[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07C311/37
C07C311/08
C07C311/13 C07C307/10
C07D209/88 C07D307/91
C07D333/76 A61K 31/40
A61K 31/34 A61K 31/38
A61K 31/135 A61K 31/18

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96180079.8

[45]授权公告日 2002 年 5 月 1 日

[11]授权公告号 CN 1083831C

[22]申请日 1996.12.18 [24]颁证日 2002.5.1

[21]申请号 96180079.8

[30]优先权

[32]1996.1.10 [33]JP [31]2576/96

[86]国际申请 PCT/JP96/03689 1996.12.18

[87]国际公布 WO97/25311 日 1997.7.17

[85]进入国家阶段日期 1998.8.20

[73]专利权人 旭化成株式会社

地址 日本大阪

[72]发明人 三好诗郎 小川行平

[56]参考文献

JP52-89632	1977. 7.27 _
JP53-111029	1978. 9.28 _
JP54-73751	1979. 6.13 _
JP61-63667	1986. 4. 1 _

审查员 陈 矛

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

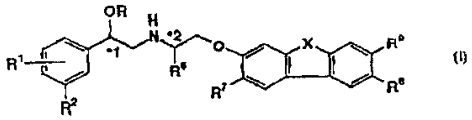
代理人 刘金辉

权利要求书 8 页 说明书 160 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新的三环化合物及含有它们的药物组合物

[57]摘要

通式(I)代表的化合物或其盐,它们的制备方法及中间体,其中 R 代表氢或甲基;R^1代表氢,卤素,羟基,苄氧基,氨基或羟甲基;R^2代 表氢,羟甲基,NHR^3,$SO_2NR^4R^{4'}$或硝基;R^6代表氢或低级烷基;X 是 氮,氧,硫或亚甲基,条件是当 X 代表氮、氧或硫时,R^9代表氢,而 R^7和 R^8之一代表氢,另一个代表氢、氨基、乙酰氨基或羟基,当 X 代表亚甲 基时,R^7和 R^8各自代表氢,而 R^9代表氢,氨基等等。它们有 β-3 肾上腺 素受体兴奋剂并用作治疗和预防糖尿病、肥胖、高脂血等的药物。

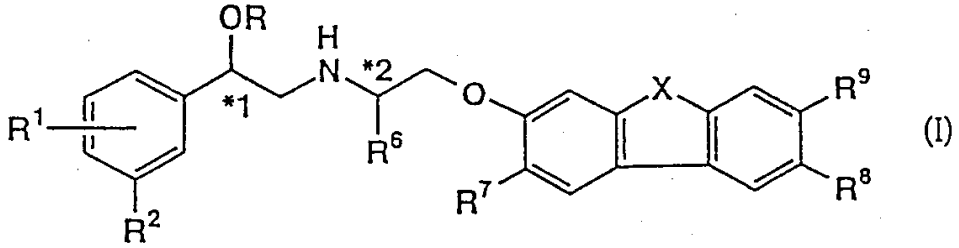


(I)

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

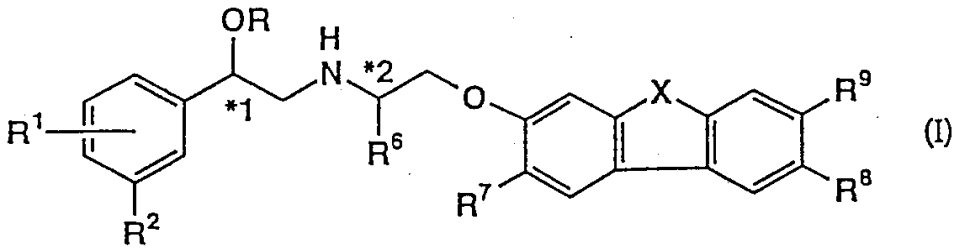
1. 通式（I）代表的化合物或其盐:



(I)

其中 R 代表氢原子或甲基，R^1 代表氢原子，卤原子，羟基，苄氧基，氨基或羟甲基，R^2 代表氢原子，羟甲基，NHR^3，$SO_2NR^4R^{4'}$ 或硝基，其中 R^3 是氢原子，甲基，SO_2R^5，甲酰基或 $CONHR^{6'}$，R^5 是 C_{1-4} 烷基，苄基或 $NR^4R^{4'}$，$R^{6'}$ 是氢原子或 C_{1-4} 烷基，R^4 和 $R^{4'}$ 可以是相同的或不同的，各自代表氢原子，C_{1-4} 烷基或苄基，R^6 代表氢原子或 C_{1-4} 烷基，X 是仲氮原子，氧原子，硫原子或亚甲基，当 X 为仲氮原子、氧原子或硫原子时，R^9 代表氢原子，而 R^7 和 R^8 之一为氢原子，另一个为氢原子、氨基、乙酰氨基或羟基，或者，当 X 为亚甲基时，R^7 和 R^8 均为氢原子，而 R^9 代表氢原子、氨基、乙酰氨基或羟基，*1 表示不对称碳原子，*2 表示若 R^6 为 C_{1-4} 烷基，则该碳原子不对称。

2. 如权利要求 1 所述的通式（I）代表的化合物或其盐:

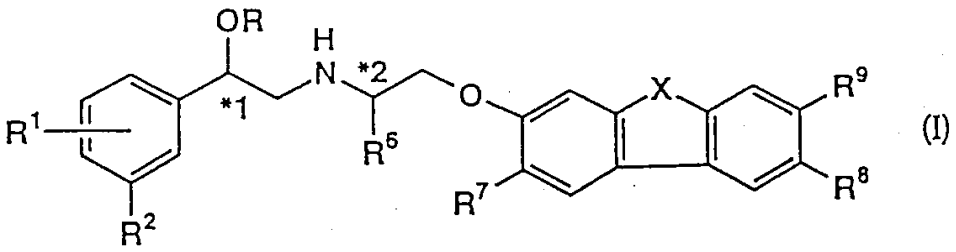


(I)

其中 R 代表氢原子，R^1 代表氢原子，卤原子，羟基，苄氧基，氨基或羟甲基，R^2 代表氢原子，羟甲基，NHR^3，$SO_2NR^4R^{4'}$ 或硝基，其中 R^3 是氢原子，甲基，SO_2R^5，甲酰基或 $CONHR^{6'}$，R^5 是 C_{1-4} 烷基，苄基或 $NR^4R^{4'}$，$R^{6'}$ 是氢原子或 C_{1-4} 烷基，R^4 和 $R^{4'}$ 可以是相同的或不同的，各自代表氢原子，C_{1-4} 烷基或苄基，R^6 代表氢原子或 C_{1-4} 烷基，X 是仲氮原子，氧原子，硫原子或亚甲基，当 X 为仲氮原子、氧原子

或硫原子时，R^9代表氢原子，而R^7和R^8之一为氢原子，另一个为氢原子、氨基、乙酰氨基或羟基，或者，当X为亚甲基时，R^7和R^8均为氢原子，而R^9代表氢原子、氨基、乙酰氨基或羟基，*1表示不对称碳原子，*2表示若R^6为C_{1-4}烷基，则该碳原子不对称。

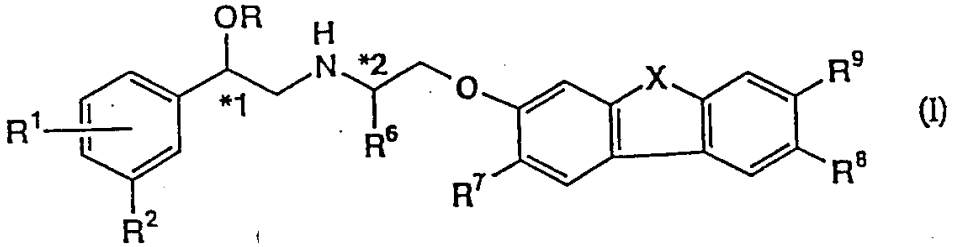
3. 如权利要求2所述的通式（I）代表的化合物或其盐:



(I)

其中R代表氢原子，R^1代表氢原子，氟原子，氯原子，羟基或苄氧基，R^2代表氢原子，羟甲基，NHR^3，$SO_2NR^4R^{4'}$或硝基，其中R^3是氢原子，甲基，SO_2R^5，甲酰基或$CONHR^{6'}$，R^4和$R^{4'}$之一是氢原子而另一个是氢原子，C_{1-4}烷基或苄基，R^5是C_{1-4}烷基，苄基或二甲氨基，$R^{6'}$是氢原子或C_{1-4}烷基，R^6代表氢原子或C_{1-4}烷基，X是仲氮原子，氧原子，硫原子或亚甲基，当X为仲氮原子、氧原子或硫原子时，R^9代表氢原子，而R^7和R^8之一为氢原子，另一个为氢原子、氨基、乙酰氨基或羟基，或者，当X为亚甲基时，R^7和R^8均为氢原子，而R^9代表氢原子、氨基、乙酰氨基或羟基，*1表示不对称碳原子，*2表示若R^6为C_{1-4}烷基，则该碳原子不对称。

4. 如权利要求2所述的通式（I）代表的化合物或其盐:



(I)

其中R代表氢原子，R^1代表氢原子，卤原子，羟基或苄氧基，R^2代表羟甲基，NHR^3，$SO_2NR^4R^{4'}$或硝基，其中R^3是氢原子，甲基，SO_2R^5，甲酰基或$CONHR^{6'}$，R^4和$R^{4'}$可以是相同的或不同的，各自代表氢原

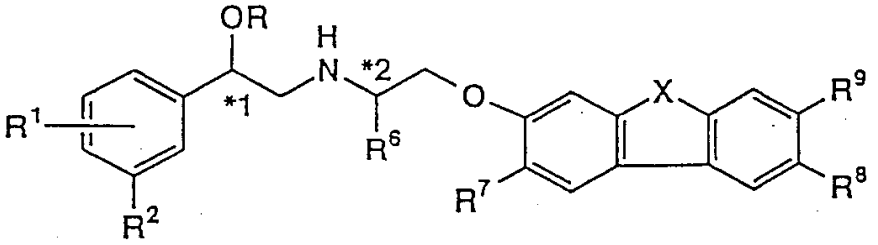
子，C_{1-4}烷基或苄基，R^5是C_{1-4}烷基，苄基或$NR^4R^{4'}$，$R^{6'}$是氢原子或C_{1-4}烷基，R^6代表氢原子或C_{1-4}烷基，X是仲氮原子，氧原子，硫原子或亚甲基，当X为仲氮原子、氧原子或硫原子时，R^9代表氢原子，而R^7和R^8之一为氢原子，另一个为氢原子、氨基、乙酰氨基或羟基，或者，当X为亚甲基时，R^7和R^8均为氢原子，而R^9代表氢原子、氨基、乙酰氨基或羟基，*1表示不对称碳原子，*2表示若R^6为C_{1-4}烷基，则该碳原子不对称。

5. 如权利要求2所述的化合物或其盐，其中在通式（I）中，R和R^1均代表氢原子，R^2代表羟甲基，NHR^3或$SO_2NR^4R^{4'}$，其中R^3是氢原子，甲基，SO_2R^5，甲酰基或$CONHR^{6'}$，R^4和$R^{4'}$可以是相同的或不同的，各自代表氢原子，C_{1-4}烷基或苄基，R^5是C_{1-4}烷基、苄基或$NR^4R^{4'}$。

6. 如权利要求2所述的化合物或其盐，其中在通式（I）中，R代表氢原子，R^1代表卤原子或羟基，R^2代表$NHSO_2R^5$或$SO_2NR^4R^{4'}$，其中R^5是C_{1-4}烷基、苄基或$NR^4R^{4'}$，R^4和$R^{4'}$可以是相同的或不同的，各自代表氢原子、C_{1-4}烷基或苄基。

7. 如权利要求2所述的化合物或其盐，其中化合物选自如下：(R)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺；(R)-N-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺；(R)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺；(R)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺；和(R)-N-甲基-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基]苯磺酰胺。

8. 如权利要求2所述的通式（I）代表的化合物及其盐：

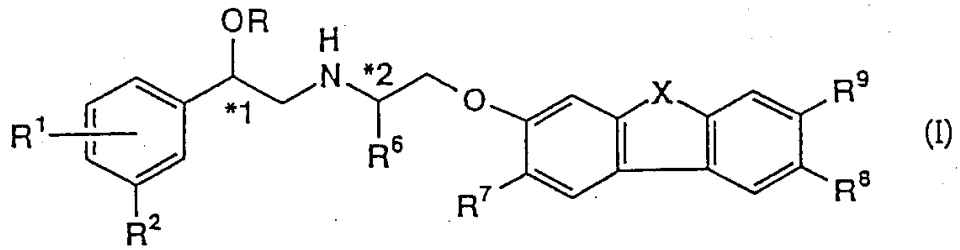


(I)

其中 R 代表氢原子，R^1 代表氢原子，卤原子或羟基，R^2 代表氢原子，R^6 代表氢原子或 C_{1-4} 烷基，X 是仲氮原子，氧原子，硫原子或亚甲基，当 X 为仲氮原子、氧原子或硫原子时，R^9 代表氢原子，而 R^7 和 R^8 之一为氢原子，另一个为氢原子、氨基、乙酰氨基或羟基，或者，当 X 为亚甲基时，R^7 和 R^8 均为氢原子，而 R^9 代表氢原子、氨基、乙酰氨基或羟基，*1 表示不对称碳原子，*2 表示若 R^6 为 C_{1-4} 烷基，则该碳原子不对称。

9. 如权利要求 8 所述的化合物或其盐，其中化合物是：(R,R)-2-[N-[1-(9H-咔唑-2-基氧基)丙-2-基]氨基]-1-苯乙醇。

10. 如权利要求 1 所述的通式（I）代表的化合物或其盐:



(I)

其中 R 代表甲基，R^1 代表氢原子，卤原子，羟基，氨基或羟甲基，R^2 代表 NHR^3 或 $SO_2NR^4R^{4'}$，其中 R^3 代表 SO_2R^5，R^5 是 C_{1-4} 烷基，苄基或 $NR^4R^{4'}$，R^4 和 $R^{4'}$ 可以是相同的或不同的，各自代表氢原子，C_{1-4} 烷基或苄基，R^6 代表氢原子或 C_{1-4} 烷基，X 是仲氮原子，氧原子，硫原子或亚甲基，当 X 为仲氮原子、氧原子或硫原子时，R^9 代表氢原子，而 R^7 和 R^8 之一为氢原子，另一个为氢原子、氨基、乙酰氨基或羟基，或者，当 X 为亚甲基时，R^7 和 R^8 均为氢原子，而 R^9 代表氢原子、氨基、乙酰氨基或羟基，*1 表示不对称碳原子，*2 表示若 R^6 为 C_{1-4} 烷基，则该碳原子不对称。

