$
264		$\frac{176}{\text{MS(EI) m/z: } 276([M]^+)}$
265		$\frac{176}{\text{MS(EI) m/z: } 263([M]^+)}$
266		$\frac{176}{\text{MS(EI) m/z: } 267([M]^+)}$
267		$\frac{176}{\text{MS(ESI) m/z: } 301([M+H]^+)}$
268		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: } 270([M+H]^+)}$
269		$\frac{176}{\text{MS(FAB) m/z: } 254([M+H]^+)}$
270		$\frac{176}{\text{MS(EI) m/z: } 223([M]^+)}$

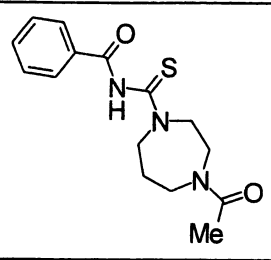
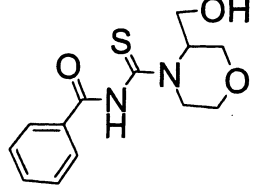
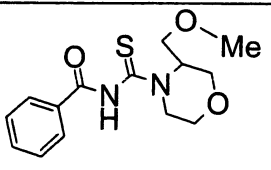
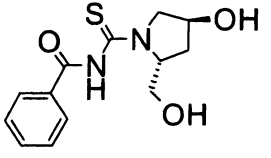
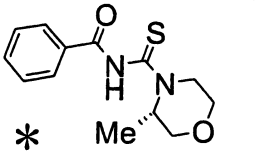
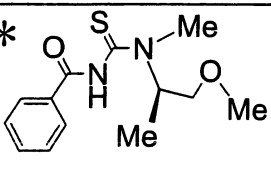
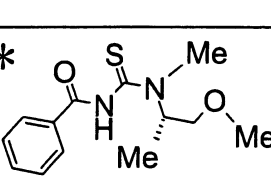
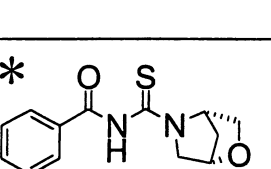
271		<u>27→176</u> MS(ESI) m/z: 195 ([M+H] ⁺)
272		<u>27→176</u> MS(ESI) m/z: 179 ([M+H] ⁺)
273		<u>27→176</u> MS(API) m/z: 207 ([M+H] ⁺)
274		<u>176</u> MS(API) m/z: 194 ([M+H] ⁺)
275		<u>27→176</u> MS(ESI) m/z: 268 ([M+H] ⁺)
276		<u>276</u> MS(ESI) m/z: 275 ([M+H] ⁺)
277		<u>277</u> MS(ESI) m/z: 349 ([M+H] ⁺)
278		<u>278</u> MS(API) m/z: 313 ([M+H] ⁺)
279		<u>278</u> MS(ESI) m/z: 255 ([M+H] ⁺)
280		<u>278</u> MS(ESI) m/z: 282 ([M+H] ⁺)
281		<u>278</u> MS(ESI) m/z: 251 ([M+H] ⁺)
282		<u>278</u> MS(ESI) m/z: 326 ([M+H] ⁺)
283		<u>278</u> MS(ESI) m/z: 343 ([M+H] ⁺)
284		<u>284 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 260 ([M+H] ⁺)
285		<u>27→176→284</u> MS(FAB) m/z: 278 ([M+H] ⁺)
286		<u>286</u> MS(ESI) m/z: 269 ([M+H] ⁺)
287		<u>286</u> MS(FAB) m/z: 269 ([M+H] ⁺)
288		<u>286</u> MS(ESI) m/z: 313 ([M+H] ⁺)

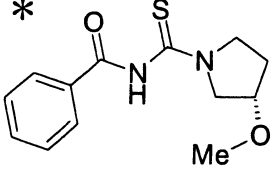
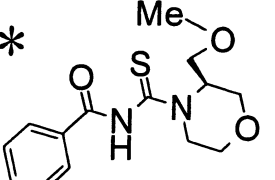
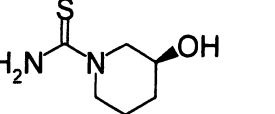
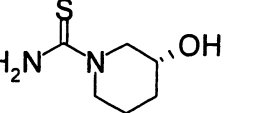
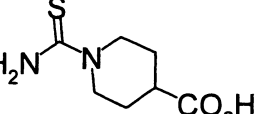
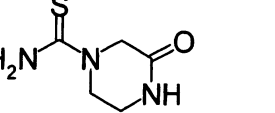
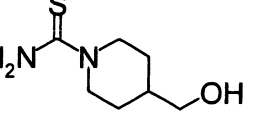
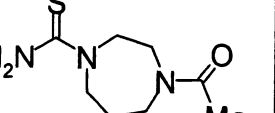
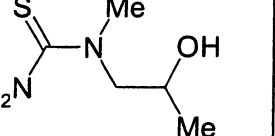
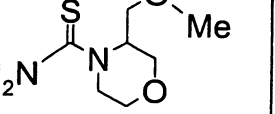
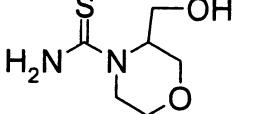
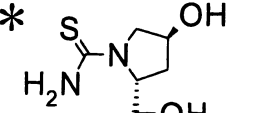
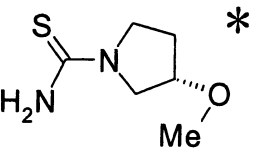
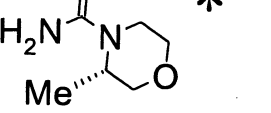
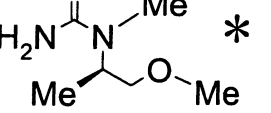
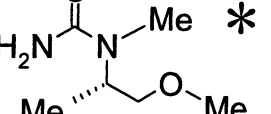
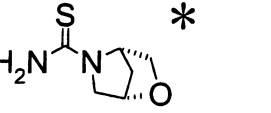
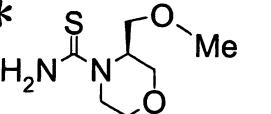
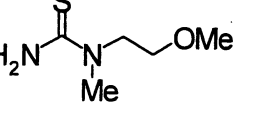
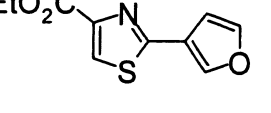
289		$\frac{286}{\text{MS(EI) m/z: 261 ([M]^+)}}$
290		$\frac{286}{\text{MS(EI) m/z: 249 ([M]^+)}}$
291		$\frac{286}{\text{MS(ESI) m/z: 241 ([M+H]^+)}}$
292		$\frac{286}{\text{MS(ESI) m/z: 331 ([M+H]^+)}}$
293		$\frac{286}{\text{MS(ESI) m/z: 329 ([M+H]^+)}}$
294		$\frac{286}{\text{MS(ESI) m/z: 313 ([M+H]^+)}}$
295		$\frac{286}{\text{MS(ESI) m/z: 268 ([M+H]^+)}}$
296		$\frac{286}{\text{MS(EI) m/z: 269 ([M]^+)}}$
297		$\frac{286}{\text{MS(EI) m/z: 254 ([M]^+)}}$
298		$\frac{286}{\text{MS(ESI) m/z: 314 ([M+H]^+)}}$
299		$\frac{286}{\text{MS(ESI) m/z: 299 ([M+H]^+)}}$
300		$\frac{286}{\text{MS(FAB) m/z: 246 ([M+H]^+)}}$
301		$\frac{286}{\text{MS(FAB) m/z: 246 ([M+H]^+)}}$
302		$\frac{286}{\text{MS(ESI) m/z: 268 ([M+H]^+)}}$
303		$\frac{303}{\text{MS(FAB) m/z: 221 ([M+H]^+)}}$
304		$\frac{304}{\text{MS(FAB) m/z: 262 ([M]^+)}}$
305		$\frac{305}{\text{MS(ESI) m/z: 206 ([M+H]^+)}}$
306		$\frac{14}{\text{MS(FAB) m/z: 260 ([M+H]^+)}}$

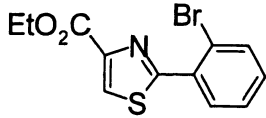
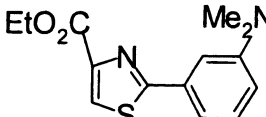
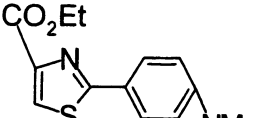
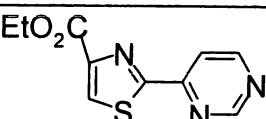
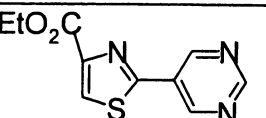
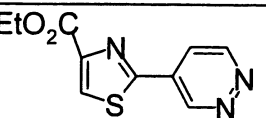
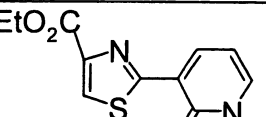
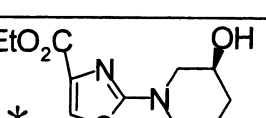
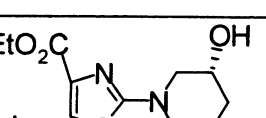
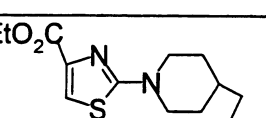
307		<u>14</u> MS(FAB) m/z: 261([M+H] ⁺)
308		<u>308</u> MS(FAB) m/z: 269([M+H] ⁺)
309		<u>309</u> MS(FAB) m/z: 389 ([M+H] ⁺)
310		<u>309</u> MS(ESI) m/z: 390([M+H] ⁺)
311		<u>309</u> MS(FAB) m/z: 407 ([M+H] ⁺)
312		<u>312</u> MS(FAB) m/z: 293 ([M+H] ⁺)
313		<u>312</u> MS(FAB) m/z: 310 ([M] ⁺)
314		<u>312</u> MS(ESI) m/z: 294([M+H] ⁺)
315		<u>21 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 194([M+H] ⁺)
316		<u>316 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 175 ([M+H] ⁺)
317		<u>316 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 193 ([M+H] ⁺)
318		<u>318</u> MS(ESI) m/z: 205 ([M+H] ⁺)
319		<u>14</u> MS(FAB) m/z: 232 ([M+H] ⁺)
320		<u>14</u> MS(FAB) m/z: 250 ([M+H] ⁺)
321		<u>14</u> MS(FAB) m/z: 262 ([M+H] ⁺)
322		<u>322</u> MS(ESI) m/z: 233([M+H] ⁺)
323		<u>323</u> MS(ESI) m/z: 251([M+H] ⁺)
324		<u>324</u> MS(FAB) m/z: 306 ([M+H] ⁺)

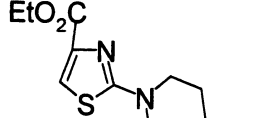
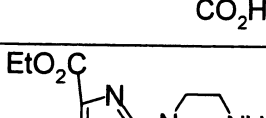
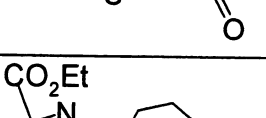
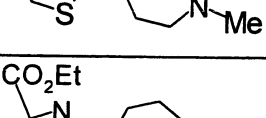
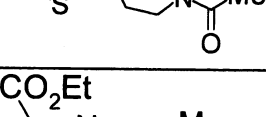
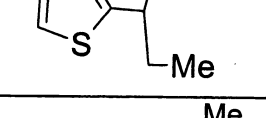
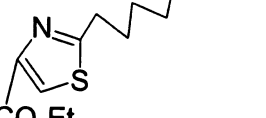
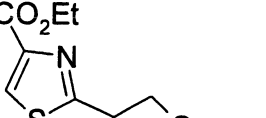
325		<u>325 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 234 ([M+H] ⁺)	335		<u>335</u> MS(Cl) m/z: 190 ([M+H] ⁺)
326		<u>325</u> MS(EI) m/z: 251 ([M] ⁺)	336		<u>336</u> MS(Cl) m/z: 162 ([M+H] ⁺)
327		<u>325</u> MS(ESI) m/z: 252 ([M+H] ⁺)	337		<u>337 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 104 ([M+H] ⁺)
328		<u>325</u> MS(ESI) m/z: 252 ([M+H] ⁺)	338		<u>337 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 104 ([M+H] ⁺)
329		<u>325</u> MS(FAB) m/z: 248 ([M+H] ⁺)	339		<u>339</u> MS(FAB) m/z: 155 ([M+H] ⁺)
330		<u>566</u> MS(EI) m/z: 203 ([M] ⁺)	340		<u>340</u> MS(ESI) m/z: 208 ([M-H] ⁻)
331		<u>564</u> MS(ESI) m/z: 194 ([M+H] ⁺)	341		<u>340</u> MS(API) m/z: 132 ([M-H] ⁻)
332		<u>564</u> MS(ESI) m/z: 222 ([M+H] ⁺)	342		<u>340</u> MS(ESI) m/z: 238 ([M+H] ⁺)
333		<u>333</u> MS(API) m/z: 118 ([M+H] ⁺)	343		<u>340</u> MS(API) m/z: 238 ([M+H] ⁺)
334		<u>334</u> MS(ESI) m/z: 222 ([M+H] ⁺)	344		<u>340</u> MS(FAB) m/z: 259 ([M+H] ⁺)

345		<u>340</u> MS(FAB) m/z: 220([M+H] ⁺)
346		<u>333→334→</u> <u>340</u> MS(ESI) m/z: 274([M+Na] ⁺)
347		<u>347</u> MS(EI) m/z: 169([M] ⁺)
348		<u>347</u> MS(ESI) m/z: 160([M-H] ⁻)
349		<u>349</u> MS(ESI) m/z: 263([M-H] ⁻)
350		<u>349</u> MS(ESI) m/z: 265([M+H] ⁺)
351		<u>349</u> MS(ESI) m/z: 293([M+H] ⁺)
352		<u>349</u> MS(FAB) m/z: 264([M+H] ⁺)
353		<u>349</u> MS(FAB) m/z: 279([M+H] ⁺)

354		<u>349</u> MS(FAB) m/z: 306([M+H] ⁺)
355		<u>349</u> MS(ESI) m/z: 279([M-H] ⁻)
356		<u>349</u> MS(ESI) m/z: 293([M-H] ⁻)
357		<u>349</u> MS(ESI) m/z: 279([M-H] ⁻)
358		<u>349</u> MS(FAB) m/z: 265([M+H] ⁺)
359		<u>349</u> MS(FAB) m/z: 267([M+H] ⁺)
360		<u>349</u> MS(FAB) m/z: 267([M+H] ⁺)
361		<u>349</u> MS(FAB) m/z: 263([M+H] ⁺)

362		<u>349</u> MS(ESI) m/z: 265([M+H] ⁺)
363		<u>349</u> MS(FAB) m/z: 295([M+H] ⁺)
364		<u>364</u> MS(ESI) m/z: 161([M+H] ⁺)
365		<u>364</u> MS(ESI) m/z: 161([M+H] ⁺)
366		<u>364</u> MS(ESI) m/z: 187([M-H] ⁻)
367		<u>364</u> MS(ESI) m/z: 158([M-H] ⁻)
368		<u>364</u> MS(FAB) m/z: 175([M+H] ⁺)
369		<u>364</u> MS(FAB) m/z: 202([M+H] ⁺)
370		<u>349→364</u> MS(ESI) m/z: 147([M-H] ⁻)
371		<u>364</u> MS(API) m/z: 191([M+H] ⁺)
372		<u>364</u> MS(ESI) m/z: 175([M-H] ⁻)
373		<u>364</u> MS(ESI) m/z: 175([M-H] ⁻)
374		<u>364</u> MS(API) m/z: 161([M+H] ⁺)
375		<u>364</u> MS(FAB) m/z: 161([M+H] ⁺)
376		<u>364</u> MS(FAB) m/z: 163([M+H] ⁺)
377		<u>364</u> MS(FAB) m/z: 163([M+H] ⁺)
378		<u>364</u> MS(CI) m/z: 159([M+H] ⁺)
379		<u>364</u> MS(EI) m/z: 190([M] ⁺)
380		<u>349→364</u> MS(ESI) m/z: 149([M+H] ⁺)
381		<u>381</u> MS(FAB) m/z: 224 ([M+H] ⁺)

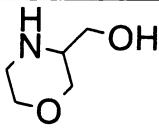
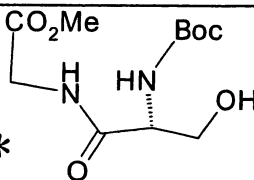
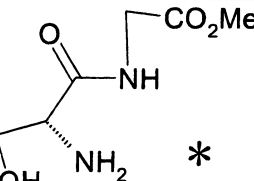
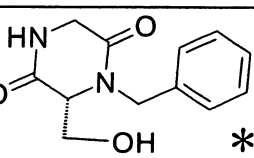
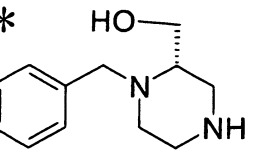
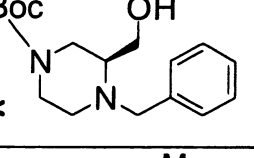
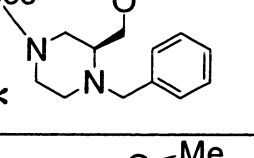
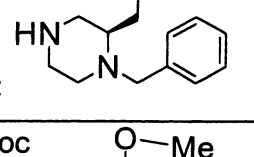
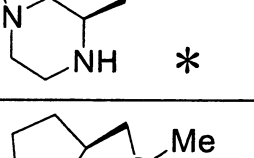
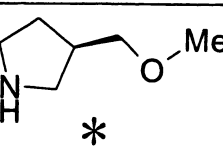
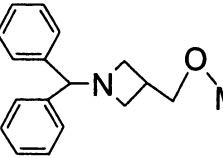
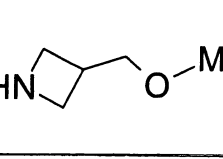
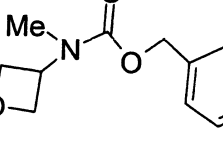
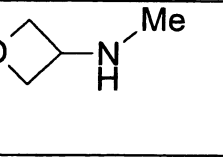
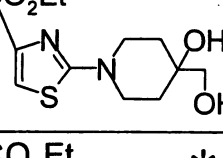
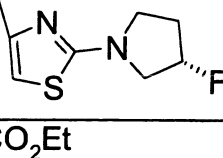
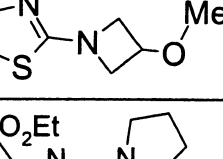
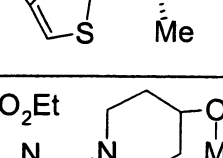
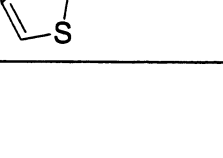
382		<u>381</u> MS(FAB) m/z: 314 ([M+H] ⁺)
383		<u>381</u> MS(FAB) m/z: 277 ([M+H] ⁺)
384		<u>381</u> MS(FAB) m/z: 276 ([M] ⁺)
385		<u>381</u> MS(ESI) m/z: 236 ([M+H] ⁺)
386		<u>381</u> MS(FAB) m/z: 236 ([M+H] ⁺)
387		<u>381</u> MS(ESI) m/z: 236 ([M+H] ⁺)
388		<u>431</u> MS(FAB) m/z: 251 ([M+H] ⁺)
389		<u>381</u> MS(ESI) m/z: 257 ([M+H] ⁺)
390		<u>381</u> MS(ESI) m/z: 257 ([M+H] ⁺)
391		<u>381</u> MS(FAB) m/z: 271 ([M+H] ⁺)

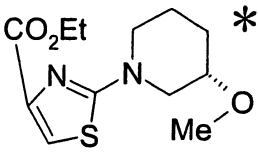
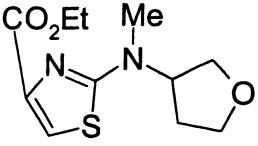
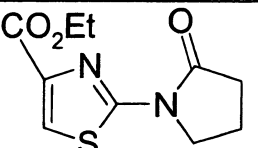
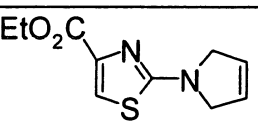
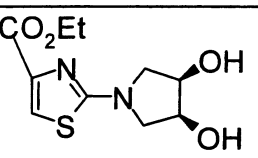
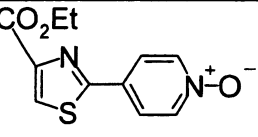
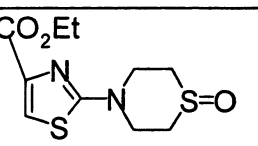
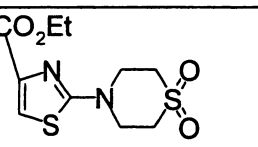
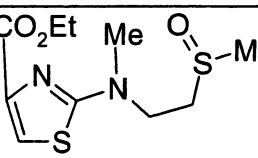
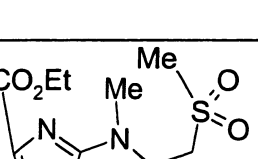
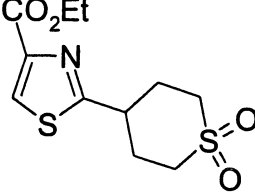
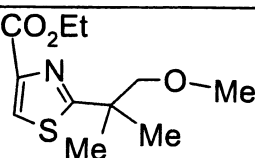
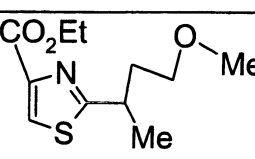
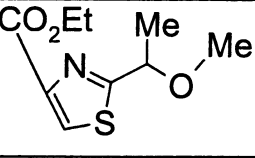
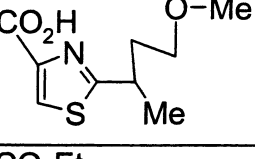
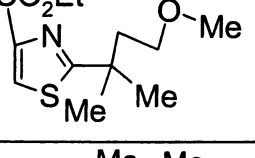
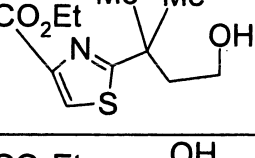
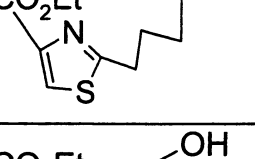
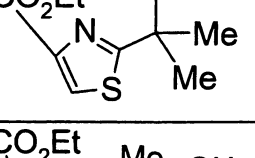
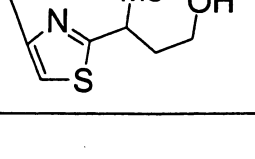
392		<u>381</u> MS(ESI) m/z: 285 ([M+H] ⁺)
393		<u>381</u> MS(ESI) m/z: 256 ([M+H] ⁺)
394		<u>381</u> MS(FAB) m/z: 270 ([M+H] ⁺)
395		<u>381</u> MS(FAB) m/z: 298 ([M+H] ⁺)
396		<u>381</u> MS(ESI) m/z: 228([M+H] ⁺)
397		<u>381</u> MS(ESI) m/z: 256([M+H] ⁺)
398		<u>381</u> MS(ESI) m/z: 228([M+H] ⁺)
399		<u>381</u> MS(ESI) m/z: 226([M+H] ⁺)
400		<u>381</u> MS(ESI) m/z: 258([M+H] ⁺)

401		381 MS(ESI) m/z: 306([M+H] ⁺)
402		381 MS(ESI) m/z: 230([M+H] ⁺)
403		381 MS(API) m/z: 334([M+H] ⁺)
404		381 MS(ESI) m/z: 266([M+H] ⁺)
405		381 MS(ESI) m/z: 334([M+H] ⁺)
406		381 MS(API) m/z: 245([M+H] ⁺)
407		381 MS(ESI) m/z: 348([M+H] ⁺)
408		381 MS(ESI) m/z: 287([M+H] ⁺)
409		381 MS(ESI) m/z: 273([M+H] ⁺)
410		381 MS(ESI) m/z: 273([M+H] ⁺)

411		381 MS(FAB) m/z: 386([M+H] ⁺)
412		381 MS(ESI) m/z: 257([M+H] ⁺)
413		381 MS(FAB) m/z: 355([M+H] ⁺)
414		381 MS(FAB) m/z: 316([M+H] ⁺)
415		381 MS(FAB) m/z: 257([M+H] ⁺)
416		381 MS(FAB) m/z: 259([M+H] ⁺)
417		381 MS(EI) m/z: 258([M] ⁺)
418		381 MS(FAB) m/z: 255([M+H] ⁺)
419		381 MS(FAB) m/z: 287([M+H] ⁺)

420		<u>349→364</u> →381 MS(API) m/z: 273 ([M+H] ⁺)
421		<u>349→364</u> →381 MS(ESI) m/z: 313 ([M+H] ⁺)
422		<u>349→364</u> →381 MS(FAB) m/z: 285 ([M+H] ⁺)
423		<u>349→364</u> →381 MS(API) m/z: 261 ([M+H] ⁺)
424		<u>349→364</u> →381 NMR: (CDCl ₃) 0.79-0.92(4H, m), 1.36(3H, t, J=7.1Hz), 2.69-2.76(1H, m), 3.33(3H, s), 3.67(2H, t, J=5.3Hz), 3.83(2H, t, J=5.3Hz), 4.34(2H, q, J=7.1Hz), 7.44(1H, s)
425		<u>425</u> MS(ESI) m/z: 242 ([M+H] ⁺)
426		<u>308→337</u> →349→364 →381 MS(ESI) m/z: 325 ([M+H] ⁺)
427		<u>427</u> MS(FAB) m/z: 269 ([M+H] ⁺)
428		<u>428</u> MS(ESI) m/z: 284 ([M+H] ⁺)
429		<u>564</u> MS(ESI) m/z: 342 ([M+H] ⁺)
430		<u>564</u> MS(ESI) m/z: 368 ([M+H] ⁺)
431		<u>431</u> MS(EI) m/z: 250 ([M] ⁺)
432		<u>335</u> MS(ESI) m/z: 231 ([M+H] ⁺)
433		<u>21 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 132 ([M+H] ⁺)

434		<u>21 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 118([M+H] ⁺)
435		<u>564</u> MS(FAB) m/z: 277([M+H] ⁺)
436		<u>21 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 177([M+H] ⁺)
437		<u>437</u> MS(FAB) m/z: 235([M+H] ⁺)
438		<u>337</u> MS(FAB) m/z: 207([M+H] ⁺)
439		<u>439</u> MS(FAB) m/z: 307([M+H] ⁺)
440		<u>440</u> MS(FAB) m/z: 321([M+H] ⁺)
441		<u>21 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 221([M+H] ⁺)
442		<u>442</u> MS(FAB) m/z: 231([M+H] ⁺)
443		<u>440</u> MS(ESI) m/z: 216([M+H] ⁺)
444		<u>21 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 116([M+H] ⁺)
445		<u>335</u> MS(ESI) m/z: 268([M+H] ⁺)
446		<u>442</u> MS(ESI) m/z: 102([M+H] ⁺)
447		<u>336→440</u> MS(ESI) m/z: 244([M+Na] ⁺)
448		<u>448</u> MS(FAB) m/z: 88([M+H] ⁺)
449		<u>449</u> MS(ESI) m/z: 287 ([M+H] ⁺)
450		<u>449</u> MS(API) m/z: 245([M+H] ⁺)
451		<u>449</u> MS(ESI) m/z: 243([M+H] ⁺)
452		<u>449</u> MS(ESI) m/z: 241([M+H] ⁺)
453		<u>449</u> MS(API) m/z: 271([M+H] ⁺)

454		<u>449</u> MS(EI) m/z: 270([M] ⁺)
455		<u>449</u> MS(ESI) m/z: 257([M+H] ⁺)
456		<u>456</u> MS(ESI) m/z: 241([M+H] ⁺)
457		<u>449</u> MS(ESI) m/z: 225 ([M+H] ⁺)
458		<u>171</u> MS(ESI) m/z: 259 ([M+H] ⁺)
459		<u>8</u> MS(ESI) m/z: 251 ([M+H] ⁺)
460		<u>8</u> MS(ESI) m/z: 275 ([M+H] ⁺)
461		<u>8</u> MS(ESI) m/z: 291 ([M+H] ⁺)
462		<u>8</u> MS(API) m/z: 277([M+H] ⁺)
463		<u>8</u> MS(API) m/z: 293([M+H] ⁺)
464		<u>8</u> MS(FAB) m/z: 290([M+H] ⁺)
465		<u>440</u> MS(API) m/z: 244([M+H] ⁺)
466		<u>440</u> MS(ESI) m/z: 244([M+H] ⁺)
467		<u>440</u> MS(ESI) m/z: 216([M+H] ⁺)
468		<u>440→605</u> MS(API) m/z: 216([M+H] ⁺)
469		<u>440</u> MS(API) m/z: 258([M+H] ⁺)
470		<u>470</u> MS(ESI) m/z: 244([M+H] ⁺)
471		<u>442</u> MS(API) m/z: 216([M+H] ⁺)
472		<u>470</u> MS(ESI) m/z: 230([M+H] ⁺)
473		<u>470</u> MS(ESI) m/z: 230([M+H] ⁺)

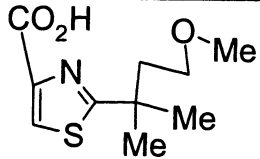
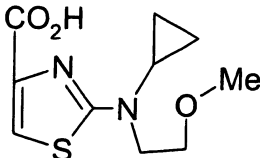
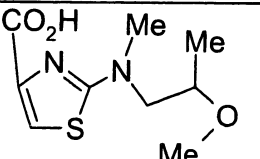
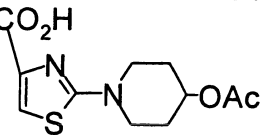
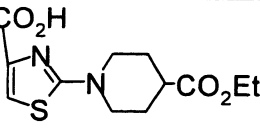
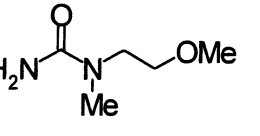
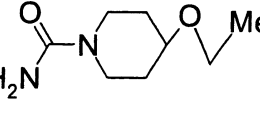
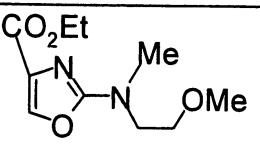
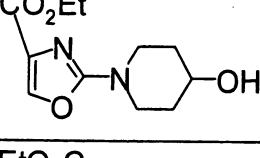
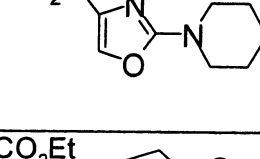
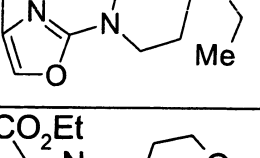
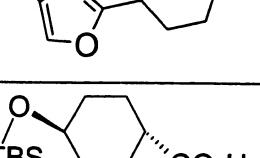
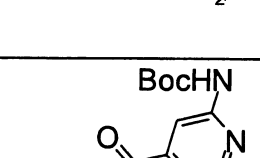
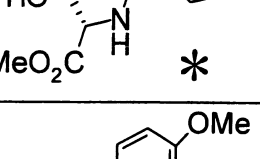
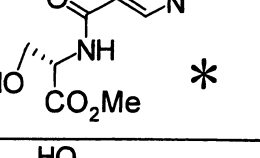
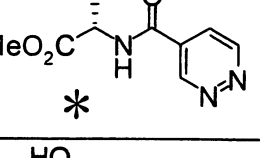
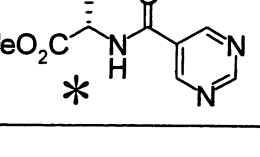
474		474 MS(FAB) m/z: 259 ([M+H] ⁺)
475		475 MS(FAB) m/z: 342 ([M+H] ⁺)
476		476 MS(FAB) m/z: 314 ([M+H] ⁺)
477		477 MS(FAB) m/z: 303 ([M+H] ⁺)
478		605 MS(FAB) m/z: 240 ([M+H] ⁺)
479		605 MS(ESI) m/z: 286 ([M+H] ⁺)
480		605 MS(FAB) m/z: 286 ([M+H] ⁺)
481		605 MS(FAB) m/z: 248 ([M] ⁺)
482		605 MS(FAB) m/z: 223 ([M+H] ⁺)
483		605 MS(ESI) m/z: 223 ([M+H] ⁺)
484		605 MS(FAB) m/z: 223 ([M+H] ⁺)
485		605 MS(ESI) m/z: 223 ([M+H] ⁺)
486		605 MS(FAB) m/z: 208 ([M+H] ⁺)
487		605 MS(EI) m/z: 207 ([M] ⁺)
488		605 MS(ESI) m/z: 208 ([M+H] ⁺)
489		605 MS(ESI) m/z: 196 ([M+H] ⁺)
490		605 MS(ESI) m/z: 199 ([M+H] ⁺)
491		605 MS(ESI) m/z: 215 ([M+H] ⁺)
492		605 MS(ESI) m/z: 215 ([M+H] ⁺)
493		605 MS(ESI) m/z: 231 ([M+H] ⁺)
494		605 MS(FAB) m/z: 213 ([M+H] ⁺)

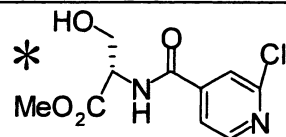
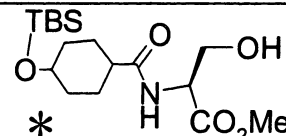
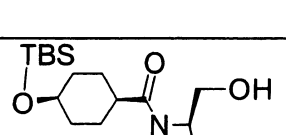
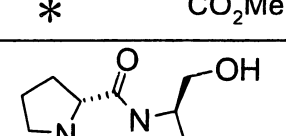
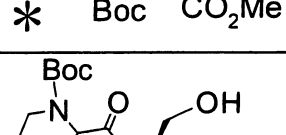
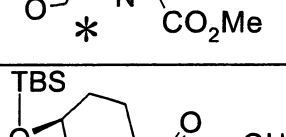
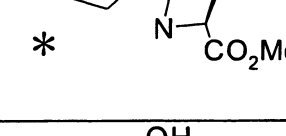
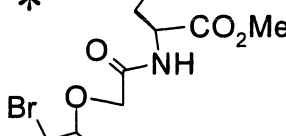
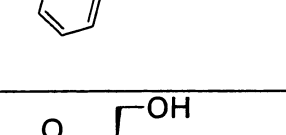
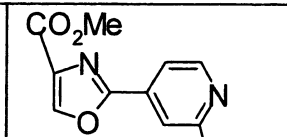
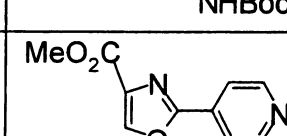
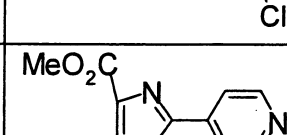
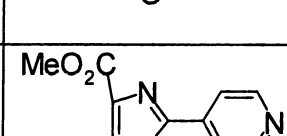
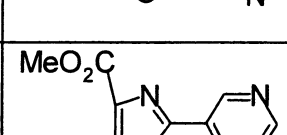
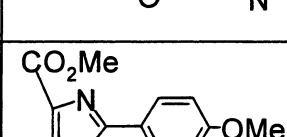
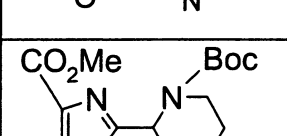
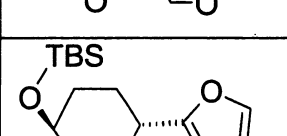
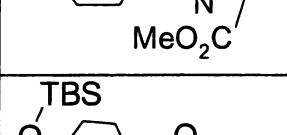
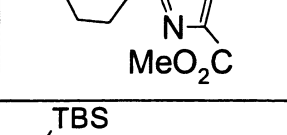
495		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 229 ([M+H] ⁺)
496		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 229 ([M+H] ⁺)
497		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 229 ([M+H] ⁺)
498		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 259 ([M+H] ⁺)
499		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 215 ([M+H] ⁺)
500		<u>605</u> MS(API) m/z: 229 ([M-H] ⁻)
501		<u>605</u> MS(API) m/z: 247 ([M+H] ⁺)
502		<u>605</u> MS(API) m/z: 263 ([M+H] ⁺)
503		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 256 ([M+H] ⁺)
504		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 314 ([M+H] ⁺)

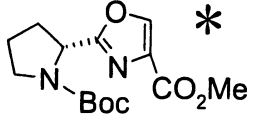
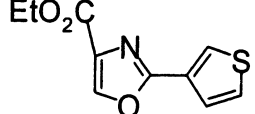
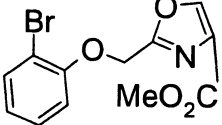
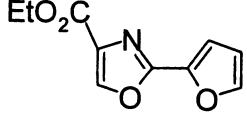
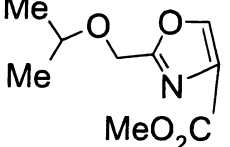
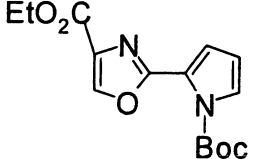
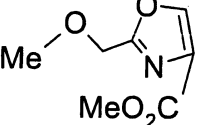
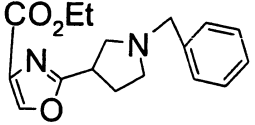
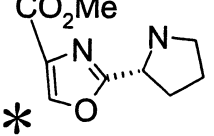
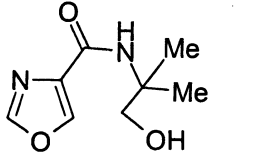
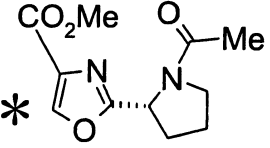
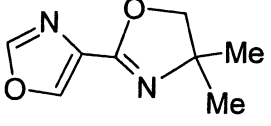
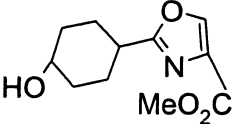
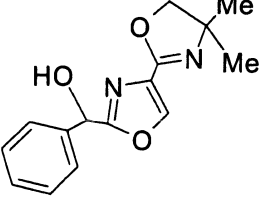
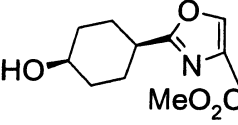
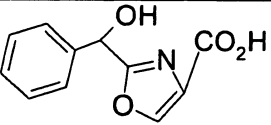
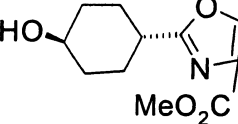
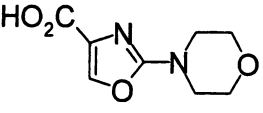
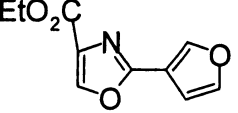
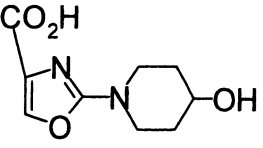
505		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 340 ([M+H] ⁺)
506		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 228 ([M+H] ⁺)
507		<u>605</u> MS(API) m/z: 245 ([M+H] ⁺)
508		<u>605</u> MS(API) m/z: 257 ([M+H] ⁺)
509		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 285 ([M+H] ⁺)
510		<u>605</u> MS(FAB) m/z: 273 ([M-H] ⁻)
511		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 200([M+H] ⁺)
512		<u>605</u> MS(API) m/z: 228([M+H] ⁺)
513		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 214([M+H] ⁺)