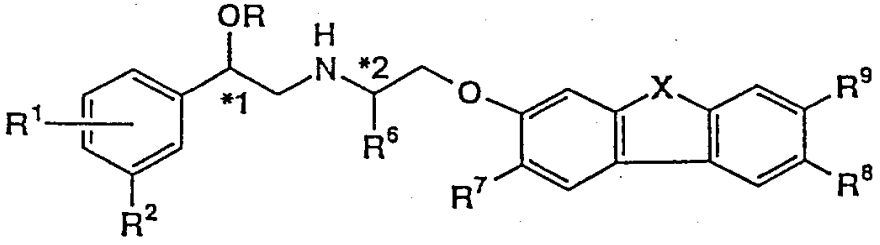
11. 如权利要求 10 所述的化合物或其盐，其中化合物是：N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-甲氧乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺。

12. 一种药剂，它含有作为有效成分的如权利要求 1 所述的化合物或其盐。

13. 如权利要求 12 所述的药剂，其中它是一种含有作为有效成分的如权利要求 1 所述的化合物或其盐和该有效成分的药学上可接受的载体的药物组合物。

14. 如权利要求 12 所述的药剂，它是一种用于治疗或预防糖尿病、肥胖或高脂血的药物。

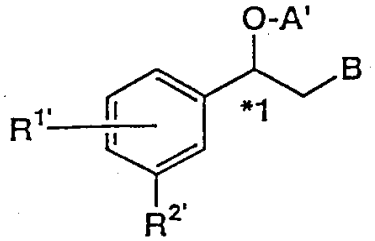
15. 一种制备通式（I）代表的化合物的方法，



(I)

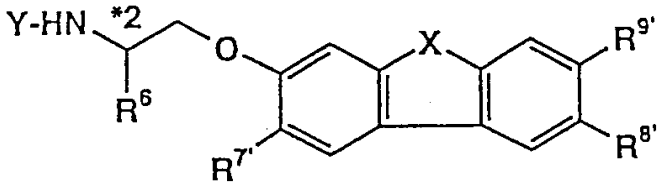
其中 R 代表氢原子，R^1 代表氢原子，卤原子，羟基，苄氧基，氨基或羟甲基，R^2 代表氢原子，羟甲基，NHR^3，$SO_2NR^4R^{4'}$ 或硝基，其中 R^3 是氢原子，甲基，SO_2R^5，甲酰基或 $CONHR^{6'}$，R^5 是 C_{1-4} 烷基，苄基或 $NR^4R^{4'}$，$R^{6'}$ 是氢原子或 C_{1-4} 烷基，R^4 和 $R^{4'}$ 可以是相同的或不同的，各自代表氢原子，C_{1-4} 烷基或苄基，R^6 代表氢原子或 C_{1-4} 烷基，X 是仲氮原子，氧原子，硫原子或亚甲基，当 X 为仲氮原子、氧原子或硫原子时，R^9 代表氢原子，而 R^7 和 R^8 之一为氢原子，另一个为氢原子、氨基、乙酰氨基或羟基，或者，当 X 为亚甲基时，R^7 和 R^8 均为氢原子，而 R^9 代表氢原子、氨基、乙酰氨基或羟基，*1 表示不对

称碳原子，*2 表示若 R^6 为 C_{1-4} 烷基，则该碳原子不对称，其特征在于使通式（II）代表的化合物



(II)

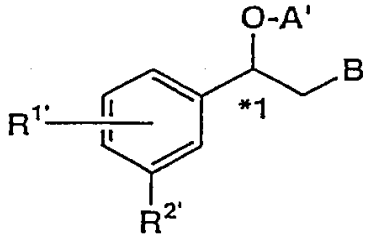
其中 $R^{1'}$ 代表氢原子，卤原子，被保护基团 A 保护的被保护羟基，被乙酰基保护的被保护氨基或者被乙酰基保护的被保护羟甲基，$R^{2'}$ 代表氢原子，被保护羟甲基，其中羟基被保护基团 A'''保护，$NHR^{3'}$，$SO_2NR^4R^{4'}$ 或硝基，其中 $R^{3'}$ 代表氨基的保护基团，甲基，SO_2R^5，甲酰基或 $CONHR^{6'}$，R^5 是 C_{1-4} 烷基，苄基或 $NR^4R^{4'}$，$R^{6'}$ 是氢原子或 C_{1-4} 烷基，R^4 和 $R^{4'}$ 可以是相同的或不同的，各自代表氢原子、C_{1-4} 烷基或苄基，R^6 代表氢原子或 C_{1-4} 烷基，A'代表羟基的保护基团，B 是溴原子或碘原子，*1 表示不对称碳原子，与通式（III）代表的化合物反应



(III)

其中 Y 代表氢原子，R^6 是氢原子或 C_{1-4} 烷基，X 是仲氨原子，氧原子，硫原子或亚甲基，当 X 是仲氨原子，氧原子或硫原子时，$R^{9'}$ 是氢原子，而 $R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 之一是氢原子，另一个是氢原子、乙酰氨基或被保护基团 A''保护的被保护羟基，或者，当 X 为亚甲基时，$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 均为氢原子，而 $R^{9'}$ 代表氢原子、乙酰氨基或被保护基团 A''保护的被保护羟基，*2 表示若 R^6 为 C_{1-4} 烷基，则该碳原子不对称，接着将保护基团 A，A'，A''和 A'''以及 $R^{3'}$ 上的氨基的保护基团和 $R^{1'}$ 中的保护乙酰基脱保护，但条件是如果 A 为苄基而 R^1 为苄氧基，保护基团 A 不被去除。

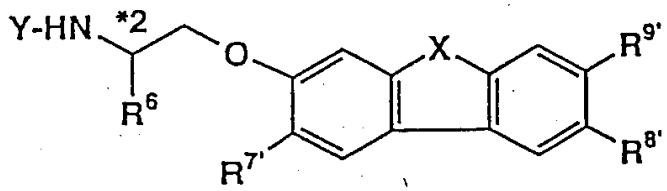
16. 一种通式（II）代表的化合物



(II)

其中 $R^{1'}$代表氢原子，卤原子，被保护基团 A 保护的被保护羟基，被乙酰基保护的被保护氨基或者被乙酰基保护的被保护羟甲基，$R^{2'}$代表 $SO_2NR^4R^{4'}$或硝基，A′代表羟基的保护基团，R^4和 $R^{4'}$可以是相同的或不同的，各自代表氢原子、C_{1-4}烷基或苄基，B 是溴原子或碘原子，*1 表示绝对构型为（R）的不对称碳原子。

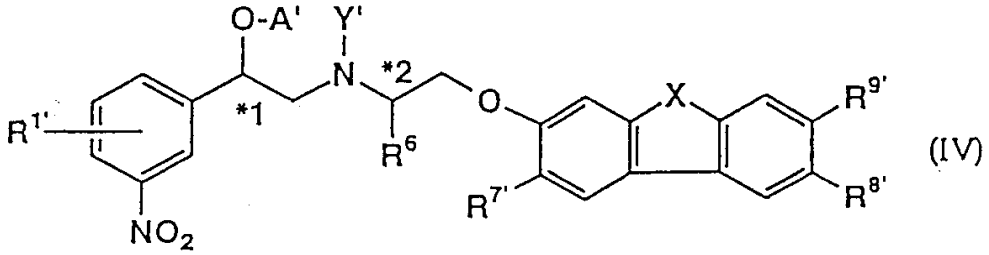
17. 一种通式（III）代表的化合物



(III)

其中 Y 代表氢原子或氨基的保护基团，R^6是氢原子或 C_{1-4}烷基，X 是仲氮原子，氧原子，硫原子或亚甲基，当 X 是仲氮原子，氧原子或硫原子时，$R^{9'}$是氢原子，而 $R^{7'}$和 $R^{8'}$之一是氢原子，另一个是氢原子、乙酰氨基或被保护基团 A″保护的被保护羟基，或者，当 X 为亚甲基时，$R^{7'}$和 $R^{8'}$均为氢原子，而 $R^{9'}$代表氢原子、乙酰氨基或被保护基团 A″保护的被保护羟基，*2 表示若 R^6为 C_{1-4}烷基，则该碳原子不对称。

18. 一种通式（IV）代表的化合物



(IV)

其中 $R^{1'}$代表氢原子，卤原子，被保护基团 A 保护的被保护羟基，被乙酰基保护的被保护氨基或被保护羟甲基，其中羟基是被乙酰基保护

的，R^6代表氢原子或C_{1-4}烷基，Y′是氢原子或氨基的保护基团，X是仲氮原子，氧原子，硫原子或亚甲基，当X是仲氮原子，氧原子或硫原子时，$R^{9'}$是氢原子，而$R^{7'}$和$R^{8'}$之一是氢原子，另一个是乙酰氨基或被保护基团A″保护的被保护羟基，或者，当X为亚甲基时，$R^{7'}$和$R^{8'}$均为氢原子，而$R^{9'}$是氢原子、乙酰氨基或被保护基团A″保护的被保护羟基，A′代表羟基的保护基团，*1表示不对称碳原子，*2表示若R^6为C_{1-4}烷基，则该碳原子不对称。

说　明　书

新的三环化合物及含有它们的药物组合物

发明领域

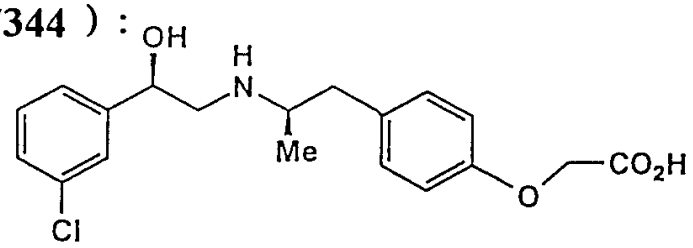
本发明涉及新的三环化合物和含有这种三环化合物的药物组合物。

发明背景

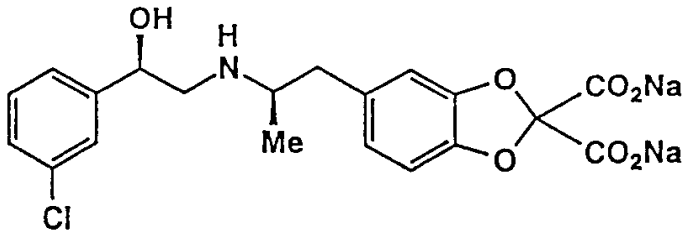
过去，一般认为β-肾上腺素受体分为两组β1 和β2，其中β1 的刺激导致心率增加，β2 的刺激导致平滑肌组织松弛和血压下降。Arch 等人发现了一种化合物，它对β1 和β2 缺乏活性但却能使脂肪细胞脂解，由此他们弄清楚了第三种受体的存在〔自然，309，163 - 165（1984）〕。之后，又弄清楚了它的基本结构〔Emorine 等人：科学，第 245 卷，1118 - 1121（1989）〕并将该受体命名为β3。

最近，有研究表明：显示出β3-活性的化合物可用作预防糖尿病、肥胖、高脂血、消化性疾病和抑郁症的药物〔国际肥胖杂志 8（增刊 1），93 - 102（1984）；自然，309，163 - 165（1984）；美国专利 No.5,120,766；英国药理学杂志，103，1351 - 1356（1991）；欧洲药理学杂志，219，193 - 201（1992）〕。

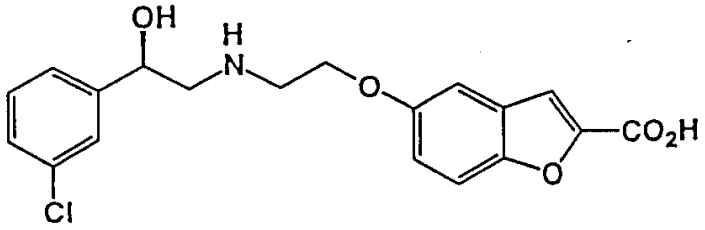
文献中已报道了许多与β3 相关的化合物，例如，在 EP 023 385 和在《未来药物》，第 16 卷，797 - 800（1991）中公开的具有下列分子结构的化合物（BRL 37344）：



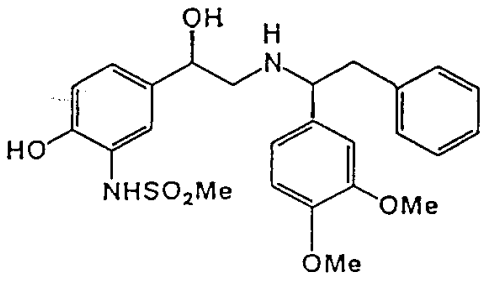
在 EP 0 455 006 和医药化学杂志，第 35 卷，3081 - 3084（1992）中公开的具有下列分子结构的化合物（CL316,243）：



在 WO 9429290 中公开的具有下列分子结构的化合物:

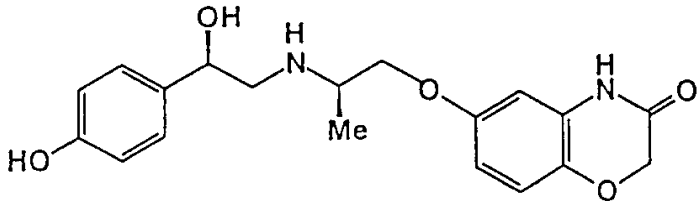


和在 EP 0 659 737 的实施例 1 中公开的具有下列分子结构的化合物



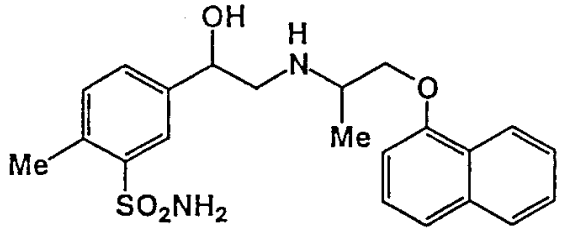
所有这些化合物的分子结构都明显不同于按照本发明的化合物。

已知在 EP 171 702 中公开了一种显示出增加心肌收缩强度和对抗肥胖的功效的化合物，它由下列结构式代表:

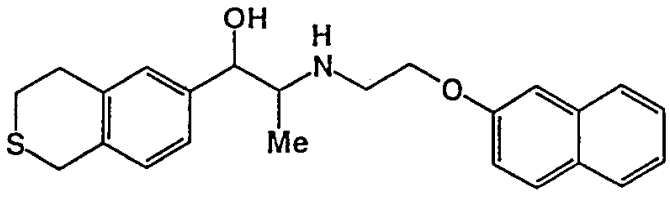


它不同于按照本发明的化合物，因为它对心脏有强药理学活性，且具有与按照本发明的化合物非常不同的分子结构。

另外，在日本专利公开昭 55-53262 和昭 58-41860 中公开了一种显示出 α，β-阻断活性，即降低血压功效的化合物，它由下列结构式代表



在 DE 2 651 572 中公开了一种显示出血管舒张功效的化合物，它由下列结构式代表



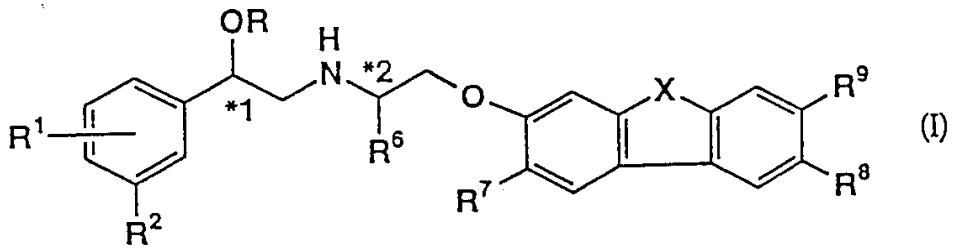
它们在分子结构和功效上均不同于按照本发明的化合物。

仍然需要一种新的和有效的能用于治疗和预防与β3相关的疾病如糖尿病、肥胖和高脂血的药剂。

发明公开

为了满足现存的需要，发明人通过合成各种化合物并检验它们的功效而进行了充分的研究，并发现了由下列通式（Ⅰ）代表的新的三环化合物具有降低血糖值和分解脂肪功效的β3-活性，由此完成了本发明。

因此，本发明在于由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐：



(I)

其中R代表氢原子或甲基，R^1代表氢原子，卤原子，羟基，苄氧基，氨基或羟甲基，R^2代表氢原子，羟甲基，NHR^3，$SO_2NR^4R^{4'}$或硝基，其中R^3是氢原子，甲基，SO_2R^5，甲酰基或$CONHR^{6'}$，R^5是低级烷基，苄基或$NR^4R^{4'}$，$R^{6'}$是氢原子或低级烷基，R^4和$R^{4'}$可以是相同的或不同的，各自代表氢原子，低级烷基或苄基，R^6代表氢原子或低级烷基，X代表仲氮原子，氧原子，硫原子或亚甲基，当X为仲氮原子、氧原子或硫原子时，R^9代表氢原子，而R^7和R^8之一为氢原子，另一个为氢原子、氨基、乙酰氨基或羟基，或者，当X为亚甲基时，R^7和R^8均为氢原子，而R^9代表氢原子、氨基、乙酰氨基或羟基，*1代表不对称碳原子，*2表示若R^6为低级烷基，则该碳原子不对称。

按照本发明，卤原子的实例是氟原子，氯原子，溴原子或碘原子，其中氟原子和氯原子是优选的。在本发明的上下文中，“低级烷基”是指具有1－4个碳原子的直链或支链饱和烃基，如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基和叔丁基。

在式（Ⅰ）中，R优选为氢原子，但出于要提供更高的选择性的原因，R也可有利地为甲基。

R^1代表氢原子，卤原子，羟基，苄氧基，氨基或羟甲基。由通式（Ⅰ）

代表的化合物的优选实例是其中 R^1 代表氢原子。同样优选的由通式（Ⅰ）代表的化合物的实例是其中 R^1 代表氨基或羟甲基。另外优选的由通式（Ⅰ）代表的化合物的实例是其中 R^1 代表卤原子或羟基或苄氧基。

R^2 代表氢原子，羟甲基，NHR^3，$SO_2NR^4R^{4'}$ 或硝基。由通式（Ⅰ）代表的化合物的优选实例是其中 R^2 为氢原子。同样优选的由通式（Ⅰ）代表的化合物的实例是其中 R^2 为羟甲基或硝基。另外优选的由通式（Ⅰ）代表的化合物的实例是其中 R^2 代表 NHR^3 或 $SO_2NR^4R^{4'}$。基团 NHR^3 中的 R^3 可以是氢原子，甲基，SO_2R^5，甲酰基或 $CONHR^{6'}$，其中 NHR^3 特别优选为 NH_2，NHMe，$NHSO_2R^5$ 和 $NHCONHR^{6'}$，其中 $NHSO_2R^5$ 是更为优选的。在基团 $NHSO_2R^5$ 中，R^5 代表低级烷基，苄基或 $NR^4R^{4'}$。R^4 和 $R^{4'}$ 可以是相同的或不同的，各自代表氢原子，低级烷基或苄基，其中 R^4 和 $R^{4'}$ 之一优选为氢。

$NR^4R^{4'}$ 的具体实例包括氨基，甲氨基，乙氨基，丙氨基，苄氨基，二甲氨基，二乙氨基，二丙氨基，甲基乙氨基，甲基丙氨基和甲基苄氨基，其中优选甲氨基和二甲氨基。因此，优选的 $NHSO_2R^5$ 的具体实例包括 $NHSO_2Me$，$NHSO_2Et$，$NHSO_2CH_2Ph$，$NHSO_2NH_2$，$NHSO_2NHMe$，$NHSO_2NHEt$，$NHSO_2NMe_2$，$NHSO_2NEt_2$，$NHSO_2NMeEt$ 和 $NHSO_2NMeCH_2Ph$。基团 $NHCONHR^{6'}$ 中的 $R^{6'}$ 是氢原子或低级烷基。$NHCONHR^{6'}$ 的具体实例包括 $NHCONH_2$，NHCONHMe，NHCONHEt 和 NHCONHPr。关于基团 R^2 代表的 $SONR^4R^{4'}$，基团 R^4 和 $R^{4'}$ 的含义如上，可以彼此相同或不同且各自代表氢原子、低级烷基或苄基，其中优选 R^4 和 $R^{4'}$ 之一为氢原子。因此，基团 $SO_2NR^4R^{4'}$ 的具体实例包括 SO_2NH_2，SO_2NHMe，SO_2NHEt，SO_2NMe_2，SO_2NEt_2，SO_2NHCH_2Ph 和 SO_2NMeCH_2Ph。

R^6 代表氢原子或低级烷基。优选的实例包括氢原子，甲基和乙基。本文中优选其代表氢原子。

X 代表仲氮原子，氧原子，硫原子或亚甲基。优选的化合物的实例是其中 X 为仲氮原子，即三环骨架由吡唑基构成。此处基团 R^7，R^8 和 R^9 的含义如上所述。

通式（Ⅰ）中的符号*1 表示不对称碳原子，且当 R^6 为低级烷基时，符

号*2 也表示不对称碳原子．在这种情况下，通式（ I ）化合物可以有四种异构体，即由(*1,*2)的顺序代表的(R,R), (R,S), (S,S)和(S,R)．当 R^6 为氢原子时，可能有两种异构体．本发明不仅包含每种旋光纯的异构体，而且包含两种任意选择的异构体、三种任意选择的异构体和所有四种异构体的混合物．从开发药理活性的观点考虑，乙醇氨基链中的不对称碳原子（*1 ）可优选具有绝对构型（ R ）．考虑到 N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺的不对称碳原子（*1 ），特别优选的实例为 R-羟基化合物．

对于按照本发明的化合物，有几组非常有益的取代基组合．在下文中，若无特别的说明，则通式（ I ）中的符号 R^6， X， R^7， R^8， R^9，*1 和 *2 的含义如上定义．

当按照本发明的通式（ I ）化合物中的 R^2 代表羟甲基， NHR^3， $SO_2NR^4R^{4'}$或硝基时，优选基团 R^1 在 4-或 5-位，其中优选的情况是 R^1 在 4-位．当 R^2 为氢原子时，更优选 R^1 在 2-位．

按照本发明的由通式（ I)代表的化合物或其盐的优选实例是其中通式（ I ）中的取代基的组合为：“ R 代表氢原子， R^1 代表氢原子，卤原子，羟基，苄氧基，氨基或羟甲基， R^2 代表氢原子，羟甲基， NHR^3， $SO_2NR^4R^{4'}$或硝基，其中 R^3 是氢原子，甲基， SO_2R^5，甲酰基或 $CONHR^{6'}$， R^5 是低级烷基，苄基或 $NR^4R^{4'}$， R^4 和 $R^{4'}$可以是相同的或不同的，各自代表氢原子、低级烷基或苄基， $R^{6'}$的含义如上所述”．

同样优选的按照本发明的由通式（ I)代表的化合物或其盐的实例是其中通式（ I ）中的取代基的组合为：“ R 代表氢原子， R^1 代表氢原子，氟原子，氯原子，羟基或苄氧基， R^2 代表羟甲基， NHR^3， $SO_2NR^4R^{4'}$或硝基，其中 R^3 是氢原子，甲基， SO_2R^5，甲酰基或 $CONHR^{6'}$， R^4 和 $R^{4'}$之一是氢原子而另一个是氢原子、低级烷基或苄基， R^5 是低级烷基、苄基或二甲氨基， $R^{6'}$的含义如上所述”．

同样优选的按照本发明的由通式（ I)代表的化合物或其盐的实例是其中通式（ I ）中的取代基的组合为：“ R 代表氢原子， R^1 代表氢原子，卤原子，羟基或苄氧基， R^2 代表羟甲基， NHR^3， $SO_2NR^4R^{4'}$或硝基，其中 R^3 是氢原子，甲基， SO_2R^5，甲酰基或 $CONHR^{6'}$， R^5 是低级烷基、苄基

或 $NR^4R^{4'}$，R^4 和 $R^{4'}$ 可以是相同的或不同的，各自代表氢原子、低级烷基或苄基，$R^{6'}$ 的含义如上所述”。

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R 代表氢原子，R^1 代表氢原子，氟原子，氯原子，羟基或苄氧基，R^2 代表羟甲基，NHR^3，$SO_2NR^4R^{4'}$ 或硝基，其中 R^3 是氢原子，甲基，SO_2R^5，甲酰基或 $CONHR^{6'}$，R^4 和 $R^{4'}$ 之一是氢原子而另一个是氢原子，低级烷基，苄基，R^5 是低级烷基、苄基或二甲氨基，$R^{6'}$ 的含义如上所述”。

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R 和 R^1 各自代表氢原子，R^2 代表羟甲基，NHR^3 或 $SO_2NR^4R^{4'}$，其中 R^3 是氢原子，甲基，SO_2R^5，甲酰基或 $CONHR^{6'}$，R^5 是低级烷基、苄基或 $NR^4R^{4'}$，R^4 和 $R^{4'}$ 可以是相同的或不同的，各自代表氢原子、低级烷基或苄基，$R^{6'}$ 的含义如上所述”。

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R 和 R^1 各自代表氢原子，R^2 代表羟甲基，NHR^3 或 $SO_2NR^4R^{4'}$，其中 R^3 是氢原子，甲基，SO_2R^5，甲酰基或 $CONHR^{6'}$，R^4 和 $R^{4'}$ 之一是氢原子而另一个是氢原子，低级烷基或苄基，R^5 是低级烷基、苄基或二甲氨基，$R^{6'}$ 的含义如上所述”。

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R 代表氢原子，R^1 代表卤原子或羟基，R^2 代表 $NHSO_2R^5$ 或 $SO_2NR^4R^{4'}$，其中 R^5 是低级烷基、苄基或 $NR^4R^{4'}$，R^4 和 $R^{4'}$ 可以是相同的或不同的，各自代表氢原子、低级烷基或苄基”。

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R 代表氢原子，R^1 代表氟原子，氯原子或羟基，R^2 代表 $NHSO_2R^5$ 或 $SO_2NR^4R^{4'}$，其中 R^4 和 $R^{4'}$ 之一是氢原子而另一个是氢原子，低级烷基或苄基，R^5 是低级烷基、苄基或二甲氨基”。

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R 和 R^2 各自代表氢原子，R^1 代表氢原子，卤原子或羟基”。

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R和R^2各自代表氢原子，R^1代表氢原子，氟原子，氯原子或羟基”。

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R代表氢原子，R^1代表氢原子，卤原子，羟基，氨基或羟甲基，R^2代表NHR^3或$SO_2NR^4R^{4'}$，其中R^3是SO_2R^5，R^5是低级烷基、苄基或$NR^4R^{4'}$，R^4和$R^{4'}$可以是相同的或不同的，各自代表氢原子、低级烷基或苄基”。

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R代表甲基，R^1代表氢原子，卤原子，羟基，苄氧基，氨基或羟甲基，R^2代表氢原子，羟甲基，NHR^3，$SO_2NR^4R^{4'}$或硝基，其中R^3是氢原子，甲基，SO_2R^5，甲酰基或$CONHR^{6'}$，R^5是低级烷基、苄基或$NR^4R^{4'}$，R^4和$R^{4'}$可以是相同的或不同的，各自代表氢原子、低级烷基或苄基，$R^{6'}$的含义如上所述”。

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R代表甲基，R^1代表氢原子，氟原子，氯原子，羟基或苄氧基，R^2代表氢原子，羟甲基，NHR^3，$SO_2NR^4R^{4'}$或硝基，其中R^3是氢原子，甲基，SO_2R^5，甲酰基或$CONHR^{6'}$，R^5是低级烷基、苄基或$NR^4R^{4'}$，R^4和$R^{4'}$之一是氢原子而另一个是氢原子、低级烷基或苄基，$R^{6'}$的含义如上所述”。

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R代表甲基，R^1代表氢原子，卤原子，羟基或苄氧基，R^2代表羟甲基，NHR^3，$SO_2NR^4R^{4'}$或硝基，其中R^3是氢原子，甲基，SO_2R^5，甲酰基或$CONHR^{6'}$，R^5是低级烷基、苄基或$NR^4R^{4'}$，R^4和$R^{4'}$可以是相同的或不同的，各自代表氢原子、低级烷基或苄基，$R^{6'}$的含义如上所述”。

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R代表甲基，R^1代表氢原子，氟原子，氯原子，羟基或苄氧基，R^2代表羟甲基，NHR^3，$SO_2NR^4R^{4'}$或硝基，其中R^3是氢原子，甲基，SO_2R^5，甲酰基或$CONHR^{6'}$，R^5是低级烷基、

苄基或二甲氨基，R^4和$R^{4'}$之一是氢原子而另一个是氢原子，低级烷基或苄基，$R^{6'}$的含义如上所述”．

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R代表甲基，R^1代表氢原子，R^2代表羟甲基，NHR^3，$SO_2NR^4R^{4'}$，其中R^3是氢原子，甲基，SO_2R^5，甲酰基或$CONHR^{6'}$，R^5是低级烷基、苄基或$NR^4R^{4'}$，R^4和$R^{4'}$可以是相同的或不同的，各自代表氢原子、低级烷基或苄基，$R^{6'}$的含义如上所述”．

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R代表甲基，R^1代表氢原子，R^2代表羟甲基，NHR^3或$SO_2NR^4R^{4'}$，其中R^3是氢原子，甲基，SO_2R^5，甲酰基或$CONHR^{6'}$，R^5是低级烷基、苄基或二甲氨基，R^4和$R^{4'}$之一是氢原子而另一个是氢原子，低级烷基或苄基，$R^{6'}$的含义如上所述”．

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R代表甲基，R^1代表卤原子或羟基，R^2代表$NHSO_2R^5$或$SO_2NR^4R^{4'}$，其中R^5是低级烷基、苄基或$NR^4R^{4'}$，R^4和$R^{4'}$可以是相同的或不同的，各自代表氢原子、低级烷基或苄基”．

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R代表甲基，R^1代表氟原子，氯原子或羟基，R^2代表$NHSO_2R^5$或$SO_2NR^4R^{4'}$，其中R^4和$R^{4'}$之一是氢原子而另一个是氢原子，低级烷基或苄基，R^5是低级烷基、苄基或二甲氨基”．

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R代表甲基，R^1代表氢原子，卤原子或羟基，R^2代表氢原子”．

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R代表甲基，R^1代表氢原子，氟原子，氯原子或羟基，R^2代表氢原子”．

同样优选的按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物或其盐的实例是其中通式（Ⅰ）中的取代基的组合为：“R代表甲基，R^1代表氢原子，卤原子，羟基，氨基或羟甲基，R^2代表NHR^3或$SO_2NR^4R^{4'}$，其中R^3是SO_2R^5，R^5是低级烷基、苄基或$NR^4R^{4'}$，R^4和$R^{4'}$可以是相同的或不同的，各自代

表氢原子、低级烷基或苄基”。

按照本发明的由通式（Ⅰ）代表的化合物的具体实例包括:

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺,

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺,

N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺,

N-[5-[2-[2-(3-羟基-9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺,

N-[5-[2-[2-(3-氨基-9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺,

N-[5-[2-[2-(6-氨基-9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺,

N-[5-[2-[2-(6-羟基-9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺,

(R)-N-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺,

(S)-N-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺,

N-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺,

N-甲基-3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯磺酰胺,

N-甲基-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基]苯磺酰胺,

(R)-N-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺,

(S)-N-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺,

N-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺,

N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-(苄氧基)苯基]甲磺酰胺,

N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺，

N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺，

N-[3-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺，

N-[5-[2-[2-(7-乙酰氨基芴-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺，

N-[5-[2-[2-(7-氨基芴-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺，

N-[3-[2-[2-(7-乙酰氨基芴-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺，

N-[3-[2-[2-(7-氨基芴-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺，

N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲酰胺，

N-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲酰胺，

N-[3-[2-[[1-(9H-咔唑-2-基氧基)丙-2R-基]氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺，

2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(4-羟基-3-硝基苯基)乙醇，

2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(3-氨基-4-羟基苯基)乙醇，

N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-(苄氧基)苯基]脲，

N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]脲，

N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-(苄氧基)苯基]甲酰胺，

N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-(苄氧基)苯基]-N,N-二甲基磺酰胺，

N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺，

2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-[3-(甲氨基)-4-(苄氧基)苯基]乙醇，

2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-[3-(甲氨基)-4-羟基苯基]乙醇，

N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-2-丙磺酰胺，

2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(3-硝基苯基)乙醇，

N'-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基] 苯基]-N,N-二甲基磺

酰胺，

2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(3-氨基苯基)乙醇，

2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-[3-(羟甲基)-4-羟基苯基]乙醇，

N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-3-羟基苯基]甲磺酰胺，

N-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺，

N-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-4-羟基苯基]甲磺酰胺，

(R)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺，

(S)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺，

N-[3-[2-[2-(6-乙酰氨基-9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺，

N-[5-[2-[2-(6-乙酰氨基-9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺，

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺，

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺，

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺，

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺，

N,N-二甲基-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基]苯磺酰胺，

N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-碘苯基]甲磺酰胺，

N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氟苯基]-N,N-二甲基磺酰胺，

N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]-N,N-二甲基磺酰胺，

(R)-N-甲基-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基]苯磺酰胺，

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-(羟甲基)苯基]甲磺酰胺，

(R)-N-[3-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺，

N'-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺，

(R)-N'-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺，

(S)-N'-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺，

N-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺，

N-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺，

N-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺，

N'-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺，

N-[3-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺，

(R)-N-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺，

N-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺，

N-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺，

N-[5-[2-[2-(7-氨基芴-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰

胺，

N'-[5-[2-[2-(7-乙酰氨基芴-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺，

N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氨基苯基]-N-苄基-N-甲基磺酰胺，

N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氨基苯基]甲磺酰胺，

N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟甲基苯基]甲磺酰胺，

N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-溴苯基]甲磺酰胺，

N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N-苄基-N-甲基磺酰胺，

N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二乙基磺酰胺，

N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-甲氧乙基]-2-氨基苯基]甲磺酰胺，

N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-甲氧乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺，和

N-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-甲氧乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺。

下面是其中 R^1 和 R^2 均为氢的化合物的具体实例。

2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(4-羟基苯基)乙醇，

2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(2-氟苯基)乙醇，

2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(2-羟基苯基)乙醇，

(R,R)-2-[N-[1-(9H-咔唑-2-基氧基)丙-2-基]氨基]-1-苯基]乙醇，

[2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-苯基]乙醇，

(R)-[2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-苯基]乙醇，

(S)-[2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-苯基]乙醇，

[2-[N-[2-(3-乙酰氨基-9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-苯基]乙醇，

[2-[N-[2-(3-氨基-9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-苯基]乙醇，

[2-[N-[2-(3-羟基-9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-苯基]乙醇，

[2-[N-[2-(6-氨基-9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-苯基]乙醇，

[2-[N-[2-(6-乙酰氨基-9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-苯基]乙醇，

[2-[N-[1-(9H-咔唑-2-基氧基)丙-2-基]氨基]-1-苯基]乙醇，和

[2-[N-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙基]氨基]-1-苯基]乙醇。

其中R代表甲基的化合物的实例包括下列这些。

N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-甲氧乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺，

N-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-甲氧乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺，

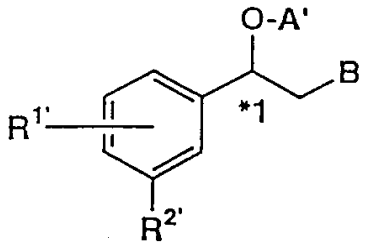
N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-甲氧乙基]-2-氨基苯基]甲磺酰胺，和

N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-甲氧乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺。

例如，通式（I）代表的化合物可以利用下列方法制备。

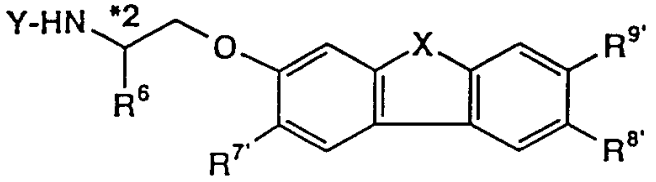
《制备方法A》

使通式（II）代表的化合物



(II)

〔其中$R^{1'}$代表氢原子，卤原子，被保护基团A保护的被保护羟基，被乙酰基保护的被保护氨基或者被乙酰基保护的被保护羟甲基，$R^{2'}$代表氢原子，被保护羟甲基，其中羟基被保护基团A"'保护，$NHR^{3'}$，$SO_2NR^4R^{4'}$或硝基，其中$R^{3'}$代表氨基的保护基团，甲基，SO_2R^5，甲酰基或$CONHR^{6'}$，R^5是低级烷基，苄基或$NR^4R^{4'}$，$R^{6'}$是氢原子或低级烷基，R^4和$R^{4'}$可以是相同的或不同的，各自代表氢原子、低级烷基或苄基，R^6代表氢原子或低级烷基，A'代表羟基的保护基团，B是溴原子或碘原子，*1表示不对称碳原子〕与通式（III）代表的化合物反应



(III)

〔其中 Y 代表氢原子， R^6 是氢原子或低级烷基， X 是仲氮原子，氧原子，硫原子或亚甲基，当 X 是仲氮原子，氧原子或硫原子时， $R^{9'}$ 是氢原子，而 $R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 之一是氢原子，另一个是氢原子、乙酰氨基或被保护基团 A"保护的被保护羟基，或者，当 X 为亚甲基时， $R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 均为氢原子，而 $R^{9'}$ 代表氢原子、乙酰氨基或被保护基团 A"保护的被保护羟基，当 R^6 为低级烷基时， *2 表示不对称碳原子〕，将保护基团 A（条件是当 R^1 为苄氧基且保护基团 A 为苄基时，保护基团 A 不被脱保护）， A', A", A"'和 $R^{3'}$ 中氨基的保护基团（条件是如果其存在），或者 $R^{1'}$ 中的保护乙酰基脱保护得到通式（ I ）代表的化合物，〔其中 R 代表氢原子， R^1 代表氢原子，卤原子，羟基，苄氧基，氨基或羟甲基， R^2 代表氢原子，羟甲基， NHR^3 ， $SO_2NR^4R^{4'}$ 或硝基，条件是 R^3 为氢原子，甲基， SO_2R^5 ，甲酰基或 $CONHR^{6'}$， R^5 是低级烷基，苄基或 $NR^4R^{4'}$， R^4 和 $R^{4'}$ 可以是相同的或不同的，各自代表氢原子，低级烷基或苄基， $R^{6'}$ 代表氢原子或低级烷基〕。

对于保护羟基的保护基团没有特别的限制，只要能正常使用即可，通常使用可容易且选择性地脱保护的保护基团，例如，作为保护基团 A 的苄基或叔丁基二甲基甲硅烷基，作为保护基团 A'和 A"'的三乙基甲硅烷基和作为保护基团 A"的甲基或苄基。为了将保护基团引入要保护的化合物中，可以使用已知的做法，例如，用于将苄基引入化合物中而保护该化合物的方法，其中该化合物与 1.1 摩尔倍的苄基溴在室温下在反应溶剂如二甲基甲酰胺中，在碳酸钾的存在下反应。为了通过引入三乙基甲硅烷基而保护化合物，该化合物与 1.2-2 摩尔倍的甲硅烷基化剂如三乙基甲硅烷基氯，在 0 - 30 ℃的温度范围内，在反应溶剂如吡啶中反应 1 - 3 小时。

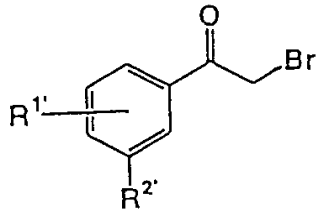
对于在取代基 $R^{3'}$ 中保护氨基的保护基团没有特别的限制，只要能正常用作保护苯胺的保护基团即可，因此一般优选乙酰基。为了实现乙酰化，例如，可在反应溶剂如吡啶中与乙酐反应。

每摩尔通式（ II ）的卤化物与 1 - 1.5 摩尔通式（ III ）的胺在极性溶剂如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或二甲亚砜中，在质子俘获剂，例如胺

如三乙胺或二异丙基乙胺的存在下，在室温到 90 ℃的温度范围内，优选在 60 ℃下加热反应 5 - 10 小时可完成通式（ II ）代表的化合物与通式（ III ）代表的胺的偶合反应。

所得产物的脱保护即可顺序进行也可同时进行，不过优选以 A", A', A"', 在 $R^{3'}$上的氨基的保护剂，最后是 A 的顺序进行。利用催化剂如钯或镍在溶剂如甲醇中进行氢解可完成用于 A 和 A"的苄基的脱保护。当通式（ I ）中的取代基 R^1 为苄氧基时，不需要除去作为保护基团 A 的苄基。作为保护基团 A 和 A"的苄基或甲基的脱保护可以通过用路易斯酸如三溴化硼在溶剂如二氯甲烷中处理产物而实现。在取代基 $R^{1'}$上的乙酰基保护的羟基的脱保护可以利用已知的酯的水解方法来进行。具体而言，这可在醇中利用碱在室温下或通过在溶剂的回流下加热来进行。作为保护基团 A'或 A"'的三乙基甲硅烷基的脱保护可以通过向产物中加入乙酸和 3 - 5 摩尔倍的氟化四丁铵在四氢呋喃的溶剂中在室温下处理 30 - 5 小时来完成。在 $R^{3'}$上的氨基的保护基团如乙酰基或在 $R^{1'}$上的乙酰基保护的氨基的脱保护可以通过在室温下用盐酸处理产物或通过在溶剂如水或甲醇中与碱一起加热来完成。

通式（ II ）代表的化合物可以通过如下方法得到：将下列通式（ V ）代表的化合物按照下述方式进行还原，

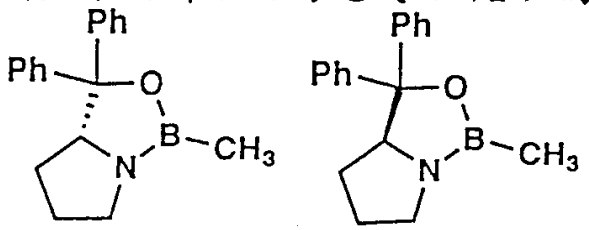


(V)

其中 $R^{1'}$和 $R^{2'}$的含义如上所述，如果希望通式（ II ）中的取代基 B 为碘，则用碘化物置换溴化物，接着保护羟基。

当通式（ II ）代表的化合物的羟基的空间构型（*1 ）是外消旋时，利用还原剂如甲硼烷可实现通式（ V ）代表的化合物的还原。

当希望得到关于通式（ II ）中*1 结构的 R-或 S-光学异构体时，还原可以借助手性助剂如下面所给出的通式（ VI ）的应用来完成



(VI)

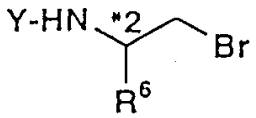
因此，通式（ V ）代表的化合物的还原是利用甲硼烷在上述手性助剂的存在下完成的。该还原反应可以优选在溶剂如四氢呋喃中进行。这样的手性助剂的制备和与此有关的反应可以按照文献中的教导进行〔 E.J. Corey 等人，有机化学杂志， 56 卷， 442 ，（ 1991 ）〕。

当通式（ V ）代表的化合物还原后，如果需要，其溴化物可以用碘化物代替，例如通过用 3 - 10 倍摩尔量的碘化剂如碘化钠在溶剂如丙酮中，回流加热处理该还原的化合物 1 - 3 小时而实现。

然后利用上述方法，用保护基团如三乙基甲硅烷基保护如此处理过的产物的羟基而得到通式（ II ）代表的化合物。

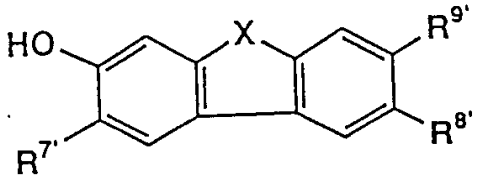
通式（ V ）代表的化合物是已知的并可利用文献中给出的方法合成，例如， A.A.Larsen 等人，医药化学杂志， 10 ， 462 （ 1967 ）；或 C.Kaiser 等人，医药化学杂志， 17 ， 49 （ 1974 ）。

通式（ III ）代表的化合物可以通过通式（ VII ）代表的化合物



(VII)

其中 Y 代表氨基的保护基团， R^6 和*2 的含义同上所述，与通式（ VIII ）代表的化合物反应而得到



(VIII)

其中 X， $R^{7'}$, $R^{8'}$和 $R^{9'}$的含义同上所述。对于保护氨基的保护基团 Y 没有特别的限制，只要能正常使用即可，可以举出几个一般能容易地脱保护的例子，例如苄氧基羰基，取代的苄氧基羰基，叔丁氧基羰基，乙酰基或三氟乙酰基。

例如，通式（ VII ）代表的化合物与通式（ VIII ）代表的化合物的反应可以在有机溶剂中一般是在碱的存在下在室温到所用溶剂的回流温度的温度范围内进行。可以使用的溶剂是，例如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，乙腈，二甘醇二甲醚和四氢呋喃。可以使用的碱是，例如碳酸钾，碳酸钠，氢氧化钠，氢氧化钾，三乙胺，吡啶，氢化钠或甲醇钠，用量优选为每摩

尔通式（ VIII ）化合物使用 1 - 10 摩尔.