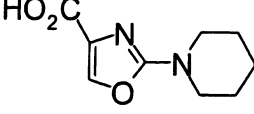
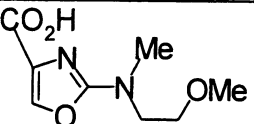
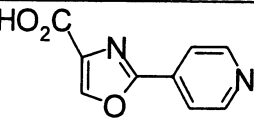
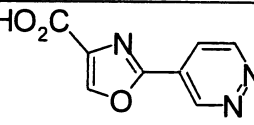
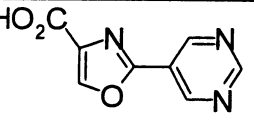
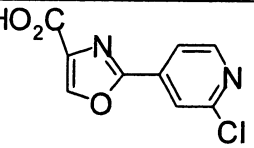
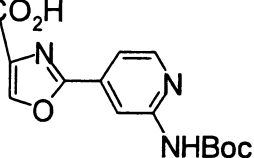
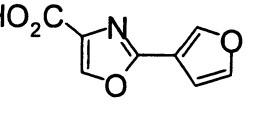
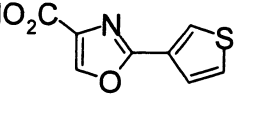
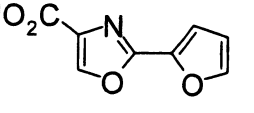
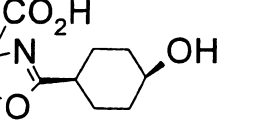
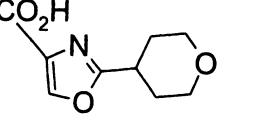
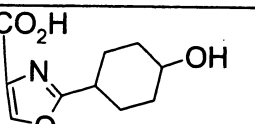
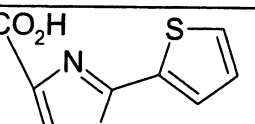
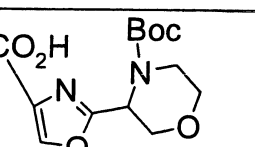
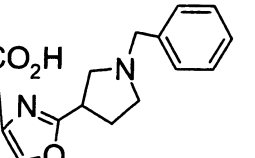
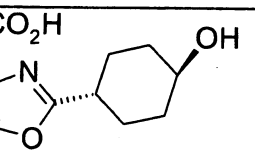
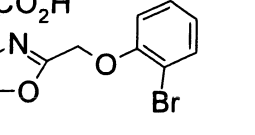
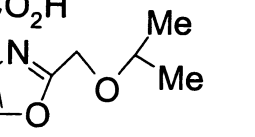
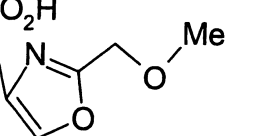
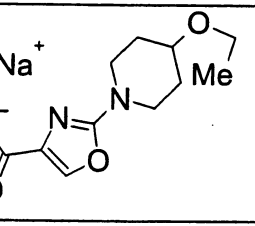
514		$\frac{605}{\text{MS(ESI) m/z: } 200([\text{M}+\text{H}]^+)}$
515		$\frac{605}{\text{MS(ESI) m/z: } 198([\text{M}+\text{H}]^+)}$
516		$\frac{605}{\text{MS(ESI) m/z: } 230([\text{M}+\text{H}]^+)}$
517		$\frac{605}{\text{MS(FAB) m/z: } 262([\text{M}+\text{H}]^+)}$
518		$\frac{605}{\text{MS(API) m/z: } 188([\text{M}+\text{H}]^+)}$
519		$\frac{605}{\text{MS(ESI) m/z: } 202([\text{M}+\text{H}]^+)}$
520		$\frac{605}{\text{MS(API) m/z: } 188([\text{M}+\text{H}]^+)}$
521		$\frac{605}{\text{MS(API) m/z: } 216([\text{M}+\text{H}]^+)}$
522		$\frac{605}{\text{MS(ESI) m/z: } 202([\text{M}+\text{H}]^+)}$
523		$\frac{605}{\text{MS(ESI) m/z: } 238([\text{M}+\text{H}]^+)}$
524		$\frac{605}{\text{MS(ESI) m/z: } 200([\text{M}-\text{H}]^-)}$
525		$\frac{605}{\text{MS(FAB) m/z: } 229([\text{M}+\text{H}]^+)}$
526		$\frac{605}{\text{MS(FAB) m/z: } 231([\text{M}+\text{H}]^+)}$
527		$\frac{605}{\text{MS(ESI) m/z: } 214([\text{M}-\text{H}]^-)}$
528		$\frac{605}{\text{MS(ESI) m/z: } 259([\text{M}+\text{H}]^+)}$
529		$\frac{605}{\text{MS(ESI) m/z: } 245([\text{M}+\text{H}]^+)}$
530		$\frac{605}{\text{MS(ESI) m/z: } 245([\text{M}+\text{H}]^+)}$
531		$\frac{605}{\text{MS(FAB) m/z: } 358([\text{M}+\text{H}]^+)}$
532		$\frac{605}{\text{MS(ESI) m/z: } 229([\text{M}+\text{H}]^+)}$

533		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 325([M-H] ⁻)
534		<u>605</u> MS(FAB) m/z: 314([M+H] ⁺)
535		<u>605</u> MS(FAB) m/z: 288([M+H] ⁺)
536		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 215([M+H] ⁺)
537		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 213([M+H] ⁺)
538		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 213([M+H] ⁺)
539		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 217([M+H] ⁺)
540		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 243([M+H] ⁺)
541		<u>605</u> MS(EI) m/z: 228([M] ⁺)
542		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 229([M+H] ⁺)
543		<u>605</u> MS(FAB) m/z: 231([M+H] ⁺)
544		<u>605</u> MS(EI) m/z: 230([M] ⁺)
545		<u>605</u> MS(FAB) m/z: 243([M+H] ⁺)
546		<u>605</u> MS(FAB) m/z: 227([M+H] ⁺)
547		<u>605</u> MS(FAB) m/z: 259([M+H] ⁺)
548		<u>381→605</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 217 ([M+H] ⁺)
549		<u>381→605</u> (HBr) MS(ESI) m/z: 203 ([M+H] ⁺)
550		<u>381→605</u> MS(ESI) m/z: 311([M-H] ⁻)

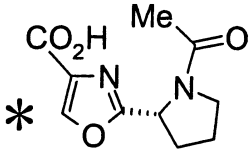
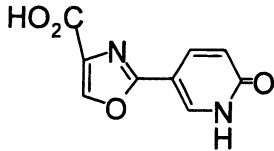
551		<u>440→605</u> MS(ESI) m/z: 230([M+H] ⁺)
552		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 243([M+H] ⁺)
553		<u>349→364→</u> <u>381→605</u> (HCl) NMR: (DMSO-d ₆) 1.08(3H,d,J= 5.9Hz),3.07(3 H,s),3.24(3H,s ,3.45(2H,d,J= 6.0Hz),3.64(1 H,dd,J=5.9,6.0 Hz),7.53(1H,s ,11.77(1H,brs)
554		<u>554</u> MS(FAB) m/z: 271 ([M+H] ⁺)
555		<u>555</u> MS(FAB) m/z: 285 ([M+H] ⁺)
556		<u>556</u> MS(ESI) m/z: 133([M+H] ⁺)
557		<u>556</u> MS(ESI) m/z: 173([M+H] ⁺)
558		<u>558</u> MS(ESI) m/z: 229 ([M+H] ⁺)
559		<u>558</u> MS(ESI) m/z: 241 ([M+H] ⁺)
560		<u>558</u> MS(ESI) m/z: 225 ([M+H] ⁺)
561		<u>558</u> MS(ESI) m/z: 270([M+H] ⁺)
562		<u>558</u> MS(ESI) m/z: 226([M+H] ⁺)
563		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 257([M-H] ⁻)
564		<u>564</u> MS(FAB) m/z: 340([M+H] ⁺)
565		<u>564</u> MS(ESI) m/z: 255 ([M+H] ⁺)
566		<u>566</u> MS(ESI) m/z: 226 ([M+H] ⁺)
567		<u>566</u> MS(ESI) m/z: 226 ([M+H] ⁺)

568		<u>566</u> MS(FAB) m/z: 259 ([M+H] ⁺)
569		<u>564</u> MS(ESI) m/z: 360 ([M+H] ⁺)
570		<u>564</u> MS(ESI) m/z: 360 ([M+H] ⁺)
571		<u>564</u> MS(FAB) m/z: 317 ([M+H] ⁺)
572		<u>564</u> MS(ESI) m/z: 333 ([M+H] ⁺)
573		<u>564</u> MS(ESI) m/z: 360 ([M+H] ⁺)
574		<u>564</u> MS(FAB) m/z: 332 ([M+H] ⁺)
575		<u>564</u> MS(FAB) m/z: 192 ([M+H] ⁺)
576		<u>564</u> MS(FAB) m/z: 220 ([M+H] ⁺)
577		<u>577</u> MS(FAB) m/z: 320 ([M+H] ⁺)
578		<u>577</u> MS(EI) m/z: 238 ([M] ⁺)
579		<u>577</u> MS(FAB) m/z: 205 ([M+H] ⁺)
580		<u>577</u> MS(FAB) m/z: 206 ([M+H] ⁺)
581		<u>577</u> MS(ESI) m/z: 206 ([M+H] ⁺)
582		<u>577</u> MS(FAB) m/z: 235 ([M+H] ⁺)
583		<u>577</u> MS(FAB) m/z: 313 ([M+H] ⁺)
584		<u>577</u> MS(ESI) m/z: 340 ([M+H] ⁺)
585		<u>577</u> MS(ESI) m/z: 340 ([M+H] ⁺)
586		<u>577</u> MS(ESI) m/z: 340 ([M+H] ⁺)

587		<u>577</u> MS(ESI) m/z: 297([M+H] ⁺)	597		<u>596</u> MS(ESI) m/z: 224 ([M+H] ⁺)
588		<u>577</u> MS(FAB) m/z: 311([M+H] ⁺)	598		<u>596</u> MS(ESI) m/z: 208 ([M+H] ⁺)
589		<u>577</u> MS(CI) m/z: 200([M+H] ⁺)	599		<u>596</u> MS(ESI) m/z: 307 ([M+H] ⁺)
590		<u>577</u> MS(FAB) m/z: 172([M+H] ⁺)	600		<u>600</u> MS(API) m/z: 301[M+H] ⁺
591		<u>21</u> MS(ESI) m/z: 197([M+H] ⁺)	601		<u>601</u> MS(FAB) m/z: 185([M+H] ⁺)
592		<u>592</u> MS(ESI) m/z: 239([M+H] ⁺)	602		<u>602</u> MS(EI) m/z: 166([M] ⁺)
593		<u>593</u> MS(ESI) m/z: 226([M+H] ⁺)	603		<u>603</u> MS(FAB) m/z: 273([M+H] ⁺)
594		<u>593</u> MS(ESI) m/z: 226([M+H] ⁺)	604		<u>604</u> MS(FAB) m/z: 220([M+H] ⁺)
595		<u>593</u> MS(ESI) m/z: 226([M+H] ⁺)	605		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 197 ([M-H] ⁻)
596		<u>596</u> MS(ESI) m/z: 208 ([M+H] ⁺)	606		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 213 ([M+H] ⁺)

607		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 197 ([M+H] ⁺)
608		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 201 ([M+H] ⁺)
609		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 191 ([M+H] ⁺)
610		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 192 ([M+H] ⁺)
611		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 192 ([M+H] ⁺)
612		<u>605</u> MS(FAB) m/z: 223 ([M-H] ⁻)
613		<u>605</u> MS(FAB) m/z: 304 ([M-H] ⁻)
614		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 180 ([M+H] ⁺)
615		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 196 ([M+H] ⁺)
616		<u>605</u> MS(FAB) m/z: 180 ([M+H] ⁺)
617		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 212 ([M+H] ⁺)
618		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 198 ([M+H] ⁺)
619		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 210 ([M-H] ⁻)
620		<u>605</u> MS(FAB) m/z: 196 ([M+H] ⁺)
621		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 297 ([M-H] ⁻)
622		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 273 ([M+H] ⁺)
623		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 210 ([M-H] ⁻)
624		<u>605</u> MS(FAB) m/z: 298 ([M+H] ⁺)
625		<u>605</u> MS(FAB) m/z: 186 ([M+H] ⁺)
626		<u>605</u> MS(FAB) m/z: 158 ([M+H] ⁺)
627		<u>605 (Na)</u> MS(ESI) m/z: 241 ([M+H] ⁺)

200808788

628		<u>605</u> MS(ESI) m/z: 223([M-H] ⁻)
629		<u>629</u> MS(ESI) m/z: 207 ([M+H] ⁺)

以下藉實施例說明典型之製造方法。表 6~68 中所記載之實施例 1~實施例 1202 乃可參考下列典型之實施例之任意製造方法所示相同方法製成，其相對應之實施例之號碼示於表中合成（Syn）欄處。

實施例 17

含有 N-[2-（胺基羰基）-6-（4-甲基哌啶-1-基）苯基]-2-苯基-1,3-噁唑-4-醯胺 950mg 之乙酸，10.0ml 溶液中加入濃硫酸 10.0ml。其中，冰冷下加入含有亞硝酸鈉 310mg 之水 3.00ml 溶液，然後，在室溫下攪拌 5 小時。反應液中加入水以氯仿萃取，有機層用硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾除去溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=95：5）精製，而製得 3-（4-甲基哌啶-1-基）-2-{{[（2-苯基-1,3-噁唑-4-基）羰基]胺基}苯甲酸 123mg。

實施例 28

溶解 2-苯基-N-（2-哌啶-1-基苯基）-1,3-噁唑-4-醯胺 300mg，吡啶 200 μ l 於二氯乙烷 10ml 中，在室溫下，滴加乙醯氯 180 μ l，在室溫下攪拌 1 日。反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取，用硫酸鎂乾燥。以減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=100：1）精製，而製得 N-[2-（4-乙醯基哌啶-1-基）苯基]-2-苯基-1,3-噁唑-4-醯胺 230mg。

實施例 29

溶解 2-苯基-N-(2-哌啶-1-基苯基)-1,3-噁唑-4-醯胺 300mg，吡啶 600 μ l 於二氯乙烷 10ml，其中，室溫下滴加氯甲酸乙酯 708 μ l，在室溫下攪拌 1 日。反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取，用硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=100：1）精製，而製得 4-(2-{[2-苯基-1,3-噁唑-4-基]羰基}胺基)苯基)-1-哌啶羧酸乙酯 213mg。

實施例 31

溶解 2-苯基-N-(2-哌啶-1-基苯基)-1,3-噁唑-4-醯胺 300mg，吡啶 600 μ l 於二氯乙烷 10ml，其中，室溫下滴加甲磺醯氯 570 μ l，在室溫下攪拌 1 日。反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取，用硫酸鎂乾燥。以減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=100：1）精製，而製得 N-{2-[4-(甲磺醯基)哌啶-1-基]苯基}-2-苯基-1,3-噁唑-4-醯胺 315mg。

實施例 36

溶解 1-(2-{[(2-苯基-1,3-噁唑-4-基)羰基]胺基}苯基)哌啶-4-羧酸乙酯 2.18g 於甲醇 100ml 中，其中，在室溫下滴加 1M 氫氧化鈉水溶液 20ml，在 50℃ 下攪拌 3 小時。反應液中滴加 1M 鹽酸水溶液 20ml，以氯仿萃取，用硫酸鎂乾燥之。減壓蒸餾去除溶劑，而製成 1-(2-{[(2-

苯基-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}苯基)哌啶-4-羧酸 1.82 g
。

實施例 63

含有 1-(4-(2-胺基-2-酮基乙基)-2-[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}苯基)哌啶-4-醯胺 300mg 之 THF 6.00ml 之懸濁液中，加入三乙胺 200mg，在 0℃ 下加入三氟乙酸酐 500μl，室溫下攪拌 3 日。反應液用矽膠吸附後，以管柱層析法（氯仿：甲醇=95：5）精製，而製成 N-[5-(氰基甲基)-2-(4-氰基哌啶-1-基)苯基]-2-苯基-1,3-噻唑-4-醯胺 239mg。

實施例 68

含有 1-(2-胺基苯基)吡咯啶-3-羧酸甲醇 500mg 之 DMF 20ml 溶液中，在室溫下加入 2-苯基-1,3-噻唑-4-羧酸 562mg，WSC·HCl 653mg，HOBt 460mg，並攪拌 8 小時。反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取，用硫酸鈉乾燥並過濾之。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析法（己烷：EtOAc=4：1）精製，而製成 1-(2-[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}苯基)吡咯啶-3-羧酸甲酯 1.169g。

繼之，溶解上述化合物 969mg 於甲醇 30ml，THF 10ml 中，其中，在室溫下滴加 1M 氫氧化鈉水溶液 4.76ml，在 50℃ 下攪拌 1 日。反應液中滴加 1M 鹽酸水溶液

4.76ml，以氯仿萃取，用硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾去除溶劑，而製得 1-(2-{[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}苯基)-3-吡咯啉羧酸 708mg。

實施例 76

含有 2-苯基-N-[2-(4-硫嗎啉基)苯基]-1,3-噻唑-4-醯胺 700mg 之氯仿 40ml 溶液中，加入間-氯過苯甲酸 301mg，在室溫下攪拌 4 小時。反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取，有機層用飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥後過濾之。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿）精製後，從乙醇 9ml 中結晶處理，而製成 N-[2-(1-氧離子基-4-硫嗎啉基)苯基]-2-苯基-1,3-噻唑-4-醯胺 457mg。

實施例 77 及 78

含有 N-[2-(1-氧離子基-4-硫嗎啉基)苯基]-2-苯基-1,3-噻唑-4-醯胺 300mg 之氯仿 20ml 溶液中，加入間-氯過苯甲酸 124mg，在室溫下攪拌 29 小時。反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取，有機層用飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥後過濾之。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=10：1）精製，而製得 N-[2-(1,1-二氧離子基-4-硫嗎啉基)苯基]-2-苯基-1,3-噻唑-4-醯胺 104mg（實施例 77）及 N-(2-(1,4-二氧離子基-4-硫嗎啉基)苯基)-2-苯基-1,3-噻唑-4-醯胺 56mg

(實施例 78) 。

實施例 85

含有 2-苯基-N-[2-(4-哌啶基)苯基]-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 200mg 之 DMF 9ml-乙醇 3ml 之懸濁液中，加入碳酸鉀 280mg，(2-溴化乙氧基)-第三丁基二甲基矽烷 108 μ l，在室溫下攪拌 24 小時。反應液中加入水 100ml，以氯仿萃取，有機層用飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥後過濾之。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析法(氯仿：甲醇=40：1)精製，而製成 N-{2-[1-(2-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙基)-4-哌啶基]苯基}-2-苯基-1,3-噻唑-4-醯胺 118mg。

所得化合物懸濁在乙醇 2ml 中，加入 37%鹽酸水溶液 0.2ml，在室溫下攪拌 35 分鐘。減壓蒸餾去除溶劑後，用乙二醚洗淨，而製成 N-{2-[1-(2-羥乙基)-4-哌啶基]苯基}-2-苯基-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 49mg。

實施例 94

含有 (2E)-3-(2-{[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}苯基)丙烯酸甲酯 2.19g 及 N-苯甲基-1-甲氧基-N-[(三甲基甲矽烷基)甲基]甲胺 1.57g 之甲苯 40.0ml 溶液在 50℃ 下加熱之。其中，慢慢滴加含有三氟乙酸 46.3 μ l 之甲苯 10.0ml 溶液，然後，在相同溫度下攪拌 18 小時。反應液經濃縮，殘渣以矽膠管柱層析法(氯仿：甲醇=97

：3) 精製之。溶解所得化合物於乙醇之後，加入 4M 氯化氫/乙酸乙酯溶液，減壓蒸餾去除溶劑，而製成反式-1-苯甲基-4-(2-{[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}苯基)吡咯啉-3-羧酸甲酯鹽酸鹽 2.35 g。

實施例 95

加入飽和碳酸氫鈉水溶液於反式-1-苯甲基-4-(2-{[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}苯基)吡咯啉-3-羧酸甲酯鹽酸鹽 2.35 g，以氯仿萃取之。有機層以硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾去除溶劑。所得殘渣溶解於二氯乙烷，加入氯化碳酸-1-氯乙酯 542 mg，加熱迴流 1 小時之後，減壓蒸餾反應液。繼之，加入甲醇於殘渣，再加熱迴流 3 小時。濃縮反應液所得殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=92：8）精製，而製得反式-4-(2-{[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}苯基)吡咯啉-3-羧酸甲酯 123 mg。

實施例 99

含有 2-苯基-N-[2-(1,2,3,6-四氫-4-吡啶基)苯基]-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 170 mg 之 THF 7 ml 之懸濁液中，加入三乙胺 0.30 ml 之後，冰冷下加入三甲基甲矽烷基異氰酸酯 170 μ l，在室溫下攪拌 8 日。反應液中加入水 100 ml，以乙酸乙酯萃取，有機層用飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥後過濾。減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用氯仿 10 ml 洗淨，而製得 4-(2-{[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}苯基)吡咯啉-3-羧酸甲酯 123 mg。

基]胺基}苯基)-3,6-二氫-1(2H)-吡啶鹽胺 172mg。

實施例 100

含有 2-苯基-N-[2-(1,2,3,6-四氫-4-吡啶基)苯基]-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 170mg 之 THF 7ml 之懸濁液中，加入三乙胺 0.30ml，冰冷下加入 4-嗎啉羰基氯 60 μ l，在室溫下攪拌 2 小時。反應液中加入水 100ml，以 EtOAc 萃取，有機層用飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥後過濾之。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣由乙醇 5ml 再結晶處理，而製得 N-{2-[1-(4-嗎啉基羰基)-1,2,3,6-四氫-4-吡啶基]苯基}-2-苯基-1,3-噻唑-4-醯胺 165mg。

實施例 119

含有 2-(4-吡啶基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯 414mg 之甲醇 10ml 溶液中，加入 4M 氫氧化鋰水溶液 2ml，在室溫下攪拌 2 小時之後，反應液中加入 1M 鹽酸水溶液調整系內成為酸性。減壓蒸餾去除溶劑後，殘渣中加入亞硫醯二氯 20ml，在 80℃ 下攪拌終夜，減壓蒸餾反應液後，懸濁殘渣於二氯甲烷 10ml，加入 1-(2-胺基苯基)-4-哌啶醯胺 329mg，三乙胺 1.25ml，在室溫下攪拌一夜。加入飽和碳酸氫鈉水溶液及氯仿於反應液中，濾取不溶性物，懸濁該物於氯仿-甲醇混合液後，濾除不溶性物。所得溶液中加入 4M 氯化氫/EtOAc 溶液，減壓蒸餾後，殘渣由二乙醚中結晶處理，而製得 1-[2-({[2-(4-吡啶基)-1,3-噻唑-

4-基]羰基}胺基)苯基]-4-哌啶醯胺鹽酸鹽 320mg。

實施例 130

滴加 48% 溴氫酸溶液 3.00ml 於 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]苯基}-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-4-醯胺 125mg 中，在室溫下攪拌 25 分鐘。減壓濃縮反應液，所得殘渣用乙醇洗淨，而製得 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]苯基}-2-(6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1,3-噻唑-4-醯胺 溴氫酸鹽 123mg。

實施例 142

加入磷醯氯 8.0ml 於 2-(6-羥基-3-吡啶基)-1,3-噻唑-4-羧酸 360mg，在 90℃ 下攪拌 8 小時。減壓蒸餾去除溶劑後，殘渣懸濁於吡啶 5ml 中，加入 1-(2-胺基苯基)-4-哌啶醯胺 355mg，在室溫下攪拌一夜。加入飽和碳酸氫鈉水溶液於反應液，以 EtOAc 萃取後，有機層用 1M 鹽酸鹽水溶液洗淨。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析法（己烷：EtOAc=1：0~1：1）精製，而製得 2-(6-氯-3-吡啶基)-N-[2-(4-氰基-1-哌啶基)苯基]-1,3-噻唑-4-醯胺 79mg。

實施例 146

加入 4M 氯化氫/二噁烷 100ml 於 4-(2-{[(2-嗎啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}苯基)哌啶-1-羧酸第三丁

酯 17.1 g，在室溫下攪拌 4 小時。濃縮反應液，由甲醇中再結晶處理，而製得 2-嗎啉-4-基-N-(2-哌啶-1-基苯基)-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 8.33 g。

實施例 167

在室溫下，加入 [4-(2-{[(2-嗎啉-4-基-1,3-噻唑-4-基) 羰基] 胺基 } 苯基) 哌啶-1-基] 乙酸鈉鹽 500 mg，WSC · HCl 275 mg，HOBt 194 mg 於含有嗎啉 105 mg 之 DMF 4.00 ml 溶液中，並攪拌 6 小時。反應液中加入水，濾取不溶性物，溶解於乙醇後，加入 4M 氯化氫/EtOAc 溶液，減壓蒸餾去除溶劑，而製得 2-嗎啉-4-基-N-{2-[4-(2-嗎啉-4-基-2-酮基乙基) 哌啶-1-基] 苯基}-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 564 mg。

實施例 169

含有 N-(2-{4-[2-(2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-酮基乙基] 哌啶-1-基} 苯基)-2-嗎啉-4-基-1,3-噻唑-4-醯胺 400 mg 之 THF 4.00 ml，水 1.00 ml 之混合溶液中，加入 4-甲基嗎啉-4-氧化物 120 mg，四氧化鐵之 0.08M 第三丁醇溶液 1.00 ml，在室溫下攪拌 24 小時。加入飽和硫代硫酸鈉水溶液之後，以 EtOAc 萃取，有機層用飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥之。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=95：5）精製。該物溶解乙醇之後，加入 4M 氯化氫/EtOAc 溶液，減壓蒸餾去除溶劑，

而製得 N- (2- { 4- [2- (順式 - 3, 4- 二 羥 基 吡 咯 啉 - 1- 基) - 2- 酮 基 乙 基] 哌 咩 - 1- 基 } 苯 基) - 2- 嗎 啉 - 4- 基 - 1, 3- 噻 唑 - 4- 醯 胺 鹽 酸 鹽 51.0 mg 。

實 施 例 185

含有 2-嗎啉-4-基-N-(2-哌咩-1-基苯基)-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 300mg 之 DMF 15.0ml 溶液中，加入碳酸鉀 350mg，3-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑 95.0mg，在室溫下攪拌 18 小時。濃縮反應液，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取。有機層酸用硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=96：4）精製。該物溶解於乙醇之後，加入 4M 氯化氫/乙酸乙酯溶液，減壓蒸餾去除溶劑，而製成 2-嗎啉-4-基-N-{2-[4-(1,2,4-噁二唑-3-基甲基)-2-哌咩-1-基]苯基}-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 62.0mg。

實 施 例 191

含有 2-嗎啉-4-基-N-(2-哌咩-1-基苯基)-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 600mg 之乙腈 10.0ml 懸濁液中，加入乙酸 25.0μl，四氫-4H-哌喃-4-酮 293mg，三乙醯氧基氫化硼鈉 1.55g，在室溫下攪拌 7 日。加入飽和碳酸氫鈉水溶液於反應液中，濾取所產生不溶性物以乙腈洗淨之。溶解該物於乙醇後，加入 4M 氯化氫/EtOAc 溶液。減壓蒸餾去除溶劑，而製得 2-嗎啉-4-基-N-{2-[4-(四氫-2H-哌喃-4-基)]

哌 咁 -1-基] 苯 基 } -1,3-噻 唑 -4-醯 胺 鹽 酸 鹽 224mg。

實 施 例 192

含 有 2-嗎 啉 -4-基 -N- (2-哌 咁 -1-基 苯 基) -1,3-噻 唑 -4-醯 胺 鹽 酸 鹽 300mg 之 二 噁 烷 10.0ml 溶 液 中 , 加 入 三 乙 胺 300 μ l , 3,6-二 氧 基 雙 環 [3.1.0]己 烷 315mg , 加 熱 迴 流 3 日 。 濃 縮 反 應 液 , 殘 渣 以 矽 膠 管 柱 層 析 法 (氯 仿 : 甲 醇 =96 : 4) 精 製 。 溶 解 該 物 於 乙 醇 後 , 加 入 4M 氫 化 氫 /EtOAc 溶 液 , 減 壓 蒸 餾 去 除 溶 劑 , 而 製 得 N-{2-[4- (反 式 -4-羥 基 四 氫 呋 喃 -3-基) 哌 咁 -1-基] 苯 基 }-2-嗎 啉 -4-基 -1,3-噻 唑 -4-醯 胺 鹽 酸 鹽 38.0mg。

實 施 例 206

含 有 N-{2-[4- (2-胺 基 -2-酮 基 乙 基) 哌 咁 -1-基]-4-溴 苯 基 }-2-嗎 啉 -4-基 -1,3-噻 唑 -4-醯 胺 204mg , 氫 化 鋅 47.0mg 之 DMF 2.00ml 懸 濁 液 中 , 加 入 四 個 三 苯 膦 鈀 13.8mg , 照 射 微 波 中 , 於 190℃ 下 攪 拌 30 分 鐘 , 再 於 200℃ 下 攪 拌 90 分 鐘 。 冷 卻 至 室 溫 後 , 加 入 EtOAc 及 28%氨 水 溶 液 , 以 矽 藻 土 過 濾 不 溶 性 物 。 分 離 有 機 層 , 以 硫 酸 鎂 乾 燥 , 減 壓 蒸 餾 去 除 溶 劑 , 所 得 殘 渣 以 矽 膠 管 柱 層 析 法 (氯 仿 : 甲 醇 =96 : 4) 精 製 。 溶 解 該 物 於 乙 醇 後 , 加 入 4M 氫 化 氫 /EtOAc 溶 液 , 減 壓 蒸 餾 去 除 溶 劑 , 而 製 成 N-{2-[4- (2-胺 基 -2-酮 基 乙 基) 哌 咁 -1-基]-4-氟 基 苯 基 }-2-嗎 啉 -4-基 -1,3-噻 唑 -4-醯 胺 108mg。

實施例 234

溶解 2-(嗎啉-4-基)-1,3-噻唑-4-羧酸 455mg，觸媒量之 DMF 16 μ l 於二氯乙烷 20ml 中，滴加草醯氯 740 μ l，在室溫下攪拌 30 分鐘。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣中，滴加含有 1-(3-胺基哌啶-2-基)-4-(羥甲基)-4-哌啶醇 316mg，三乙胺 789 μ l，四氫呋喃 20ml 之溶液，在室溫下攪拌 15 分鐘。加入碳酸氫鈉水溶液於反應液中，以氯仿萃取，用硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=50：1~10：1）精製。經懸濁於 EtOAc 之後，加入 4M 氯化氫/EtOAc 溶液，減壓蒸餾去除溶劑，而製得 N-{2-[4-羥基-4-(羥甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}-2-(嗎啉-4-基)-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 555mg。

實施例 266

含有 1-(4-氟-2-{[(2-嗎啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}苯基)哌啶-4-羧酸 220mg，甲烷磺醯胺 59mg 之 DMF 8ml 溶液中，加入 WSC·HCl 120mg，4-二甲胺基吡啶 13mg，在室溫下攪拌 17 小時。加入水於反應液中，以 EtOAc 萃取，有機層依序用 10%枸橼酸水溶液，飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=100：1）精製。經由甲醇 15ml 再結晶處理，而製成 1-(4-氟-2-{[(2-嗎啉-4-基-

1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}苯基)-N-(甲磺酰基)哌啶-4-磺胺 68mg。

實施例 267

含有 1-(6-氟-3-{[(2-嗎啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-羧酸 247mg 之 THF 8.50ml 溶液中，加入 CDI 500mg，在室溫下攪拌 12 小時，接著在 60℃ 下攪拌 3 小時。然後在冰冷下滴加含有氫硼化鈉 165mg 之水 3.40ml 溶液。在室溫下攪拌 4 小時。濃縮反應液，加入水於所得殘渣中，使用 EtOAc 萃取。有機層用硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣由乙醇中再結晶處理，而製得 N-{6-氟-2-[4-羥基-4-(羥甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}-2-嗎啉-4-基-1,3-噻唑-4-磺胺 132mg。

實施例 281

含有 1-(5-溴-3-{[(2-嗎啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}吡啶-2-基)哌啶-4-磺胺 195mg 之 DMF 1.95ml 溶液中，加入乙酸鈉 33.0mg，丙烯酸 50μl，三-鄰-甲苯膦 9.0mg，乙酸鈹 9.0mg，微波照射中，200℃ 下攪拌 10 分鐘。加入水於反應液，以 EtOAc 萃取，有機層用飽和食鹽水洗淨之。用硫酸鎂乾燥有機層後，減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=96：4）精製，而製得 1-(5-[(E)-2-氰基乙烯基]-3-{[(2-嗎啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}吡啶-2-基)哌啶-4-磺胺

85.2mg。

實施例 287

含有 1-(5-[(E)-2-氰基乙烯基]-3-{[(2-嗎啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}吡啶-2-基)哌啶-4-醯胺 71.0mg 之甲醇 2.0ml 及 THF 2.0ml 之混合溶液中，加入 10%鈀-碳 10.0mg，在氫氣氛圍下攪拌 15 小時，反應液用矽藻土過濾，濃縮母液，所得殘渣由乙醇再結晶處理，而製得 1-(5-[2-氰基乙基]-3-{[(2-嗎啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}吡啶-2-基)哌啶-4-醯胺 51.3mg。

實施例 288

含有 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]-5-溴苯基}-2-嗎啉-4-基-1,3-噻唑-4-醯胺 500mg 之丙醇 3.00ml 懸濁液中，加入 [1,1'-雙[二苯膦)二茂鐵]-二氯化鈀 (II) 40.0mg，乙烯基三氟化硼酸鉀 400mg，三乙胺 0.15ml，用微波照射中，120℃ 下攪拌 15 分鐘。濾除沉澱物，用乙醇洗淨，減壓濃縮母液。所得殘渣用飽和食鹽水 30ml 稀釋，以氯仿萃取，有機層用硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=96：4）精製，而製成 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]-5-乙烯基苯基}-2-嗎啉-4-基-1,3-噻唑-4-醯胺 360mg。

實施例 293

含有 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]-5-溴苯基}-2-嗎啉-4-基-1,3-噻唑-4-醯胺 200mg 之 DMF 1.00 溶液中，加入二氯雙(三苯膦)鈀(II) 14.0mg 及三丁基(甲氧基甲基)錫 200mg，在微波照射下，200℃下加熱 15 分鐘。反應液中加入 EtOAc 及飽和氟化鉀水溶液並攪拌些時。分離有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法(氯仿：甲醇=95：5)精製，而製成 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]-5-(甲氧基甲基)苯基}-2-嗎啉-4-基-1,3-噻唑-4-醯胺 16.2mg。

實施例 356

溶解 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]苯基}-2-溴-1,3-噻唑-4-醯胺 300mg 於二噁烷 20ml 中，在室溫下滴加(2-甲氧基乙基)甲胺 380μl，於 100℃下攪拌 3 日。加入碳酸氫鈉水溶液於反應液中，以氯仿萃取，用硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析法(氯仿：甲醇=50：1)精製。經懸濁於 EtOAc 之後，加入 4M 氯化氫/EtOAc 溶液，減壓蒸餾去除溶劑，而製成 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)-哌啶-1-基]苯基}-2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 206mg。

實施例 394

含有 1-(3-胺基吡啶-2-基)-4-(羥甲基)哌啶-4-醇

200mg 之 DMF 10ml 溶液中，在室溫下加入 2-[(2-甲氧基乙基) (甲基) 胺基]-1,3-噁唑-4-羧酸鹽酸鹽 453mg，WSC·HCl 515mg，HOBt 363mg，三乙胺 0.50ml，並攪拌 1 日。加入水於反應液中，以氯仿萃取，用硫酸鎂乾燥、過濾。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=50：1）精製，而製得 N-{2-[4-羥基-4-(羥甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}-2-[(2-甲氧基乙基) (甲基) 胺基]-1,3-噁唑-4-基醯胺鹽酸鹽 210mg。

實施例 501

含有 2-嗎啉-4-基-1,3-噁唑-4-羧酸 119mg 之 DMF 6.00ml 溶液中，在室溫下加入 1-(3-胺基吡啶-2-基)哌啶-4-醯胺 132mg，WSC·HCl 150mg，HOBt 105mg，並攪拌 3 日，減壓濃縮反應液，加入碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取之。有機層用飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=50：1）精製，再用乙腈再結晶處理。經懸濁於 EtOAc，加入 4M 氯化氫/EtOAc 溶液，攪拌後濾取固形物，而製得 1-(3-{[(2-嗎啉-4-基-1,3-噁唑-4-基)羰基]胺基}吡啶-2-基)哌啶-4-醯胺鹽酸鹽 95mg。

實施例 529

含有 2-嗎啉-4-基-1,3-噁唑-4-羧酸 230mg 及 2-[4-(2-胺基-5-溴-4-氟苯基)哌啶-1-基]乙醯胺 200mg 之吡啶

1.00ml 溶液中，在 -20℃ 下加入磷醯氯 0.61ml，在室溫下攪拌 15 小時。加入水於反應液中，以 EtOAc 萃取，用硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇 = 95：5）精製，而製得 N-{2-[4-（2-胺基-2-酮基乙基）哌啶-1-基]-4-溴-5-氟苯基}-2-嗎啉-4-基-1,3-噁唑-4-醯胺 180mg。

實施例 537

含有 N-{5-[4-（2-胺基-2-酮基乙基）哌啶-1-基]-3-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-基}-2-嗎啉-4-基-1,3-噁唑-4-醯胺 150mg 之甲醇 8.00ml 溶液中，加入 10% 鈀-碳 20.0mg，在氫氣氛圍下攪拌 15 小時。反應液以矽藻土過濾，濃縮母液。所得殘渣經乙醇再結晶處理，而製得 N-{5-[4-（2-胺基-2-酮基乙基）哌啶-1-基]-1-甲基-1H-吡唑-4-基}-2-嗎啉-4-基-1,3-噁唑-4-醯胺 85.0mg。

實施例 635

氫氣氛圍下，冷卻含有 2-（3-溴苯基）-N-[2-（4-甲基-1-哌啶基）苯基]-1,3-噁唑-4-醯胺 820mg 之四氫呋喃 10ml 溶液至 -78℃，加入 1.5M 正丁基鋰之己烷溶液 2.6ml，攪拌 30 分鐘。繼之，加入乾冰於反應液中，升溫至室溫下攪拌 3 小時後，依序加入水，1M 鹽酸水溶液，水，濾取析出物。再經由矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇 = 100：0~90：10）精製後，溶解於氯仿中，加入 4M 氯化氫

/EtOAc 溶液，減壓蒸餾去除溶劑後，以二乙醚洗淨，而製成 2-[4-（{[2-（4-甲基-1-哌啶基）苯基]胺基}羰基）-1,3-噻唑-3-基]苯甲酸鹽酸鹽 170mg。

實施例 662

含有 2-（3-呋喃基）-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯 480mg 之甲醇 10ml 溶液中，加入 4M 氫氧化鋰水溶液 1.61ml，室溫下攪拌 3 小時後，反應液中加入 1M 鹽酸水溶液，調整系內為酸性，減壓蒸餾去除溶劑後，殘渣懸濁於 DMF 10ml 中，加入 1-（2-胺基苯基）-4-哌啶醯胺 471mg，HOBt 348mg，WSC·HCl 493mg，三乙胺 0.90ml，在室溫下攪拌 1 夜。加入飽和碳酸氫鈉水溶液於反應液中，以 EtOAc 萃取後，有機層依序以 1M 鹽酸水溶液，飽和食鹽水洗淨。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=100：0~93：7）精製，而製成 1-[2-（{[2-（3-呋喃基）-1,3-噻唑-4-基]羰基}胺基）苯基]-4-哌啶醯胺 315mg。

實施例 664

含有 1-（2-{{[（2-吡咯啶-1-基-1,3-噻唑-4-基）羰基]胺基}苯基）哌啶-4-羧酸 290mg 之 THF 9.00ml 溶液中，加入 CDI 350mg，在 50℃ 下攪拌 30 分鐘。恢復反應液至室溫，加入 28% 氨水 500μl，在相同溫度下繼續攪拌 1.5 小時。減壓濃縮反應液後，加入水，濾取所析出之白色固

體而製得 1-(2-{[(2-吡咯啉-1-基-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}苯基)哌啶-4-醯胺 264mg。

實施例 691

含有 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)-1-哌啶基]苯基}-2-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1,3-噻唑-4-醯胺 90.4mg 之氯仿 2.5ml 溶液中，加入 4M 氯化氫/EtOAc 溶液而作用之。濾取沉澱物，減壓乾燥而製得 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)-1-哌啶基]苯基}-2-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 66.9mg。

含有 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)-1-哌啶基]苯基}-2-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 74.8mg 之二氯甲烷 2ml 溶液中，加入 1M 三溴硼烷-二氯甲烷溶液 0.57ml，在室溫下攪拌一夜。所得混合物中，再加入二氯甲烷 2ml 及 1M 三溴硼烷-二氯甲烷溶液 0.57ml，在室溫下攪拌一夜。加入飽和碳酸氫鈉水溶液於混合物中，以氯仿萃取，有機層以硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘渣以分離 TLC 精製後，在 EtOAc 中，以 4M 氯化氫/EtOAc 溶液，作用之。濃縮溶液，乾燥而製得 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)-1-哌啶基]苯基}-2-(2-羥基-4-吡啶基)-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 25.3mg。

實施例 692

含有 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)-1-哌啶基]苯基

} -2- (2-氯 -4-吡啶基) -1,3-噻唑 -4-醯胺 317mg 之 DMSO 2.0ml 溶液中，加入甲醇鈉 375mg，在 140℃ 下攪拌 14 小時。減壓濃縮，乾燥混合物後，加入氯仿及水，攪拌使之分離。水層以氯仿萃取，收集有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。殘渣以 HPLC 精製後，加入 EtOAc 5.5ml 及己烷 7.5ml。加熱混合物至 60℃ 後，在室溫下過濾，減壓乾燥，而製成 N-{2-[4- (2-胺基 -2-酮基乙基) -1-哌咭基]苯基} -2- (2-甲氧基 -4-吡啶) -1,3-噻唑 -4-醯胺 143.6mg。

實施例 693

含有 N-{2-[4- (2-胺基 -2-酮基乙基) -1-哌咭基]苯基} -2- (2-氯 -4-吡啶基) -1,3-噻唑 -4-醯胺 151mg 之 DMSO 1.5ml 溶液中，加入疊氮鈉 86mg，在 90℃ 下攪拌 2 小時，然後在 120℃ 下攪拌 24 小時。所得混合物中加入水，攪拌些時後，收集沉澱物，過濾，乾燥，所得粉末中加入甲醇，在 80℃ 下攪拌 1 小時之後，室溫下過濾，乾燥而得 N-{2-[4- (2-胺基 -2-酮基乙基) -1-哌咭基]苯基} -2- (2-疊氮基 -4-吡啶基) -1,3-噻唑 -基 -4-醯胺 44mg。

含有 N-{2-[4- (2-胺基 -2-酮基乙基) -1-哌咭基]苯基} -2- (2-疊氮基 -4-吡啶基) -1,3-噻唑 -4-醯胺 53mg 之甲醇 15.9ml 及 THF 5.3ml 溶液中，加入 10% 鈀 -碳 78mg，4M 氯化氫 /EtOAc 溶液，在氫氣氛圍中，室溫下攪拌一夜。過濾混合物，減壓濃縮濾液。含有殘渣之氯仿及甲醇溶液中，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，減壓濃縮，乾燥後，殘渣

以甲醇及氯仿之混合溶液（10：90）充分洗淨，減壓濃縮洗液。殘渣以分離 TLC 精製後，在甲醇及氯仿之混合溶液中以 4M 氯化氫/EtOAc 溶液反應，減壓濃縮。殘渣以甲醇及異丙醚之混合溶劑洗淨，而製成 N-{2-[4-（2-胺基-2-酮基乙基）-1-哌咁基]苯基}-2-（2-胺基-4-吡啶基）-1,3-噻唑-4-醯胺 2 鹽酸鹽 24mg。

實施例 695

含有 N-{2-[4-（2-胺基-2-酮基乙基）-1-哌咁基]苯基}-2-（2-氯-4-吡啶基）-1,3-噻唑-4-醯胺 100mg，二甲胺鹽酸鹽 350mg 及三乙胺 0.6ml 之 DMSO 1.2ml 溶液，在 140℃ 下攪拌一夜。加入水於混合物以氯仿萃取。萃取液以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮之。殘渣以分離 TLC 精製，在甲醇及氯仿之混合溶液中，以 4M 氯化氫/EtOAc 溶液反應後，濃縮溶液。所得殘渣以甲醇及異丙醚之混合溶劑洗淨，減壓乾燥而製成 N-{2-[4-（2-胺基-2-酮基乙基）-1-哌咁基]苯基}-2-（2-（二甲胺基）-4-吡啶基）-1,3-噻唑-4-醯胺 2 鹽酸鹽 47.7mg。

實施例 698

含有 N-{2-[4-（2-胺基-2-酮基乙基）-1-哌咁基]苯基}-2-（2-氯基-4-吡啶基）-1,3-噻唑-4-醯胺 46mg 之 DMSO 1ml 溶液中，0℃ 下加入粉末狀碳酸鉀 71mg 及 30%過氧化氫水溶液 0.015ml。混合物在室溫下攪拌 1.5 小時，然後

在 120℃ 下攪拌 24 小時，之後加水至混合物，收集沉澱物，過濾後乾燥。殘渣在甲醇及氯仿之混合溶液中，以 4M 氯化氫/EtOAc 溶液作用，濃縮溶液。殘渣以甲醇及異丙醚之混合溶液洗淨，而製成 4-{4-[({2-[4- (2-胺基-2-酮基乙基) -1-哌咁基] 苯基 } 胺基) 羰基] 1,3-噻唑-2-基 }-2-吡啶醯胺鹽酸鹽 44 mg。

實施例 703

含有 N-{2-[4- (2-胺基-2-酮基乙基) -1-哌咁基] 苯基 }-2-溴-1,3-噻唑-4-醯胺 203.6mg 及 1,4-二噁-8-吡螺[4.5]癸烷 687.1mg 之 DMA 1.02ml 溶液，在 100℃ 下攪拌一夜後，減壓下濃縮，乾燥混合物。加入水 30ml 於殘渣中，在室溫下攪拌 2 小時。濾取沉澱，在 50℃ 減壓乾燥後，以分離 TLC 精製而得固形物 200mg。含所得固形物之丙酮 30ml 溶液中，加入對-甲苯磺酸水合物 228mg。混合物在室溫下攪拌 4 小時，接著在 40℃ 下攪拌 3 日後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取之。有機層以飽和食鹽水洗淨，用硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘渣以分離 TLC 精製後，溶解於甲醇及氯仿之混合溶液，以 4M 氯化氫/EtOAc 溶液作用。濃縮溶液，殘渣用乙醇及異丙醚之混合溶劑洗淨，減壓乾燥，而製成 N-{2-[4- (2-胺基-2-酮基乙基) -1-哌咁基] 苯基 }-2- (4-酮基-1-哌啶基) -1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 170.6mg。

實施例 718 及 734

含有 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)-1-哌咭基]苯基}-2-溴-1,3-噻唑-4-醯胺 151mg, 吡丁啶鹽酸鹽 333mg 及三乙胺 0.5mg 之 DMA 1.02ml 溶液, 在 100℃ 下攪拌一夜後, 減壓下濃縮乾燥混合物。加入水 30ml 於殘渣中之後, 以氯仿萃取水層。有機層以硫酸鎂乾燥、濃縮之。殘渣用分離 TLC 精製後, 在甲醇及氯仿之混合溶液中, 以 4M 氯化氫/EtOAc 溶液作用。濃縮溶液, 所得殘渣用乙醇及異丙醚之混合溶液洗淨, 減壓乾燥而得 2 種化合物之混合物。加入飽和碳酸氫鈉水溶液中中和後, 以氯仿萃取。有機層用飽和食鹽水洗後, 以硫酸鎂乾燥, 濃縮, 用分離 TLC 分離之。

上層以乙醇及異丙醚之混合溶劑洗淨, 而得 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)-1-哌咭基]苯基}-2-(1-吡丁啶基)-1,3-噻唑-4-醯胺 17.2mg。

下層溶解於乙酸乙酯中, 以 4M 氯化氫/EtOAc 溶液作用後, 用乙醇及異丙醚之混合溶液洗淨, 而得 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)-1-哌咭基]苯基}-2-[(3-氯丙基)胺基]-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 82.3mg。

實施例 723

含有 2-(1-氧離子基硫嗎啉-4-基)-1,3-噻唑-4-羧酸 296mg 之 THF 10.0ml 溶液中, 冰冷下加入 4-甲基嗎啉 260μl, 異丁基氯羧酸酯 170μl, 在 0℃ 下攪拌 5 分鐘, 之

後升溫至室溫下攪拌 15 分鐘。再冰冷反應液，滴加 2-[4-(2-胺基苯基)哌啶-1-基]乙醯胺 281mg 之 THF 8.00ml 溶液，在 0℃ 下攪拌 1 小時，之後升至室溫下攪拌 8 小時。加入碳酸氫鈉水溶液於反應液中，以氯仿萃取之。此時濾除水層及有機層之間之不溶性物。以飽和食鹽水洗淨有機層後，用硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣合併上述不溶性物，以乙醇進行再結晶處理，濾取所析出固形物。懸濁於乙醇中，加入 4M 氯化氫/EtOAc 溶液，攪拌後濾取固形物，而得 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]苯基}-2-(1-氧離子基噻嗎啉-4-基)-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 281mg。

實施例 792

溶解 2-甲氧基乙醇 269mg 於 DMF 6ml 中，冰冷下加入 60%氯化鈉 141mg，攪拌 30 分鐘，再加入含有 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶基-1-基]苯基}-2-溴-1,3-噻唑-4-醯胺 300mg 之 DMF 溶液，在 60℃ 下攪拌 30 分鐘，加入碳酸氫鈉水溶液於反應液中，以氯仿萃取，減壓蒸餾去除溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=50：1）精製，經溶解於乙醇後，加入 4M 氯化氫/EtOAc 溶液，濾取所析出固形物，而得 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]苯基}-2-(2-甲氧基乙氧基)-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 137mg。

實施例 793

懸濁 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]苯基}-2-哌啶-1-基-1,3-噻唑-4-醯胺 155mg 及丙醛 26 μ l 於二氯甲烷 2ml 中，加入乙酸 62 μ l，在室溫下攪拌 1 小時，加入三乙醯氧基氫化硼鈉 76mg，再攪拌 15 分鐘。反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取，減壓蒸餾去除溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=20：1）精製。經溶解於乙醇後，加入 4M 氯化氫/EtOAc 溶液，濾取所析出固形物，而得 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]苯基}-2-(4-丙基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 96mg。

實施例 815

溶解 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]苯基}-2-[(3S) -4-苯甲基-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-4-醯胺 28mg 於甲醇 1ml 中，加入 10% 鈹-碳 28mg，甲酸 57 μ l，在室溫下攪拌 7 小時。以矽藻土過濾反應液，減壓蒸餾去除母液。殘渣中加入碳酸氫鈉水溶液，以氯仿：2-丙醇=3：1 萃取，減壓蒸餾去除溶劑。殘渣以鹼性矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=300：1）精製。經溶解於乙醇之後，加入 4M 氯化氫/EtOAc 溶液，濾取所析出固形物，而得 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]苯基}-2-[(3S) -3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-4-醯胺鹽酸鹽 7mg。

實施例 821

含有 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)-1-哌啶基]苯基}-2-溴-1,3-噁唑-4-醯胺 100mg 及 3-(甲氧基甲基)吡啶 180mg 之 DMA 2ml 溶液，在 100℃ 下攪拌 48 小時後，加入水於混合物，以氯仿萃取水層。用飽和食鹽水洗淨有機層後，以硫酸鈉乾燥。過濾、濃縮後，殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿：甲醇=99：1~20：1）精製，所得殘渣溶解於甲醇之後，加入二乙醚，濾取所析出固形物，減壓乾燥而製成 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]苯基}-2-{[3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)丙基]胺基}-1,3-噁唑-4-醯胺 55mg。

實施例 835

含有 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)-1-哌啶基]苯基}-2-溴-1,3-噁唑-4-醯胺 370mg，3-(甲胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 524mg 及乙基二異丙胺 0.76ml 之 DMA 1.85ml 溶液，在 100℃ 下攪拌一夜。加入水 200ml 於反應液中，以氯仿萃取之。有機層用水及飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，用分離 TLC 精製而得油狀物。含有該油狀物之甲醇 2ml 溶液中，室溫下以 4M 氯化氫/二噁烷溶液 8ml 作用一夜之後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，以分離 TLC 精製得油狀物。含有該油狀物之甲醇 0.33ml 溶液，以濃氨水 3.3ml 反應一夜。減壓濃縮所得混

合物，以分離 TLC 精製之後，用 4M 氯化氫/EtOAc 溶液作用，而製成 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]苯基}-2-[甲基(吡咯啉-3-基)胺基]-1,3-噻唑-4-醯胺 2 鹽酸鹽 135mg。

實施例 837

含有 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)-1-哌啶-基]苯基}-2-溴-1,3-噻唑-4-醯胺 50mg，3-(甲胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 47.2mg 及乙基二異丙胺 0.041ml 之 1-甲基-2-吡咯烷酮 0.5ml 溶液，在 200℃ 下照射微波 30 分鐘。加入水 100ml 於混合物中，以氯仿萃取，有機層用硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘渣用分離 TLC 精製之後，以 4M 氯化氫/EtOAc 溶液作用，而製成 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]苯基}-2-[3-(甲胺基)吡咯啉-1-基]-1,3-噻唑-4-醯胺 2 鹽酸鹽 18.4mg。

實施例 850

含有 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)-1-哌啶基]苯基}-2-(2-氯-4-吡啶基)-1,3-噻唑-4-醯胺 147mg，甲胺鹽酸鹽 434mg 及三乙胺 0.9ml 之 DMSO 2ml 溶液，在 200℃ 下以微波照射 70 分鐘。所得混合物中加入水，以氯仿萃取。合併有機層，依序用水，飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鎂乾燥並減壓濃縮之。殘渣用分離 TLC 精製後，以 4M 氯化氫/EtOAc 溶液作用，而製成 N-{2-[4-(2-(甲胺基)-2-

酮基乙基)-1-哌啶基]苯基}-2-[2-(甲胺基)-4-吡啶基]-1,3-噁唑-4-醯胺 32.1mg。

實施例 864

含有 2-[1-(第三丁氧基羰基)-1H-吡咯-2-基]-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯 84mg 之乙醇 2.1ml 溶液中，加入 4M 氫氧化鋰水溶液 0.17ml，在室溫下攪拌 3 小時。混合物中加入 1M 鹽酸水溶液 0.68ml，再用 1M 氫氧化鈉水溶液調整為 pH5~6 之後，減壓濃縮之。含有該殘渣，2-[4-(2-胺基苯基)-1-哌啶基]乙醯胺 64.25mg，WSC·HCl 236.7mg 及 HOBt 166.7mg 之 DMF 2.52ml 溶液，在室溫下攪拌終夜。加入飽和碳酸氫鈉水溶液 30ml 於混合物中，以 EtOAc 萃取。有機層用飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮。殘渣以分離 TLC 精製，而製成 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)-1-哌啶基]苯基}-2-(1H-吡咯-2-基)-1,3-噁唑-4-醯胺 32mg。

實施例 952

含有 2-(4-乙氧基哌啶-1-基)-1,3-噁唑-4-羧酸鈉鹽 120mg 之 DMF 3ml 溶液中，加入 O-(7-吡啶基三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基尿鎘六氟磷酸鹽 209mg 及 1-(3-胺基吡啶-2-基)哌啶-4-醯胺 104mg。在室溫下攪拌 3 日。反應液中加入水，所析出固形物用水洗淨後，濾取，乾燥而製得 1-[3-({[2-(4-乙氧基哌啶-1-基)-1,3-噁唑-4-基]

羰基 } 胺基) 吡啶 -2-基] 哌啶 -4-醯胺 48mg。

實施例 980

含有 2-哌啶 -1-基 苯胺 4.4mg，2-苯基 -1,3-噻唑 -4-羧酸 5.1mg 及 HOBt 3.4mg 之 N,N-二甲基甲醯胺 1.00ml 溶液中，在室溫下加入 PS-碳化二亞胺 (Argonaut 科技公司製品) 並攪拌一夜。反應液在室溫下加入 MP-碳酸鹽 (Argonaut 科技公司製品) 50mg 及 PS-異氰酸酯 (Argonaut 科技公司製品) 50mg，攪拌 4 小時，過濾不溶性物。減壓下濃縮濾液，而製得 2-苯基 -N-(2-哌啶 -1-基 苯基) -1,3-噻唑 -4-醯胺 7.3mg。

按照實施例 980 相同方法，使用相對應之取代苯胺及羧酸為原料，製成實施例 978~1000 及實施例 1092~1112 之化合物。

實施例 1029

含有 1-氟 -2-硝基 苯 14.1mg 之乙腈 100 μ l 溶液，室溫下加入含有 4-(哌啶 -1-基 羰基) 嗎啉 21.91mg 之 1-甲基吡咯啶 -2-酮 220 μ l 溶液，在 80 $^{\circ}$ C 下攪拌 4 小時。反應液中，室溫下加入 N,N-二甲基甲醯胺 700 μ l，PS-異氰酸酯 (Argonaut 科技公司製品) 100mg，並攪拌一夜，過濾不溶性物。減壓下濃縮濾液，所得殘渣中加入氯化錫 (II) 2 水合物 112.8mg 之乙醇 500 μ l 溶液及濃鹽酸 50 μ l，在 70 $^{\circ}$ C 下攪拌 4 小時。減壓濃縮反應液，加入 2M 氫氧化鈉水

溶液 1.5ml，以氯仿萃取之。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣中，室溫下加入 2-苯基-1,3-噻唑-4-羧酸 10.3mg 及 HOBt 6.8mg 之 N,N-二甲基甲醯胺 1.00ml 溶液，PL-DCC 樹脂（Polymer 研究所製品）75mg 並攪拌一夜。反應液中，室溫下加入 MP-碳酸鹽（Argonaut 科技公司製品）50mg 及 PS-異氰酸酯（Argonaut 科技公司製品）50mg，並攪拌一夜，過濾不溶性物。減壓下濃縮濾液，所得殘渣以分離用 HPLC（甲醇-0.1%甲酸水溶液）精製，而製成 N-{2-[4-（嗎啉-4-基羰基）哌啶-1-基]苯基}-2-苯基-1,3-噻唑-4-醯胺 3.0mg。

按照實施例 1029 相同方法，以 1-氟-2-硝基苯，2-苯基-1,3-噻唑-4-羧酸及其相對應之各種原料，製造實施例 1001~1044 之化合物。

實施例 1048

含有 1-（2-胺基苯基）哌啶-4-羧酸乙酯 7.4mg，2-（2-噻吩基）-1,3-噻唑-4-羧酸 7.4mg 及 HOBt 4.1mg 之 N,N-二甲基甲醯胺 1.00ml 溶液中，在室溫下加入 PS-碳化二亞胺（Argonaut 科技公司製品）100mg 攪拌一夜。室溫下加入 MP-碳酸鹽（Argonaut 科技公司製品）50mg 及 PS-異氰酸酯（Argonaut 科技公司製品）50mg 於反應液並攪拌 4 小時，過濾不溶性物。減壓下濃縮濾液，所得殘渣溶解於乙醇 0.5ml 及四氫呋喃 0.5ml，其中，在室溫下滴加 2M 氫氧化鈉水溶液 0.5ml，在 60℃ 下攪拌 1 日。反應液中滴

加 1M 鹽酸水溶液 1.0ml，以氯仿萃取之。減壓蒸餾去除溶劑，所殘渣用分離 HPLC（甲醇-0.1%甲酸水溶液）精製，而製成 1-[2-（{[2-（2-噻吩基）-1,3-噻唑-4-基]羰基}胺基）苯基]哌啶-4-羧酸 2.4mg。

按照實施例 1048 相同方法，使用 1-（2-胺基苯基）哌啶-4-羧酸乙酯及其相對應之各種原料，製造實施例 1045~1052 之化合物。

實施例 1065

含有 2-苯基-N-（2-哌啶-4-基苯基）-1,3-噻唑-4-醯胺 10.9mg 之 N,N-二甲基甲醯胺 0.5ml 溶液中，加入 3-溴丙腈 4.0mg，碳酸鉀 12.4mg，在 60℃ 下攪拌一夜。加入水於反應液，以氯仿萃取。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣以分離 HPLC（甲醇-0.1%甲酸水溶液）精製，而製成 N-{2-（1-（2-氰基乙基）哌啶-4-基）苯基}-2-苯基-1,3-噻唑-4-醯胺 3.6mg。

按照實施例 1065 相同方法，使用 2-苯基-N-（2-哌啶-4-基苯基）-1,3-噻唑-4-醯胺及其相對應之各種原料製造實施例 1053~1091 之化合物。

實施例 1116

含有丙酸 2.2mg 之 1-甲基吡咯啶-2-酮溶液 60μl，在室溫下加入 N-{2-[4-（2-胺基-2-酮基乙基）哌啶-1-基]苯基}-2-哌啶-4-基-1,3-噻唑-4-醯胺 2 鹽酸鹽 12.5mg，三乙

胺 10.4 μ l 及 HOBt 3.4mg 之 N,N-二甲基甲醯胺 1.00ml 溶液，PS-碳化二亞胺（Argonaut 科技公司製品）100mg，攪拌一夜。反應液在室溫下加入 MP-碳酸鹽（Argonaut 科技公司製品）50mg 及 PS-異氰酸酯（Argonaut 科技公司製品）50mg，並攪拌 4 小時，過濾不溶性物。減壓下濃縮濾液而製成 N-{2-[4-（2-胺基-2-酮基乙基）哌啶-1-基]苯基}-2-（1-丙基哌啶-4-基）-1,3-噻唑-4-醯胺 10.4mg。

按照實施例 1116 相同方法，使用相對應之羧酸為原料，製成實施例 1116~1161 之化合物。

實施例 1162

含有丙醛 1.7mg，N-{2-[4-（2-胺基-2-酮基乙基）哌啶-1-基]苯基}-2-哌啶-4-基-1,3-噻唑-4-醯胺 2 鹽酸鹽 12.5mg 及三乙胺 6.9 μ l 之 N,N-二甲基甲醯胺 0.50ml 溶液，在室溫下加入乙酸 50 μ l，MP-三乙基氧基氫化硼（Argonaut 科技公司製品）75mg，並攪拌一夜。反應液在室溫下加入 PS-異氰酸酯（Argonaut 科技公司製品）50mg，並攪拌 4 小時，過濾不溶性物。濾液使用 Bond Elut[®] SCX（Varian 公司，美國）（洗提液，濃氨水：甲醇=1：9）進行固相萃取而精製，製成 N-{2-[4-（2-胺基-2-酮基乙基）哌啶-1-基]苯基}-2-（1-丙基哌啶-4-基）-1,3-噻唑-4-醯胺 0.9mg。

按照實施例 1162 相同方法，使用相對應之醛類為原料，製成實施例 1162~1171 之化合物。

實施例 1178

室溫下甲磺醯氨 3.4mg 中，加入 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]苯基}-2-哌啶-4-基-1,3-噻唑-4-醯胺 2 鹽酸鹽 12.5mg 及三乙胺 10.4 μ l 之二氯乙烷 0.50ml 及 N,N-二甲基甲醯胺 0.50ml 之混合溶液，並攪拌一夜。反應液在室溫下加入 PS-異氰酸酯 (Argonaut 科技公司製品) 50mg 及 PS-三個胺 (Argonaut 科技公司製品) 50mg，並攪拌 4 小時，過濾不溶性物。濾液使用 Bond Elut[®] SCX (Varian 公司，美國) (洗提液，濃氨水：甲醇=1：9) 進行固相萃取而精製，製成 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]苯基}-2-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-1,3-噻唑-4-醯胺 11.4mg。

按照實施例 1178 相同方法，使用相對應之磺醯氨為原料，製造實施例 1178~1195 之化合物。

實施例 1196

室溫下，加入 N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]苯基}-2-哌啶-4-基-1,3-噻唑-4-醯胺 2 鹽酸鹽 12.5mg 及三乙胺 10.4 μ l 之 N,N-二甲基甲醯胺 0.50ml 溶液於異丙基異氰酸酯 2.6mg，並攪拌一夜。反應液在室溫下加入 PS-異氰酸酯 (Argonaut 科技公司製品) 50mg 及 PS-三個胺 (Argonaut 科技公司製品) 50mg，並攪拌 4 小時，過濾不溶性物。濾液使用 Bond Elut[®] SCX (Varian 公司，美

國) (洗提液, 濃氨水: 甲醇 = 1: 9) 進行固相萃取而精製, 製成 4-{4-[({2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基) 哌啶-1-基] 苯基}胺基) 羰基]-1,3-噻唑-2-基}-N-異丙基哌啶-1-醯胺 11.9 mg。

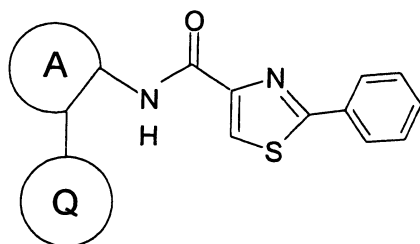
按照實施例 1196 相同方法, 使用相對應之異氰酸酯或異硫氰酸酯為原料, 製造實施例 1196~1202 之化合物。

表 6~68 中示實施例 1~1202 之化合物之構造及物理化學性狀資料。上述實施例所說明製造方法以外之實施例號碼之化合物, 可按照表中之合成 (Syn) 所示號碼之實施例方法同樣藉相對應之各種原料而製造之。

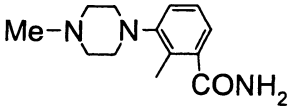
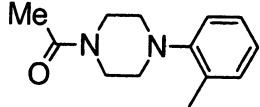
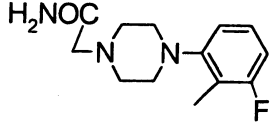
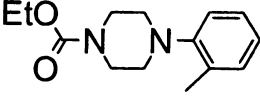
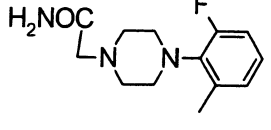
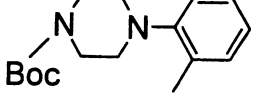
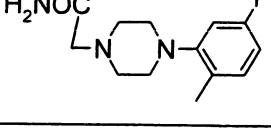
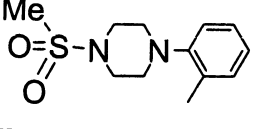
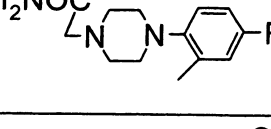
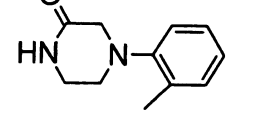
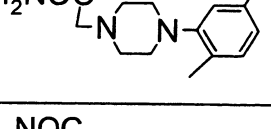
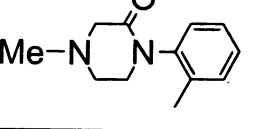
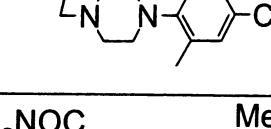
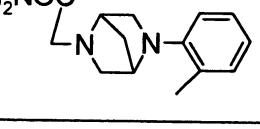
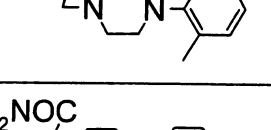
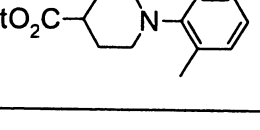
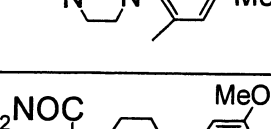
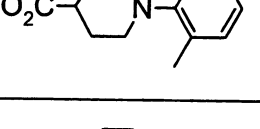
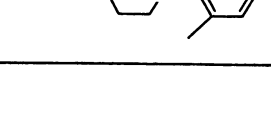
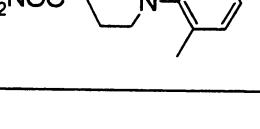
下列實施例之表中, 所使用符號之意義如下。

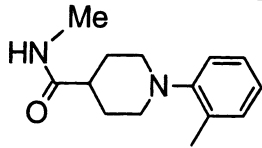
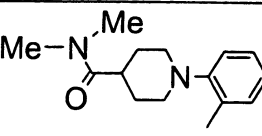
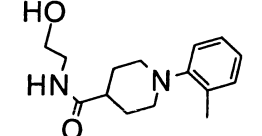
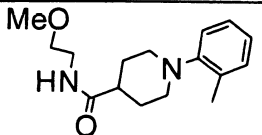
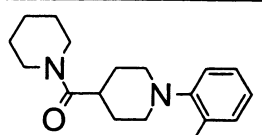
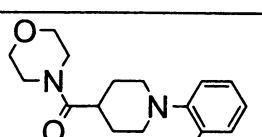
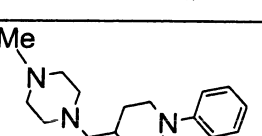
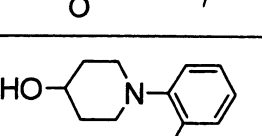
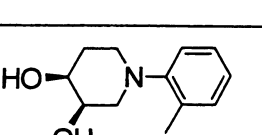
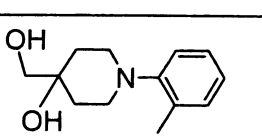
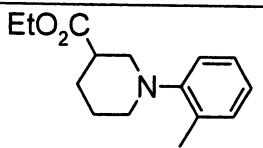
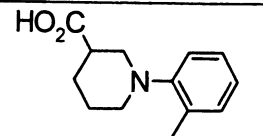
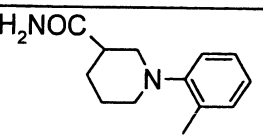
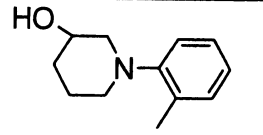
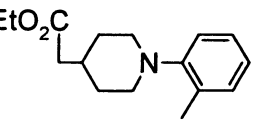
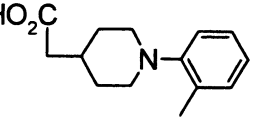
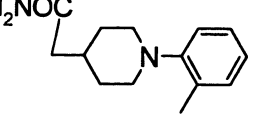
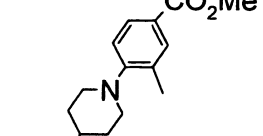
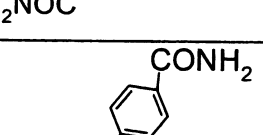
表中左邊之 Ex 示實施例號碼, 中間欄中記載各表之前面欄外處以一般式所示本發明化合物之取代基相當之構造式。表中欄內附有星 (*) 之構造式表示該化合物具有光學活性。右邊各欄之最上段以合成 (Syn) 表示所參考製造方法之實施例號碼。Syn 之右側所記載之 (Sal) 表示其為鹽類, 無記載之化合物示游離物。(HCl) 示鹽酸鹽, (Na) 示鈉鹽。右側各欄之下段以 Dat (物理化學性狀資料) 示其質量分析測定值。

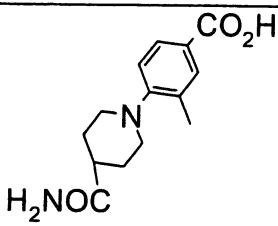
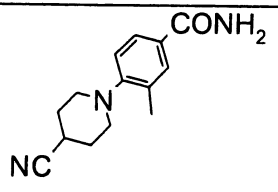
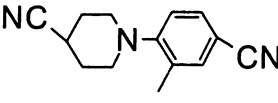
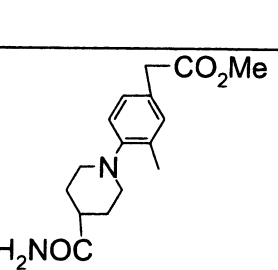
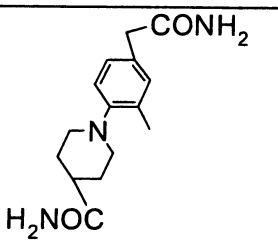
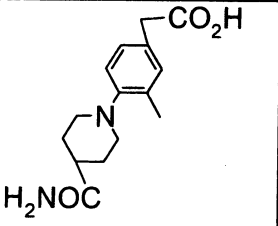
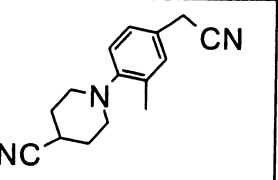
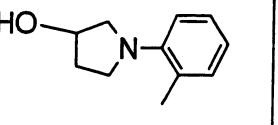
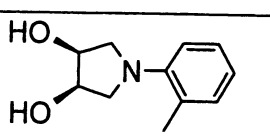
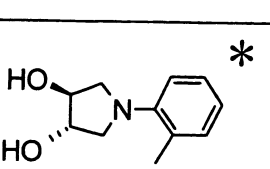
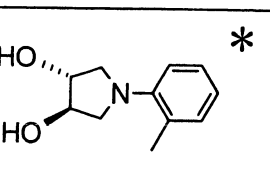
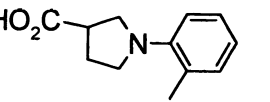
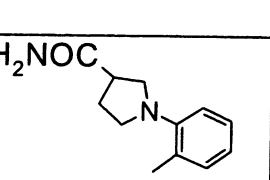
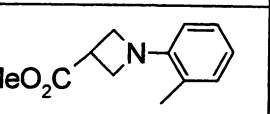
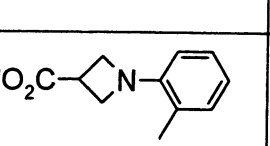
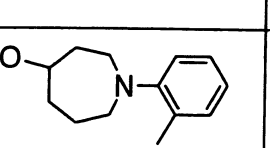
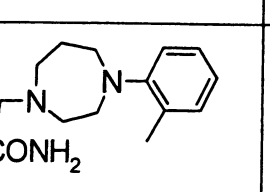
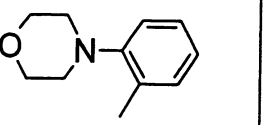
[表6]

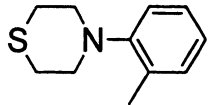
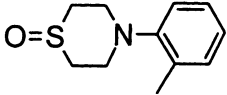
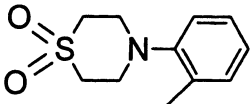
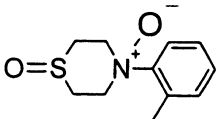
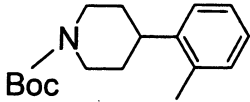
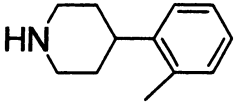
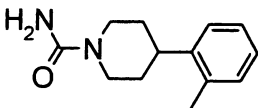
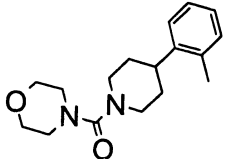
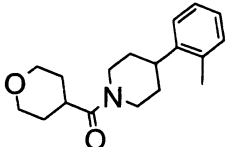
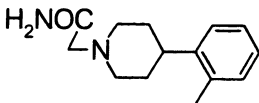
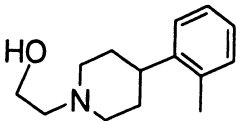
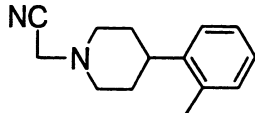
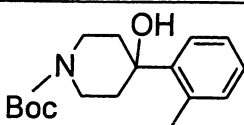
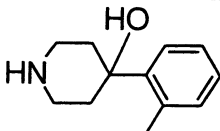
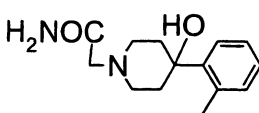
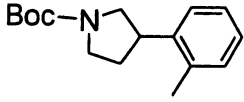
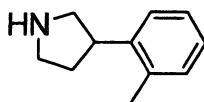
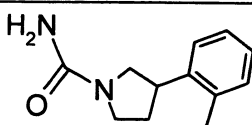
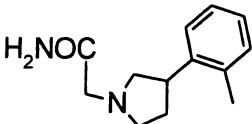
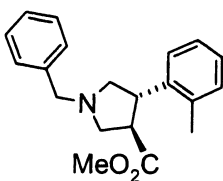