特别是，如果上述反应没有迅速进行，则通式（ III ）代表的化合物也可按照日本化学会通报 55， 2504 （ 1982 ）中描述的方法或其改进方法来合成。例如，一摩尔醇化合物与 2 - 5 摩尔通式（ VII ）代表的化合物在溶剂如二甲基甲酰胺或乙腈中，在 5 - 10 摩尔 40 % 氟化钾-氧化铝的存在下，在室温至 90 ℃的温度范围内进行反应。在改进的方法中，上述反应再加入 0.1-0.5 当量的碘化钾而完成。

然后将保护氨基的保护基团 Y 脱保护得到通式（ III ）代表的胺化合物其中 Y 代表氢原子。脱保护可以利用常规方法进行，例如通过在溶剂如甲醇中利用催化剂如钯/炭黑进行氢解，或者通过用溴化氢/乙酸进行处理。如果保护基团 Y 为乙酰基或三氟乙酰基，则脱保护也可通过在溶剂如甲醇中用碱处理来完成，由此得到通式（ III ）代表的化合物，其中 Y 代表氢原子。

通式（ VII ）代表的化合物可以从带有取代基 R^6 和*2 的一种立体结构的氨基醇的商品合成，首先用保护基团 Y 保护其氨基，然后所得产物按常规方法进行溴化。如果有容易得到的氨基溴化合物，则可通过仅仅用保护基团 Y 保护氨基而得到预期化合物。例如，商品 2-溴乙胺的氢溴化物盐可以与苄氧基碳酰氯在溶剂如二氯甲烷中在三乙胺的存在下，在用冰水冷却的条件下反应。

用下面给出的方法可分别制得其中 X 代表仲氮原子，氧原子或硫原子的通式（ VIII ）代表的化合物和其中 X 代表亚甲基的通式（ VIII ）代表的化合物。

用下述方法可制得通式（ VIII ）代表的化合物，其中 X 是仲氮原子，氧原子或硫原子， $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 均为氢原子， $R^{7'}$ 为氢原子，乙酰氨基或被保护基团 A"保护的被保护羟基:

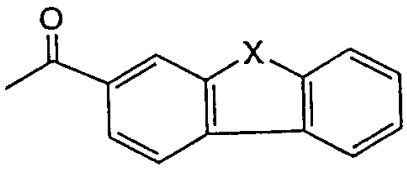
从商品 2-羟基咔唑和 3-甲氧基二苯并呋喃或 3-羟基二苯并噻吩（它们可用文献中给出的方法合成〔 H.Kudo 等人，杂环化学杂志， 22(1), 215-218(1985)〕），出发制得式（ VIII ）代表的化合物。例如，其中 $R^{7'}$ 为除氢原子以外的取代基的通式（ III ）化合物可以用下述方法制得: 通过苄化来保护商品 2-羟基咔唑的羟基，然后进行硝化反应从而在取代基 $R^{7'}$ 位上引

入硝基并将其还原为氨基，随后将此氨基乙酰化或进行重氮化，而后转化为羟基，接着用保护基团 A"保护所得羟基，然后苄基脱保护得到通式（ III ）化合物.

可以使用文献中给出的常规方法进行硝化反应，其中，例如，苄基保护的产物可在乙酸中利用等量的稀发烟硝酸在室温至 60 ℃的温度下进行硝化。所得硝基的还原可以利用常用方法完成，例如，通过在溶剂如甲醇中、在催化剂如氧化钯的存在下、在室温下进行氢化，或者利用含有铁粉的盐酸或在二价锡存在下在室温至回流温度的范围内进行还原。所得的胺可以利用乙酰氯在溶剂如二氯甲烷中在 0 ℃至室温下进行乙酰化，或者利用下述方法使其转化为羟基：首先利用例如亚硝酸钠将其重氮化，然后所得重氮盐在酸性水溶液中进行热分解，接着利用前述的保护羟基的技术用保护基团 A"对所得羟基进行保护，最后苄基脱保护.

其中 X 为仲氮原子、氧原子或硫原子，$R^{7'}$和 $R^{9'}$均为氢原子而 $R^{8'}$为氢原子、乙酰氨基或被保护基团 A"保护的被保护羟基的通式（ VIII ）化合物可以用下述方法制备:

它可以从下列已知化合物出发进行合成，即通式（ IX ）代表的 2-乙酰基咔唑



(IX)

其中 X 为仲氮原子、氧原子或硫原子〔 J.B.Kyziol 等人，四面体， 36 ，3017 - 3019(1980)〕， 3-乙酰基二苯并呋喃〔 M.I.Shevchuk 等人，普通化学杂志(Zh. Obshch. Khim.)， 40(8)， 1717 - 1725 （ 1970 ）〕或 3-乙酰基二苯并噻吩〔磷，硫硅相关元素， 72(1-4)， 13 - 31 （ 1992 ）；E.Camagine 等人，杂环化学杂志， 6(4)， 517 - 522 （ 1969 ）〕. 对于其中 $R^{8'}$为除氢原子以外的取代基的化合物来说，它可以用下述方法制备:例如通过在 2-乙酰基咔唑的取代基 $R^{8'}$位进行硝化，然后将所得硝基还原为氨基，该氨基进行乙酰化或者重氮化之后转化为羟基，再用保护羟基的保护基团 A"将其保护起来.

例如，为了从如此得到的含有乙酰基的化合物制备通式（ VIII ）代表

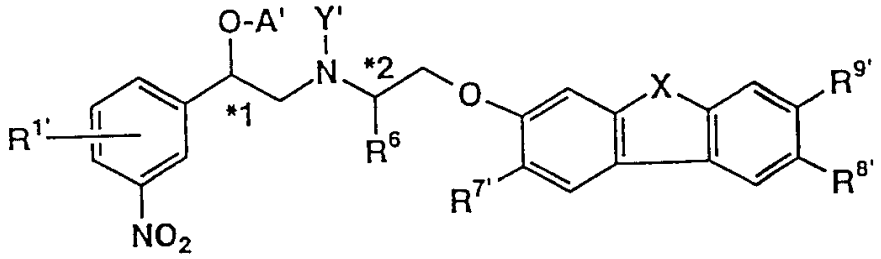
的化合物，也就是说，为了将乙酰基转化为羟基，利用过酸将咔唑的 2-位上的乙酰基氧基化成乙酰氧基，然后其进行水解。除了乙酰基的氧化和水解外，其他工艺步骤可以与上述 $R^{7'}$的引入时相同的方式完成。过酸氧化可以利用如 m-氯-过苯甲酸和磷酸氢二钠在溶剂如二氯甲烷中在室温下完成，水解可以例如利用氢氧化钠在水/乙醇混合溶剂中完成。

其中 X 为亚甲基（芴），$R^{7'}$和 $R^{8'}$均为氢原子而 $R^{9'}$为氢原子或乙酰氨基的通式（ VIII ）代表的化合物是已知的，其商业产品可以从例如 Sailor 公司获得。当 $R^{9'}$为被保护基团 A"保护的被保护羟基时，该化合物可以用下述方法制备：用苄基保护芴的羟基，将乙酰氨基中的乙酰基脱保护，所得氨基重氮化，经重氮盐将其转化为羟基，用保护羟基的保护基团 A"保护所得羟基，最后将苄基脱保护。这些系列反应可以用前述方法进行。

另外，为了制备其中 $R^{7'}$、$R^{8'}$和 $R^{9'}$中任何一个为被保护基团 A"保护的被保护羟基的通式（ III ）化合物，可以引入下述方法。

将其中 Y 代表保护氨基的保护基团，$R^{7'}$、$R^{8'}$和 $R^{9'}$根据 X 各自代表乙酰基，R^{6}和*2 含义如前所述的通式（ III ）代表的化合物的乙酰氨基水解成氨基。所得氨基重氮化并转化为羟基，然后用保护基团 A"将其保护起来，将氨基的保护基团 Y 脱保护得到其中 Y 为氢原子的通式（ III ）代表的化合物。

另一种方法是，其中 R 为氢原子的通式（ I ）代表的化合物可以利用通式（ IV ）代表的化合物



(IV)

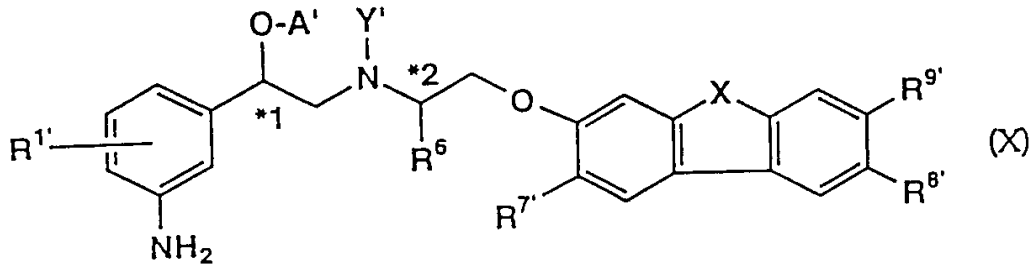
其中 Y'为氢原子或氨基的保护基团，而 $R^{1'}$，A', R^{6}, X, $R^{7'}$，$R^{8'}$, $R^{9'}$，*1 和*2 含义如前所述，作为重要的合成中间体而得到。

为了制备通式（ IV ）代表的化合物，其中 $R^{2'}$为硝基的通式（ II ）代表的化合物与其中 Y 代表氢原子的通式（ III ）代表的化合物进行偶合反应，如果需要，将反应产物的氨基保护起来。在通式（ IV ）的取代基 Y'上的氨基的保护基团可以与上述取代基 Y 上的氨基的保护基团相同，其引

入和消除也可用相同方法进行.

为了利用通式（ IV ）代表的化合物作为合成中间体来制备通式（ I ）代表的化合物，例如可使用下述技术:

首先将通式（ IV ）代表的化合物还原，即将其硝基还原，得到通式（ X ）代表的化合物

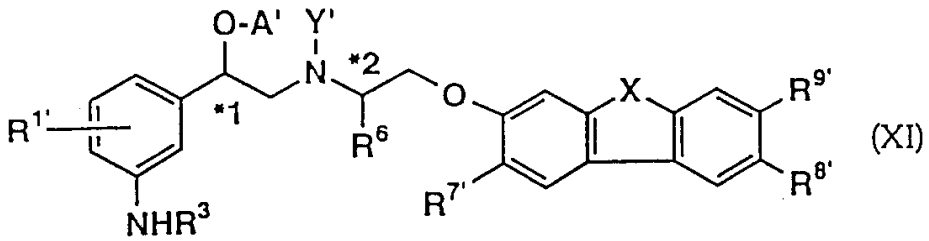


(X)

其中 Y'为氨基的保护基团，而 $R^{1'}$， A', R^6, X, $R^{7'}$， $R^{8'}$, $R^{9'}$， *1 和*2 的含义如前所述。

对于上面所提到的还原来说，通式（ IV ）化合物的氨基优选已被保护基团 Y'保护，还原可以利用下述方法进行，例如: 在溶剂如甲醇中在催化剂如氧化钯的存在下氢化该化合物，或者利用应用含有铁粉的盐酸或二价锡的体系来进行.

之后，所得产物根据 R^3 的取代基的不同需要进行胺（苯胺）的甲酰化，磺化或脲化（ urearization ），例如，用文献: C.Kaiser 等人，医药化学杂志， 17， 49 （ 1974 ）中描述的方法进行，从而将其转化为通式（ XI ）代表的化合物



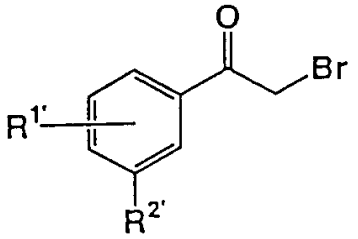
(XI)

其中 Y'， $R^{1'}$， A', R^3， R^6, X, $R^{7'}$， $R^{8'}$, $R^{9'}$， *1 和*2 的含义如前所述，随后用前述脱保护的方法将存在的保护基团 A, A',A"和 Y'上的氨基的保护基团脱保护，从而制得通式（ I ）代表的化合物，其中 R 为氢原子.