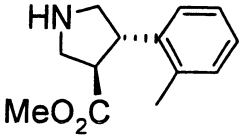
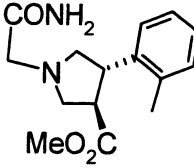
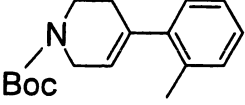
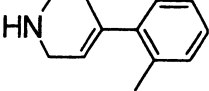
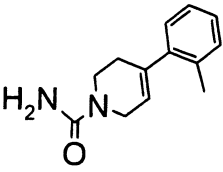
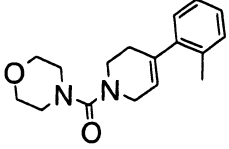
Ex		Syn (Sal) Dat
1		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 379 ([M+H] ⁺)
2		<u>146 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 365 ([M+H] ⁺)
3		<u>185 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 423 ([M+H] ⁺)
4		<u>191 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 451 ([M+H] ⁺)
5		<u>36 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 423 ([M+H] ⁺)
6		<u>167 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 422 ([M+H] ⁺)
7		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 450 ([M+H] ⁺)
8		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 450 ([M+H] ⁺)
9		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 450 ([M+H] ⁺)
10		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 409 ([M+H] ⁺)
11		<u>234</u> MS(API) m/z: 494 ([M+H] ⁺)
12		<u>36 (Na)</u> MS(FAB) m/z: 480 ([M+H] ⁺)
13		<u>167 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 479 ([M+H] ⁺)
14		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 522 ([M+H] ⁺)
15		<u>36 (Na)</u> MS(FAB) m/z: 494 ([M+H] ⁺)
16		<u>167 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 493 ([M+H] ⁺)
17		<u>17</u> MS(ESI) m/z: 423 ([M+H] ⁺)

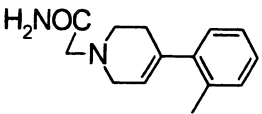
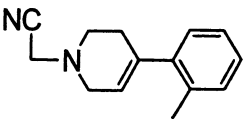
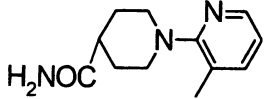
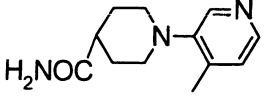
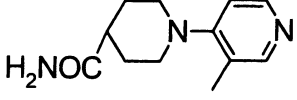
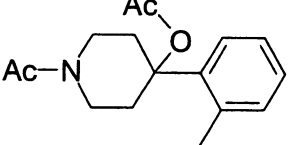
18		<u>234 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 422 ([M+H] ⁺)	28		<u>28</u> MS(FAB) m/z: 407 ([M+H] ⁺)
19		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 440 ([M+H] ⁺)	29		<u>29</u> MS(FAB) m/z: 437 ([M+H] ⁺)
20		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 440 ([M+H] ⁺)	30		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 465 ([M+H] ⁺)
21		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 440 ([M+H] ⁺)	31		<u>31</u> MS(FAB) m/z: 443 ([M+H] ⁺)
22		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 440 ([M+H] ⁺)	32		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 379 ([M+H] ⁺)
23		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 456 ([M+H] ⁺)	33		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 393 ([M+H] ⁺)
24		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 456 ([M+H] ⁺)	34		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 434 ([M+H] ⁺)
25		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 436 ([M+H] ⁺)	35		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 436 ([M+H] ⁺)
26		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 436 ([M+H] ⁺)	36		<u>36 (Na)</u> MS(FAB) m/z: 408 ([M+H] ⁺)
27		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 452 ([M+H] ⁺)	37		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 407 ([M+H] ⁺)

38		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 421 ([M+H] ⁺)
39		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 435 ([M+H] ⁺)
40		<u>167</u> MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] ⁺)
41		<u>167</u> MS(ESI) m/z: 465 ([M+H] ⁺)
42		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 475 ([M+H] ⁺)
43		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 477 ([M+H] ⁺)
44		<u>167</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 490 ([M+H] ⁺)
45		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 380 ([M+H] ⁺)
46		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 396 ([M+H] ⁺)
47		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 410 ([M+H] ⁺)
48		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 436 ([M+H] ⁺)
49		<u>36</u> MS(FAB) m/z: 408 ([M+H] ⁺)
50		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 407 ([M+H] ⁺)
51		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 380 ([M+H] ⁺)
52		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 450 ([M+H] ⁺)
53		<u>36</u> MS(FAB) m/z: 422 ([M+H] ⁺)
54		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 421 ([M+H] ⁺)
55		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 465 ([M+H] ⁺)
56		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 450 ([M+H] ⁺)

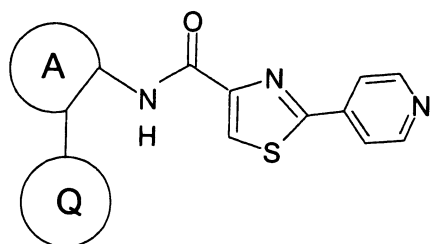
57		<u>36 (Na)</u> MS(FAB) m/z: 451 ([M+H] ⁺)
58		<u>63</u> MS(FAB) m/z: 432 ([M+H] ⁺)
59		<u>63</u> MS(FAB) m/z: 414 ([M+H] ⁺)
60		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 479 ([M+H] ⁺)
61		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 464 ([M+H] ⁺)
62		<u>36 (Na)</u> MS(FAB) m/z: 465 ([M+H] ⁺)
63		<u>63</u> MS(FAB) m/z: 428 ([M+H] ⁺)
64		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 366 ([M+H] ⁺)
65		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 382 ([M+H] ⁺)
66		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 382 ([M+H] ⁺)
67		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 382 ([M+H] ⁺)
68		<u>68</u> MS(FAB) m/z: 394 ([M+H] ⁺)
69		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 393 ([M+H] ⁺)
70		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 394 ([M+H] ⁺)
71		<u>36 (Na)</u> MS(ESI) m/z: 380 ([M+H] ⁺)
72		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 394 ([M+H] ⁺)
73		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 436 ([M+H] ⁺)
74		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 366 ([M+H] ⁺)

75		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 382 ([M+H] ⁺)
76		<u>76</u> MS(FAB) m/z: 398 ([M+H] ⁺)
77		<u>77</u> MS(FAB) m/z: 414 ([M+H] ⁺)
78		<u>77</u> MS(FAB) m/z: 414 ([M+H] ⁺)
79		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 464 ([M+H] ⁺)
80		<u>146 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 364 ([M+H] ⁺)
81		<u>99</u> MS(FAB) m/z: 407 ([M+H] ⁺)
82		<u>100</u> MS(FAB) m/z: 477 ([M+H] ⁺)
83		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 476 ([M+H] ⁺)
84		<u>185 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 421 ([M+H] ⁺)
85		<u>85 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 408 ([M+H] ⁺)
86		<u>185 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 403 ([M+H] ⁺)
87		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 480 ([M+H] ⁺)
88		<u>146</u> MS(FAB) m/z: 380 ([M+H] ⁺)
89		<u>185 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 435 ([M+H] ⁺)
90		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 450 ([M+H] ⁺)
91		<u>146 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 350 ([M+H] ⁺)
92		<u>99</u> MS(FAB) m/z: 393 ([M+H] ⁺)
93		<u>185 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 407 ([M+H] ⁺)
94		<u>94 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 498 ([M+H] ⁺)

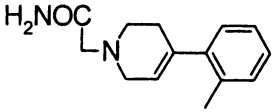
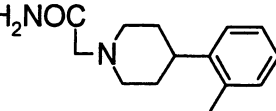
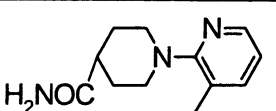
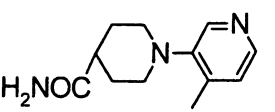
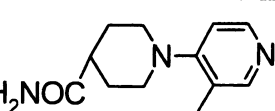
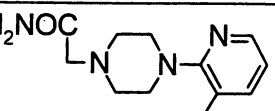
95		<u>95</u> MS(ESI) m/z: 408 ([M+H] ⁺)
96		<u>185</u> MS(FAB) m/z: 465 ([M+H] ⁺)
97		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 462 ([M+H] ⁺)
98		<u>146 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 362 ([M+H] ⁺)
99		<u>99</u> MS(FAB) m/z: 405 ([M+H] ⁺)
100		<u>100</u> MS(FAB) m/z: 475 ([M+H] ⁺)

101		<u>185 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 419 ([M+H] ⁺)
102		<u>185 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 401 ([M+H] ⁺)
103		<u>234 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 408 ([M+H] ⁺)
104		<u>234 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 408 ([M+H] ⁺)
105		<u>234 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 408 ([M+H] ⁺)
106		<u>28</u> MS(FAB) m/z: 464 ([M+H] ⁺)

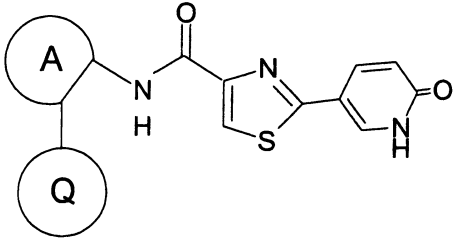
[表7]

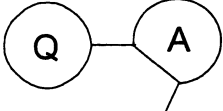
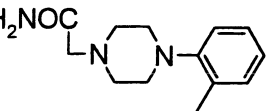
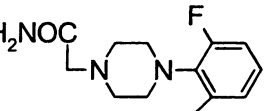
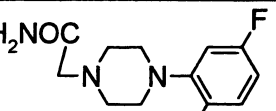
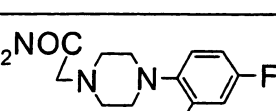
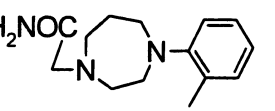
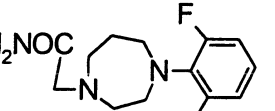
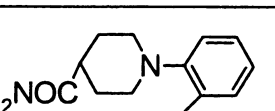
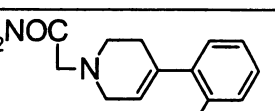
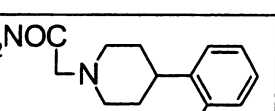


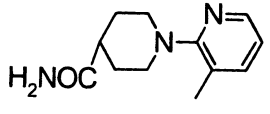
Ex		Syn (Sal) Dat		
107		<u>119 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 380 ([M+H] ⁺)	115	 <u>234 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 457 ([M+H] ⁺)
108		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 380 ([M+H] ⁺)	116	 <u>234 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 437 ([M+H] ⁺)
109		<u>501 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 423 ([M+H] ⁺)	117	 <u>234 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 437 ([M+H] ⁺)
110		<u>234 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 441 ([M+H] ⁺)	118	 <u>234 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 453 ([M+H] ⁺)
111		<u>234 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 441 ([M+H] ⁺)	119	 <u>119 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 408 ([M+H] ⁺)
112		<u>234 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 441 ([M+H] ⁺)	120	 <u>76</u> MS(ESI) m/z: 424 ([M+H] ⁺)
113		<u>234 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 441 ([M+H] ⁺)	121	 <u>119</u> MS(FAB) m/z: 437 ([M+H] ⁺)
114		<u>234 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 457 ([M+H] ⁺)	122	 <u>36 (Na)</u> MS(FAB) m/z: 409 ([M+H] ⁺)
			123	 <u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 383 ([M+H] ⁺)

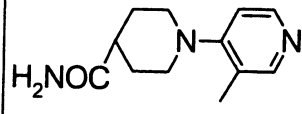
124		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 420 ([M+H] ⁺)
125		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 422 ([M+H] ⁺)
126		<u>234 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 409 ([M+H] ⁺)
127		<u>234 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 409 ([M+H] ⁺)
128		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 409 ([M+H] ⁺)
129		<u>501 (3HCl)</u> MS(FAB) m/z: 424 ([M+H] ⁺)

[表8]

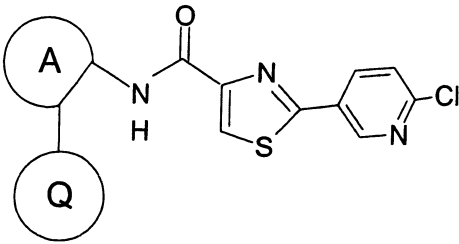


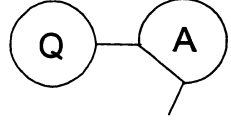
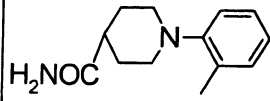
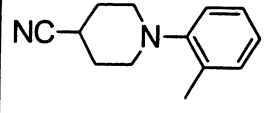
Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
130		<u>130 (HBr)</u> MS(ESI) m/z: 439 ([M+H] ⁺)
131		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 457 ([M+H] ⁺)
132		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 457 ([M+H] ⁺)
133		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 457 ([M+H] ⁺)
134		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 453 ([M+H] ⁺)
135		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 471 ([M+H] ⁺)
136		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 424 ([M+H] ⁺)
137		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 436 ([M+H] ⁺)
138		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 438 ([M+H] ⁺)

139		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 425 ([M+H] ⁺)
-----	---	---

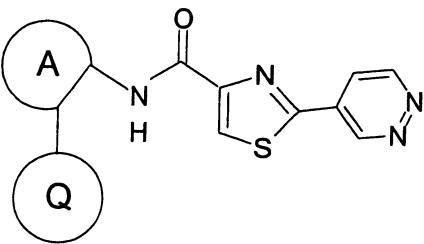
140		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 425 ([M+H] ⁺)
-----	--	---

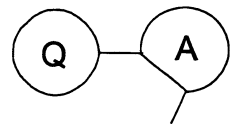
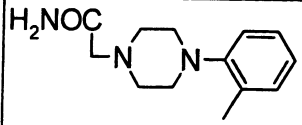
[表9]

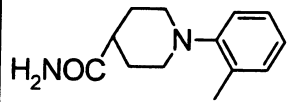
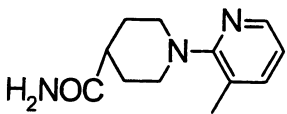


Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
141		<u>662</u> MS(FAB) m/z: 442 ([M+H] ⁺)
142		<u>142</u> MS(FAB) m/z: 424 ([M+H] ⁺)

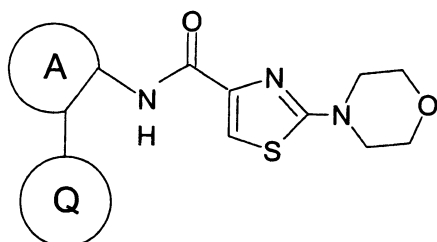
[表10]



Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
143		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 424 ([M+H] ⁺)

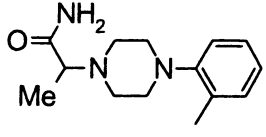
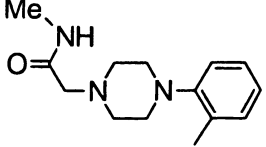
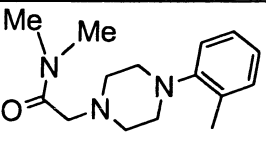
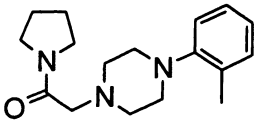
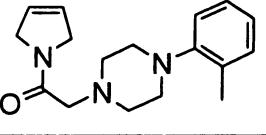
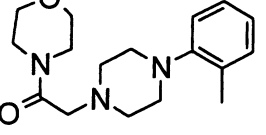
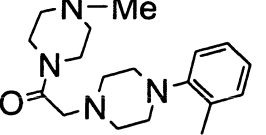
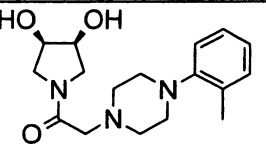
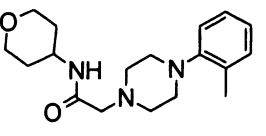
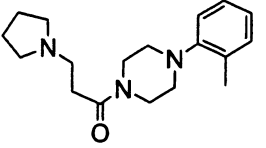
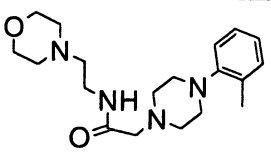
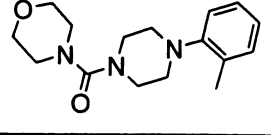
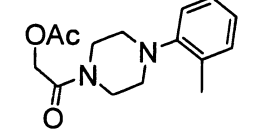
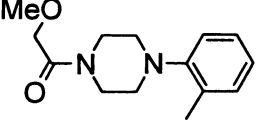
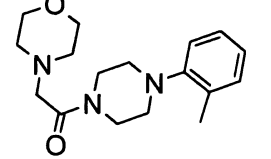
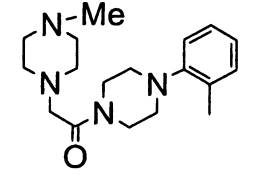
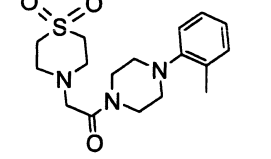
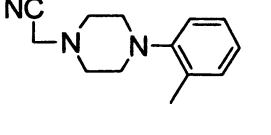
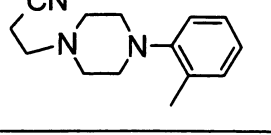
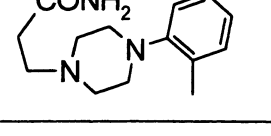
144		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 409 ([M+H] ⁺)
145		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 410 ([M+H] ⁺)

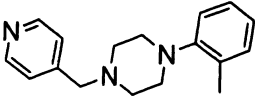
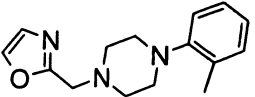
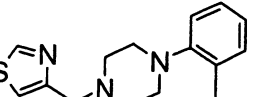
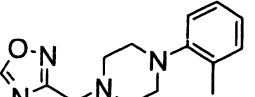
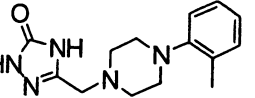
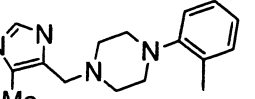
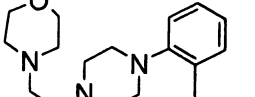
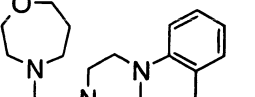
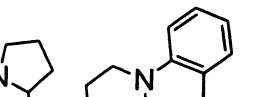
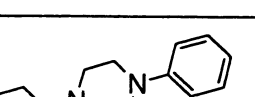
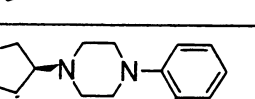
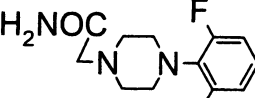
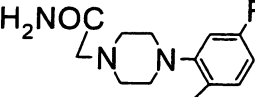
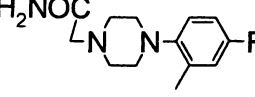
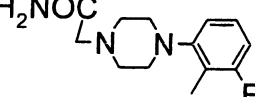
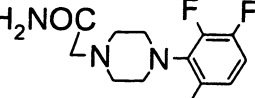
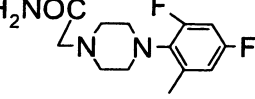
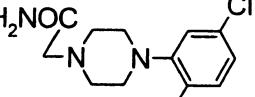
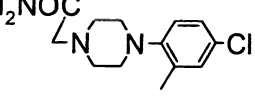
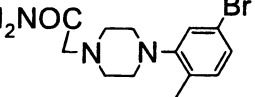
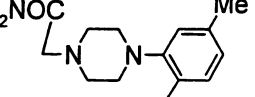
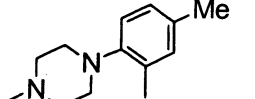
[表11]

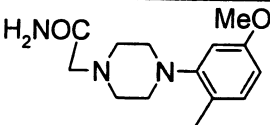
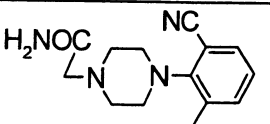
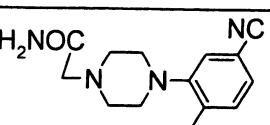
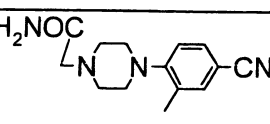
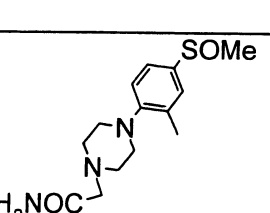
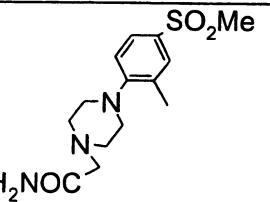
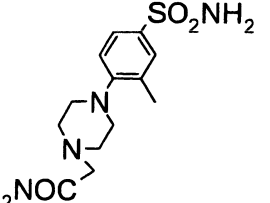
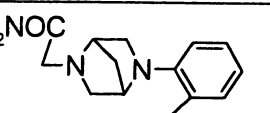
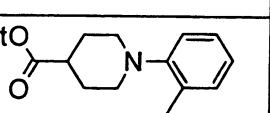
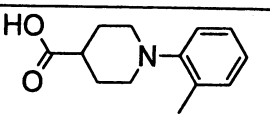
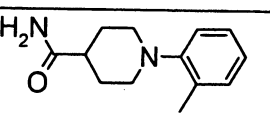
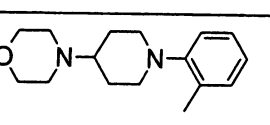
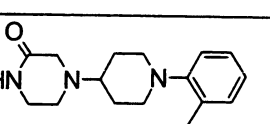
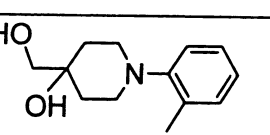
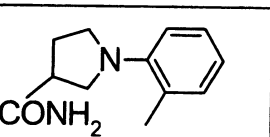
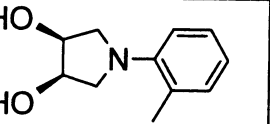
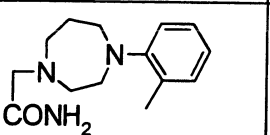
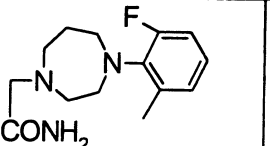
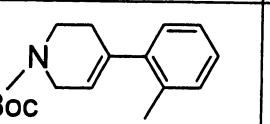
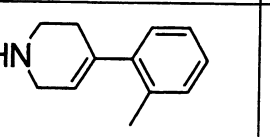


Ex	Q A	Syn (Sal) Dat
146		<u>146 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 374 ([M+H] ⁺)
147		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 388 ([M+H] ⁺)
148		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 474 ([M+H] ⁺)
149		<u>185</u> MS(FAB) m/z: 460 ([M+H] ⁺)
150		<u>36 (Na)</u> MS(ESI) m/z: 432 ([M+H] ⁺)
151		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 431 ([M+H] ⁺)
152		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 459 ([M+H] ⁺)
153		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 459 ([M+H] ⁺)

154		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 459 ([M+H] ⁺)
155		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 532 ([M+H] ⁺)
156		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 532 ([M+H] ⁺)
157		<u>146 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 432 ([M+H] ⁺)
158		<u>146</u> MS(ESI) m/z: 432 ([M+H] ⁺)
159		<u>191 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 446 ([M+H] ⁺)
160		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 432 ([M+H] ⁺)
161		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 445 ([M+H] ⁺)

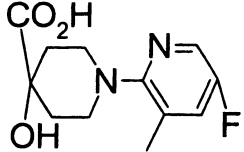
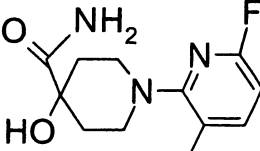
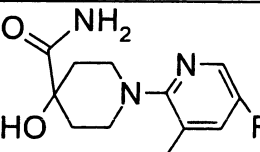
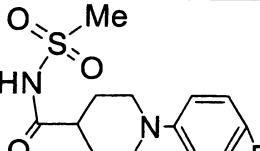
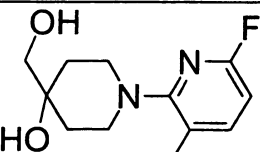
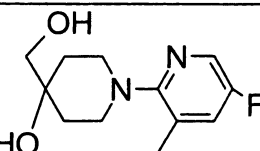
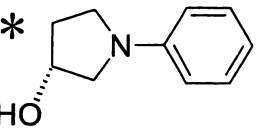
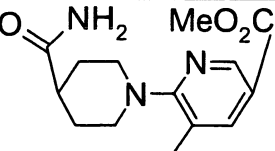
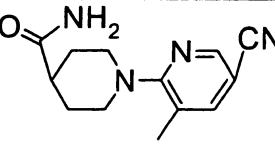
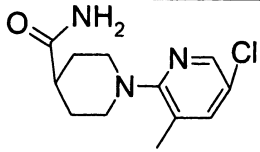
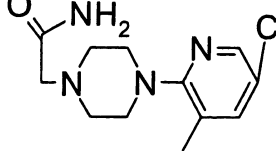
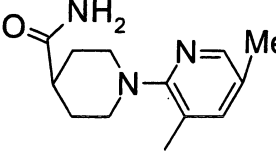
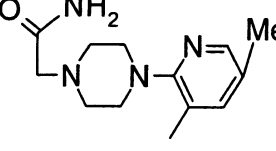
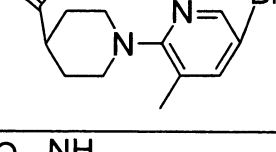
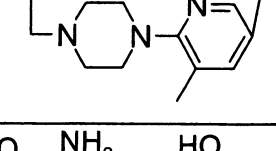
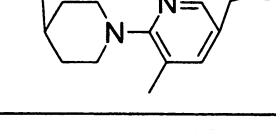
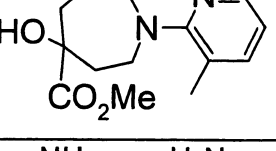
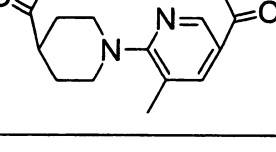
162		<u>185 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 445 ([M+H] ⁺)
163		<u>167 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 445 ([M+H] ⁺)
164		<u>167 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 459 ([M+H] ⁺)
165		<u>167 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 485 ([M+H] ⁺)
166		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 483 ([M+H] ⁺)
167		<u>167 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 501 ([M+H] ⁺)
168		<u>167 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 514 ([M+H] ⁺)
169		<u>169 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 517 ([M+H] ⁺)
170		<u>167 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 515 ([M+H] ⁺)
171		<u>167 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 499 ([M+H] ⁺)
172		<u>167 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 544 ([M+H] ⁺)
173		<u>100</u> MS(FAB) m/z: 487 ([M+H] ⁺)
174		<u>28</u> MS(FAB) m/z: 474 ([M+H] ⁺)
175		<u>28</u> MS(FAB) m/z: 446 ([M+H] ⁺)
176		<u>167 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 501 ([M+H] ⁺)
177		<u>167 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 514 ([M+H] ⁺)
178		<u>167 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 549 ([M+H] ⁺)
179		<u>185 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 413 ([M+H] ⁺)
180		<u>185 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 427 ([M+H] ⁺)
181		<u>185 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 445 ([M+H] ⁺)

182		<u>185 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 465 ([M+H] ⁺)
183		<u>191 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 455 ([M+H] ⁺)
184		<u>185 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 471 ([M+H] ⁺)
185		<u>185 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 456 ([M+H] ⁺)
186		<u>185 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 471 ([M+H] ⁺)
187		<u>185 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 468 ([M+H] ⁺)
188		<u>185 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 487 ([M+H] ⁺)
189		<u>185 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 501 ([M+H] ⁺)
190		<u>185 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 485 ([M+H] ⁺)
191		<u>191 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 458 ([M+H] ⁺)
192		<u>192 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 460 ([M+H] ⁺)
193		<u>234 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 449 ([M+H] ⁺)
194		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 449 ([M+H] ⁺)
195		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 449 ([M+H] ⁺)
196		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 449 ([M+H] ⁺)
197		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 467 ([M+H] ⁺)
198		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 467 ([M+H] ⁺)
199		<u>234 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 465 ([M+H] ⁺)
200		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 465 ([M+H] ⁺)
201		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 509 ([M+H] ⁺)
202		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 445 ([M+H] ⁺)
203		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 445 ([M+H] ⁺)

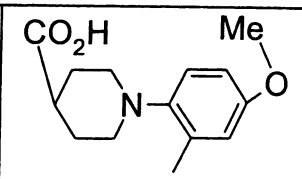
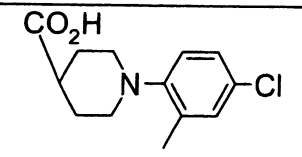
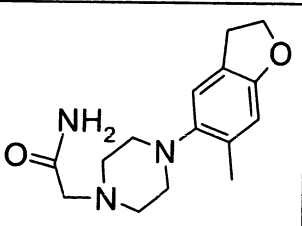
204		<u>234</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] ⁺)
205		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 456 ([M+H] ⁺)
206		<u>206</u> (HCl) MS(API) m/z: 456 ([M+H] ⁺)
207		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 456 ([M+H] ⁺)
208		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 493 ([M+H] ⁺)
209		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 509 ([M+H] ⁺)
210		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 510 ([M+H] ⁺)
211		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 443 ([M+H] ⁺)
212		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 445 ([M+H] ⁺)
213		<u>36</u> (Na) MS(FAB) m/z: 417 ([M+H] ⁺)
214		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 416 ([M+H] ⁺)
215		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 458 ([M+H] ⁺)
216		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 471 ([M+H] ⁺)
217		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 419 ([M+H] ⁺)
218		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 402 ([M+H] ⁺)
219		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 391 ([M+H] ⁺)
220		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 445 ([M+H] ⁺)
221		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 463 ([M+H] ⁺)
222		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 471 ([M+H] ⁺)
223		<u>146</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 371 ([M+H] ⁺)

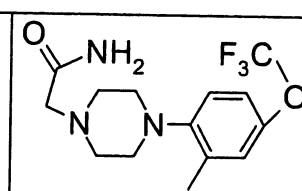
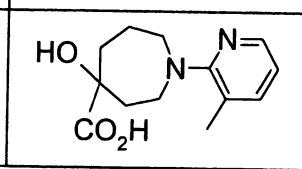
224		<u>185 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 428 ([M+H] ⁺)
225		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 446 ([M+H] ⁺)
226		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 458 ([M+H] ⁺)
227		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 430 ([M+H] ⁺)
228		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 417 ([M+H] ⁺)
229		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 417 ([M+H] ⁺)
230		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 417 ([M+H] ⁺)
231		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 435 ([M+H] ⁺)
232		<u>501 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 432 ([M+H] ⁺)
233		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 462 ([M+H] ⁺)
234		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 420 ([M+H] ⁺)
235		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 390([M+H] ⁺)
236		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 447([M+H] ⁺)
237		<u>36</u> MS(API) m/z: 433([M+H] ⁺)
238		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 432([M+H] ⁺)
239		<u>167 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 431([M+H] ⁺)
240		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 429([M+H] ⁺)
241		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 435([M+H] ⁺)
242		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 450([M+H] ⁺)
243		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 474([M+H] ⁺)
244		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 474([M+H] ⁺)

245		<u>501 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 450([M+H] ⁺)
246		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 442([M+H] ⁺)
247		<u>234</u> MS(ESI) m/z: 448([M+H] ⁺)
248		<u>36→167 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 431([M-H] ⁻)
249		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 471([M+H] ⁺)
250		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 446([M+H] ⁺)
251		<u>723</u> MS(ESI) m/z: 445([M+H] ⁺)
252		<u>723 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 459([M+H] ⁺)
253		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 466([M+H] ⁺)
254		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 466([M+H] ⁺)
255		<u>723</u> MS(FAB) m/z: 459([M+H] ⁺)
256		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 446([M+H] ⁺)
257		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 463([M+H] ⁺)
258		<u>36 (Na)</u> MS(FAB) m/z: 418([M+H] ⁺)
259		<u>36</u> MS(FAB) m/z: 435([M+H] ⁺)
260		<u>723 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 473([M+H] ⁺)
261		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 461([M+H] ⁺)
262		<u>36</u> MS(FAB) m/z: 452([M+H] ⁺)

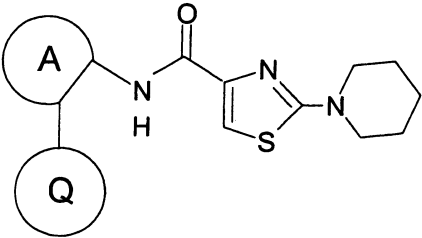
263		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 450([M-H] ⁻)
264		<u>167</u> MS(ESI) m/z: 451([M+H] ⁺)
265		<u>167</u> MS(ESI) m/z: 451([M+H] ⁺)
266		<u>266</u> MS(FAB) m/z: 512([M+H] ⁺)
267		<u>267</u> MS(FAB) m/z: 438([M+H] ⁺)
268		<u>267</u> MS(FAB) m/z: 438([M+H] ⁺)
269		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 375([M+H] ⁺)
270		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 475([M+H] ⁺)
271		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 442([M+H] ⁺)
272		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 451([M+H] ⁺)
273		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 466([M+H] ⁺)
274		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 431([M+H] ⁺)
275		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 446([M+H] ⁺)
276		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 495([M+H] ⁺)
277		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 510([M+H] ⁺)
278		<u>36 (Na)</u> MS(ESI) m/z: 461([M+H] ⁺)
279		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 462([M+H] ⁺)
280		<u>167</u> MS(ESI) m/z: 460([M+H] ⁺)

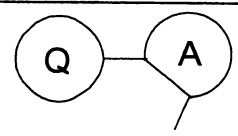
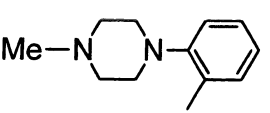
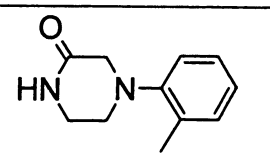
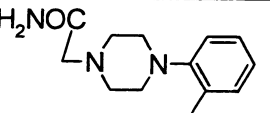
281		<u>281</u> MS(ESI) m/z: 468([M+H] ⁺)
282		<u>281</u> MS(ESI) m/z: 483([M+H] ⁺)
283		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 451([M+H] ⁺)
284		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 509([M+H] ⁺)
285		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 447([M+H] ⁺)
286		<u>287</u> MS(ESI) m/z: 485([M+H] ⁺)
287		<u>287</u> MS(ESI) m/z: 470([M+H] ⁺)
288		<u>288</u> MS(ESI) m/z: 457([M+H] ⁺)
289		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 475([M+H] ⁺)
290		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 479([M+H] ⁺)
291		<u>234</u> MS(ESI) m/z: 406([M+H] ⁺)
292		<u>287</u> MS(ESI) m/z: 459([M+H] ⁺)
293		<u>293</u> MS(ESI) m/z: 475([M+H] ⁺)
294		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 447([M+H] ⁺)
295		<u>267</u> MS(ESI) m/z: 434([M+H] ⁺)
296		<u>267</u> MS(ESI) m/z: 447([M+H] ⁺)
297		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 522([M+H] ⁺)
298		<u>167</u> MS(ESI) m/z: 500([M+H] ⁺)

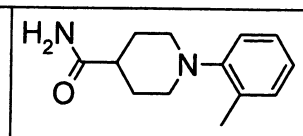
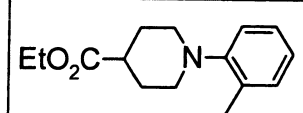
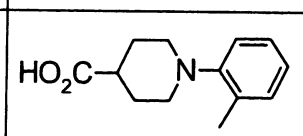
299		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 445([M+H] ⁺)
300		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 451([M+H] ⁺)
301		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 473([M+H] ⁺)

302		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 515([M+H] ⁺)
303		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 448([M+H] ⁺)

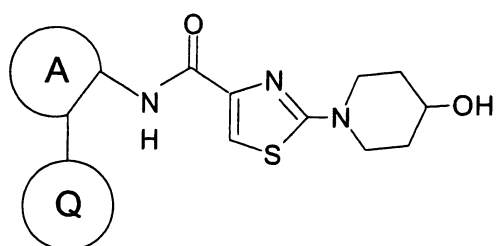
[表12]



Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
304		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 386 ([M+H] ⁺)
305		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 386 ([M+H] ⁺)
306		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 429 ([M+H] ⁺)

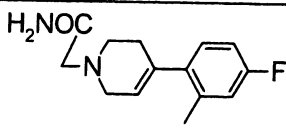
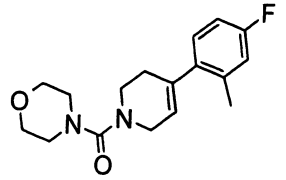
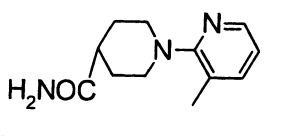
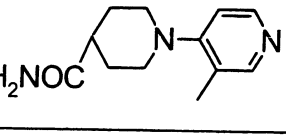
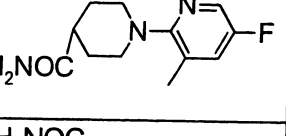
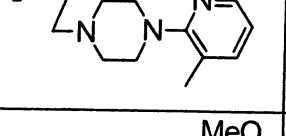
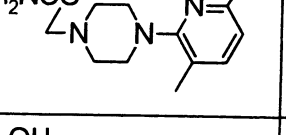
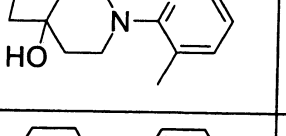
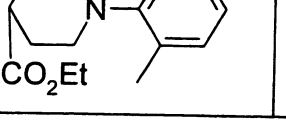
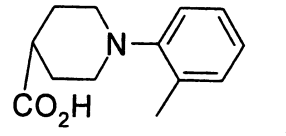
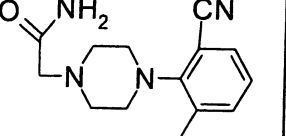
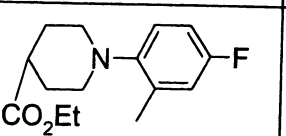
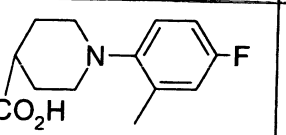
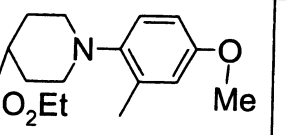
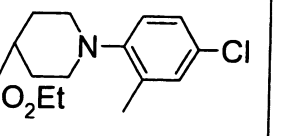
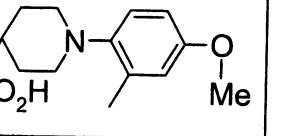
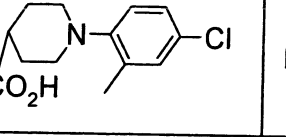
307		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 414 ([M+H] ⁺)
308		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 443 ([M+H] ⁺)
309		<u>36 (Na)</u> MS(FAB) m/z: 415 ([M+H] ⁺)

[表13]

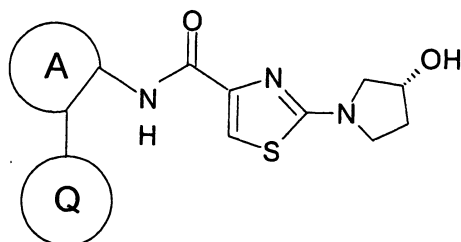


Ex		Syn (Sal) Dat
310		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 445 ([M+H] ⁺)
311		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 463 ([M+H] ⁺)
312		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 463 ([M+H] ⁺)
313		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 463 ([M+H] ⁺)
314		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 481 ([M+H] ⁺)
315		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 481 ([M+H] ⁺)
316		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 470 ([M+H] ⁺)
317		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 507 ([M+H] ⁺)

318		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 523 ([M+H] ⁺)
319		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 524 ([M+H] ⁺)
320		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 470 ([M+H] ⁺)
321		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 459 ([M+H] ⁺)
322		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 477 ([M+H] ⁺)
323		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 430 ([M+H] ⁺)
324		<u>501</u> (2HCl) MS(FAB) m/z: 442 ([M+H] ⁺)
325		<u>501</u> (2HCl) MS(FAB) m/z: 444 ([M+H] ⁺)

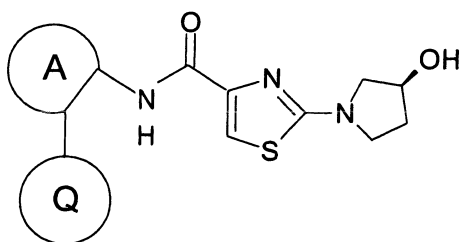
326		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 460 ([M+H] ⁺)
327		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 516 ([M+H] ⁺)
328		<u>501</u> (2HCl) MS(FAB) m/z: 431 ([M+H] ⁺)
329		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 431 ([M+H] ⁺)
330		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 449 ([M+H] ⁺)
331		<u>501</u> (2HCl) MS(FAB) m/z: 446 ([M+H] ⁺)
332		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 476 ([M+H] ⁺)
333		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 434 ([M+H] ⁺)
334		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 459 ([M+H] ⁺)
335		<u>36</u> MS(FAB) m/z: 431 ([M+H] ⁺)
336		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 470 ([M+H] ⁺)
337		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 477 ([M+H] ⁺)
338		<u>36</u> MS(FAB) m/z: 449 ([M+H] ⁺)
339		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 489 ([M+H] ⁺)
340		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 493 ([M+H] ⁺)
341		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] ⁺)
342		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 463 ([M-H] ⁻)

[表14]



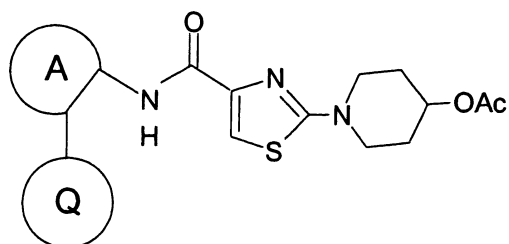
Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat		
343		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 431 ([M+H] ⁺)		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 449 ([M+H] ⁺)
344		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 449 ([M+H] ⁺)		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 426 ([M-H] ⁻)
345		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 449 ([M+H] ⁺)		<u>501 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 430 ([M+H] ⁺)
346		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 449 ([M+H] ⁺)		<u>501 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 417 ([M+H] ⁺)

[表15]



Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat		
350		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 431 ([M+H] ⁺)		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 449 ([M+H] ⁺)
351		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 431 ([M+H] ⁺)		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 428 ([M+H] ⁺)

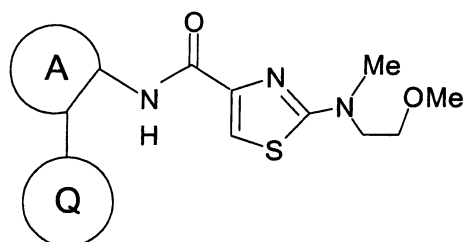
[表16]



Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
353		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 505 ([M+H] ⁺)

354		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 484 ([M+H] ⁺)
-----	--	---

[表17]

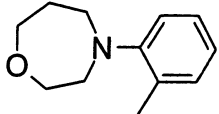
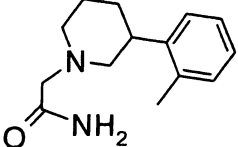
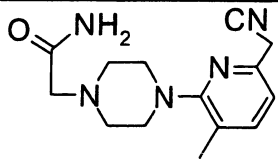
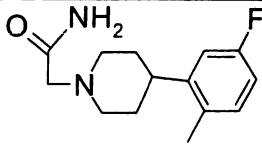
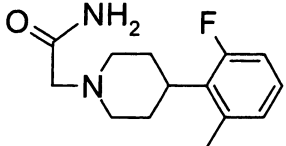
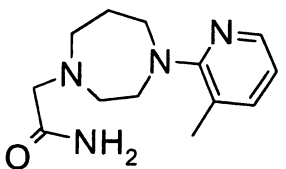
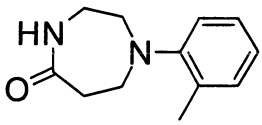
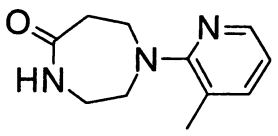
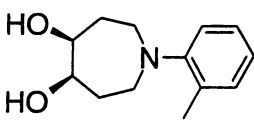
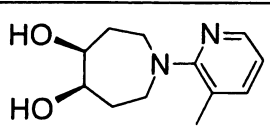
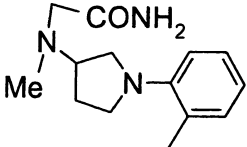
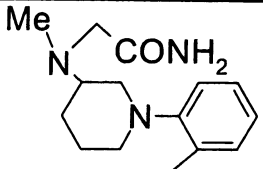
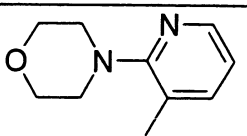
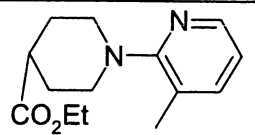
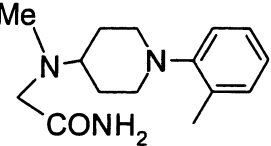
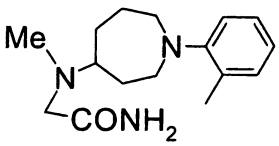
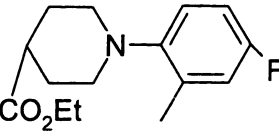
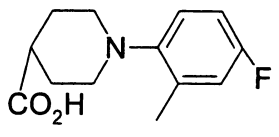
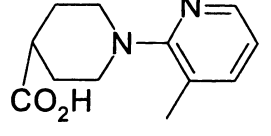
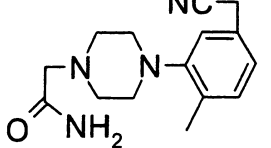


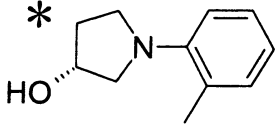
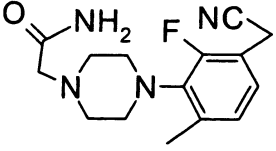
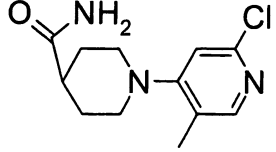
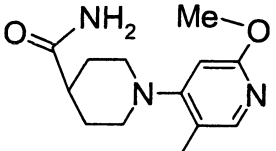
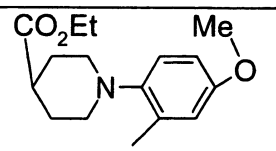
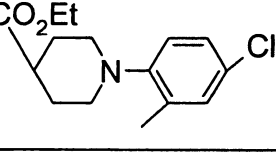
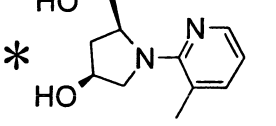
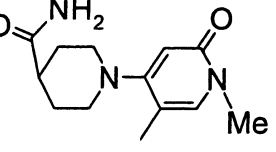
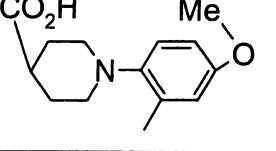
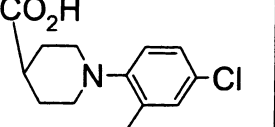
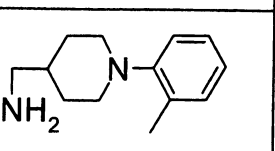
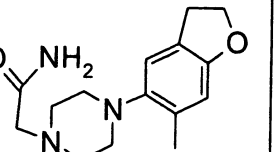
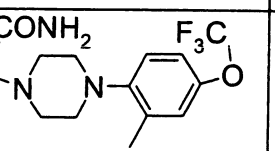
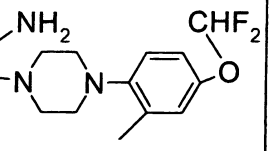
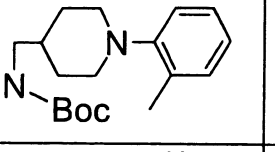
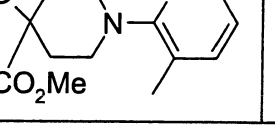
Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
355		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 390 ([M+H] ⁺)
356		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 433 ([M+H] ⁺)
357		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 451 ([M+H] ⁺)
358		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] ⁺)

359		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] ⁺)
360		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 469 ([M+H] ⁺)
361		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 469 ([M+H] ⁺)
362		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 513 ([M+H] ⁺)
363		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 458 ([M+H] ⁺)

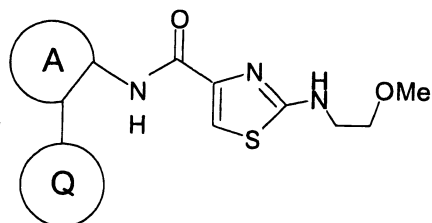
364		<u>206</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 458 ([M+H] ⁺)
365		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 458 ([M+H] ⁺)
366		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 476 ([M+H] ⁺)
367		<u>234</u> MS(FAB) m/z: 491 ([M+H] ⁺)
368		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 478 ([M+H] ⁺)
369		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 458 ([M+H] ⁺)
370		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 418 ([M+H] ⁺)
371		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 447 ([M+H] ⁺)
372		<u>36</u> MS(FAB) m/z: 419 ([M+H] ⁺)
373		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 430 ([M+H] ⁺)
374		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 448 ([M+H] ⁺)
375		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 448 ([M+H] ⁺)
376		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 460 ([M+H] ⁺)
377		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 460 ([M+H] ⁺)
378		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 432 ([M+H] ⁺)
379		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 450 ([M+H] ⁺)
380		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 419 ([M+H] ⁺)
381		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 437 ([M+H] ⁺)
382		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 434 ([M+H] ⁺)
383		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 464 ([M+H] ⁺)
384		<u>234</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 420 ([M+H] ⁺)
385		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 392([M+H] ⁺)

386		<u>234</u> MS(ESI) m/z: 449([M+H] ⁺)
387		<u>234 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 452([M+H] ⁺)
388		<u>234 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 431([M+H] ⁺)
389		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 391([M+H] ⁺)
390		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 476([M+H] ⁺)
391		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 462([M+H] ⁺)
392		<u>167</u> MS(ESI) m/z: 461([M+H] ⁺)
393		<u>167 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 476([M+H] ⁺)
394		<u>394 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 422([M+H] ⁺)
395		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 437([M+H] ⁺)
396		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 452([M+H] ⁺)
397		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 476([M+H] ⁺)
398		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 476([M+H] ⁺)
399		<u>501 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 459([M+H] ⁺)
400		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 444([M+H] ⁺)
401		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 444([M+H] ⁺)
402		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 446([M+H] ⁺)
403		<u>36→167 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 435([M+H] ⁺)
404		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 377([M+H] ⁺)

405		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 391([M+H] ⁺)
406		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 432([M+H] ⁺)
407		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 473([M+H] ⁺)
408		<u>529</u> MS(FAB) m/z: 450([M+H] ⁺)
409		<u>529</u> MS(ESI) m/z: 450([M+H] ⁺)
410		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 448([M+H] ⁺)
411		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 404([M+H] ⁺)
412		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 405([M+H] ⁺)
413		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 421([M+H] ⁺)
414		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 422([M+H] ⁺)
415		<u>723 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 447([M+H] ⁺)
416		<u>723 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 461([M+H] ⁺)
417		<u>723 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 378([M+H] ⁺)
418		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 448([M+H] ⁺)
419		<u>723</u> MS(FAB) m/z: 461([M+H] ⁺)
420		<u>723 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 475([M+H] ⁺)
421		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 465([M+H] ⁺)
422		<u>36</u> MS(FAB) m/z: 437([M+H] ⁺)
423		<u>36</u> MS(FAB) m/z: 420([M+H] ⁺)
424		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 472([M+H] ⁺)

425		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 377([M+H] ⁺)
426		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 490([M+H] ⁺)
427		<u>234</u> MS(ESI) m/z: 453([M+H] ⁺)
428		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 449([M+H] ⁺)
429		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 477([M+H] ⁺)
430		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 481([M+H] ⁺)
431		<u>234</u> MS(ESI) m/z: 408([M+H] ⁺)
432		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 449([M+H] ⁺)
433		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 449([M+H] ⁺)
434		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 453([M+H] ⁺)
435		<u>146 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 404([M+H] ⁺)
436		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 475([M+H] ⁺)
437		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 517([M+H] ⁺)
438		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 499([M+H] ⁺)
439		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 504([M+H] ⁺)
440		<u>234</u> MS(ESI) m/z: 448([M-H] ⁻)

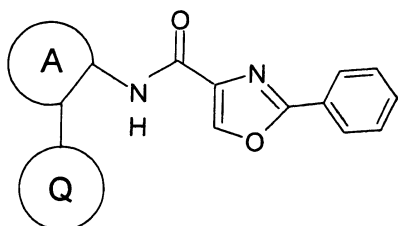
[表18]



Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
441		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 419 ([M+H] ⁺)

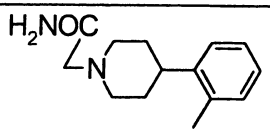
442		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 405 ([M+H] ⁺)
-----	--	---

[表19]

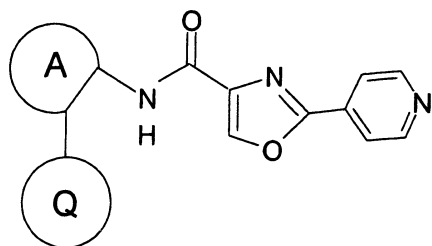


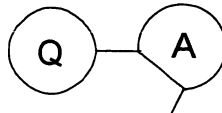
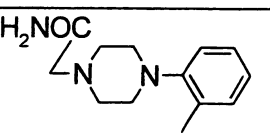
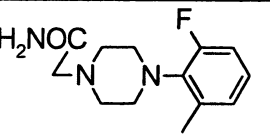
Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
443		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 363([M+H] ⁺)
444		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 406([M+H] ⁺)
445		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 363([M+H] ⁺)
446		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 420([M+H] ⁺)

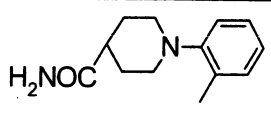
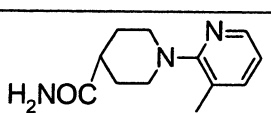
447		<u>36 (Na)</u> MS(FAB) m/z: 392([M+H] ⁺)
448		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 391([M+H] ⁺)
449		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 364([M+H] ⁺)
450		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 366([M+H] ⁺)
451		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 405([M+H] ⁺)

452		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 403([M+H] ⁺)
-----	---	--

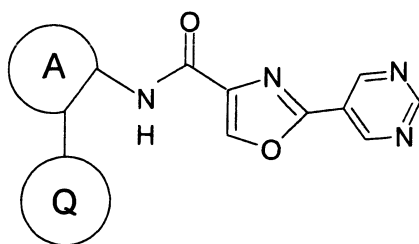
[表20]

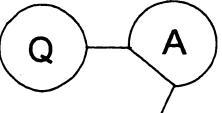
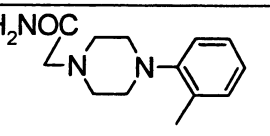


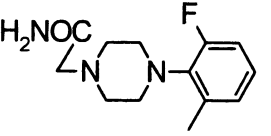
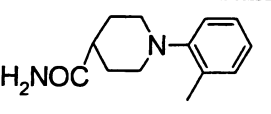
Ex		<u>Syn</u> (Sal) Dat
453		<u>501</u> (2HCl) MS(FAB) m/z: 407([M+H] ⁺)
454		<u>501</u> (2HCl) MS(FAB) m/z: 425([M+H] ⁺)

455		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 392([M+H] ⁺)
456		<u>501</u> (2HCl) MS(FAB) m/z: 393([M+H] ⁺)

[表21]

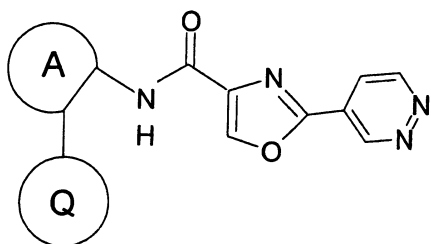


Ex		<u>Syn</u> (Sal) Dat
457		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 408([M+H] ⁺)

458		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 426([M+H] ⁺)
459		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 393([M+H] ⁺)

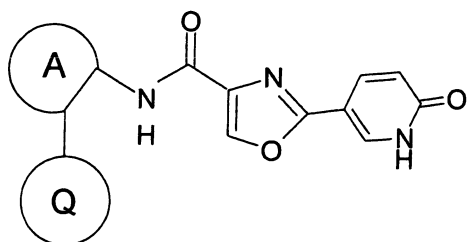
460		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 394([M+H] ⁺)
-----	--	--

[表22]

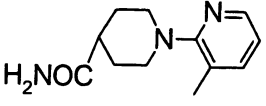


Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat			<u>501</u> MS(FAB) m/z: 393([M+H] ⁺)	
461		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 408([M+H] ⁺)		464		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 394([M+H] ⁺)
462		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 426([M+H] ⁺)		465		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 409([M+H] ⁺)

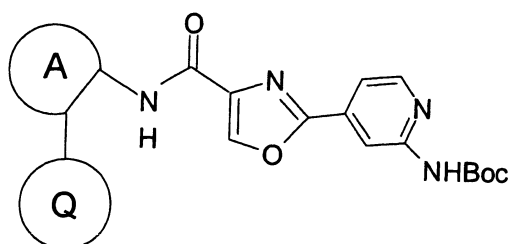
[表23]

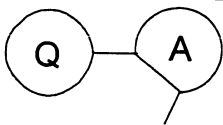
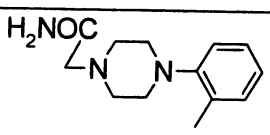
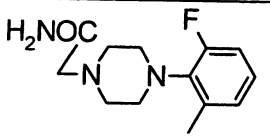


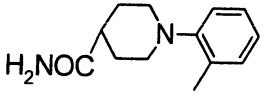
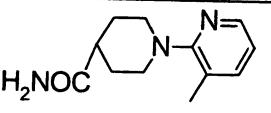
Ex		<u>Syn</u> (Sal) Dat	467		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 441([M+H] ⁺)
466		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 423([M+H] ⁺)	468		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 408([M+H] ⁺)

469		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 409([M+H] ⁺)
-----	---	--

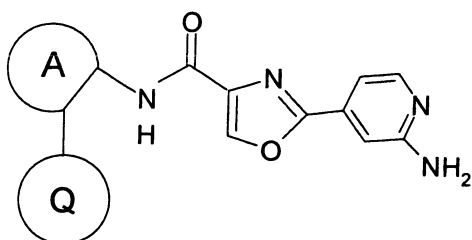
[表24]

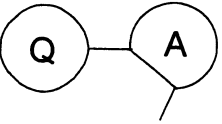
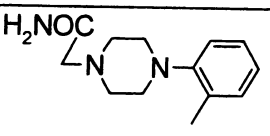


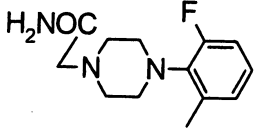
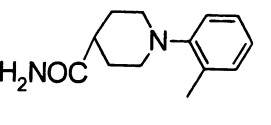
Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
470		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 522([M+H] ⁺)
471		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 540([M+H] ⁺)

472		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 507([M+H] ⁺)
473		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 508([M+H] ⁺)

[表25]

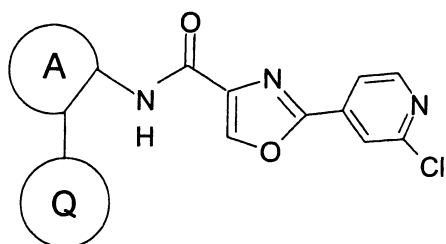


Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
474		<u>146 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 422([M+H] ⁺)

475		<u>146 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 440([M+H] ⁺)
476		<u>146 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 407([M+H] ⁺)

477		<u>146 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 408([M+H] ⁺)
-----	--	---

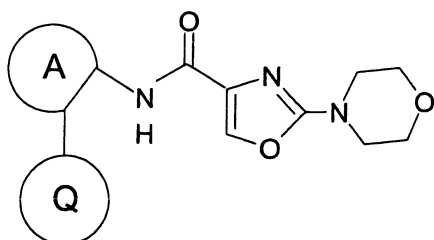
[表26]



Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
478		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 426([M+H] ⁺)

479		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 427([M+H] ⁺)
-----	--	--

[表27]



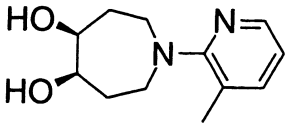
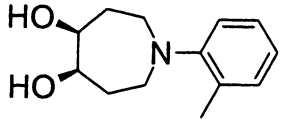
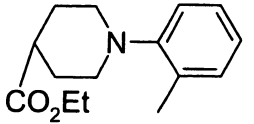
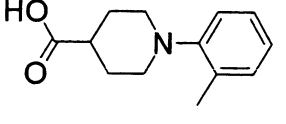
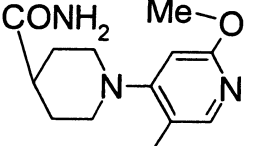
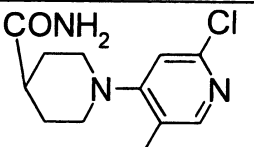
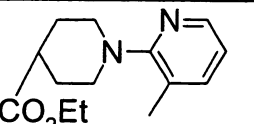
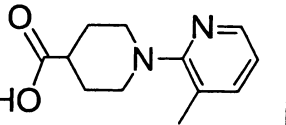
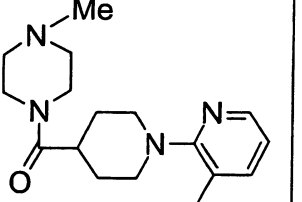
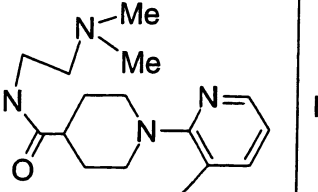
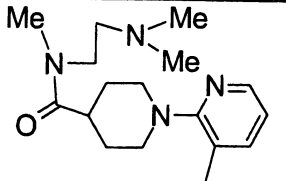
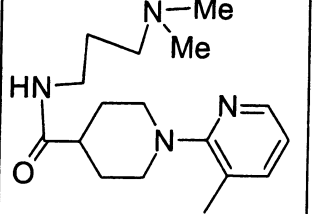
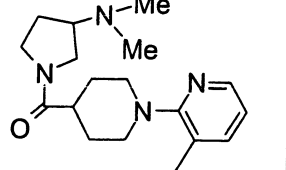
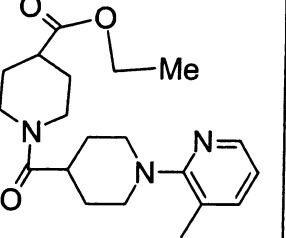
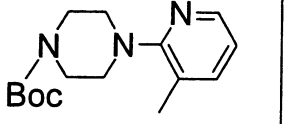
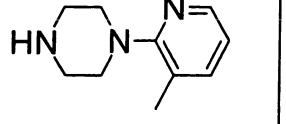
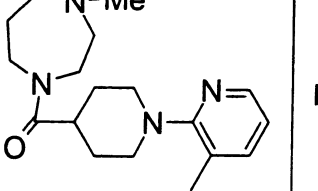
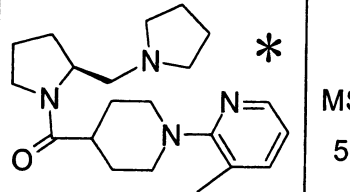
Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
480		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 415 ([M+H] ⁺)
481		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 433 ([M+H] ⁺)

482		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 433 ([M+H] ⁺)
483		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 433 ([M+H] ⁺)
484		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 451 ([M+H] ⁺)

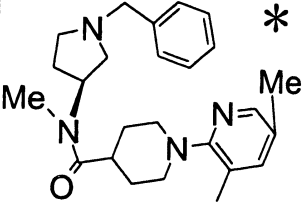
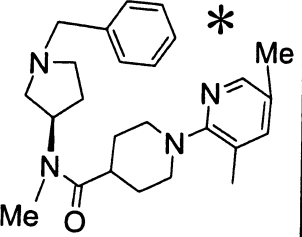
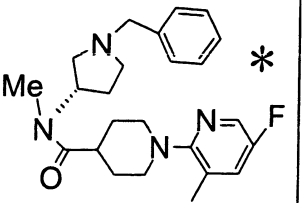
485		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 451 ([M+H] ⁺)
486		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 493 ([M+H] ⁺)
487		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 440 ([M+H] ⁺)
488		<u>206 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 440 ([M+H] ⁺)
489		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 440 ([M+H] ⁺)
490		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 458 ([M+H] ⁺)
491		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 440 ([M+H] ⁺)
492		<u>234</u> MS(FAB) m/z: 400 ([M+H] ⁺)
493		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 403 ([M+H] ⁺)
494		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 375 ([M+H] ⁺)
495		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 412 ([M+H] ⁺)
496		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 430 ([M+H] ⁺)
497		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 430 ([M+H] ⁺)
498		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 442 ([M+H] ⁺)
499		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 442 ([M+H] ⁺)
500		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 414 ([M+H] ⁺)
501		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 401 ([M+H] ⁺)
502		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 419 ([M+H] ⁺)
503		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 416 ([M+H] ⁺)
504		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 446 ([M+H] ⁺)
505		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 404 ([M+H] ⁺)
506		<u>394 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 374 ([M+H] ⁺)

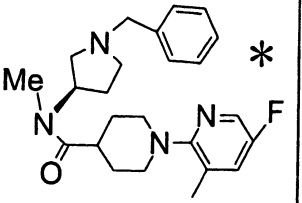
507		<u>234 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 434([M+H] ⁺)
508		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 413([M+H] ⁺)
509		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 419([M+H] ⁺)
510		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 434([M+H] ⁺)
511		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 458([M+H] ⁺)
512		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 458([M+H] ⁺)
513		<u>501 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 441([M+H] ⁺)
514		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 426([M+H] ⁺)
515		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 426([M+H] ⁺)
516		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 428([M+H] ⁺)
517		<u>234</u> MS(ESI) m/z: 432([M+H] ⁺)
518		<u>36→167 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 417([M+H] ⁺)
519		<u>529 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 437([M+H] ⁺)
520		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 451([M+H] ⁺)
521		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 430([M+H] ⁺)
522		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 421([M+H] ⁺)
523		<u>206</u> MS(ESI) m/z: 456([M+H] ⁺)
524		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 442([M+H] ⁺)
525		<u>267</u> MS(ESI) m/z: 428([M+H] ⁺)
526		<u>167</u> MS(ESI) m/z: 441([M+H] ⁺)

527		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 497([M+H] ⁺)
528		<u>529</u> MS(ESI) m/z: 448([M+H] ⁺)
529		<u>529</u> MS(ESI) m/z: 511([M+H] ⁺)
530		<u>206</u> MS(ESI) m/z: 458([M+H] ⁺)
531		<u>234</u> MS(ESI) m/z: 509([M-H] ⁻)
532		<u>36</u> MS(FAB) m/z: 420([M+H] ⁺)
533		<u>167</u> MS(ESI) m/z: 419([M+H] ⁺)
534		<u>267</u> MS(ESI) m/z: 406([M+H] ⁺)
535		<u>529</u> MS(ESI) m/z: 491([M+H] ⁺)
536		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 414([M+H] ⁺)
537		<u>537</u> MS(ESI) m/z: 419([M+H] ⁺)
538		<u>206</u> MS(ESI) m/z: 438([M+H] ⁺)
539		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 455([M+H] ⁺)
540		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 430([M+H] ⁺)
541		<u>529</u> MS(ESI) m/z: 448([M+H] ⁺)
542		<u>529</u> MS(ESI) m/z: 448([M+H] ⁺)
543		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 529([M+H] ⁺)
544		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 386([M+H] ⁺)
545		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 387([M+H] ⁺)

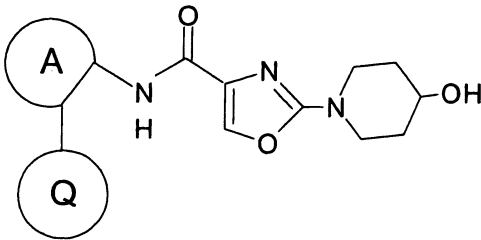
546		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 404([M+H] ⁺)
547		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 403([M+H] ⁺)
548		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 429([M+H] ⁺)
549		<u>36</u> MS(FAB) m/z: 401([M+H] ⁺)
550		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 431([M+H] ⁺)
551		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 435([M+H] ⁺)
552		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 430([M+H] ⁺)
553		<u>36</u> MS(FAB) m/z: 402([M+H] ⁺)
554		<u>167</u> MS(ESI) m/z: 484([M+H] ⁺)
555		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 472([M+H] ⁺)
556		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 486([M+H] ⁺)
557		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 486([M+H] ⁺)
558		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 498([M+H] ⁺)
559		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 541([M+H] ⁺)
560		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 459([M+H] ⁺)
561		<u>146 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 359([M+H] ⁺)
562		<u>167</u> MS(ESI) m/z: 498([M+H] ⁺)
563		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 538([M+H] ⁺)

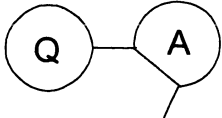
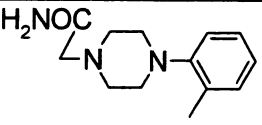
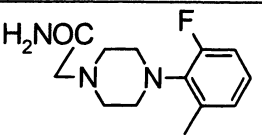
564		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 513([M+H] ⁺)
565		<u>167</u> MS(ESI) m/z: 498([M+H] ⁺)
566		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 512([M+H] ⁺)
567		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 498([M+H] ⁺)
568		<u>167</u> MS(FAB) m/z: 471([M+H] ⁺)
569		<u>167 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 484([M+H] ⁺)
570		<u>167 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 478([M+H] ⁺)
571		<u>167 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 538([M+H] ⁺)
572		<u>167</u> MS(ESI) m/z: 498([M+H] ⁺)
573		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 457([M+H] ⁺)
574		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 499([M+H] ⁺)
575		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 444([M+H] ⁺)
576		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 448([M+H] ⁺)
577		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 416([M+H] ⁺)
578		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 420([M+H] ⁺)
579		<u>167 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 470([M+H] ⁺)

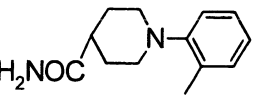
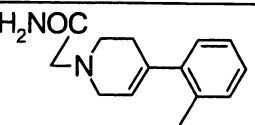
580		$\frac{167}{\text{MS(ESI) m/z: 588}([M+H]^+)}$
581		$\frac{167}{\text{MS(ESI) m/z: 588}([M+H]^+)}$
582		$\frac{167}{\text{MS(ESI) m/z: 592}([M+H]^+)}$

583		$\frac{167}{\text{MS(ESI) m/z: 592}([M+H]^+)}$
-----	--	--

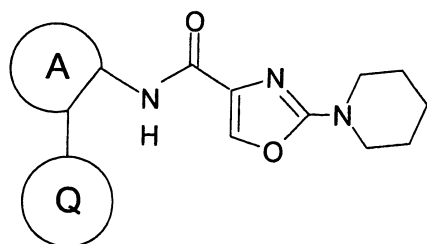
[表28]



Ex		$\frac{\text{Syn (Sal)}}{\text{Dat}}$
584		$\frac{501}{\text{MS(FAB) m/z: 429}([M+H]^+)}$
585		$\frac{501 \text{ (HCl)}}{\text{MS(FAB) m/z: 447}([M+H]^+)}$

586		$\frac{501 \text{ (HCl)}}{\text{MS(ESI) m/z: 414}([M+H]^+)}$
587		$\frac{501}{\text{MS(FAB) m/z: 426}([M+H]^+)}$

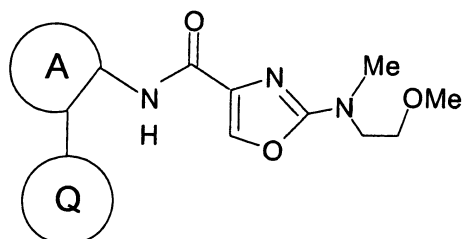
[表29]



Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
588		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 413 ([M+H] ⁺)
589		<u>501 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 431 ([M+H] ⁺)

590		<u>501 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 399 ([M+H] ⁺)
-----	--	--

[表30]



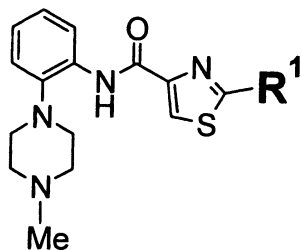
Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
591		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 417 ([M+H] ⁺)
592		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 435 ([M+H] ⁺)
593		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 453 ([M+H] ⁺)

594		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 453 ([M+H] ⁺)
595		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 442 ([M+H] ⁺)
596		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 402 ([M+H] ⁺)
597		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 432 ([M+H] ⁺)

598		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 444 ([M+H] ⁺)
599		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 403 ([M+H] ⁺)
600		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 418 ([M+H] ⁺)
601		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 448 ([M+H] ⁺)
602		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 434 ([M+H] ⁺)
603		<u>394</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 406 ([M+H] ⁺)
604		<u>501</u> (2HCl) MS(ESI) m/z: 415 ([M+H] ⁺)
605		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 421 ([M+H] ⁺)
606		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 436 ([M+H] ⁺)
607		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 460 ([M+H] ⁺)
608		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 460 ([M+H] ⁺)
609		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 436 ([M+H] ⁺)
610		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 428 ([M+H] ⁺)
611		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 421 ([M+H] ⁺)
612		<u>36→167</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 419 ([M+H] ⁺)
613		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 361 ([M+H] ⁺)
614		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 457 ([M+H] ⁺)
615		<u>501</u> (2HCl) MS(ESI) m/z: 432 ([M+H] ⁺)
616		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 388 ([M+H] ⁺)
617		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 389 ([M+H] ⁺)
618		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 405 ([M+H] ⁺)

619		<u>723</u> MS(FAB) m/z: 362([M+H] ⁺)
620		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 461([M+H] ⁺)
621		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 465([M+H] ⁺)
622		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 433([M+H] ⁺)
623		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 437([M+H] ⁺)
624		<u>723</u> MS(API) m/z: 434([M+H] ⁺)

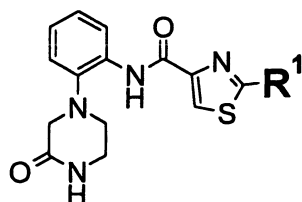
[表31]



Ex	R ¹	Syn (Sal) Dat
625		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 397 ([M+H] ⁺)
626		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 413 ([M+H] ⁺)
627		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 413 ([M+H] ⁺)
628		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 457 ([M+H] ⁺)
629		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 457 ([M+H] ⁺)
630		<u>691 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 395 ([M+H] ⁺)
631		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 409 ([M+H] ⁺)
632		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 409 ([M+H] ⁺)
633		<u>662 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 422 ([M+H] ⁺)
634		<u>501 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 422 ([M+H] ⁺)

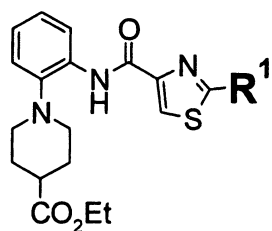
635		<u>635</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 423 ([M+H] ⁺)	641		<u>146</u> (2HCl) MS(ESI) m/z: 386([M+H] ⁺)
636		<u>167</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 422 ([M+H] ⁺)	642		<u>28</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 428([M+H] ⁺)
637		<u>501</u> (2HCl) MS(FAB) m/z: 380 ([M+H] ⁺)	643		<u>793</u> (2HCl) MS(ESI) m/z: 400([M+H] ⁺)
638		<u>501</u> (3HCl) MS(FAB) m/z: 380 ([M+H] ⁺)	644		<u>31</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 464([M+H] ⁺)
639		<u>501</u> (2HCl) MS(FAB) m/z: 415 ([M+H] ⁺)	645		<u>28</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 490([M+H] ⁺)
640		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 486([M+H] ⁺)			

[表32]



Ex	R ¹	<u>Syn</u> (Sal) Dat	647		<u>501</u> (2HCl) MS(FAB) m/z: 380 ([M+H] ⁺)
646		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 397 ([M+H] ⁺)	648		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 369 ([M+H] ⁺)

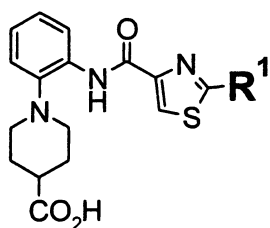
[表33]



Ex	R ¹	<u>Syn (Sal)</u> Dat
649		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 437 ([M+H] ⁺)

650		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 429 ([M+H] ⁺)
-----	--	---

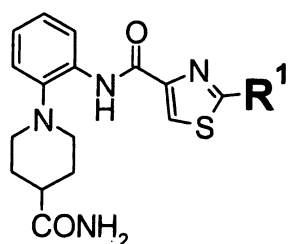
[表34]



Ex	R ¹	<u>Syn (Sal)</u> Dat
651		<u>36 (Na)</u> MS(FAB) m/z: 409 ([M+H] ⁺)