上面所提到的甲酰化可以通过下述方法完成，例如: 将所得通式（ X ）的产物在甲酸乙酯中加热或与甲酸/乙酐的混合物在用冰水冷却至室温的温度下反应. 上面所提到的磺化可以通过下述方法完成，例如: 所得通式（ X ）化合物与被基团 R^5 取代的磺酰氯在溶剂如吡啶中在用冰水冷却至室

温的温度下进行反应。上面所提到的脲化可以通过下述方法实现，例如：所得通式（ X ）化合物与氰酸钠（ NaOCN ）在室温下或在加热条件如 60 ℃下在水/乙酸混合溶剂中进行反应。

另外还有一种方法，其中通过简单的工艺步骤而得到外消旋化合物，该方法是利用通式（ V ）代表的化合物代替通式（ II ）化合物



(V)

其中 $R^{1'}$和 $R^{2'}$的含义如前所述。

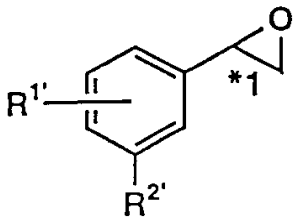
为此，上述通式（ V ）代表的化合物与其中 Y 为氢原子的通式（ III ）代表的化合物反应，然后将所得酮胺化合物还原，再将保护基团 A， A"，A"'和基团 $R^{3'}$上的保护氨基的保护基团脱保护，但条件是当 R^1代表苄氧基而保护基团 A 为苄基时，保护基团 A 的脱保护是不必要的，由此得到通式（ I ）代表的化合物，其中 R 为氢原子而 R^1， R^2， R^6， X， R^7， R^8， R^9， *1 和*2 的含义如前所述。

通式（ V ）化合物与通式（ III ）化合物的反应可以利用文献：A.A.Larsen 等人，医药化学杂志 10， 462（ 1967 ）中公开的方法进行，对这种方法作了一些改进：反应是在极性溶剂如乙腈，二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺或二甲亚砜中，存在或不存在胺作为酸俘获剂的情况下，在用冰水冷却或在不超过 60 ℃加热的条件下进行，然后在用冰水冷却或在室温下，用还原剂如硼氢化钠或氰基硼氢化钠将羰基还原，接着除去保护基团。利用该反应得到的是*1 的外消旋混合物，因此若要得到各个旋光活性化合物就需要利用下文中给出的方法进行光学拆分。

《制备方法 B》

作为另一种制备方法，其中得到的是各个旋光活性化合物或外消旋体，可以引入使用环氧化物的技术。

为此，其中 R 为氢原子而 R^1， R^2， R^6， X， $R^{7'}$， $R^{8'}$， $R^{9'}$，*1 和*2 的含义如前所述的通式（ I ）代表的化合物可以用下述方法制备：通式（ XII ）代表的化合物



(XII)

其中 R', $R^{2'}$和*1 的含义如前所述，与其中 Y 代表氢原子而 X， R^6， $R^{7'}$， $R^{8'}$， $R^{9'}$和*2 的含义如前所述的通式（ III ）代表的化合物反应，然后保护基团 A， A"， A"'，在取代基 R^3上的氨基的保护基团和 $R^{1'}$的保护乙酰基用“制备方法 A”中描述的方法进行脱保护，但条件是当 R^1为苄氧基而保护基团 A 为苄基时，保护基团 A 的脱保护是不必要的。

通式（ XII ）代表的化合物与通式（ III ）代表的化合物的反应可以在常用有机溶剂如二甲亚砜、直链或环状醚、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺中进行。尽管一般是使用等摩尔比的通式（ XII ）代表的化合物和通式（ III ）代表的化合物，但优选使用比通式（ XII ）化合物过量的通式（ III ）代表的化合物。该反应在适当的温度下进行，通常是在室温下或在所用溶剂的回流温度下。反应持续时间可以根据反应条件及其他因素而定，通常反应可以在收率最大时停止。

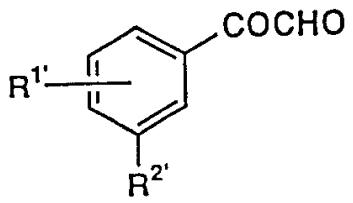
据报道：向该反应混合物中加入三甲基甲硅烷基乙酰胺（ TMSA ）[N,O-双(三甲基甲硅烷基乙酰胺)]，六甲基二硅氮烷（ HMDS ）或双(三甲基甲硅烷基)脲可以提高反应收率并缩短反应时间〔四面体快报 27， 2451（ 1986 ）〕，这一方法可以适当地引入本发明中。

通式（ XII ）代表的化合物是已知的，它可以用化学文献中公开的常规方法合成。例如，通式（ XII ）化合物可以用下述方法制备：利用过酸如 m-氯过苯甲酸将苯乙烯或取代苯乙烯衍生物氧化，或者通过二甲基·亚甲基硫或二甲基·亚甲基硫氧与带有相应于 $R^{1'}$或 $R^{2'}$的取代基的取代苯甲醛反应，如美国化学会志 87， 1353（ 1956 ）中描述的。

通式（ XII ）代表的旋光活性化合物可以用下述方法制备：将通式（ II ）代表的化合物或其中α-碳原子（ *1 ）处于预期的绝对构型的取代的扁桃酸衍生物还原为相应的 1,2-乙二醇衍生物，然后将所得伯醇甲苯磺酰化或甲磺酰化或卤化，并在通常的分子内亲核取代反应条件下利用强碱如碱金属氢氧化物将所得化合物环化。

《制备方法 C》

另外有一种制备外消旋体的方法，是通过将通式（ XIII ）代表的苯甲酰甲醛化合物



(XIII)

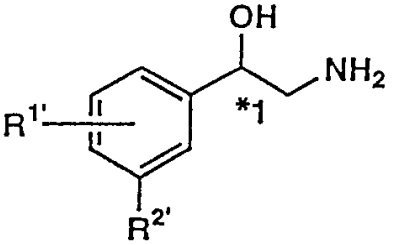
其中 $R^{1'}$和 $R^{2'}$的含义如前所述，与其中 Y 为氢原子而 X， R^6， $R^{7'}$， $R^{8'}$， $R^{9'}$和*2 的含义如前所述的通式（ III ）代表的胺化合物缩合并还原所得化合物，最后保护基团 A， A"， A"'， $R^{3'}$的氨基的保护基团和 $R^{1'}$的保护乙酰基用“制备方法 A ”中描述的方法脱保护，但条件是当 R^1 为苄氧基而保护基团 A 为苄基时，保护基团 A 的脱保护是不必要的。

该反应一般在反应溶剂中进行，利用合适的能还原席夫碱的还原剂将从缩合反应得到的席夫碱还原，同时将氧代基团还原为羟基。可以使用的还原剂是，例如：硼氢化钠，氰基硼氢化钠和氰基硼氢化锂。苯甲酰甲醛化合物与胺化合物的比例一般是 1 摩尔胺化合物 1 - 3 摩尔，优选 1 - 1.5 摩尔苯甲酰甲醛化合物。反应可以在适当的温度下进行，一般是在室温至所用溶剂的回流温度下。反应持续时间可以根据反应条件等进行合适的选择，可以在反应收率最大时终止反应。上述反应可以在基于醇的反应溶剂如甲醇或乙醇中进行，优选在低温下在硼氢化钠存在下进行。

在水或有机溶剂如环状醚如二噁烷或四氢呋喃的反应介质中，利用氧化剂如二氧化硒将被 $R^{1'}$和 $R^{2'}$取代的乙酰苯衍生物氧化可容易地得到通式（ XIII ）化合物。另外，它也可用美国化学会志 79， 6562 （ 1957 ）中公开的方法制备。

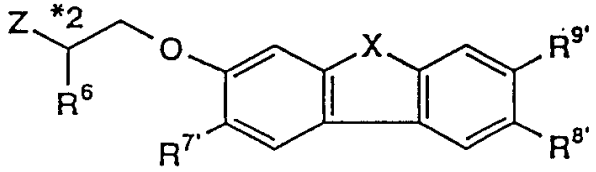
《制备方法 D 》

其中 R 为氢原子而 R^1， R^2， R^6， X， R^7， R^8， R^9，*1 和*2 的含义如前所述的通式（ I ）代表的化合物也可利用下述方法得到：通式（ XIV ）代表的胺化合物



(XIV)

其中 $R^{1'}$， $R^{2'}$和*1 的含义如前所述，与通式（ XV ）代表的化合物反应，



(XV)

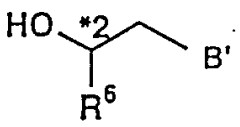
其中 R^6， X， $R^{7'}$， $R^{8'}$， $R^{9'}$和*2 的含义如前所述而 Z 代表可消去基团，然后保护基团 A， A"， A"'， $R^{3'}$上的氨基的保护基团和 $R^{1'}$上的保护乙酰基用“制备方法 A ”中描述的方法脱保护，但条件是当 R^1 为苄氧基而保护基团 A 为苄基时，保护基团 A 的脱保护是不必要的。

通过在有机溶剂中，如果需要，在质子受体例如叔胺如三乙胺的存在下，与胺化合物的偶合反应可得到通式（ I ）代表的化合物。“可消去基团”是指随着上述氯化物、溴化物或碘化物基团或甲磺酰基或甲苯磺酰基与例如磺酸盐等的反应而消去的基团。例如，一般说来，该反应可以是每摩尔通式（ XV ）代表的化合物用 1 - 10 摩尔通式（ XIV ）代表的胺化合物来完成。

由于该反应是以较低速率进行的，所以优选在高压釜中，在反应溶剂例如醇如甲醇、乙醇或丁醇，卤代烃如二氯甲烷或氯仿，或四氢呋喃或二噁烷中完成。反应温度一般在 10 - 150 ℃的范围内选择，优选 70 - 130 ℃，反应时间一般在 5 - 100 小时范围内选择。

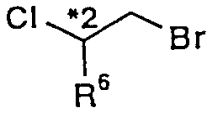
在催化剂如阮内镍存在下将被 $R^{1'}$和 $R^{2'}$取代的取代扁桃腈氢化可得到通式（ XIV ）化合物。取代扁桃腈可以利用取代苯甲醛与氰化氢或与氰酸钠以及亚硫酸氢钠一起的反应以外消旋化合物制得，由此利用常规方法和技术通过制备非对映体与适当选择的旋光活性酸的盐可容易地分离出各个旋光活性异构体。旋光活性取代扁桃腈衍生物可以用下述方法得到：旋光活性取代扁桃腈水解得到的旋光活性羧酸与氨在常用缩合剂存在下反应，然后还原所得产物。

通式（ XV ）化合物可用下述方法得到：通式（ VIII ）代表的酚化合物与通式（ XVI ）代表的化合物反应，



(XVI)

其中 R^6 和*2 的含义如前所述而 B'为卤原子，或者与通式（ XVII ）代表的化合物反应，



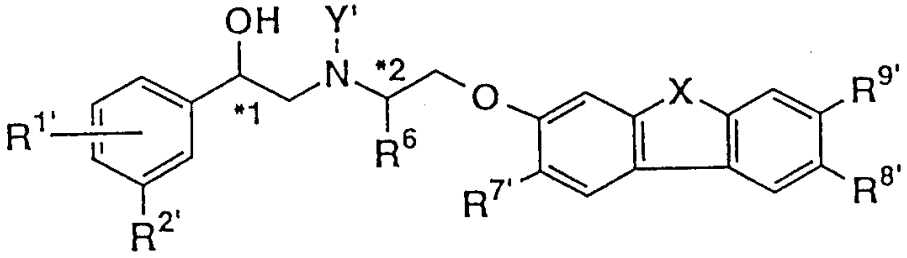
(XVII)

其中 R^6 和*2 的含义如前所述，反应是在“制备方法 A ”中描述的合成通式（ III ）代表的化合物时的条件下进行，然后用通式（ XVI ）代表的化合物将上述反应得到的醇甲苯磺酰化或甲磺酰化。

《制备方法 E 》

在常用的酸性条件下将用“制备方法” A 、 B 、 C 或 D 制得的其中 R 为氢原子的通式（ I ）的醇化合物甲基化可制得其中 R 为甲基的通式（ I ）代表的化合物。为此，其中 R 为甲基的通式（ I ）化合物可用下述方法制备：在从室温至反应介质的沸点的温度下，在甲醇中用氯化氢处理其中 R 为氢原子的通式（ I ）化合物。

通式（ XVIII ）代表的化合物



(XVIII)

其中 $R^{1'}$， $R^{2'}$， R^6， Y'， X， $R^{7'}$， $R^{8'}$， $R^{9'}$，*1 和*2 的含义如前所述，它是其中在制备其中 R 为氢原子的通式（ I ）代表的化合物的过程中形成的胺化合物的氨基被保护基团 Y'保护，且其中可能的羟基的保护基团 A'，如果存在的话，用上述方法脱保护的化合物，该化合物用常规技术通过将羟基甲基化而加工。通过将氨基的保护基团 Y'和保护基团 A， A"， A"'，和 $R^{3'}$ 上的氨基的保护基团，如果存在的话，以及 $R^{1'}$ 上的保护乙酰基脱保护，条件是当 R^1 为苄氧基而保护基团 A 为苄基时，保护基团 A 的脱保护是不必要的，可得到其中 R 为甲基而 R^1， R^2， R^6， X， R^7， R^8， R^9，*1 和*2 的含义如前所述的通式（ I ）代表的化合物。

羟基甲基化的具体实例是：在从室温至溶剂的回流温度下，在溶剂如二甲亚砜，二甲基甲酰胺，二甲氧基乙烷或四氢呋喃中，该化合物与 1 - 5

当量的甲基碘或甲基溴在碱如碳酸钾、三乙胺、氢氧化钠或氢化钠的存在下反应。另一种方案是：该化合物以其含有在水中或在甲醇中的氢氧化钠或氢氧化钾的碱性溶液形式与 2 - 10 当量的硫酸二甲酯在从室温至溶剂的回流温度下反应。

如果需要，可以将本发明的起始化合物纯化，其中通过考虑在本说明书中给出的 Rf 值这样的参数可以使用已知的色谱技术，包括柱色谱，冲洗柱（ flush column-）色谱，薄层色谱和高效液相色谱法。

如上所述，通式（ I ）代表的化合物可以四种或两种不同的异构体存在。按照本发明的方法可提供纯异构体和外消旋混合物。上述反应没有改变有关的立体化学。

因此，从没有不对称碳原子的通式（ V ）或通式（ XIII ）化合物开始制备，从通式（ II ）、（ XII ）或（ XIV ）代表的外消旋化合物开始制备，或者从通式（ III ）或（ XV ）代表的外消旋化合物开始制备，可以得到异构混合物(R,R), (R,S), (S,S)或(S,R)。与此相似，从通式（ III ）或（ XV ）的纯异构体开始制备，例如从通式（ III ）的 R-异构体开始制备，仅能得到两种异构体(R,R)和(S,R)的混合物，如果使用通式（ II ）、（ XII ）或（ XIV ）的旋光活性异构体，则可得到相应的纯异构体。

当得到四种异构体或两种异构体的混合物时，可以用相应的技术如分级结晶等将这些异构体分离开，以其与旋光活性酸如樟脑磺酸，扁桃酸或取代扁桃酸的加成盐。分级结晶可以利用合适的溶剂，优选低级链烷醇如乙醇或异丙醇或它们的混合物来进行。

例如，通过形成非对映体盐并在旋光活性柱上进行层析分离，或利用其他方法可将每对对映体分离为各个旋光活性异构体。当起始原料之一是旋光活性的时，如上得到的非对映体混合物可分离为各个纯异构体。通过分离各个旋光活性异构体并将其纯化，并通过仅使用具有更高活性的优选作为药物的异构体就有可能改善药理学作用或消除副作用。

至于按照本发明的通式（ I)代表的化合物的盐的实例可以是与已知酸的盐，例如其与无机酸和有机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硫酸氢（ hydrogen sulfuric acid ）、二氢磷酸(dihydrogen phosphoric acid)、柠檬酸、马来酸、酒石酸、富马酸、葡糖酸和甲磺酸的加成盐；和与旋光活性酸如樟脑磺酸、

扁桃酸和取代扁桃酸的加成盐，其中特别优选药学上可接受的那些。

为了制备通式（Ⅰ）代表的化合物的盐，将通式（Ⅰ）化合物溶于醇如甲醇或乙醇，将酸成分加入该所得醇溶液中，由此可得到相应的酸加成盐。可使用的酸的实例包括药学上可接受的无机酸和有机酸，如盐酸、氢溴酸、硫酸、硫酸氢、二氢磷酸、柠檬酸、马来酸、酒石酸、富马酸、葡糖酸和甲磺酸。

按照本发明的三环化合物和药理学上可接受的盐没有可检出的毒性，可用作药剂并显示出例如β3-活性，因此它们可用作治疗和预防β3-相关疾病的药剂。“β3-相关疾病”是指能通过β3-肾上腺素受体介导的功能活性而得到改善的一类疾病，包括例如糖尿病，肥胖，高脂血，消化系统疾病如大便异常和消化系统溃疡，和抑郁。特别是，按照本发明的化合物用于治疗糖尿病，肥胖和高脂血。因此，由于按照本发明的化合物有降低血糖值的功能，其作为预防或治疗糖尿病的药剂是有效的，由于其脂解活性，也可有效地预防高脂血和治疗肥胖。

用按照本发明的化合物制备药剂时，如果需要，优选将有效量的通式（Ⅰ）代表的三环化合物或其盐与药理学上可接受的载体混合配制成药物组合物。药理学上可接受的载体的实例是赋形剂，粘合剂，如羧甲基纤维素等，崩解剂，润滑剂和各种添加剂。

为了将含有按照本发明的化合物的药物给予患者，该药物可以片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊、糖衣片剂、液体药物或糖浆的形式口服给药。该药物也可能胃肠外给药如注射药物。根据患者的年龄，体重，疾病的严重程度，症状等可使用不同的剂量给药，一般说来，对于成人剂量可以是0.01-2,000mg/天，一次服下或分成几次服用。一般服用这种药物的期限可以是每天服用持续数周至数月，根据患者的疾病的情况可以增加或减少服用时间及日剂量。

体现本发明的最佳方式

下面将利用实施例进一步描述本发明，其中本发明不应理解为局限于此。

对于薄层色谱法（TLC），使用（Merck公司的）预涂硅胶60 F254。用氯仿/甲醇（100/1-4/1）或乙酸乙酯/正己烷（100/0-1/10）混合溶剂展

开后，用 UV 照射（ 254nm ）和茚三酮显色反应进行确证. 所提到的 TLC 的 Rf 值是指游离胺的值. 使用无水硫酸镁或无水硫酸钠来干燥有机溶剂. 硅胶（ Wako-gel C-200, Wako Pure Chemical Ind.,Ltd.的产品）用于柱色谱法，而硅胶 60 （ 230 - 400 目， Merck 公司的产品）用于冲洗柱色谱法（ flush column chromatography ）. 预涂硅胶 60 F254 （ 20 × 20cm，2mm； Merck 提供）用于分离薄层色谱法. 利用氯仿/甲醇（ 1/1 ）混合展开剂进行洗脱.

应用 Gemini-300(FT-NMR; Varian 公司产)来观察核磁共振谱（ NMR ）. 如果没有特别说明可使用重氯仿作为溶剂. 用四甲基硅烷（ TMS ）作为化学位移的内标物，记录为（δ ppm ）. 用 J(Hz)表示偶合常数. 应用 JEOL-JMS-SX102 来观察质谱（ MS ），观察是用快速原子轰击质谱（ FAB - MS ）进行的. 测试结果总结在表 1 中.

实施例 1

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

A. 2-苄氧基羰基氨基-1-溴乙烷（中间体 0 ）的合成

在 20 分钟内，在用冰水冷却条件下，边搅拌边向 25g 2-溴乙胺盐酸盐（ Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.提供）和 34ml 三乙胺的 450ml 二氯甲烷溶液中滴加 19ml 苄氧基碳酰氯，之后再继续搅拌 19 小时. 然后该反应混合物顺序用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液冲洗，之后将有机层干燥并减压蒸发溶剂. 残余物用冰水冷却，结晶过滤并用己烷洗涤，由此得到 29.4g 上述标题化合物. Rf=0.58（氯仿）.

B. 9H-2-(2-苄氧基羰基氨基乙氧基)-咔唑（中间体 1 ）的合成

向 252mg 2-羟基咔唑（ Aldrich 公司提供）和 292mg 碳酸钾的 4ml 二甲基甲酰胺溶液中加入 452mg 上述中间体 0，该混合物在 70 ℃下加热 72 小时. 向该反应混合物中加入乙酸乙酯和水进行萃取，有机层用水冲洗并干燥，减压蒸馏溶剂，残余物用柱色谱法纯化（用甲醇/氯仿 1/100 洗脱），由此得到 184.7mg 上述标题化合物. Rf=0.77（甲醇/氯仿 1/10 ）.

C. 2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙胺（中间体 2 ）的合成

向 620mg 中间体 1 中加入 5ml 溴化氢的 30 % 乙酸溶液，该混合物在

室温下搅拌 1.5 小时. 在用冰水冷却条件下向该反应混合物中加入二乙醚并过滤分离沉积的沉淀. 加入水和 NaOH 将所得混合物的 pH 调节到 10，之后该混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥并减压蒸馏溶剂，由此得到 311.3mg 上述标题化合物。 Rf=0.08（甲醇/氯仿 1/10）。

D. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

向 500mg 中间体 2 在 40ml 无水乙腈和 4ml 无水二甲基甲酰胺混合溶剂中的溶液中加入 670mg 2-溴-1-[4-苄氧基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮（70 % 纯度）（中间体 3）〔用 A.A.Larsen 等人，医药化学杂志 10， 462 - 472(1967)中公开的方法制备〕，该混合物在氩气氛下在 0 ℃搅拌 83 分钟。

将该混合物加热至室温（约 22 ℃）并搅拌 79 分钟. 在室温下向该混合物中加入 352mg 硼氢化钠的 30ml 无水乙醇溶液. 搅拌 81 分钟后，用 1.0N 盐酸（ pH 4 ）终止反应并向其中加入 0.89g 乙醇胺. 搅拌 10 分钟后，该混合物用 100ml 乙酸乙酯稀释，有机层用饱和氯化钠水溶液冲洗（冲洗三次，每次 100ml），干燥并减压浓缩得到 1.09g 粗产物。

用柱色谱法（乙酸乙酯 - 1/8：甲醇/氯仿）将其纯化，由此得到 195mg 作为游离胺的上述标题化合物。 Rf=0.41（甲醇/氯仿 1/10）。向部分该化合物中加入 1.1 当量 0.1N HCl/乙醇以将其转化为盐酸盐. 向残余物中加入二乙醚并过滤分离沉积的沉淀，用二乙醚洗涤，在 50 ℃下减压干燥，由此得到 48.5mg 粉末状的上述标题化合物。

实施例 2

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

在 1 atm 氢气压下，利用 406mg 10 % 钯/炭黑（ Merck 提供）和 85ml 甲醇将 753mg 实施例 1 化合物的盐酸盐氢解（室温， 2.5 小时）。用硅藻土滤除催化剂并用氯仿和甲醇洗涤. 滤液和洗过的液体合并在一起并减压蒸馏溶剂，由此得到 520mg 上述标题化合物，为淡黄色粉末。 Rf=0.11（甲醇/氯仿 1/10）。

实施例 3

(±)-N-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基苯基]甲磺酰胺

A. 3-羟基二苯并呋喃的合成

向 1g 3-甲氧基二苯并呋喃（ SALOR 公司提供）的 5ml 二氯甲烷溶液中滴加 10.2ml 1M 三溴化硼的二氯甲烷溶液. 该反应混合物在冰水冷却条件下搅拌 30 分钟, 然后加热至室温再搅拌 35 分钟. 向其中一次性加入 26ml 水并在 30 分钟内用力搅拌使该混合物的温度升高至室温. 分离有机层, 水层用二氯甲烷萃取两次. 合并后的有机相用饱和氯化钠水溶液冲洗并干燥, 然后减压浓缩得到 663.1mg 上述标题化合物.

B. 3-(2-苄氧基羰基氨基乙氧基)-二苯并呋喃（ 中间体 4 ）的合成

按照实施例 1 的步骤 B 中给出的方法, 让 321.3mg 3-羟基二苯并呋喃, 541mg 中间体 0 和 1.2g 碳酸钾在 4.5ml 二甲基甲酰胺中进行反应. 向其中加入乙酸乙酯和水进行萃取, 有机层用水冲洗并干燥, 减压蒸馏溶剂, 残余物用柱色谱法(氯仿)纯化, 由此得到 574.2mg 上述标题化合物. Rf=0.40（ 氯仿）.

C. 2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙胺（ 中间体 5 ）的合成

按照实施例 1 中步骤 C 的方法, 将 7ml 30 % 溴化氢的乙酸溶液加入 554.7mg 中间体 4 中, 该混合物在室温下搅拌 1 小时. 在用冰冷却条件下向其中加入二乙醚并过滤分离沉积的沉淀. 向其中加入水和 NaOH 将该混合物的 pH 调节到 10, 之后该混合物用乙酸乙酯萃取. 将有机层干燥并减压蒸馏溶剂, 由此得到 224.6mg 上述标题化合物. Rf=0.13 （ 甲醇/氯仿 1/10 ）.

D. (±)-N-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基苯基]甲磺酰胺的合成

利用实施例 1 的步骤 D 中描述的方法的改进方法, 在氩气氛下, 在 0 ℃, 将 227mg 中间体 3 的溶液（ 70 % 纯度)加入 91.6mg 中间体 5 在由 4ml 无水乙腈和 1ml 无水二甲基甲酰胺组成的混合溶剂中的溶液中, 并再向其中加入 56.3μl 三乙胺, 之后将所得混合物加热至室温（ 约 22 ℃ ）并搅拌 50 分钟. 在室温下向该混合物中加入 80mg 硼氢化钠的 4ml 无水乙醇溶液. 搅拌 77 分钟后, 用 1N 盐酸（ pH 4)终止反应并向其中加入 123μl 乙醇胺.

搅拌 10 分钟后，该混合物用乙酸乙酯稀释，有机层用饱和氯化钠水溶液冲洗三次，干燥并减压浓缩得到粗产物．用柱色谱法（氯仿－ 3/100： 甲醇/氯仿）将其纯化，由此得到 52.4mg 上述标题化合物． Rf=0.37 （甲醇/氯仿 3/100 ）．

实施例 4

(±)-N-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

按照实施例 2 的方法，在 1 atm 氢气压下，利用 30mg 10 % 钯/炭黑和含有 4.7μl 乙酸的 6.4ml 甲醇将 52.4mg 实施例 3 化合物氢解（室温， 1 小时）．用硅藻土滤除催化剂，然后用氯仿和甲醇洗涤．滤液和洗过的液体合并在一起并蒸馏溶剂．向所得残余物中加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液进行萃取，将有机层干燥并减压馏除溶剂．向所得产物中加入 1.1 当量 0.1N 盐酸/乙醇将其转化为盐酸盐，由此得到 43.3mg 上述标题化合物，为淡橙色粉末． Rf=0.07 （甲醇/氯仿 1/10 ）．

实施例 5

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺盐酸盐

按照中间体 3 的合成方法制备 2-溴-1-[4-氟-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮（顺序采用步骤 A， B， C 和 D ）．

A. 1-(4-氟-3-硝基苯基)乙酮（中间体 6 ）的合成

边搅拌边将 13.8g 4'-氟乙酰苯（ Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.提供）分成两份加入 100ml 冷却至-10 ℃的发烟硝酸中．该混合物加热至室温后，再搅拌 4 小时．将该混合物倒入 1.0 升冰水中并用 500ml 乙酸乙酯萃取．将有机层干燥并减压蒸馏溶剂．残余物用柱色谱法（ 9/1-4/1： 正己烷/乙酸乙酯）纯化两次，由此得到 4.16g 上述标题化合物． Rf=0.50（氯仿）．

B. 1-(3-氨基-4-氟苯基)乙酮（中间体 7 ）的合成

向已用氩气冲洗过的 4.16g 中间体 6 的 305ml 甲醇溶液中加入 189.7mg 氧化钯，该混合物在 1 atm 氢气压下，在室温下还原．搅拌 6 小时后，该反应体系更换为氩气，该反应混合物用氯仿稀释并过滤．减压蒸除溶剂，由此得到 3.52g 上述标题化合物． Rf=0.47 （乙酸乙酯/正己烷 1/1 ）．

C. 1-[4-氯-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮（中间体 8）的合成

在室温下向 3.48g 中间体 7 的 100ml 吡啶溶液中加入 1.93ml 甲磺酰氯. 搅拌 2.5 天后，将该反应混合物倒入饱和氯化铵水溶液中并用 200ml 乙酸乙酯萃取. 有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤（用 100ml 洗涤三次）并干燥，减压馏除溶剂得到粗产物. 用柱色谱法（ 1/1 的正己烷/乙酸乙酯）将其纯化，由此得到 3.9g 上述标题化合物. Rf=0.23 （乙酸乙酯/正己烷 1/1 ）.

D. 2-溴-1-[4-氯-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮（中间体 9 ）的合成

边搅拌边向 3.9g 中间体 8 的 50ml 1,4-二噁烷溶液中加入 2.83g 溴. 将所得混合物加热至 60 ℃并搅拌 1 小时. 冷却至室温后将该混合物减压蒸发. 向所得残余物中加入水，将沉积的沉淀碾碎并滤除，用冷乙醇洗涤. 干燥并从乙醇中重结晶后，得到 3.69g 上述标题化合物. Rf=0.30（三次展开; 乙酸乙酯/正己烷 1/2 ）.

E. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法的改进方法，在氩气氛下，在 0 ℃，将 310mg 中间体 9 的 3ml 无水乙腈溶液加入 226mg 中间体 2 在由 20ml 无水乙腈和 2ml 无水二甲基甲酰胺组成的混合溶剂中的溶液中，并向其中加入 103μl 三乙胺，然后将该混合物加热至室温（约 22 ℃）并搅拌 50 分钟.