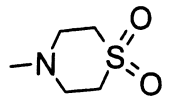
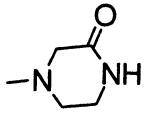
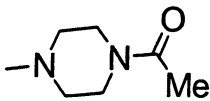
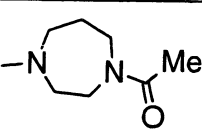
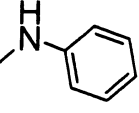
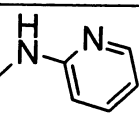
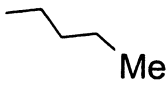
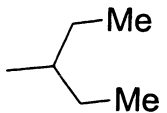
652		<u>36 (Na)</u> MS(FAB) m/z: 401 ([M+H] ⁺)
-----	--	---

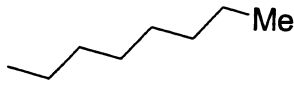
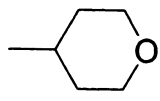
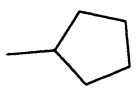
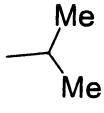
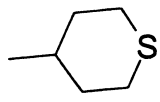
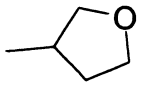
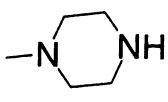
[表35]



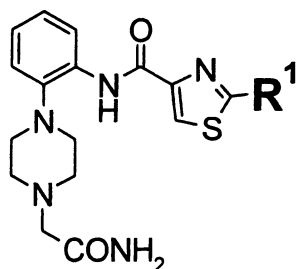
Ex	R ¹	Syn (Sal) Dat
653		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 408 ([M+H] ⁺)
654		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 409 ([M+H] ⁺)
655		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 409 ([M+H] ⁺)
656		<u>692</u> MS(FAB) m/z: 438 ([M+H] ⁺)
657		<u>662</u> MS(FAB) m/z: 442 ([M+H] ⁺)
658		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 424 ([M+H] ⁺)
659		<u>692</u> MS(FAB) m/z: 438 ([M+H] ⁺)
660		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 424 ([M+H] ⁺)

661		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 424 ([M+H] ⁺)
662		<u>662</u> MS(FAB) m/z: 397 ([M+H] ⁺)
663		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 397 ([M+H] ⁺)
664		<u>664</u> MS(FAB) m/z: 400 ([M+H] ⁺)
665		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 444 ([M+H] ⁺)
666		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 486([M+H] ⁺)
667		<u>36</u> (Na) MS(FAB) m/z: 458 ([M+H] ⁺)
668		<u>234</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 432 ([M+H] ⁺)
669		<u>76</u> MS(FAB) m/z: 448 ([M+H] ⁺)

670		<u>723</u> MS(FAB) m/z: 464 ([M+H] ⁺)
671		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 429 ([M+H] ⁺)
672		<u>662</u> MS(FAB) m/z: 457 ([M+H] ⁺)
673		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 471 ([M+H] ⁺)
674		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 422 ([M+H] ⁺)
675		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 423 ([M+H] ⁺)
676		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 387 ([M+H] ⁺)
677		<u>234</u> MS(FAB) m/z: 401 ([M+H] ⁺)

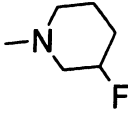
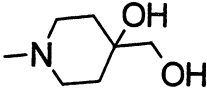
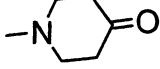
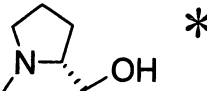
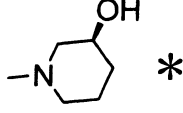
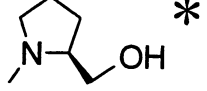
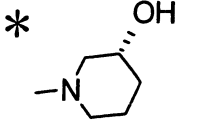
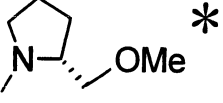
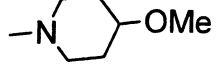
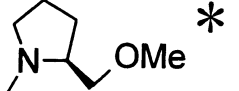
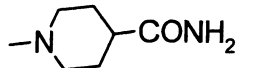
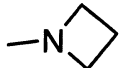
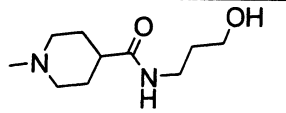
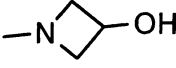
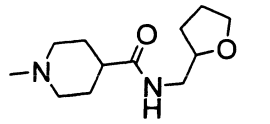
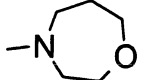
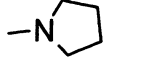
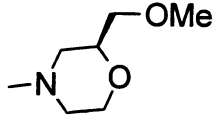
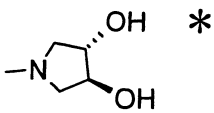
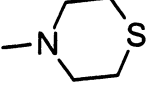
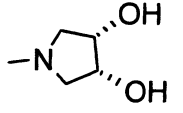
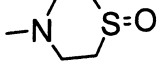
678		<u>234</u> MS(FAB) m/z: 429 ([M+H] ⁺)
679		<u>234</u> MS(FAB) m/z: 415 ([M+H] ⁺)
680		<u>234</u> MS(ESI) m/z: 399 ([M+H] ⁺)
681		<u>234</u> MS(ESI) m/z: 373 ([M+H] ⁺)
682		<u>234</u> MS(ESI) m/z: 431 ([M+H] ⁺)
683		<u>234</u> MS(FAB) m/z: 401 ([M+H] ⁺)
684		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 415 ([M+H] ⁺)

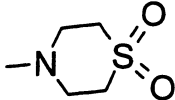
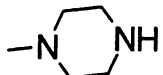
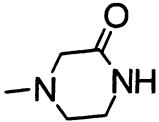
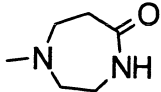
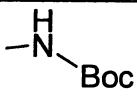
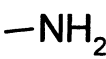
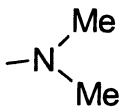
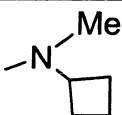
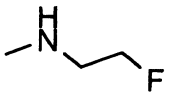
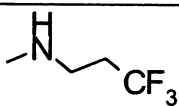
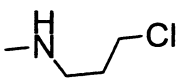
[表36]



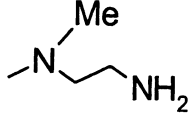
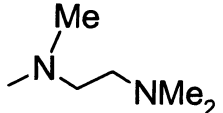
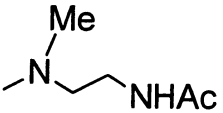
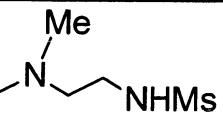
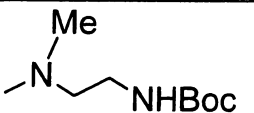
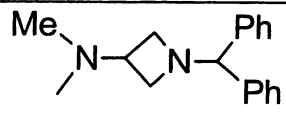
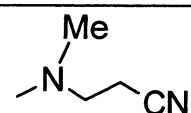
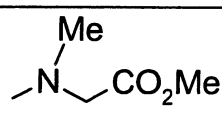
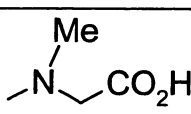
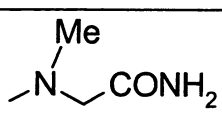
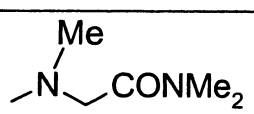
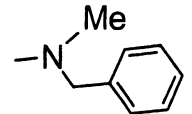
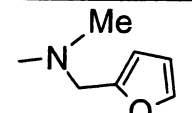
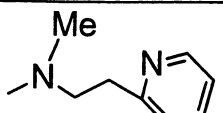
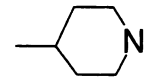
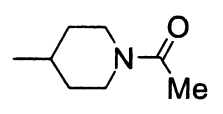
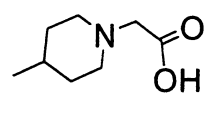
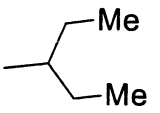
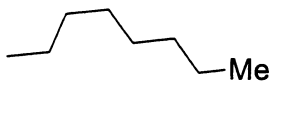
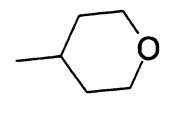
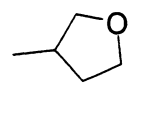
Ex	R ¹	Syn (Sal) Dat
685		<u>501 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 424 ([M+H] ⁺)
686		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 424 ([M+H] ⁺)
687		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 424 ([M+H] ⁺)
688		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 439 ([M+H] ⁺)
689		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 453 ([M+H] ⁺)
690		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 457 ([M+H] ⁺)
691		<u>691 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 439 ([M+H] ⁺)
692		<u>692</u> MS(ESI) m/z: 453 ([M+H] ⁺)

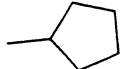
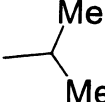
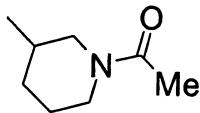
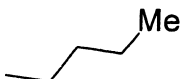
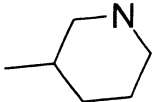
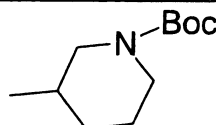
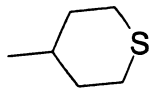
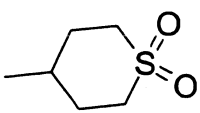
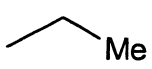
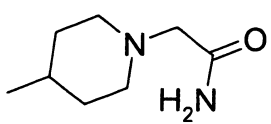
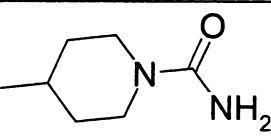
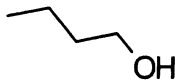
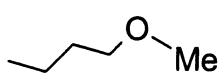
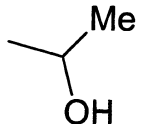
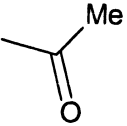
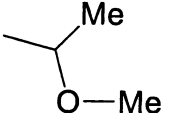
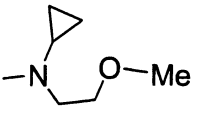
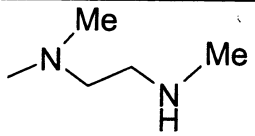
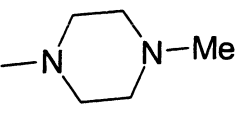
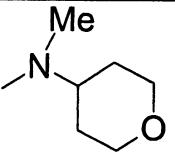
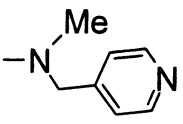
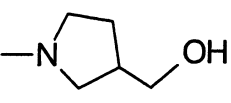
693		<u>693 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 438 ([M+H] ⁺)
694		<u>850 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 452 ([M+H] ⁺)
695		<u>695 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 466 ([M+H] ⁺)
696		<u>695 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 510 ([M+H] ⁺)
697		<u>206 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 448 ([M+H] ⁺)
698		<u>698 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 466 ([M+H] ⁺)
699		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 412 ([M+H] ⁺)
700		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 412 ([M+H] ⁺)
701		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 447 ([M+H] ⁺)

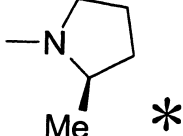
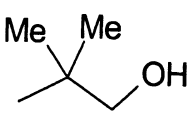
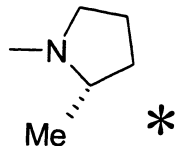
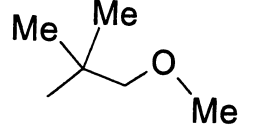
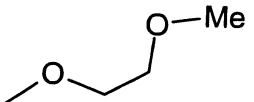
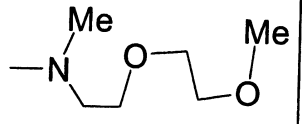
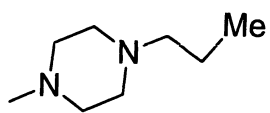
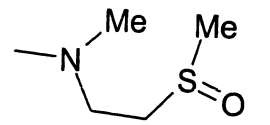
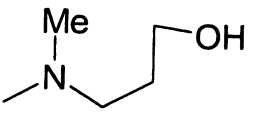
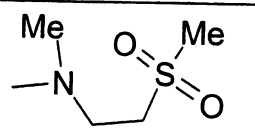
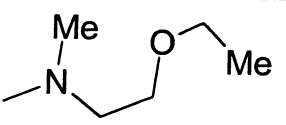
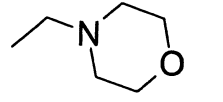
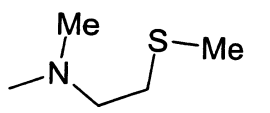
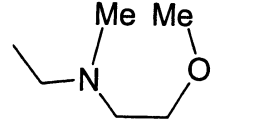
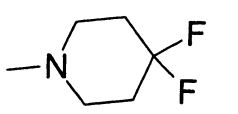
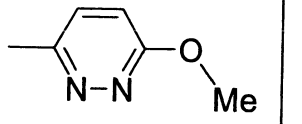
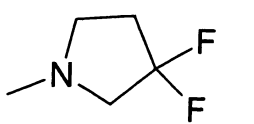
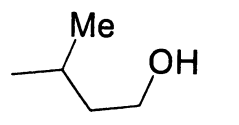
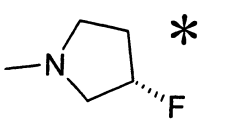
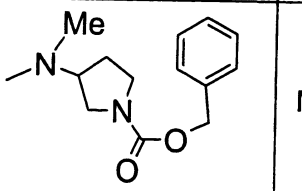
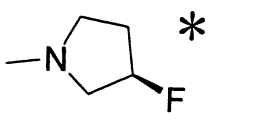
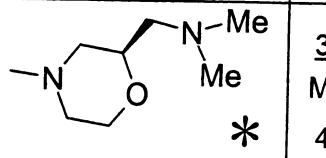
702		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 447 ([M+H] ⁺)	713		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 475 ([M+H] ⁺)
703		<u>703 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 443 ([M+H] ⁺)	714		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 445 ([M+H] ⁺)
704		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 445 ([M+H] ⁺)	715		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 445 ([M+H] ⁺)
705		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 445 ([M+H] ⁺)	716		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 459 ([M+H] ⁺)
706		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 459 ([M+H] ⁺)	717		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 459 ([M+H] ⁺)
707		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 472 ([M+H] ⁺)	718		<u>718 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 401 ([M+H] ⁺)
708		<u>501 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 530 ([M+H] ⁺)	719		<u>356</u> MS(ESI) m/z: 417 ([M+H] ⁺)
709		<u>501 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 556 ([M+H] ⁺)	720		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 445 ([M+H] ⁺)
710		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 415 ([M+H] ⁺)	721		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 475 ([M+H] ⁺)
711		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 447 ([M+H] ⁺)	722		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 447 ([M+H] ⁺)
712		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 447 ([M+H] ⁺)	723		<u>723 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 463 ([M+H] ⁺)

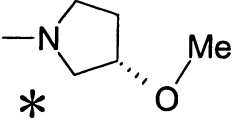
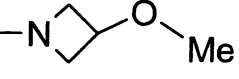
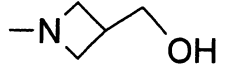
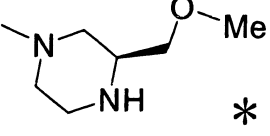
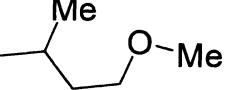
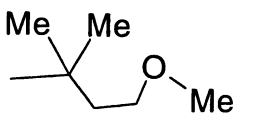
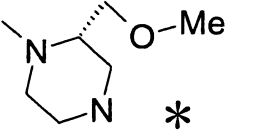
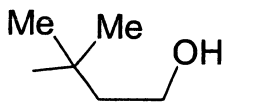
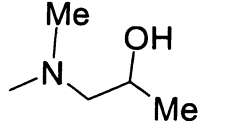
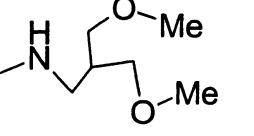
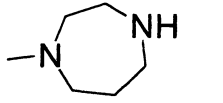
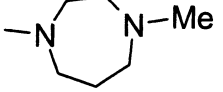
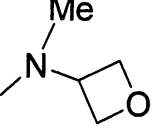
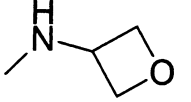
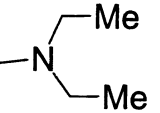
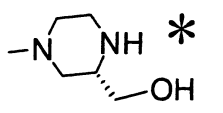
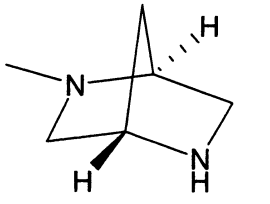
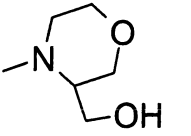
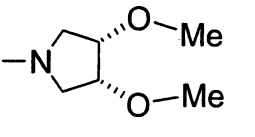
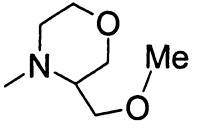
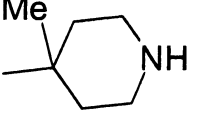
724		<u>723</u> MS(FAB) m/z: 479 ([M+H] ⁺)
725		<u>356 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 430 ([M+H] ⁺)
726		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 444 ([M+H] ⁺)
727		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 458 ([M+H] ⁺)
728		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] ⁺)
729		<u>146</u> MS(ESI) m/z: 361 ([M+H] ⁺)
730		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 389 ([M+H] ⁺)
731		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 429 ([M+H] ⁺)
732		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 407 ([M+H] ⁺)
733		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 457 ([M+H] ⁺)
734		<u>734 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 437 ([M+H] ⁺)

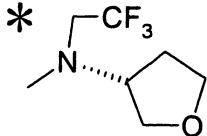
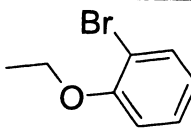
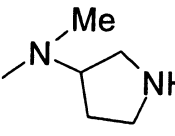
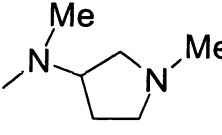
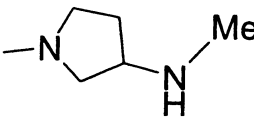
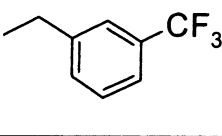
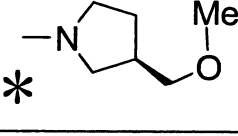
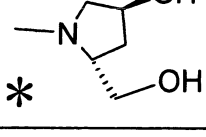
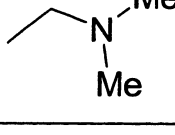
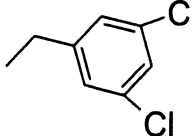
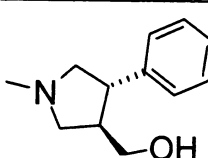
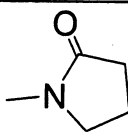
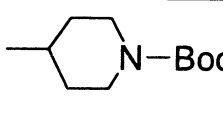
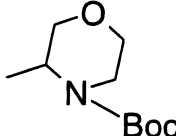
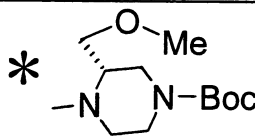
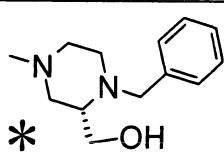
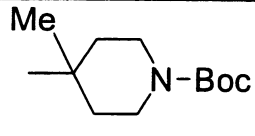
735		<u>356</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 419 ([M+H] ⁺)
736		<u>356</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 405 ([M+H] ⁺)
737		<u>356</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 447 ([M+H] ⁺)
738		<u>356</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] ⁺)
739		<u>501</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] ⁺)
740		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 473 ([M+H] ⁺)
741		<u>501</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 501 ([M+H] ⁺)
742		<u>356</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 477 ([M+H] ⁺)
743		<u>356</u> (HCl) MS(FAB) m/z: 447 ([M+H] ⁺)
744		<u>356</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 445 ([M+H] ⁺)
745		<u>356</u> (HCl) MS(ESI) m/z: 459 ([M+H] ⁺)

746		<u>146 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 418 ([M+H] ⁺)
747		<u>356 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 446 ([M+H] ⁺)
748		<u>28 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 460 ([M+H] ⁺)
749		<u>31 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 496 ([M+H] ⁺)
750		<u>356</u> MS(FAB) m/z: 518 ([M+H] ⁺)
751		<u>356</u> MS(FAB) m/z: 596 ([M+H] ⁺)
752		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 428 ([M+H] ⁺)
753		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 447 ([M+H] ⁺)
754		<u>36 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 433 ([M+H] ⁺)
755		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 432 ([M+H] ⁺)
756		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 460 ([M+H] ⁺)
757		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 465 ([M+H] ⁺)
758		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 455 ([M+H] ⁺)
759		<u>356 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 480 ([M+H] ⁺)
760	-Br	<u>501</u> MS(ESI) m/z: 426 ([M+H] ⁺)
761		<u>146 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 429([M+H] ⁺)
762		<u>28 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 471([M+H] ⁺)
763		<u>185</u> MS(FAB) m/z: 487([M+H] ⁺)
764		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 416([M+H] ⁺)
765		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 444([M+H] ⁺)
766		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 430([M+H] ⁺)
767		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 416([M+H] ⁺)

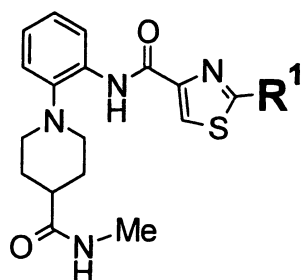
768		<u>234 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 414([M+H] ⁺)
769		<u>234 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 388([M+H] ⁺)
770		<u>28 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 471([M+H] ⁺)
771		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 402([M+H] ⁺)
772		<u>146 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 429([M+H] ⁺)
773		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 529([M+H] ⁺)
774		<u>234 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 446([M+H] ⁺)
775		<u>723 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 478([M+H] ⁺)
776		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 374([M+H] ⁺)
777		<u>185 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 486([M+H] ⁺)
778		<u>99 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 472([M+H] ⁺)
779		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 404([M+H] ⁺)
780		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 418([M+H] ⁺)
781		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 390([M+H] ⁺)
782		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 388([M+H] ⁺)
783		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 404([M+H] ⁺)
784		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 459([M+H] ⁺)
785		<u>356 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 432([M+H] ⁺)
786		<u>356 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 444([M+H] ⁺)
787		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 459([M+H] ⁺)
788		<u>356 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 466([M+H] ⁺)
789		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 445([M+H] ⁺)

790		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 429([M+H] ⁺)	801		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 418([M+H] ⁺)
791		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 429([M+H] ⁺)	802		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 432([M+H] ⁺)
792		<u>792 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 420([M+H] ⁺)	803		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 477([M+H] ⁺)
793		<u>793 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 472([M+H] ⁺)	804		<u>662 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 465([M+H] ⁺)
794		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 433([M+H] ⁺)	805		<u>662 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 481([M+H] ⁺)
795		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 447([M+H] ⁺)	806		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 445([M+H] ⁺)
796		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 449([M+H] ⁺)	807		<u>501 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 447([M+H] ⁺)
797		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 465([M+H] ⁺)	808		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 454([M+H] ⁺)
798		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 451([M+H] ⁺)	809		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 418([M+H] ⁺)
799		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 433([M+H] ⁺)	810		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 578([M+H] ⁺)
800		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 433([M+H] ⁺)	811		<u>356 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 488([M+H] ⁺)

812		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 445([M+H] ⁺)
813		<u>356</u> MS(FAB) m/z: 431([M+H] ⁺)
814		<u>356</u> MS(ESI) m/z: 431([M+H] ⁺)
815		<u>815 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 474([M+H] ⁺)
816		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 432([M+H] ⁺)
817		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 446([M+H] ⁺)
818		<u>146 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 474([M+H] ⁺)
819		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 432([M+H] ⁺)
820		<u>662 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 433([M+H] ⁺)
821		<u>821</u> MS(ESI) m/z: 477([M+H] ⁺)
822		<u>356 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 444([M+H] ⁺)
823		<u>356 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 458([M+H] ⁺)
824		<u>356</u> MS(ESI) m/z: 431([M+H] ⁺)
825		<u>356</u> MS(ESI) m/z: 417([M+H] ⁺)
826		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 417([M+H] ⁺)
827		<u>815 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 460([M+H] ⁺)
828		<u>356 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 442([M+H] ⁺)
829		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 461([M+H] ⁺)
830		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 475([M+H] ⁺)
831		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 475([M+H] ⁺)
832		<u>146 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 443([M+H] ⁺)

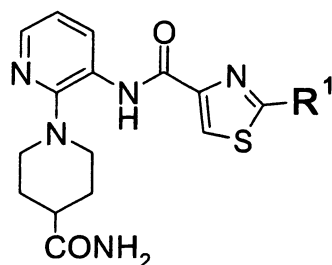
833		<u>662 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 513([M+H] ⁺)
834		<u>723 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 530([M+H] ⁺)
835		<u>835 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 444([M+H] ⁺)
836		<u>793 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 458([M+H] ⁺)
837		<u>837 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 444([M+H] ⁺)
838		<u>723 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 504([M+H] ⁺)
839		<u>356 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 459([M+H] ⁺)
840		<u>723</u> MS(ESI) m/z: 461([M+H] ⁺)
841		<u>723 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 403([M+H] ⁺)
842		<u>723 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 504([M+H] ⁺)
843		<u>356</u> MS(ESI) m/z: 521([M+H] ⁺)
844		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 429([M+H] ⁺)
845		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 529([M+H] ⁺)
846		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 515([M+H] ⁺)
847		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 574([M+H] ⁺)
848		<u>356</u> MS(FAB) m/z: 550([M+H] ⁺)
849		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 543([M+H] ⁺)

[表37]



Ex	R ¹	Syn (Sal) Dat
850		<u>850 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 466 ([M+H] ⁺)

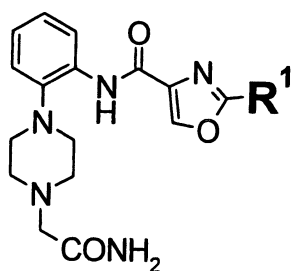
[表38]



Ex	R ¹	Syn (Sal) Dat
851		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 459 ([M+H] ⁺)
852		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 416 ([M+H] ⁺)
853		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 374 ([M+H] ⁺)
854		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 404 ([M+H] ⁺)
855		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 376 ([M+H] ⁺)

856		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 374 ([M+H] ⁺)
857		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 390 ([M+H] ⁺)
858		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 445 ([M+H] ⁺)
859		<u>662 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 419 ([M+H] ⁺)
860		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 433 ([M+H] ⁺)

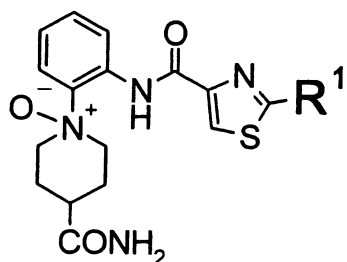
[表39]



Ex	R¹	Syn (Sal) Dat
861		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 412([M+H]⁺)
862		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 396([M+H]⁺)
863		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 396([M+H]⁺)
864		<u>864</u> MS(ESI) m/z: 395([M+H]⁺)
865		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 414([M+H]⁺)
866		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 428([M+H]⁺)
867		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 428([M+H]⁺)
868		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 412([M+H]⁺)

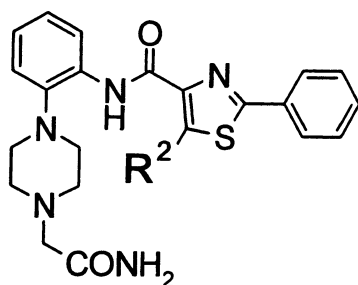
869		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 436([M+H]⁺)
870		<u>501 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 489([M+H]⁺)
871		<u>146 (2HCl)</u> MS(ESI) m/z: 415([M+H]⁺)
872		<u>723 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 441([M+H]⁺)
873		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 514([M+H]⁺)
874		<u>723 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 402([M+H]⁺)
875		<u>723 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 374([M+H]⁺)
876		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 428([M+H]⁺)

[表40]



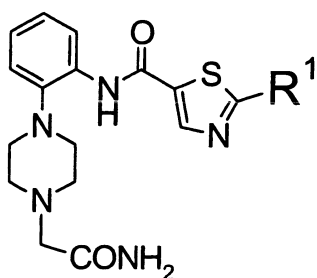
Ex	R ¹	Syn (Sal) Dat
877		<u>76</u> MS(ESI) m/z: 440 ([M+H] ⁺)

[表41]



Ex	R ²	Syn (Sal) Dat
878		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 502 ([M+H] ⁺)
879		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 491 ([M+H] ⁺)

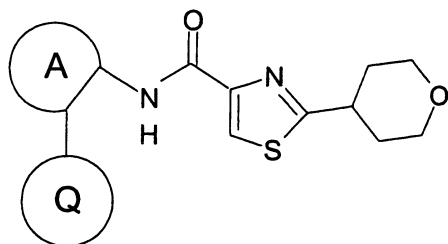
[表42]



Ex	R ¹	Syn (Sal) Dat
880	-Br	<u>501</u> MS(FAB) m/z: 424 ([M+H] ⁺)
881		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 431 ([M+H] ⁺)

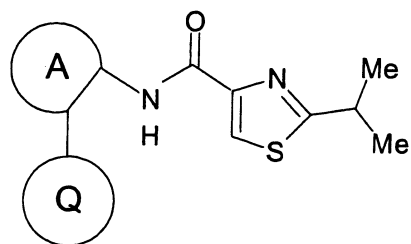
882		<u>356 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 433 ([M+H] ⁺)
883		<u>723 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 504 ([M+H] ⁺)

[表43]



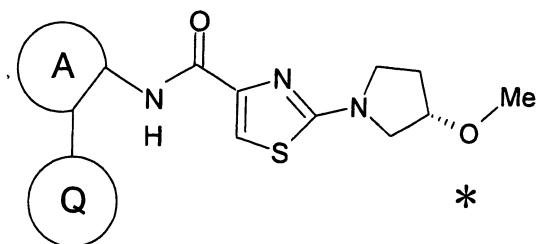
Ex		Syn (Sal) Dat			<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 416([M+H] ⁺)
884		<u>146 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 370([M+H] ⁺)			<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 444([M+H] ⁺)
885		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 470([M+H] ⁺)			<u>501 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 431([M+H] ⁺)
886		<u>185 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 427([M+H] ⁺)			<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 434([M+H] ⁺)
887		<u>234 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 429([M+H] ⁺)			<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 461([M+H] ⁺)
888		<u>63 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 409([M+H] ⁺)			<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 455([M+H] ⁺)
889		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 448([M+H] ⁺)			<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 455([M+H] ⁺)
890		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 448([M+H] ⁺)			<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 448([M+H] ⁺)
891		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 448([M+H] ⁺)			<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 457([M+H] ⁺)
892					
893					
894					
895					
896					
897					
898					
899					

[表44]



Ex		Syn (Sal) Dat
900		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 385([M+H] ⁺)
901		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 387([M+H] ⁺)
902		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 374([M+H] ⁺)
903		<u>501 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 389([M+H] ⁺)
904		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 392([M+H] ⁺)
905		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 413([M+H] ⁺)
906		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 413([M+H] ⁺)
907		<u>501 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 392([M+H] ⁺)
908		<u>501 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 407([M+H] ⁺)
909		<u>501 (2HCl)</u> MS(FAB) m/z: 407([M+H] ⁺)

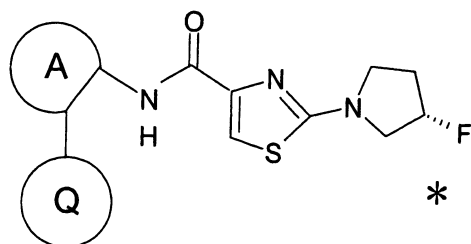
[表45]



Ex		Syn (Sal) Dat
910		<u>234</u> MS(ESI) m/z: 434([M+H] ⁺)
911		<u>723</u> MS(ESI) m/z: 460([M+H] ⁺)
912		<u>723</u> MS(ESI) m/z: 470([M+H] ⁺)
913		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 477([M+H] ⁺)
914		<u>36</u> MS(FAB) m/z: 449([M+H] ⁺)
915		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 449([M+H] ⁺)
916		<u>356</u> MS(ESI) m/z: 489([M+H] ⁺)
917		<u>356</u> MS(ESI) m/z: 493([M+H] ⁺)

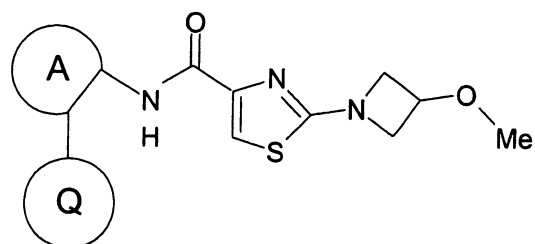
918		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 461([M+H] ⁺)
919		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 465([M+H] ⁺)
920		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 487([M+H] ⁺)
921		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 529([M+H] ⁺)
922		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 553([M+H] ⁺)
923		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 475([M+H] ⁺)
924		<u>206</u> MS(ESI) m/z: 500([M+H] ⁺)

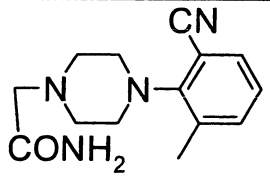
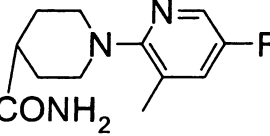
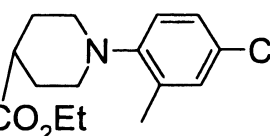
[表46]

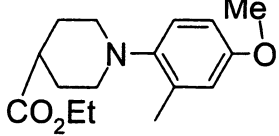
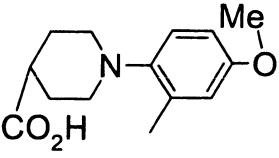
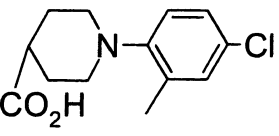


Ex		Syn (Sal) Dat
925		<u>234→36</u> →167 (HCl) MS(ESI) m/z: 435([M+H] ⁺)
926		<u>234 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 422([M+H] ⁺)
927		<u>723</u> MS(ESI) m/z: 458([M+H] ⁺)
928		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 465([M+H] ⁺)
929		<u>36</u> MS(FAB) m/z: 437([M+H] ⁺)
930		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 437([M+H] ⁺)
931		<u>356</u> MS(ESI) m/z: 477([M+H] ⁺)
932		<u>356</u> MS(ESI) m/z: 481([M+H] ⁺)
933		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 449([M+H] ⁺)
934		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 453([M+H] ⁺)

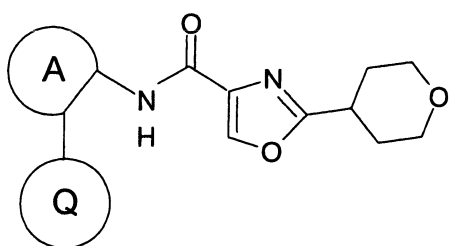
[表47]

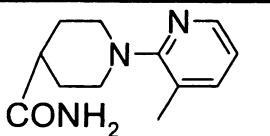


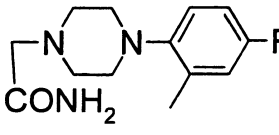
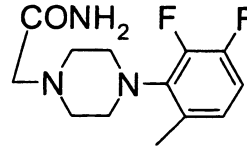
Ex	 - 	<u>Syn (Sal)</u> Dat
935		<u>723</u> MS(ESI) m/z: 456([M+H] ⁺)
936		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 435([M+H] ⁺)
937		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 479([M+H] ⁺)

938		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 475([M+H] ⁺)
939		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 447([M+H] ⁺)
940		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 452([M+H] ⁺)

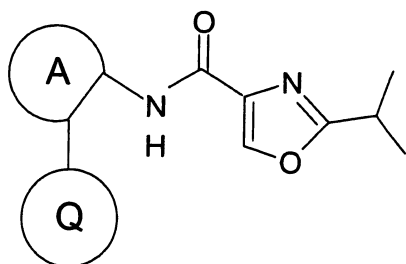
[表48]



Ex	 - 	<u>Syn (Sal)</u> Dat
941		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 400([M+H] ⁺)

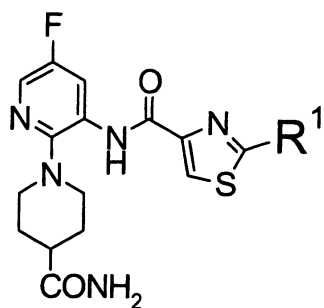
942		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 432([M+H] ⁺)
943		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 450([M+H] ⁺)

[表49]



Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
944		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 357([M+H] ⁺)

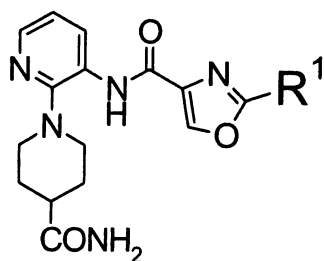
[表50]



Ex	R ¹	<u>Syn (Sal)</u> Dat
945		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 463([M+H] ⁺)
946		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 433([M+H] ⁺)
947		<u>356</u> MS(FAB) m/z: 451([M+H] ⁺)

948		<u>356</u> MS(FAB) m/z: 449([M+H] ⁺)
949		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 428([M+H] ⁺)

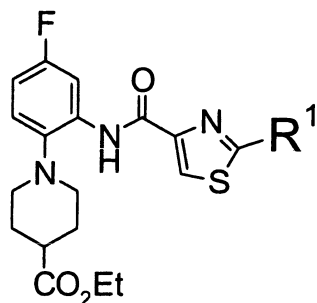
[表51]



Ex	R ¹	Syn (Sal) Dat
950		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 414([M+H] ⁺)
951		<u>501 (HCl)</u> MS(ESI) m/z: 414([M+H] ⁺)

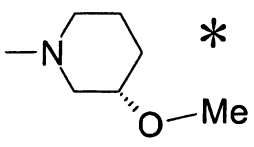
952		<u>952</u> MS(ESI) m/z: 443([M+H] ⁺)
-----	--	--

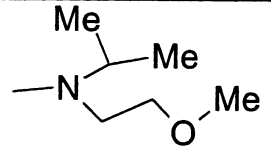
[表52]



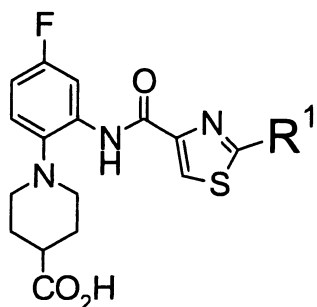
Ex	R ¹	Syn (Sal) Dat
953		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 507([M+H] ⁺)
954		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 477([M+H] ⁺)

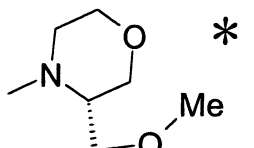
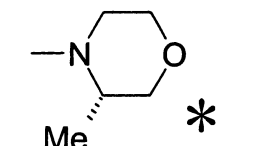
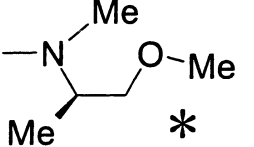
955		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 479([M+H] ⁺)
956		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 479([M+H] ⁺)
957		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 475([M+H] ⁺)

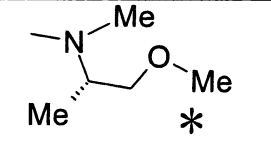
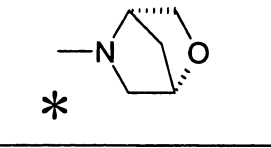
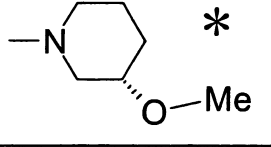
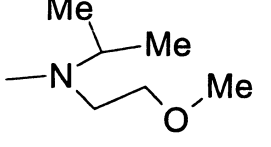
958		$\frac{501}{\text{MS(FAB) m/z: 491}([M+H]^+)}$
-----	---	--

959		$\frac{501}{\text{MS(FAB) m/z: 493}([M+H]^+)}$
-----	--	--

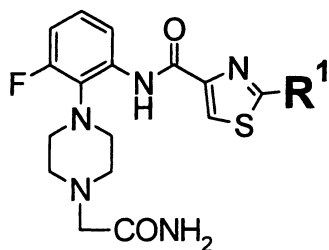
[表53]

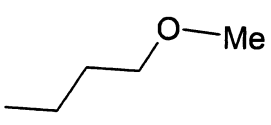


Ex	R ¹	$\frac{\text{Syn (Sal)}}{\text{Dat}}$
960		$\frac{36}{\text{MS(FAB) m/z: 479}([M+H]^+)}$
961		$\frac{36}{\text{MS(FAB) m/z: 449}([M+H]^+)}$
962		$\frac{36}{\text{MS(FAB) m/z: 451}([M+H]^+)}$

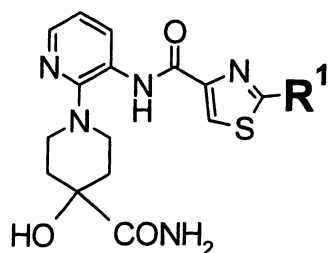
963		$\frac{36}{\text{MS(FAB) m/z: 451}([M+H]^+)}$
964		$\frac{36}{\text{MS(FAB) m/z: 447}([M+H]^+)}$
965		$\frac{36}{\text{MS(FAB) m/z: 463}([M+H]^+)}$
966		$\frac{36}{\text{MS(FAB) m/z: 465}([M+H]^+)}$

[表54]



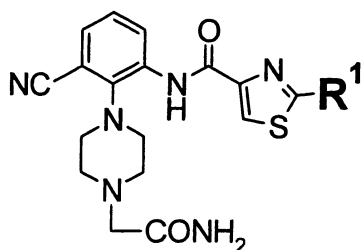
Ex	R ¹	$\frac{\text{Syn (Sal)}}{\text{Dat}}$
967		$\frac{501 \text{ (HCl)}}{\text{MS(FAB) m/z: 436}([M+H]^+)}$

[表55]



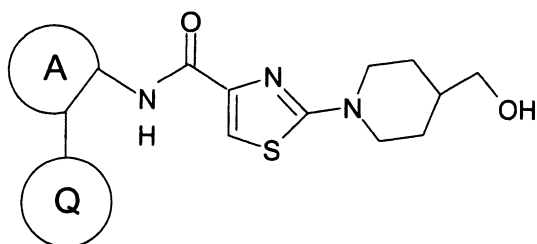
Ex	R ¹	<u>Syn (Sal)</u> Dat
968		<u>36 (HCl)</u> MS(FAB) m/z: 449([M+H] ⁺)

[表56]

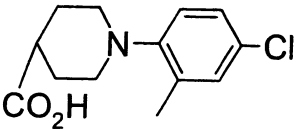


Ex	R ¹	<u>Syn (Sal)</u> Dat
969		<u>723</u> MS(ESI) m/z: 470([M+H] ⁺)
970		<u>723</u> MS(ESI) m/z: 454([M+H] ⁺)

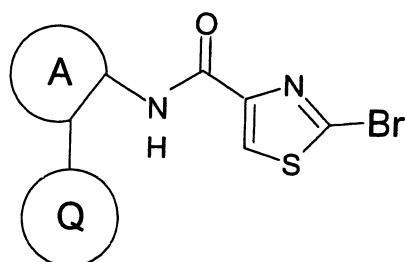
◎ 【表 5 7】

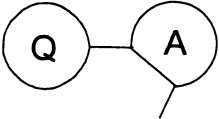
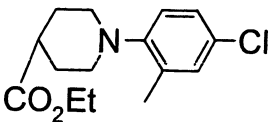
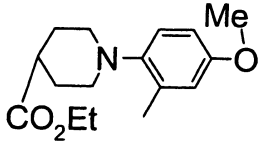


Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
971		<u>356</u> MS(ESI) m/z: 503([M+H] ⁺)
972		<u>356</u> MS(ESI) m/z: 507([M+H] ⁺)
973		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 475([M+H] ⁺)

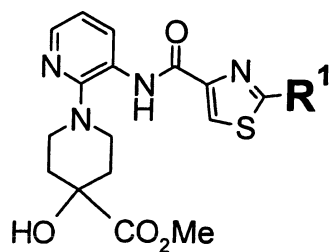
974		<u>36</u> MS(ESI) m/z: 479([M+H] ⁺)
-----	---	---

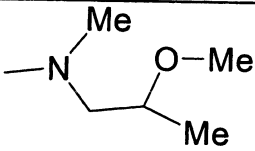
[表58]



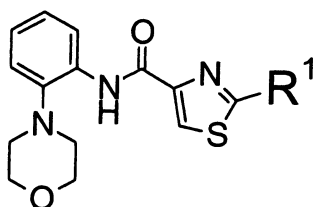
Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
975		<u>501</u> MS(ESI) m/z: 472([M+H] ⁺)
976		<u>501</u> MS(FAB) m/z: 468([M+H] ⁺)

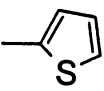
[表59]

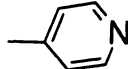


Ex	R ¹	<u>Syn (Sal)</u> Dat
977		<u>234</u> MS(ESI) m/z: 464([M+H] ⁺)

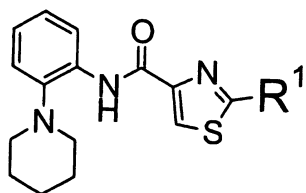
[表60]



Ex	R ¹	<u>Syn (Sal)</u> Dat
978		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 372 ([M+H] ⁺)

979		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 367 ([M+H] ⁺)
-----	---	---

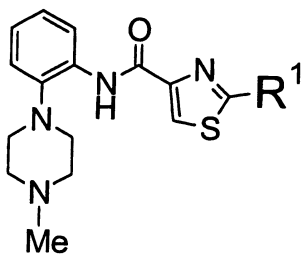
[表61]



Ex	R¹	<u>Syn (Sal)</u> Dat
980		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 364 ([M+H]⁺)
981		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 365 ([M+H]⁺)
982		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 365 ([M+H]⁺)
983		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 378 ([M+H]⁺)

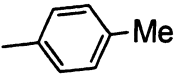
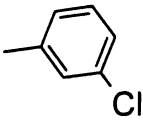
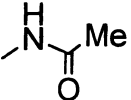
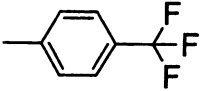
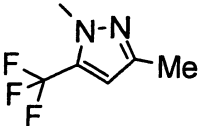
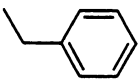
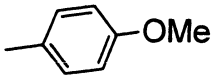
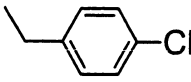
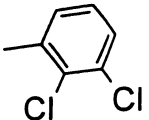
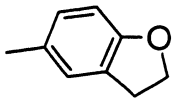
984		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 398 ([M+H]⁺)
985		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 370 ([M+H]⁺)
986		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 432 ([M+H]⁺)

[表62]

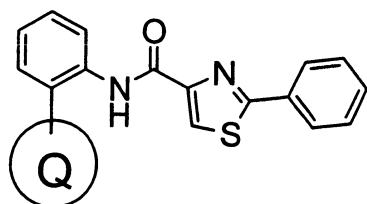


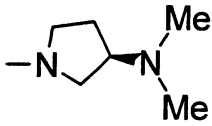
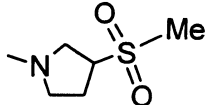
Ex	R¹	<u>Syn (Sal)</u> Dat
987		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 385 ([M+H]⁺)

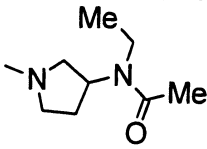
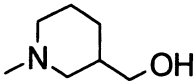
988		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 447 ([M+H]⁺)
989		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 413 ([M+H]⁺)

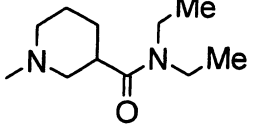
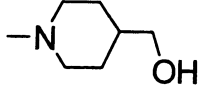
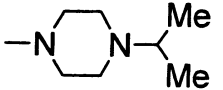
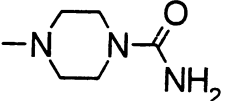
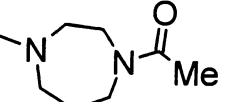
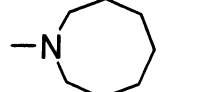
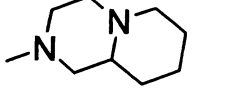
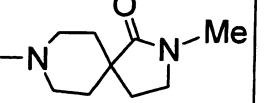
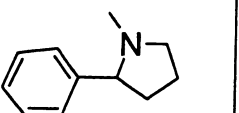
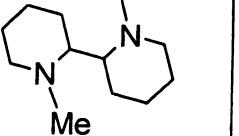
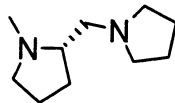
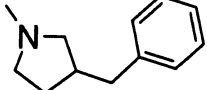
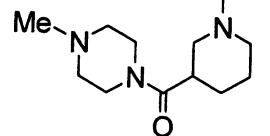
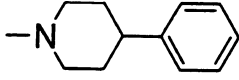
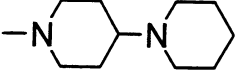
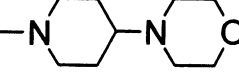
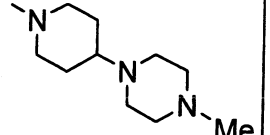
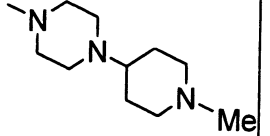
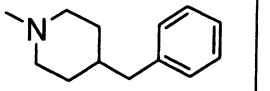
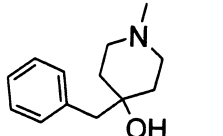
990		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 393 ([M+H] ⁺)	996		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 413 ([M+H] ⁺)
991		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 360 ([M+H] ⁺)	997		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 447 ([M+H] ⁺)
992		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] ⁺)	998		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 393([M+H] ⁺)
993		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 409 ([M+H] ⁺)	999		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 427([M+H] ⁺)
994		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 447 ([M+H] ⁺)	1000		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 317([M+H] ⁺)
995		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 421 ([M+H] ⁺)			

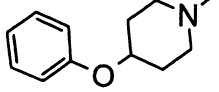
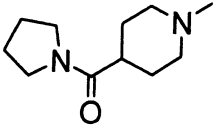
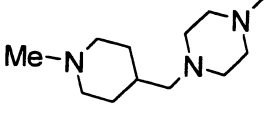
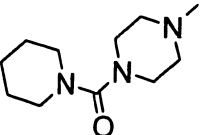
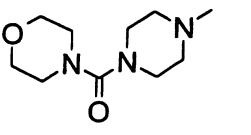
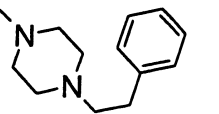
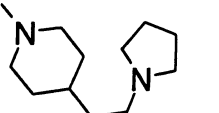
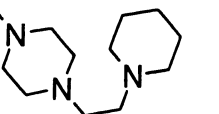
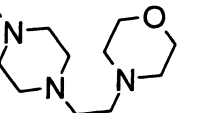
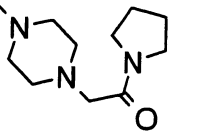
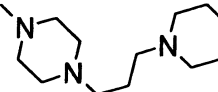
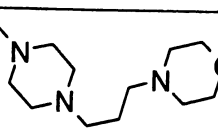
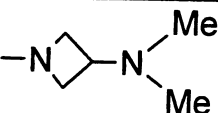
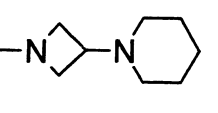
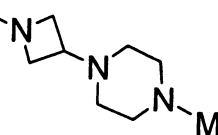
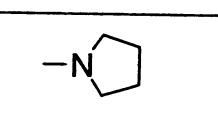
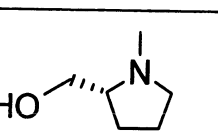
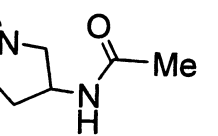
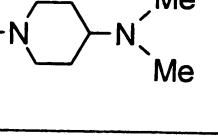
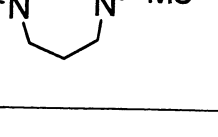
[表63]



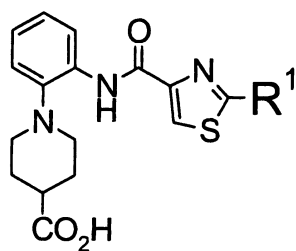
Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
1001		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 393 ([M+H] ⁺)
1002		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 428 ([M+H] ⁺)

1003		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 435 ([M+H] ⁺)
1004		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 394 ([M+H] ⁺)

1005		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 463 ([M+H] ⁺)
1006		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 394 ([M+H] ⁺)
1007		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 407 ([M+H] ⁺)
1008		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 408 ([M+H] ⁺)
1009		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 421 ([M+H] ⁺)
1010		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 392 ([M+H] ⁺)
1011		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 419 ([M+H] ⁺)
1012		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 447 ([M+H] ⁺)
1013		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 426 ([M+H] ⁺)
1014		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] ⁺)
1015		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 433 ([M+H] ⁺)
1016		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 440 ([M+H] ⁺)
1017		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 490 ([M+H] ⁺)
1018		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 440 ([M+H] ⁺)
1019		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 447 ([M+H] ⁺)
1020		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 449 ([M+H] ⁺)
1021		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 462 ([M+H] ⁺)
1022		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 462 ([M+H] ⁺)
1023		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 454 ([M+H] ⁺)
1024		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 470 ([M+H] ⁺)

1025		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 456 ([M+H] ⁺)
1026		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] ⁺)
1027		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 476 ([M+H] ⁺)
1028		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 476 ([M+H] ⁺)
1029		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 478 ([M+H] ⁺)
1030		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 469 ([M+H] ⁺)
1031		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] ⁺)
1032		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 476 ([M+H] ⁺)
1033		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 478 ([M+H] ⁺)
1034		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 476 ([M+H] ⁺)
1035		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 490 ([M+H] ⁺)
1036		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 492 ([M+H] ⁺)
1037		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 379 ([M+H] ⁺)
1038		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 419 ([M+H] ⁺)
1039		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 434 ([M+H] ⁺)
1040		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 350 ([M+H] ⁺)
1041		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 380 ([M+H] ⁺)
1042		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 407 ([M+H] ⁺)
1043		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 407 ([M+H] ⁺)
1044		<u>1029</u> MS(ESI) m/z: 393 ([M+H] ⁺)

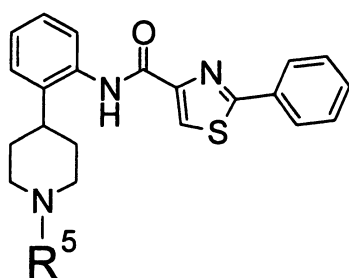
[表64]



Ex	R ¹	Syn (Sal) Dat
1045		<u>1048</u> MS(ESI) m/z: 389 ([M+H] ⁺)
1046		<u>1048</u> MS(ESI) m/z: 476 ([M+H] ⁺)
1047		<u>1048</u> MS(ESI) m/z: 422 ([M+H] ⁺)
1048		<u>1048</u> MS(ESI) m/z: 414 ([M+H] ⁺)

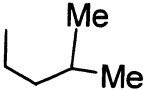
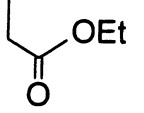
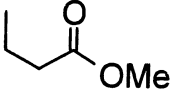
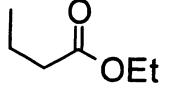
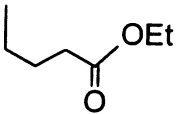
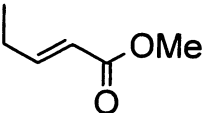
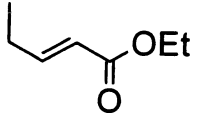
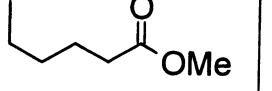
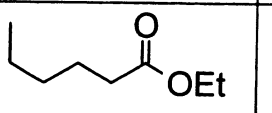
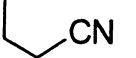
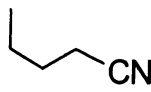
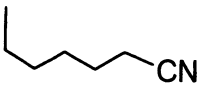
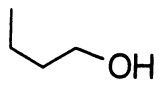
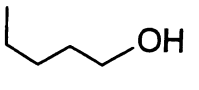
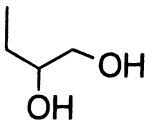
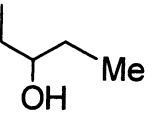
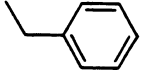
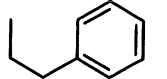
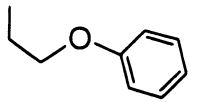
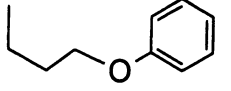
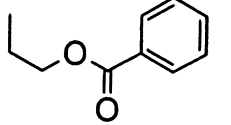
1049		<u>1048</u> MS(ESI) m/z: 480 ([M+H] ⁺)
1050		<u>1048</u> MS(ESI) m/z: 346([M+H] ⁺)
1051		<u>1048</u> MS(ESI) m/z: 422([M+H] ⁺)
1052		<u>1048</u> MS(ESI) m/z: 456([M+H] ⁺)

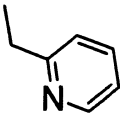
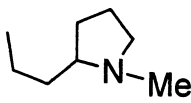
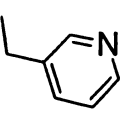
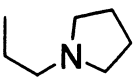
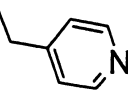
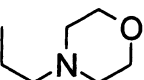
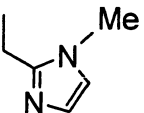
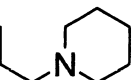
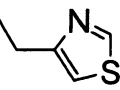
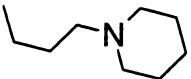
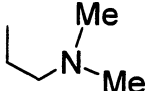
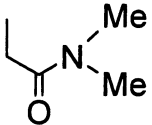
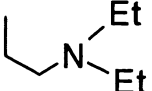
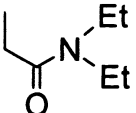
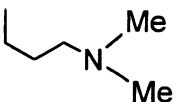
[表65]



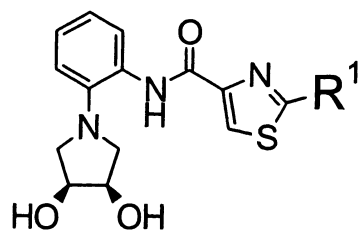
Ex	R ⁵	Syn (Sal) Dat
1053		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 392 ([M+H] ⁺)

1054		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 406 ([M+H] ⁺)
------	--	--

1055		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 434 ([M+H] ⁺)
1056		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 404 ([M+H] ⁺)
1057		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 450 ([M+H] ⁺)
1058		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 450 ([M+H] ⁺)
1059		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 464 ([M+H] ⁺)
1060		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 478 ([M+H] ⁺)
1061		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 462 ([M+H] ⁺)
1062		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 476 ([M+H] ⁺)
1063		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 478 ([M+H] ⁺)
1064		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 492 ([M+H] ⁺)
1065		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 417 ([M+H] ⁺)
1066		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 431 ([M+H] ⁺)
1067		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 459 ([M+H] ⁺)
1068		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 422 ([M+H] ⁺)
1069		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 436 ([M+H] ⁺)
1070		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 438 ([M+H] ⁺)
1071		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 436 ([M+H] ⁺)
1072		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 454 ([M+H] ⁺)
1073		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 468 ([M+H] ⁺)
1074		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 484 ([M+H] ⁺)
1075		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 498 ([M+H] ⁺)
1076		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 512 ([M+H] ⁺)

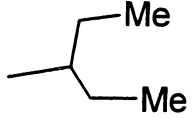
1077		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 455 ([M+H] ⁺)	1085		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 475 ([M+H] ⁺)
1078		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 455 ([M+H] ⁺)	1086		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] ⁺)
1079		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 455 ([M+H] ⁺)	1087		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 477 ([M+H] ⁺)
1080		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 458 ([M+H] ⁺)	1088		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 475 ([M+H] ⁺)
1081		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] ⁺)	1089		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 489 ([M+H] ⁺)
1082		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 435 ([M+H] ⁺)	1090		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 449 ([M+H] ⁺)
1083		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 463 ([M+H] ⁺)	1091		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 477 ([M+H] ⁺)
1084		<u>1065</u> MS(ESI) m/z: 449 ([M+H] ⁺)			

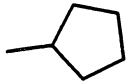
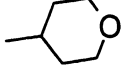
[表66]



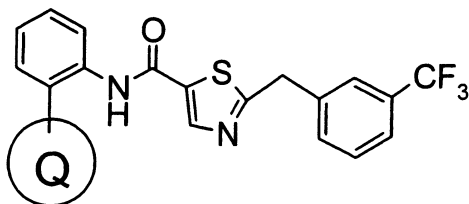
Ex	R¹	Syn (Sal) Dat
1092		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 383 ([M+H]⁺)
1093		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 416 ([M+H]⁺)
1094		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 416 ([M+H]⁺)
1095		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 450 ([M+H]⁺)
1096		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 450 ([M+H]⁺)
1097		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 396 ([M+H]⁺)
1098		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 412 ([M+H]⁺)
1099		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 388 ([M+H]⁺)

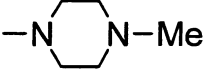
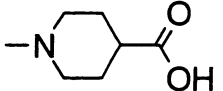
1100		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 384 ([M+H]⁺)
1101		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 372 ([M+H]⁺)
1102		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 375 ([M+H]⁺)
1103		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 396([M+H]⁺)
1104		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 430([M+H]⁺)
1105		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 376([M+H]⁺)
1106		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 334([M+H]⁺)
1107		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 348([M+H]⁺)
1108		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 362([M+H]⁺)

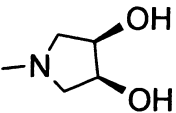
1109		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 376([M+H] ⁺)
1110		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 404([M+H] ⁺)

1111		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 374([M+H] ⁺)
1112		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 390([M+H] ⁺)

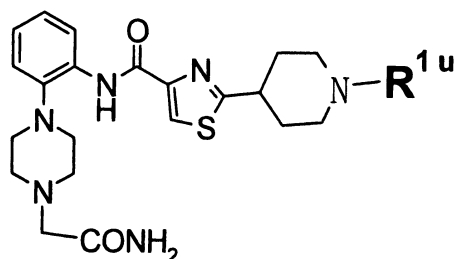
[表67]



Ex		<u>Syn (Sal)</u> Dat
1113		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 461([M+H] ⁺)
1114		<u>1048</u> MS(ESI) m/z: 490([M+H] ⁺)

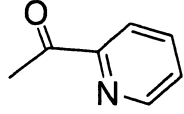
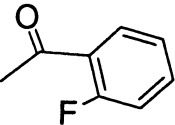
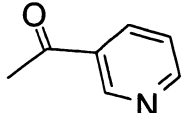
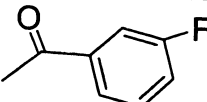
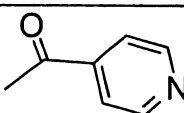
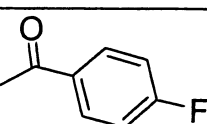
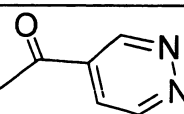
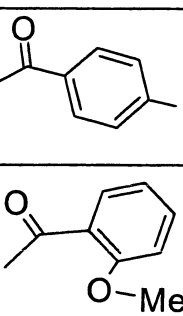
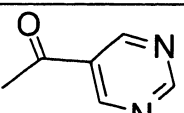
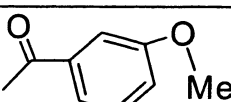
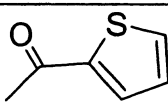
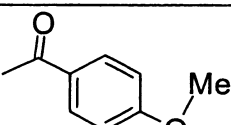
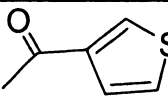
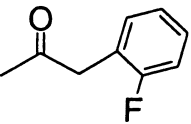
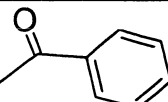
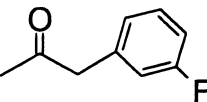
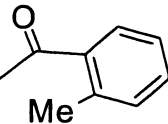
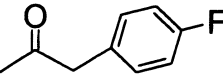
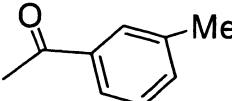
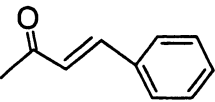
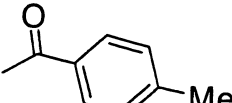
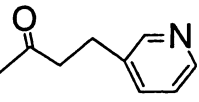
1115		<u>980</u> MS(ESI) m/z: 464([M+H] ⁺)
------	--	--

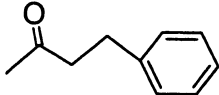
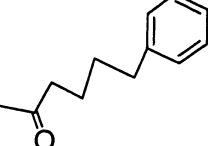
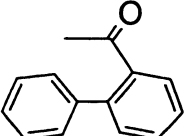
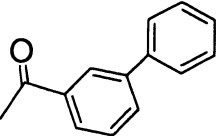
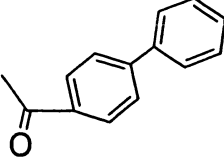
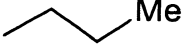
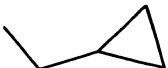
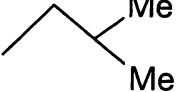
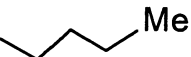
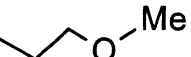
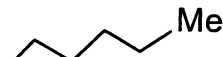
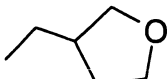
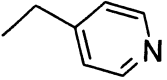
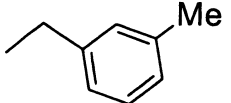
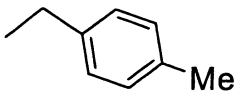
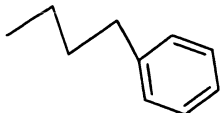
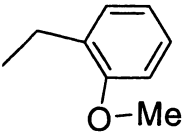
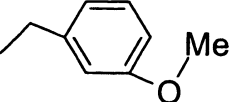
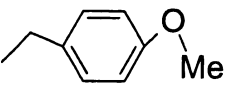
[表68]



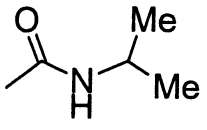
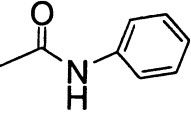
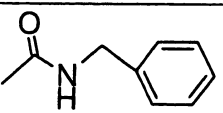
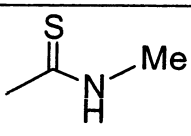
Ex	R^{1u}	Syn (Sal) Dat
1116		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 485([M+H] ⁺)
1117		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 499([M+H] ⁺)
1118		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 513([M+H] ⁺)
1119		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 527([M+H] ⁺)
1120		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 499([M+H] ⁺)
1121		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 527([M+H] ⁺)
1122		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 501([M+H] ⁺)
1123		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 515([M+H] ⁺)

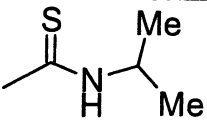
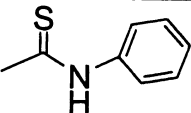
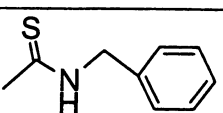
1124		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 487([M+H] ⁺)
1125		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 501([M+H] ⁺)
1126		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 514([M+H] ⁺)
1127		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 528([M+H] ⁺)
1128		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 511([M+H] ⁺)
1129		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 525([M+H] ⁺)
1130		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 539([M+H] ⁺)
1131		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 522([M+H] ⁺)
1132		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 536([M+H] ⁺)

1133		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 534}([M+H]^+)}$	1144		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 551}([M+H]^+)}$
1134		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 534}([M+H]^+)}$	1145		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 551}([M+H]^+)}$
1135		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 534}([M+H]^+)}$	1146		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 551}([M+H]^+)}$
1136		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 535}([M+H]^+)}$	1147		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 563}([M+H]^+)}$
1137		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 535}([M+H]^+)}$	1148		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 563}([M+H]^+)}$
1138		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 539}([M+H]^+)}$	1149		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 563}([M+H]^+)}$
1139		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 539}([M+H]^+)}$	1150		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 565}([M+H]^+)}$
1140		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 533}([M+H]^+)}$	1151		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 565}([M+H]^+)}$
1141		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 547}([M+H]^+)}$	1152		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 565}([M+H]^+)}$
1142		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 547}([M+H]^+)}$	1153		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 559}([M+H]^+)}$
1143		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 547}([M+H]^+)}$	1154		$\frac{1116}{\text{MS(ESI) m/z: 562}([M+H]^+)}$

1155		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 561([M+H] ⁺)
1156		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 575([M+H] ⁺)
1157		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 573([M+H] ⁺)
1158		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 589([M+H] ⁺)
1159		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 609([M+H] ⁺)
1160		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 609([M+H] ⁺)
1161		<u>1116</u> MS(ESI) m/z: 609([M+H] ⁺)
1162		<u>1162</u> MS(ESI) m/z: 471([M+H] ⁺)
1163		<u>1162</u> MS(ESI) m/z: 483([M+H] ⁺)
1164		<u>1162</u> MS(ESI) m/z: 485([M+H] ⁺)
1165		<u>1162</u> MS(ESI) m/z: 485([M+H] ⁺)
1166		<u>1162</u> MS(ESI) m/z: 487([M+H] ⁺)
1167		<u>1162</u> MS(ESI) m/z: 499([M+H] ⁺)
1168		<u>1162</u> MS(ESI) m/z: 513([M+H] ⁺)
1169		<u>1162</u> MS(ESI) m/z: 520([M+H] ⁺)
1170		<u>1162</u> MS(ESI) m/z: 533([M+H] ⁺)
1171		<u>1162</u> MS(ESI) m/z: 533([M+H] ⁺)
1172		<u>1162</u> MS(ESI) m/z: 547([M+H] ⁺)
1173		<u>1162</u> MS(ESI) m/z: 549([M+H] ⁺)
1174		<u>1162</u> MS(ESI) m/z: 549([M+H] ⁺)
1175		<u>1162</u> MS(ESI) m/z: 549([M+H] ⁺)

1176		<u>1162</u> MS(ESI) m/z: 563([M+H] ⁺)
1177		<u>1162</u> MS(ESI) m/z: 563([M+H] ⁺)
1178		<u>1178</u> MS(ESI) m/z: 507([M+H] ⁺)
1179		<u>1178</u> MS(ESI) m/z: 521([M+H] ⁺)
1180		<u>1178</u> MS(ESI) m/z: 533([M+H] ⁺)
1181		<u>1178</u> MS(ESI) m/z: 535([M+H] ⁺)
1182		<u>1178</u> MS(ESI) m/z: 535([M+H] ⁺)
1183		<u>1178</u> MS(ESI) m/z: 549([M+H] ⁺)
1184		<u>1178</u> MS(ESI) m/z: 569([M+H] ⁺)
1185		<u>1178</u> MS(ESI) m/z: 575([M+H] ⁺)
1186		<u>1178</u> MS(ESI) m/z: 575([M+H] ⁺)
1187		<u>1178</u> MS(ESI) m/z: 575([M+H] ⁺)
1188		<u>1178</u> MS(ESI) m/z: 583([M+H] ⁺)
1189		<u>1178</u> MS(ESI) m/z: 587([M+H] ⁺)
1190		<u>1178</u> MS(ESI) m/z: 587([M+H] ⁺)
1191		<u>1178</u> MS(ESI) m/z: 587([M+H] ⁺)
1192		<u>1178</u> MS(ESI) m/z: 589([M+H] ⁺)
1193		<u>1178</u> MS(ESI) m/z: 597([M+H] ⁺)
1194		<u>1178</u> MS(ESI) m/z: 645([M+H] ⁺)
1195		<u>1178</u> MS(ESI) m/z: 645([M+H] ⁺)

1196		$\frac{1196}{\text{MS(ESI) m/z: 514}([M+H]^+)}$
1197		$\frac{1196}{\text{MS(ESI) m/z: 548}([M+H]^+)}$
1198		$\frac{1196}{\text{MS(ESI) m/z: 562}([M+H]^+)}$
1199		$\frac{1196}{\text{MS(ESI) m/z: 502}([M+H]^+)}$

1200		$\frac{1196}{\text{MS(ESI) m/z: 530}([M+H]^+)}$
1201		$\frac{1196}{\text{MS(ESI) m/z: 564}([M+H]^+)}$
1202		$\frac{1196}{\text{MS(ESI) m/z: 578}([M+H]^+)}$

下列表 69 中示若干實施例化合物之 NMR 資料。該資料以四甲基矽烷為內部標準，倘無特別記載，乃示以 DMSO- d_6 為測定溶劑所測 ^1H -NMR 中之峰之 δ (ppm)。

(CDCl_3) : CDCl_3 中之 ^1H NMR 中之峰之 δ (ppm)

。

【表 69】

Ex	Dat(NMR)
11	2.65-2.83(4H,m),2.91-2.97(4H,m),2.97(2H,s),3.63(3H,s),3.68(2H,s),7.09(1H,dd,J=8.0,2.0Hz),7.18(1H,brs),7.13(1H,d,J=2.0Hz),7.25(1H,brs),7.59-7.64(3H,m),8.12-8.17(2H,m),8.40(1H,d,J=7.5Hz),852(1H,s).
32	(CDCl_3) 3.18(2H,t,J=5.4Hz),3.59-3.65(2H,m),3.78(2H,s),6.39(1H,brs),7.13-7.23(2H,m),7.25-7.30(1H,m),7.43-7.53(3H,m),7.92-7.97(2H,m),8.20(1H,s),8.59(1H,dd,J=8.3,1.4Hz),10.50(1H,brs)
40	1.91 (2H, d, J = 10.8 Hz), 1.99-2.08 (2H, m), 2.33-2.39 (1H, m), 2.75 (2H, t, J = 10.8 Hz), 3.04 (2H, d, J = 11.6 Hz), 3.17-3.22 (2H, m), 3.39-3.44 (2H, m), 4.66 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.11-7.21 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 8 Hz), 7.55-7.58 (1H, m), 7.64-7.68 (2H, m), 7.84 (1H, t, J = 5.4 Hz), 8.13 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.50-8.52 (2H, m), 10.48 (1H, s)
69	2.16 (2H, q, J = 6.8 Hz), 3.04-3.21 (3H, m), 3.27-3.40 (2H, m), 6.93 (1H, brs), 7.05-7.14 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.43 (1H, brs), 7.54-7.61 (3H, m), 8.08-8.10 (2H, m), 8.15-8.17 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.50 (1H, s), 10.19 (1H, s)
105	1.73-1.90(4H,m),2.38-2.49(1H,m),3.09-3.18(2H,m),3.92-4.03(2H,m),6.85(1H,brs),7.30(1H,brs),7.40(1H,d,J=7.0Hz),7.53-7.62(4H,m),8.10-8.14(2H,m),8.34(1H,d,J=7.0Hz),8.58(1H,s),8.78(1H,brs),10.18(1H,brs).
109	3.27 (4H, brs), 3.40-3.60 (2H, m), 3.67-3.70 (2H, m), 4.06 (2H, s), 7.19-7.28 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.77 (1H, brs), 8.20 (1H, brs), 8.27 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 1.5, 8.0 Hz), 8.81 (1H, s), 9.02 (2H, d, J = 6.0 Hz)
151	3.19-3.63 (12H, m), 3.80-3.83 (4H, m), 3.97 (2H, brs), 7.13-7.23 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 7.7,1.0 Hz), 7.71 (1H, s), 7.72 (1H, brs), 8.13 (1H, brs), 8.43 (1H, dd, J = 8.1,1.5 Hz), 9.73 (1H, brs), 10.78 (1H, brs)
215	1.85-2.00 (2H, m), 2.27 (2H, d, J = 11.3 Hz), 2.76 (2H, t, J = 11.3 Hz), 3.06-3.24 (4H, m), 3.28-3.45 (3H, m), 3.45-3.55 (4H, m), 3.72-3.84 (4H, m), 3.92-4.08 (4H, m), 7.07-7.22 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J = 7.7,1.6 Hz), 7.71 (1H, s), 8.42 (1H, dd, J = 7.9,1.6 Hz), 9.64 (1H, s), 11.66 (1H, brs)

229	1.76-1.96(4H,m),2.26-2.38(1H,m),2.80-2.92(2H,m),3.10-3.18(2H,m),3.47-3.53(4H,m),3.73-3.81(4H,m),6.88(1H,brs),7.40(1H,brs),7.95(1H,s),8.62(1H,d,J=6.5Hz),8.74(1H,s),8.80(1H,d,J=6.5Hz),10.57(1H,s).
234	1.51 (2H, d, J = 13.0 Hz), 1.85-1.93 (2H, m), 3.07-3.24 (6H, m), 3.46-3.49 (4H, m), 3.73-3.76 (4H, m), 5.36 (2H, br), 7.22 (1H, dd, J = 8.0,5.2 Hz), 7.73 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J = 5.1,1.6 Hz), 8.68 (1H, dd, J = 8.0,1.5 Hz), 9.67 (1H, s)
311	1.54-1.63 (2H, m), 1.90-1.95 (2H, m), 3.11-3.19 (4H, m), 3.36-3.42 (2H, m), 3.63-3.69 (4H, m), 3.78-3.85 (3H, m), 3.97 (2H, s), 4.74 (1H, brs), 6.99 (1H, dd, J = 11.6, 8.5 Hz), 7.31 (1H, ddd, J = 6.2, 8.3, 8.5 Hz), 7.65 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.39 (1H, s), 10.18 (1H, s), 10.67 (1H, brs)
356	3.18-3.30 (9H, m), 3.57 (3H, s), 3.63-3.74 (6H, m), 4.01 (2H, brs), 7.12-7.24 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.17 (1H, brs), 8.44 (1H, dd, J = 8.0,1.4 Hz), 10.67 (1H, brs)
379	1.85-2.17 (4H, m), 2.88-3.00 (1H, s), 3.08-3.24 (5H, m), 3.29 (3H, s), 3.50-3.66 (4H, m), 3.70 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.89 (2H, d, J = 4.0 Hz), 7.13 (1H, td, J = 8.4, 2.7 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.7, 6.5 Hz), 7.49-7.59 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8.06 (1H, s), 9.65 (1H, s), 9.99 (1H, brs)
380	1.79-1.90 (4H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.22-3.26 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.61-3.73 (4H, m), 6.77 (1H, brs), 7.20 (1H, dd, J = 8.0,5.0 Hz), 7.31 (1H, brs), 7.57 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J = 4.9,1.8 Hz), 8.68 (1H, dd, J = 8.0,1.5 Hz), 9.73 (1H, s)
382	3.16(3H,s),3.30(3H,s),3.32-3.52(6H,m),3.61-3.67(4H,m),3.69-3.74(2H,m),4.00(2H,s),7.23(1H,dd,J=8.0,5.0Hz),7.60(1H,s),7.74(1H,brs),8.12(1H,dd,J=5.0,1.5Hz),8.14(1H,brs),8.64(1H,dd,J=8.0,1.5Hz),9.47(1H,s),10.69(1H,brs).
449	1.80-1.88 (2H, m), 1.99-2.02 (2H, m), 2.74-2.80 (2H, m), 2.99-3.02 (2H, m), 3.76 (1H, brs), 4.85 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.09-7.19 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 7.2,1.6 Hz), 7.57-7.65 (3H, m), 8.10-8.13 (2H, m), 8.39 (1H, dd, J = 8.0,1.6 Hz), 8.93 (1H, s), 10.24 (1H, s)
462	3.21-3.23(2H,m),3.50-3.78(6H,m),4.90(2H,brs),7.05(1H,t,J=8.2Hz),7.30-7.38(1H,m),7.75(1H,s),8.26-8.32(2H,m),8.44-8.45(1H,m),9.25(1H,s),9.68(1H,d,J=5.3Hz),9.83(1H,s),10.06(1H,s)
468	1.87-1.90(2H,m),2.02-2.12(2H,m),2.31-2.41(1H,m),2.77(1H,t,J=10.8Hz),2.99-3.03(2H,m),6.59(1H,d,J=9.6Hz),6.93(1H,brs),7.09-7.20(2H,m),7.29-7.31(1H,d,J=7.3Hz),7.41(1H,brs),8.14(1H,d,J=2.6Hz),8.19-8.23(1H,m),8.37(1H,d,J=7.4Hz),8.80(1H,s),10.24(1H,brs).
476	1.86-1.91(2H,m),2.05-2.15(2H,m),2.40-2.51(1H,m),2.78(2H,t,J=10.7Hz),2.98-3.02(2H,m),7.10-7.22(2H,m),7.30-7.33(2H,m),7.43-7.45(1H,m),7.84(2H,brs),8.14(1H,d,J=6.7Hz),8.40-8.43(1H,m),8.65(1H,brs),9.16(1H,s),10.27(1H,brs).
477	1.87-1.91(2H,m),2.03-2.15(2H,m),2.43-2.51(1H,m),2.88(2H,t,J=11.4Hz),3.29-3.33(2H,m),7.21-7.27(2H,m),7.41-7.43(1H,m),7.81-7.83(2H,m),8.08-8.16(2H,m),8.63-8.66(1H,d,m),8.77(1H,brs),9.21(1H,d,J=1.3Hz),9.79(1H,brs).

482	3.22 (4H, brs), 3.37 (4H, brs), 3.49-3.51 (4H, m), 3.75-3.77 (4H, m), 4.00 (2H, s), 7.05 (1H, ddd, J = 2.9, 8.9, 11.5 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.9, 10.1 Hz), 7.69 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.36 (1H, dd, J = 6.0, 8.9 Hz), 9.28 (1H, s), 10.77 (1H, brs)
492	1.81-1.84 (2H, m), 1.89-1.99 (2H, m), 2.27 (1H, dddd, J = 4.1, 4.1, 11.8, 11.8 Hz), 2.67-2.74 (2H, m), 2.93-2.96 (2H, m), 3.48-3.50 (4H, m), 3.71-3.73 (4H, m), 6.80 (1H, s), 7.07 (1H, ddd, J = 1.5, 7.6, 8.9 Hz), 7.14 (1H, ddd, J = 1.4, 7.9, 8.9 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 1.4, 7.6 Hz), 7.29 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.37 (1H, dd, J = 1.5, 7.9 Hz)
501	1.84-1.98 (4H, m), 2.33 (1H, dddd, J = 4.4, 4.4, 11.6, 11.6 Hz), 2.85-2.91 (2H, m), 3.30-3.33 (2H, m), 3.48-3.51 (4H, m), 3.70-3.73 (4H, m), 6.83 (1H, brs), 7.24 (1H, dd, J = 5.2, 8.1 Hz), 7.34 (1H, brs), 8.08 (1H, dd, J = 1.6, 5.2 Hz), 8.36 (1H, s), 8.66 (1H, dd, J = 1.6, 8.2 Hz), 9.55 (1H, s)
599	1.87-1.92 (4H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 2.73-2.78 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.19-3.22 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.57-3.61 (4H, m), 6.76 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz), 7.28 (1H, s), 8.05-8.06 (1H, m), 8.23 (1H, s), 8.60-8.62 (1H, m), 9.47 (1H, s)
637	2.82(3H,d,J=4.4Hz),3.17-3.30(6H,m),3.54-3.66(2H,m),7.19(1H,td,J=7.8,1.5Hz), 7.26(1H,td,J=7.8,1.5Hz),7.33(1H,dd,J=7.8,1.5Hz),7.82(1H,dd,J=7.8,5.4Hz),8.43(1H,dd,J=8.3,1.4Hz),8.59-8.63(1H,m),8.67(1H,s),8.85(1H,dd,J=4.9,1.5Hz),9.40(1H,d,J=2.0Hz),10.25(1H,s),11.45(1H,brs)
671	1.84-1.92 (4H, m), 2.24-2.32 (1H, m), 2.66-2.73 (2H, m), 2.94-2.97 (2H, m), 3.42-3.45 (2H, m), 3.86-3.89 (2H, m), 3.92 (2H, brs), 6.81 (1H, brs), 7.08 (1H, dd, J = 7.5, 7.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.5, 8.1 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (1H, brs), 7.66 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 10.24 (1H, s)
701	1.82-1.95 (2H, m), 1.98-2.13 (2H, m), 2.58-3.14 (8H, m), 3.32 (2H, s), 3.57-3.73 (4H, m), 4.90-5.07 (1H, m), 7.09-7.19 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.64 (1H, s), 8.43 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 10.12 (1H, brs)
716	1.99-2.13 (4H, m), 3.18 (3H, brs), 3.40-3.44 (2H, m), 3.57-3.68 (8H, m), 4.01-4.06 (3H, m), 7.13-7.33 (3H, m), 7.57 (1H, m), 7.74 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.46 (1H, dd, J = 1.2, 7.6 Hz), 9.86 (1H, s), 10.61 (1H, brs)
722	2.79-2.81 (4H, m), 3.19-3.64 (8H, m), 3.86-3.89 (4H, m), 4.01 (1H, brs), 7.15 (1H, ddd, J = 1.5, 7.7, 7.8 Hz), 7.21 (1H, ddd, J = 1.4, 7.7, 7.9 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 1.4, 7.8 Hz), 7.67 (1H, s), 7.74 (1H, brs), 8.14 (1H, brs), 8.44 (1H, dd, J = 1.5, 7.9 Hz), 9.71 (1H, s), 10.74 (1H, brs)
862	3.23 (4H, brs), 3.45-3.65 (4H, m), 4.11 (2H, brs), 7.15-7.26 (3H, m), 7.32 (1H, dd, J = 1.4, 7.8 Hz), 7.74 (1H, brs), 7.96 (1H, s), 8.09 (1H, brs, J = 1.6, 7.8 Hz), 8.64 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.61 (1H, brs)

五、中文發明摘要

發明之名稱：氮雜茂醯胺衍生物

本發明之課題在提供其基於具有優異之 *trkA* 受體阻斷作用、對伴隨膀胱過動所產生頻尿、尿意迫切感覺或尿失禁、以及間質性膀胱炎或慢性攝護腺炎等各種伴生下部尿路疼痛之下部尿路疾病，以及伴隨疼痛之各種疾病等可使用之治療或預防醫藥。

本發明人等發現噻唑或噁唑等氮雜茂環可介由醯胺結合在苯環，吡啶環或嘧啶環為特徵之新穎的氮雜茂醯胺衍生物具有強力地 *trkA* 受體阻斷作用，並確認其優異之有效性及安全性，可成為下部尿路疾病及伴隨疼痛之各種疾病之治療或預防醫藥而解決上述課題，終於完成本發明者。

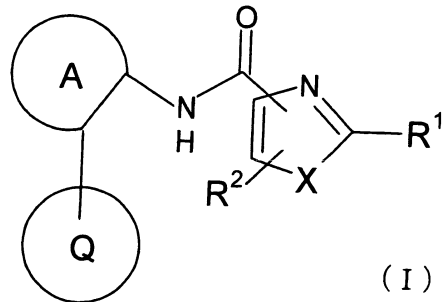
六、英文發明摘要

發明之名稱：

十、申請專利範圍

1. 一種以下一般式 (I) 所示氮雜茂醯胺衍生物或其鹽、

【化 1】



(式中符號意義如下、

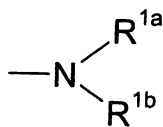
X：硫或氧原子，

A：可具有取代基之伸苯基，可具有取代基之吡啶二價基，可具有取代基之嘧啶二價基，可具有取代基之噻吩二價基，可具有取代基之吡唑二價基，或可具有取代基之吡啶酮二價基，

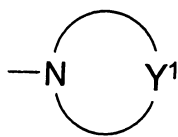
Q：可具有取代基之單環或雙環狀脂環式含氮雜環基，

R¹：鹵素，低級烷基羰基，可具有取代基之 C₁~C₇ 烷基，可具有取代基之低級環烷基，可具有取代基之低級烷氧基，可具有取代基之芳基，可具有取代基之雜芳基，一般式 (II)、一般式 (III) 或一般式 (IV) 所示基，

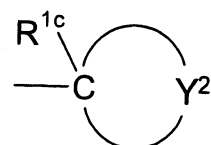
【化 2】



(I I)



(I I I)



(I V)

R^{1a} 、 R^{1b} ：各自獨立示氫基，可具有取代基之低級烷基，低級環烷基，可具有取代基之飽和雜環基，低級烷基羰基，低級烷氧基羰基，芳基或雜芳基，

R^{1c} ：氫原子或低級烷基，

Y^1 ：可具有取代基之低級伸烷基，其碳原子間可含有 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-或 -N(- R^{1d})-，

R^{1d} ：氫基，低級烷基，低級烷基羰基，低級烷氧基羰基或芳基低級烷基，

Y^2 ：低級伸烷基，其碳原子間可含有 -O-、-S-、-SO₂-、-N(- R^{1e})-、-N(-CO- R^{1f})-、-N(-CO-NH- R^{1g})-、-N(-CS-NH- R^{1g})-、或 -N(-SO₂- R^{1h})-，

R^{1e} ：氫基或可具有取代基之低級烷基，

R^{1f} ：可具有取代基之低級烷基，低級環烷基，低級烷氧基，可具有取代基之芳基，可具有取代基之雜芳基或芳基低級烯基，

R^{1g} ：氫基，低級烷基，芳基或芳基低級烷基，

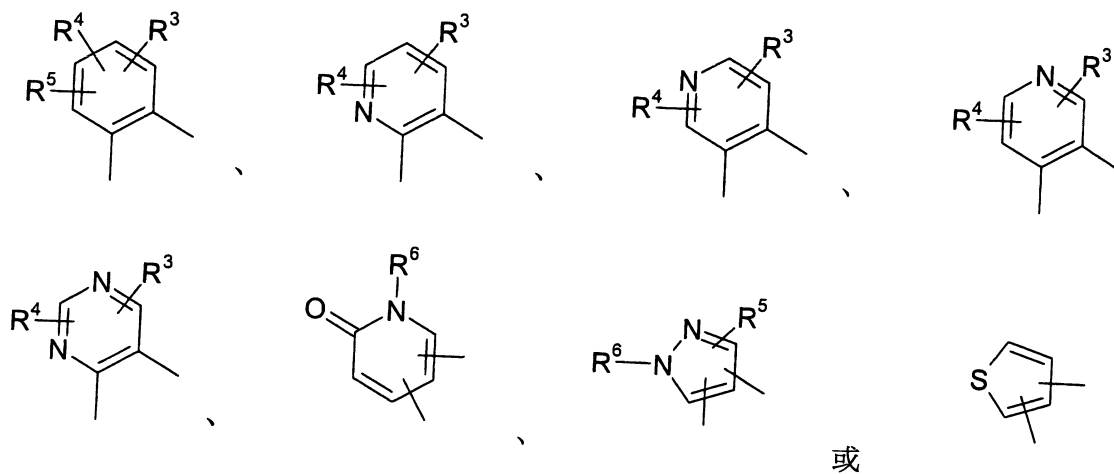
R^{1h} ：低級烷基，低級環烷基，低級環烷基低級烷基，可具有取代基之芳基，雜芳基或芳基低級烷基，

R^2 ：氫基，鹵素或含氮飽和雜環基）。

2. 如申請專利範圍第 1 項之氮雜茂醯胺衍生物或其鹽，其中，A、Q 或 R^1 示下列意義，

A：

【化 3】



R^3 ：氫基、鹵素、低級烷基、氰基、氰基低級烷基、羥基低級烷基、低級烷氧基、鹵素化低級烷氧基、低級烷氧基低級烷基、低級烯基、氰基低級烯基、羧基、胺甲醯基、低級烷氧基羰基、羧基低級烷基、低級烷氧基羰基低級烷基、胺甲醯基低級烷基、低級烷基胺基羰基低級烷基、低級烷基磺醯基、胺基磺醯基或低級烷基亞磺醯基，

R^4 ：氫基、鹵素或低級烷氧基，

R^3 及 R^4 可成爲一體，以 -O- 低級伸烷基予以交聯，

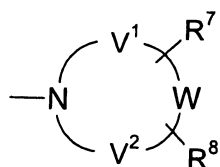
R^5 ：氫基或鹵素，

R^6 ：氫基或低級烷基，

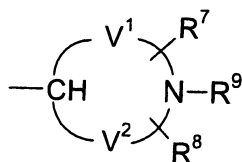
Q：一般式 (V)、(VI)、(VII)、(VIII) 或 (

IX) 所示基，

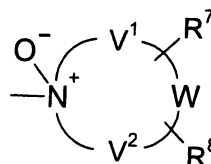
【化4】



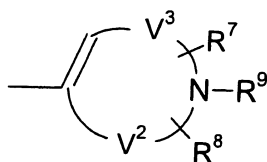
(V)



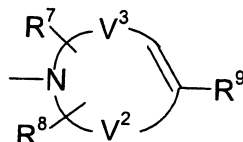
(VI)



(VII)



(VIII)



(IX)

V^1 、 V^2 ：各自獨立示 $C_{1\sim3}$ 伸烷基，

V^3 ：亞甲基或伸乙基，

W：-CH(- R^9)-、-N(- R^9)-、-O-、-S-、-SO-、或 -
SO₂-，

R^7 及 R^8 ：各自獨立示氫基、鹵素、羥基、低級烷基、羥基低級烷基、羧基、低級烷氧基羰基、低級烷基羰基氧基、胺甲鹽基、芳基、芳基低級烷基、可具有以低級烷基為取代基之飽和雜環基或 -Alk-飽和雜環基，

-Alk-：低級伸烷基，

另外、 R^7 、 R^8 、 R^9 中之兩個取代基更可成為一體，以低級伸烷基予以交聯，

R^7 及 R^8 可為同一碳原子所取代，或成為一體形成酮

基，或形成螺結合之含氮飽和雜環基，此處，該含氮飽和雜環基亦可具有低級烷基酮基之取代基，

R^9 ：氫基、低級烷基、氰基、羥基、低級烷氧基、低級烯基、低級烷氧基羰基低級烯基、低級烷基磺醯基， $-Alk-R^{9a}$ 、 $-CO-R^{9b}$ 、 $-Alk-CO-R^{9b}$ 、 $-CO-Alk-R^{9c}$ 、 $-NR^{9d}R^{9e}$ 、芳基、芳基氧基或飽和雜環基，於此，該飽和雜環基亦可具有低級烷基、羥基或酮基為取代基，

$-Alk-$ ：低級伸烷基，

R^{9a} ：氰基、羥基、低級烷氧基、單或二羥基低級烷基、芳基、芳氧基、芳基羰基氧基，以低級烷基取代之胺基、低級烷氧基羰基胺基、雜芳基或飽和雜環基，於此，該雜環基亦可具有低級烷基或酮基等取代基，該飽和雜環基可具有低級烷基之取代基，

R^{9b} ：低級烷基、羥基、低級烷氧基、 $-NR^{9f}R^{9g}$ 或脂環式雜環基，於此，該脂環式雜環基亦可具有低級烷基、羥基、羧基、低級烷氧基羰基、單或二低級烷基胺基、飽和雜環基或 $-Alk-$ 飽和雜環基所取代，

$-Alk-$ ：低級伸烷基，

R^{9f} 及 R^{9g} ：各自獨立示氫基、低級烷基、羥基低級烷基，亦可以胺基取代之低級環烷基、低級烷氧基低級烷基、單或二低級烷基胺基低級烷基、低級烷基磺醯基、雜芳基、飽和雜環基，

於此，該飽和雜環基亦可具有低級烷基或芳基低級烷基為取代基，

或 -Alk-飽和雜環基，

-Alk-：低級伸烷基，

R^{9c} ：低級烷氧基、低級烷基羰基氧基或飽和雜環基，於此，該飽和雜環基亦可具有低級烷基或酮基為取代基，

R^{9d} 及 R^{9e} ：各自獨立示氫基、低級烷基、低級烷基羰基或胺甲醯基低級烷基，

R^1 ：鹵素、低級烷基羰基，可以羥基為取代基之低級環烷基，可以低級烷氧基為取代基之低級烷氧基，

可具有選擇自下列 G_1 群為取代基之 C_{1-7} 烷基、

芳基、雜芳基、一般式 (X)、(XI)、(XII)、(XIII) 或 (XIV) 所示基，

於此，該芳基及雜芳基可具有 1 至 2 之選擇自下列 G_2 群之取代基，亦可 2 個取代基成為一體形成為環狀構造，

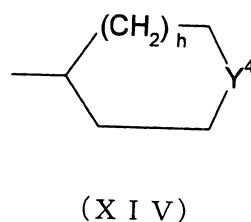
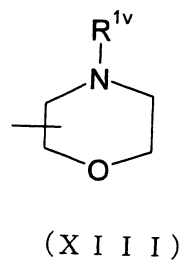
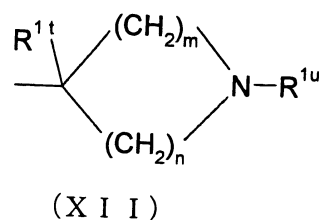
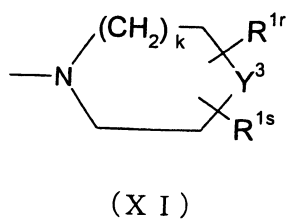
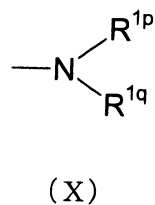
G_{6-1} 群：羥基、低級烷氧基、N-低級烷基-N-低級烷氧基低級烷基胺基、單或二低級烷基胺基、飽和雜環基、芳基及芳基氧基，

此處，該芳基或芳基氧基可具有鹵素或鹵化低級烷基等取代基，

G_2 群：鹵素、羥基、酮基、低級烷基、鹵化低級烷基、低級烷氧基、氰基、羧基、胺甲醯基及 $-NR^{1i}R^{1j}$ ，

R^{1i} 及 R^{1j} ：各自獨立示氫原子、低級烷基、低級烷氧基低級烷基或低級烷氧基羰基，

【化 5】



R^{1p} 、 R^{1q} ：各自獨立示氫基、低級環烷基、低級烷基羰基、低級烷氧基羰基、芳基、雜芳基、飽和雜環基、或可具有選擇自下列 G_3 群為取代基之低級烷基，

此處，該飽和雜環基可具有選擇自可具有 1 至 2 個芳基為其取代基之低級烷基及芳基低級烷氧基羰基所構成群為其取代基，

G_3 群：鹵素、羥基、氰基、低級烷氧基、低級烷氧基低級烷氧基、芳基、雜芳基、飽和雜環基、羧基、低級烷氧基羰基、低級烷基磺胺基、低級烷基亞磺醯基、低級烷基磺醯基、可具有低級烷基為取代基之胺甲醯基及 $-NR^{1k}R^{11}$ ，

R^{1k} 及 R^{11} ：各自獨立示氫基、低級烷基、低級烷基羰基、低級烷氧基羰基或低級烷基磺醯基，

k ：0、1 或 2，

Y^3 ：單鍵結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(-R^{1m})-$ 、 $-\text{S}-$ 、-

SO-或-SO₂-、

R^{1m}：氫基、低級烷基、低級烷基羰基、低級烷氧基羰基或芳基低級烷基，

R^{1r}、R^{1s}：各自獨立示氫基、鹵素、羥基、低級烷基、低級烷氧基、羥基低級烷基、低級烷氧基低級烷基、低級烷基羰基氧基、羧基、低級烷氧基羰基、胺甲鹽基、單或二低級烷基胺基低級烷基、芳基或-CO-NH-Alk-R¹ⁿ，

-Alk-：低級伸烷基，

R¹ⁿ：羥基或飽和雜環基，

此處，R^{1r}及R^{1s}可成爲一體以低級伸烷基而交聯，
R^{1r}及R^{1s}可在同一碳原子上取代，或形成酮基，

m示0、1或2，

n示1、2、3或4，

R^{1t}：氫基或低級烷基，

R^{1u}：氫基或低級烷基、-Alk-R^{1w}、-CO-R^{1x}、-SO₂-R^{1y}或-CS-NH-R^{1z}，

-Alk：低級伸烷基，

R^{1w}：低級環烷基、低級烷氧基、羧基、胺甲鹽基、飽和雜環基、芳基、雜芳基，

此處，該芳基可具有選擇自低級烷基、低級烷氧基及羧基所構成群爲取代基，

R^{1x}：低級烷基、低級環烷基、羥基低級烷基、低級烷氧基、低級烷氧基低級烷基、胺基、低級烷基胺基、芳基胺基、芳基低級烷基胺基、單或二低級烷基胺基低級烷

基、芳基、可具有鹵素為取代基之芳基低級烷基、芳基低級烯基、雜芳基、雜芳基低級烷基，

此處，該芳基或雜芳基可具有選擇自鹵素、低級烷基、低級烷氧基及芳基所構成群為取代基，

R^{1y} ：低級烷基、低級環烷基、低級環烷基低級烷基、芳基、芳基低級烷基、雜芳基，

此處，該芳基可具有選擇自鹵素及芳基所構成群為取代基，

R^{1z} ：低級烷基、芳基、芳基低級烷基，

R^{1v} ：氫基或低級烷氧基羰基，

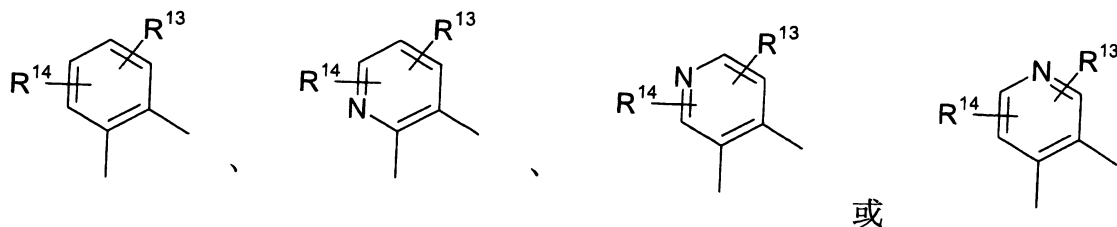
Y^4 ：-O-、-S-或-SO₂-，

h：0 或 1。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之氮雜茂醯胺衍生物或其鹽，其中，A 示下列意義：

A：

【化 6】



R^{13} ：氫基、鹵素、低級烷基、氰基、氰基低級烷基、羥基低級烷基、低級烷氧基、鹵素化低級烷氧基、低級烷氧基低級烷基、低級烯基、氰基低級烯基、羧基、胺甲

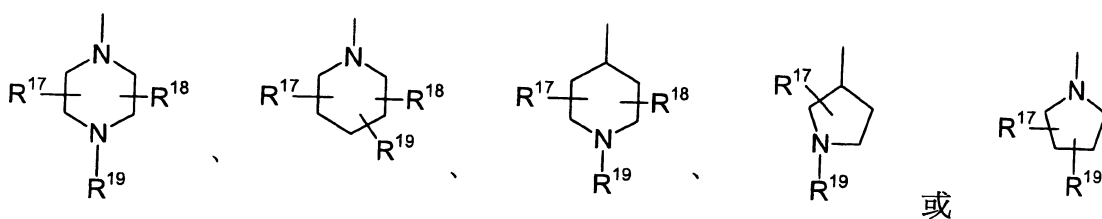
醯基、低級烷氧基羰基、羧基低級烷基、低級烷氧基羰基低級烷基、胺甲醯基低級烷基、單或二低級烷基胺基羰基低級烷基、低級烷基磺醯基、胺基磺醯基或低級烷基亞磺醯基，

R^{14} ：氫基、鹵素或低級烷氧基。

4. 如申請專利範圍第 1 項~第 3 項中任一項之氮雜茂醯胺衍生物或其鹽，其中，Q 示下列意義：

Q：

【化 7】



R^{17} 及 R^{18} ：各自獨立示氫基、鹵素、羥基、低級烷基、羥基低級烷基、羧基、低級烷氧基羰基、低級烷基羰基氧基、胺甲醯基、芳基或芳基低級烷基，

R^{19} ：氫基、低級烷基、氰基、羥基、低級烷氧基、低級烯基、低級烷氧基羰基低級烯基、低級烷基磺醯基， $-Alk-R^{9a}$ 、 $-CO-R^{19b}$ 、 $-Alk-CO-R^{19b}$ 、 $-CO-Alk-R^{9c}$ 、 $-NR^{9d}R^{9e}$ 、芳基、芳基氧基或飽和雜環基，此處，該飽和雜環基可具有低級烷基、羥基或酮基為取代基，

$-Alk-$ ：低級伸烷基，

R^{9a} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 及 R^{9e} 之意義如同前述，

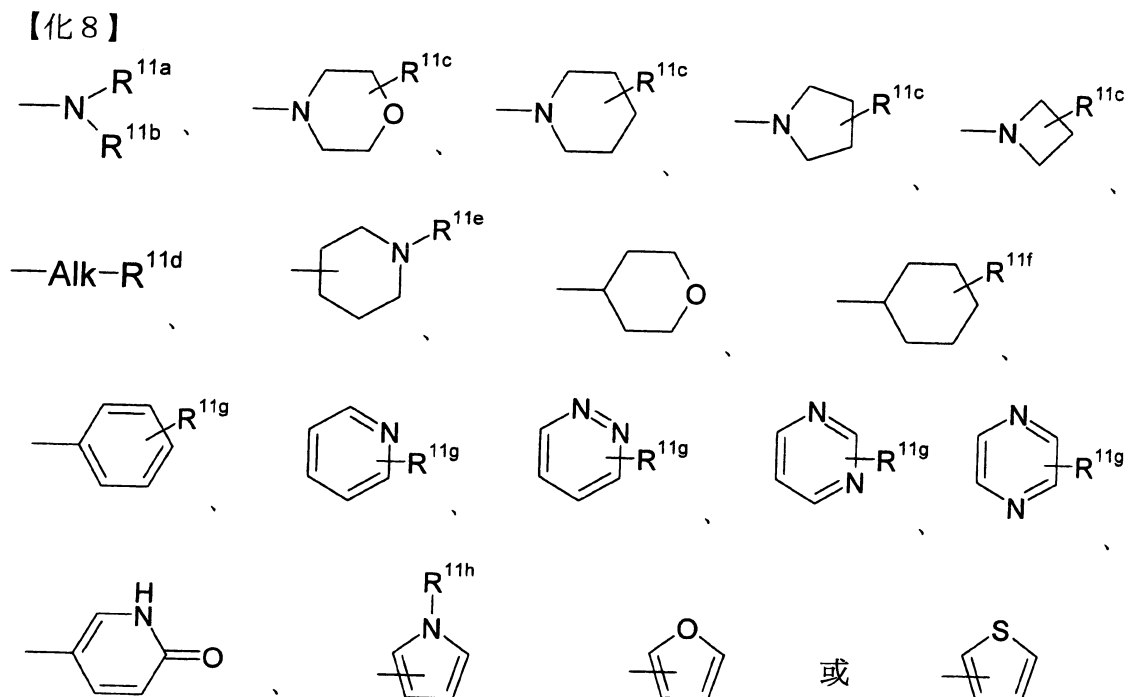
R^{19b} ：低級烷基、羥基、低級烷氧基、 $-NR^{19f}R^{19g}$ 或脂環式雜環基，

此處，該脂環式雜環基可具有低級烷基、羥基、羧基、低級烷氧基羰基、單或二低級烷基胺基為取代基，

R^{19f} 及 R^{19g} ：各自獨立示氫基、低級烷基、羥基低級烷基，亦可以胺基取代之低級環烷基、低級烷氧基低級烷基、單或二低級烷基胺基低級烷基、低級烷基磺醯基、雜芳基或可具有低級烷基為取代基之飽和雜環基。

5. 如申請專利範圍第 1 項~第 4 項中任一項之氮雜茂醯胺衍生物或其鹽，其中， R^1 示下列意義：

R^1 ：



$-Alk-$ ：低級伸烷基，

R^{11a} ：氫基或低級烷基，

R^{11b} ：氫基、低級烷基、低級環烷基、羥基低級烷基或低級烷氧基低級烷基，

R^{11c} ：氫基、羥基、低級烷基、羥基低級烷基或低級烷氧基低級烷基，

R^{11d} ：氫基、低級烷氧基、飽和雜環基或芳基，

此處，該芳基可具有選擇自鹵素或鹵素化低級烷基所構成群為取代基，

R^{11e} ：氫基、低級烷基、 $-Alk-R^{1w}$ 、 $-CO-R^{1x}$ 或 $-SO_2-R^{1y}$ ，

$-Alk-$ ：低級伸烷基，

R^{1w} 之意義如同前述，

R^{1x} ：低級烷基、低級環烷基、羥基低級烷基、低級烷氧基、低級烷氧基低級烷基、胺基、低級烷基胺基、芳基胺基、芳基低級烷基胺基、二低級烷基胺基低級烷基、芳基、芳基低級烷基、芳基低級烯基、雜芳基、雜芳基低級烷基，

此處，該芳基可具有選擇自鹵素、低級烷基及低級烷氧基所構成群為取代基，

R^{1y} ：低級烷基、低級環烷基、低級環烷基低級烷基、可具有鹵素為取代基之芳基、芳基低級烷基、雜芳基，

R^{1f} ：氫基或羥基，

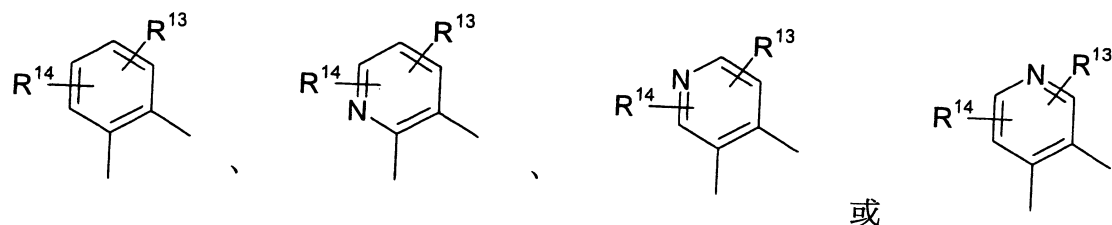
R^{1g} ：氫基、鹵素、羥基、酮基、低級烷基、鹵素化低級烷基、低級烷氧基、氰基、羧基、胺甲醯基或 $-NR^{1i}R^{1j}$ ，

R^{11i} 及 R^{11j} ：各自獨立示氫基、低級烷基、低級烷氧基低級烷基或低級烷氧基羰基，

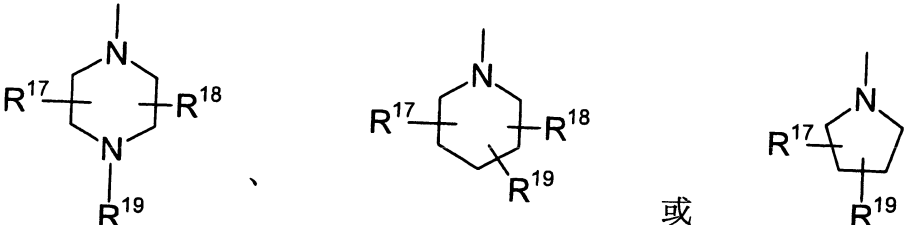
R^{11h} ：氫基或低級烷基。

6. 如申請專利範圍第 5 項之氮雜茂鹽胺衍生物或其鹽，其中，A、Q、 R^1 及 R^2 之意義如下：

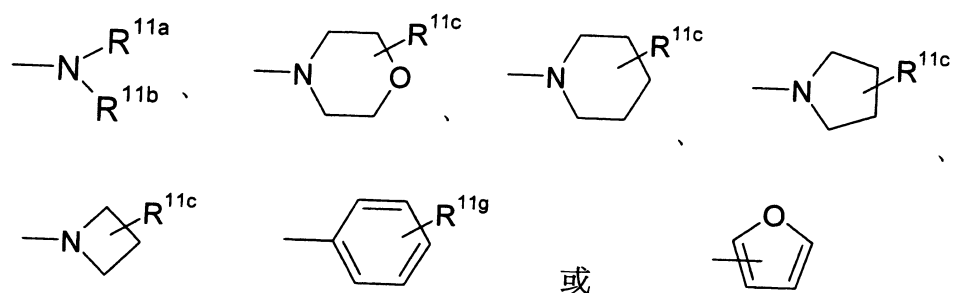
A：
【化 9】



Q：
【化 10】



R：
【化 11】



R^2 ：氫基，

R^{13} 及 R^{14} ：意義如同申請專利第 3 項所記載，

R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} ：意義如同申請專利第 4 項所記載，

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 及 R^{11g} ：意義如同申請專利第 5 項所記載。

7. 如申請專利範圍第 6 項之氮雜茂醯胺衍生物或其鹽，其中， R^{13} 示氫基、鹵素或低級烷氧基羰基低級烷基， R^{14} 、 R^{17} 及 R^{18} 示氫基， R^{19} 示氫基、羥基、胺甲醯基或胺基羰基低級烷基， R^{11a} 示低級烷基， R^{11b} 示低級烷氧基低級烷基， R^{11c} 及 R^{11g} 示氫基。

8. 如申請專利範圍第 1 項之氮雜茂醯胺衍生物或其鹽，其為選擇自下列化合物所成群者，

(3-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]-4-{[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}苯基)乙酸甲酯，

N-[2-(3-胺甲醯基吡咯啶-1-基)苯基]-2-苯基-1,3-噻唑-4-醯胺，

N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]苯基}-2-嗎福啉-4-基-1,3-噻唑-4-醯胺，

N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]-3-氟苯基}-2-(4-羥基哌啶-1-基)-1,3-噻唑-4-醯胺，

N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]苯基}-2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]-1,3-噻唑-4-醯胺，

1-{3-[(2-[2-(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基]吡啶-2-基}哌啶-4-醯胺，

N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}-2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]-1,3-噁唑-4-醯胺，

N-{2-[4-羥基哌啶-1-基]-苯基}-2-苯基-1,3-噁唑-4-醯胺，

1-(2-[[2-嗎福啉-4-基-1,3-噁唑-4-基]羰基]胺基)苯基)哌啶-4-醯胺，

1-(3-{[2-嗎福啉-4-基-1,3-噁唑-4-基]羰基]胺基}吡啶-2-基)哌啶-4-醯胺，以及

N-{2-[4-(2-胺基-2-酮基乙基)哌啶-1-基]苯基}-2-(3-呋喃基)-1,3-噁唑-4-醯胺。

9. 一種醫藥組成物，其特徵為含有如申請專利範圍第 1 項之氮雜茂醯胺衍生物或其製藥學上容許之鹽為有效成分。

10. 一種預防或治療 NGF 或 trkA 受體有關之疾病之藥劑，其特徵為含有如申請專利範圍第 1 項之氮雜茂醯胺衍生物或其製藥學上容許之鹽為有效成分。

11. 一種各種下部尿路疾病所引起之頻尿、尿意迫切感、尿失禁、下部尿路疼痛及伴生疼痛之各種疾病之預防或治療劑，其特徵為含有如申請專利範圍第 1 項之氮雜茂醯胺衍生物或其製藥學上容許之鹽為有效成分。

12. 如申請專利範圍第 9 項之預防或治療劑，其中，下部尿路疾病係過動膀胱、間質性膀胱炎或慢性攝護腺炎。

13. 如申請專利範圍第 9 項之預防或治療劑，其中，

伴生疼痛之疾病係變形性關節症。

14. 一種各種下部尿路疾病所引起之頻尿、尿意迫切感、尿失禁、下部尿路疼痛及伴生疼痛之各種疾病之治療或預防方法，其特徵為投予有效量之如申請專利範圍第 1 項之氮雜茂醯胺衍生物或其製藥學上容許之鹽於病患所成。

15. 一種 trkA 受體之阻斷劑，其特徵為含有如申請專利範圍第 1 項之氮雜茂醯胺衍生物或其製藥學上容許之鹽所成者。

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無