在室温下向该混合物中加入 189mg 硼氢化钠的 15ml 无水乙醇溶液. 搅拌 77 分钟后，用 1 N 盐酸（ pH 4 ）终止反应，然后向其中加入 479μl 乙醇胺. 搅拌 10 分钟后，所得混合物用乙酸乙酯稀释，有机层用饱和氯化钠水溶液冲洗三次，然后将其干燥并减压蒸发得到粗产物. 用柱色谱法（氯仿 - 3/100： 甲醇/氯仿）将其纯化，由此得到 239.8mg 上述标题化合物的游离胺产物. 向该产物中加入 1.1 当量 0.1N HCl/乙醇以将其转化为盐酸盐（上述标题化合物）并减压滤除溶剂. 向所得残余物中加入二乙醚并滤除沉积的沉淀，然后用热乙醇洗涤并在 50 ℃下减压干燥，得到 121.1mg 上述标题化合物，为粉末状产物. Rf=0.37（甲醇/氯仿 1/6 ）.

实施例 6

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺盐酸盐

用类似于合成中间体3时的方法和与实施例5的步骤A、B、C和D相同的方法制备2-溴-1-[4-氯-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮。

A. 1-(4-氯-3-硝基苯基)乙酮（中间体10）的合成

边搅拌边将15.5g 4'-氯乙酰苯（Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.）分成两份加入100ml冷却至-10℃的发烟硝酸中. 将所得混合物加热至室温并搅拌4小时. 将该混合物倒入1.6升冰水中并用800ml乙酸乙酯萃取. 将有机层分离、干燥并减压蒸除溶剂. 所得残余物用柱色谱法（9/1-4/1：正己烷/乙酸乙酯）纯化，由此得到1.2g上述标题化合物. Rf=0.52（氯仿）.

B. 1-(3-氨基-4-氯苯基)乙酮（中间体11）的合成

向1.2g中间体10的260ml甲醇溶液中加入7.63g氯化锡（II）和5.48ml浓盐酸，该混合物在室温下搅拌3.5小时. 将该混合物浓缩并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，然后用乙酸乙酯萃取. 将有机层减压浓缩，由此得到970mg上述标题化合物. Rf=0.49（乙酸乙酯/正己烷1/1）.

C. 1-[4-氯-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮（中间体12）的合成

在室温下向970mg中间体11的50ml吡啶溶液中加入487μl甲磺酰氯. 搅拌2.5天后，将该反应混合物倒入饱和氯化铵水溶液中并用100ml乙酸乙酯萃取. 有机层用饱和氯化钠水溶液冲洗（用50ml洗涤三次）并干燥，减压浓缩得到粗产物. 用柱色谱法（正己烷/乙酸乙酯3/2-1/1）将其纯化，由此得到890mg上述标题化合物. Rf=0.41（乙酸乙酯/正己烷1/1）.

D. 2-溴-1-[4-氯-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮（中间体13）的合成

边搅拌边向890mg中间体12的10ml 1,4-二噁烷溶液中加入605mg溴. 将所得混合物加热至60℃并搅拌1小时.

冷却至室温后将该混合物减压浓缩. 向所得残余物中加入水，将沉积的沉淀碾碎并滤除，用冷乙醇洗涤. 干燥并从乙醇中重结晶后，得到620mg上述标题化合物. Rf=0.39（乙酸乙酯/正己烷1/1）.

E. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例1的步骤D中描述的方法的改进方法，在氩气氛下，在0

℃，将327mg中间体13的3ml无水乙腈溶液加入226mg中间体2在由20ml无水乙腈和2ml无水二甲基甲酰胺组成的混合溶剂中的溶液中，并向其中加入103μl三乙胺，然后将该混合物加热至室温（约22℃）并搅拌50分钟。

在室温下向该混合物中加入189mg硼氢化钠的15ml无水乙醇溶液。搅拌77分钟后，用1 N盐酸（pH 4）终止反应，然后向其中加入479μl乙醇胺。搅拌10分钟后，所得混合物用乙酸乙酯稀释，有机层用饱和氯化钠水溶液冲洗三次，然后将其干燥并减压蒸发得到粗产物。用柱色谱法（1/9 - 1/6：甲醇/氯仿）将其纯化，由此得到129.8mg上述标题化合物的游离胺产物。Rf=0.36（甲醇/氯仿1/6）。

向该产物中加入1.1当量0.1N HCl/乙醇以将其转化为盐酸盐（上述标题化合物）并减压馏除溶剂。向所得残余物中加入二乙醚并滤除沉积的沉淀，然后用热乙醇洗涤并在50℃下减压干燥，得到34.1mg上述标题化合物，为粉末状产物。

实施例7

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺盐酸盐

向219.5mg中间体2在20ml无水乙腈和2ml无水二甲基甲酰胺混合溶剂中的溶液中加入163.6mg 2-溴-1-[3-(甲磺酰基)氨基苯基]乙酮（中间体14）〔用A.A.Larsen等人，医药化学杂志9，88 - 97（1966）中公开的方法制备〕，该混合物在氩气氛下在0℃搅拌83分钟。

将该混合物加热至室温（约22℃）并搅拌79分钟。在室温下向该混合物中加入110mg硼氢化钠的10ml无水乙醇溶液。搅拌81分钟后，用1.0N盐酸（pH 4）终止反应并向其中加入0.28ml乙醇胺。搅拌10分钟后，该混合物用30ml乙酸乙酯稀释，有机层用饱和氯化钠水溶液冲洗三次，干燥并减压浓缩得到399mg粗产物。用PTLC（用1/8的甲醇/氯仿展开）将其纯化，由此得到48.3mg游离胺。Rf=0.32（甲醇/氯仿1/4）。

向其中加入1.1当量0.1N HCl/乙醇将其转化为盐酸盐（上述标题化合物）并减压馏除溶剂。向残余物中加入二乙醚，沉积的沉淀从二乙醚中重结晶，其在50℃下减压干燥。由此得到38.7mg上述标题化合物，为粉末状产物。

实施例 8

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]苯基甲磺酰胺盐酸盐

A. 1-[3-苄基磺酰氨基)苯基]乙酮（中间体 15）的合成

按照实施例 7 中合成中间体 14 的方法，从 300mg 3'-氨基乙酰苯（Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.），427mg 苄基磺酰氯（Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.）和 3ml 吡啶制得 719mg 上述标题化合物。

B. 2-溴-1-[3-(苄基磺酰氨基)苯基]乙酮（中间体 15 - 1）的合成

按照实施例 7 的方法，将 130μl 溴加入 700mg 中间体 15 的 6.8ml 1,4-二噁烷溶液中进行反应，由此得到含有上述标题化合物的级分（786mg）。其在 ^{1}H-NMR（300MHz, $CDCl_3$）中显示积分比率为：29 % 一溴化物异构体，58 % 二溴化物异构体和 13 % 未反应的起始物。该产物以这种混合物的形式用于后续反应。

C. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]苯基甲磺酰胺盐酸盐的合成

在氩气氛下，在 0 ℃，将 465mg 中间体 15-1（58 % 纯度）的 10ml 无水乙腈溶液加入 400mg 中间体 2 在由 40ml 无水乙腈和 4ml 无水二甲基甲酰胺组成的混合溶剂中的溶液中，将该混合物搅拌 80 分钟。

将该混合物加热至室温（约 22 ℃）并再搅拌 70 分钟。在室温下向该混合物中加入 244mg 硼氢化钠的 20ml 无水乙醇溶液。搅拌 60 分钟后，用 1.0 N 盐酸（pH 4）终止反应并向其中加入乙醇胺。搅拌 10 分钟后，该混合物用 60ml 乙酸乙酯稀释并用 60ml 水冲洗，然后有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤二次，干燥后，减压蒸发得到粗产物。用 PTLC（用 1/8 的甲醇/氯仿展开）将其纯化，由此得到 66mg 游离胺化合物。Rf=0.16（甲醇/氯仿 1/10）。

通过加入 1.1 当量 0.1N 氯化氢/乙醇将其转化为盐酸盐(上述标题化合物），然后减压馏除溶剂。向残余物中加入二乙醚，沉积的沉淀用二乙醚洗涤并在 46 ℃下减压干燥，由此得到 60mg 上述标题化合物，为粉末状产物。

实施例 9

(±)-N-[3-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺盐酸盐

按照实施例 7 的方法，从 224.6mg 中间体 5 和 170mg 中间体 14 合成上述标题化合物，条件是进行下列改进：为此，不加入二甲基甲酰胺，且粗产物的纯化是用色谱法（甲醇/氯仿 1/20 - 1/10）进行两次。用 1.1 当量 0.1N 氯化氢/乙醇将游离胺化合物（98.4mg）转化为其盐酸盐（上述标题化合物），然后减压蒸除溶剂。向所得残余物中加入二乙醚，沉积的沉淀用二乙醚洗涤并在 46 ℃下减压干燥，由此得到上述标题化合物，为粉末状产物。Rf=0.27（甲醇/氯仿 1/10）。

实施例 10

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-7-乙酰氨基芴-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺盐酸盐

A. N-[7-[2-[(苄氧羰基)氨基]乙氧基]-9H-芴-2-基]乙酰胺（中间体 16）的合成

按照实施例 1 中步骤 B 的方法，300mg 2-乙酰胺-7-羟基芴（SALOR 公司提供），485.5mg 中间体 0 和 241.2mg 碳酸钾在 3ml 二甲基甲酰胺中进行反应（在 70 ℃下加热 24 小时）。向该反应混合物中加入乙酸乙酯和水进行萃取，有机层用水冲洗并干燥，然后馏除溶剂，残余物用柱色谱法（甲醇/氯仿 1/20）纯化，得到 431.9mg 上述标题化合物。Rf=0.47（甲醇/氯仿 1/10）。

B. N-[9H-7-(2-氨基乙氧基)芴]-2-乙酰胺（中间体 17）的合成

按照实施例 1 中步骤 C 的方法，向 572.9mg 中间体 16 中加入 5ml 30 % 溴化氢的乙酸溶液，该混合物在室温下搅拌 1 小时。在用冰冷却条件下向其中加入二乙醚并过滤分离沉积的沉淀。加入水和 NaOH 将该混合物的 pH 调节到 10，之后该混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥并减压蒸馏溶剂，由此得到 256.7mg 上述标题化合物。Rf=0.06（甲醇/氯仿 1/5）。

C. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-乙酰氨基芴-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 7 的方法，从 253.2mg 中间体 17 和 154.1mg 中间体 14 合成上述标题化合物，条件是进行下列改进：为此，不加入二甲基甲酰胺，

且粗产物的纯化是用色谱法（甲醇/氯仿 1/10）和 PTLC（用甲醇/氯仿 1/5 展开）完成。用 1.1 当量 0.1N 氯化氢/乙醇将游离胺化合物（52.3mg）转化为其盐酸盐（上述标题化合物），之后减压蒸除溶剂。向所得残余物中加入二乙醚，沉积的沉淀用二乙醚洗涤并在 46 ℃下减压干燥，由此得到上述标题化合物（45.1mg），为粉末状产物。Rf=0.40（甲醇/氯仿 1/5）。

实施例 11

(±)-N-[3-[2-[[1-(9H-咔唑-2-基氧基)丙烷-2R-基]氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺盐酸盐

A. (R)-[1-(9H-咔唑-2-基氧基)丙烷-2-基]胺（中间体 18）的合成

在室温下将 4.82g (R)-(-)-2-氨基-1-丙醇（Aldrich 公司提供）溶于 157ml 四氢呋喃中并向其中加入 13.84g 二碳酸二叔丁酯，将该混合物搅拌 18 小时。减压蒸除溶剂得到 11g 白色固体产物。

将 10.3g 上述白色固体产物与 17.76g 三苯膦一起溶于 147ml 二氯甲烷，之后在冰冷却条件下以小份形式向其中加入 9.3g N-氯代琥珀酰亚胺，该混合物在室温下搅拌 23 小时。该反应液依次用含水氢氧化钠和饱和氯化钠水溶液洗涤，之后干燥并减压馏除溶剂。残余物用硅胶色谱法纯化，得到 5.89g (R)-2-(N-叔丁氧羰基)氨基-1-氯丙烷。Rf=0.89（甲醇/氯仿 1/9）。

向 734mg 2-羟基咔唑和 815.6mg 上述化合物的 9.6ml 二甲基甲酰胺溶液中加入 1,588mg 无水碳酸钾和 190mg 碘化钾，该反应及后处理按照实施例 1 的步骤 B 中的合成方法进行，由此得到 597mg (R)-2-(N-叔丁氧羰基氨基-1-丙氧基)咔唑。Rf=0.81（甲醇/氯仿 1/9）。

向 597mg 上述化合物中加入 10ml 30 % 溴化氢的乙酸溶液，该反应及后处理按照实施例 1 的步骤 C 中的合成方法进行，由此得到 258mg 中间体 18。Rf=0.06（甲醇/乙酸乙酯 1/10）。

B. (±)-N-[3-[2-[[1-(9H-咔唑-2-基氧基)丙烷-2R-基]氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 7 的方法，中间体 18（120mg）与中间体 14（190mg）反应并进行后处理从而合成上述标题化合物，但条件是进行下列改动：为此，在偶合反应中，用 72μl（1 当量）三乙胺作为碱性催化剂，且粗产物的纯化是用 PTLC（用甲醇/乙酸乙酯 1/9 展开）完成。用 1.1 当量 0.1N 氯

化氢/乙醇溶液将游离胺化合物（ 87.5mg ）转化为其盐酸盐（上述标题化合物）并减压馏除溶剂．向残余物中加入二乙醚，沉积的沉淀用二乙醚洗涤并在 46 ℃下减压干燥，由此得到 80.5mg 上述标题化合物，为粉末状产物． Rf=0.19（甲醇/乙酸乙酯 1/10 ）．

实施例 12

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基] -1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

A. (R)-2-溴-1-[3-硝基-4-(苄氧基)苯基]乙醇（中间体 19 ）的合成

在 5 分钟内，向按照 C.Kaiser 等人在医药化学杂志， 17， 49（ 1974 ）中公开的方法制得的 1.01g 2-溴-1-[3-硝基-4-(苄氧基)苯基]乙酮（ 70 % 纯度 ）和 100mg (R)-3,3-二苯基-1-甲基四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c][1.3.2]oxazaborol〔 Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.的产品，下文中称之为“不对称催化剂”；有(R)-和(S)-型〕的 20ml 无水四氢呋喃溶液（使用时现制）中滴加 2.16ml 2M 甲硼烷/二甲硫复合物的四氢呋喃溶液（ Aldrich 公司提供），该混合物在相同温度下搅拌 2 小时．

该反应混合物用乙酸乙酯稀释，如此稀释的混合物依次用饱和氯化铵水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，之后干燥并减压蒸除溶剂．残余物用柱色谱法（乙酸乙酯/正己烷 1/2 - 1/1 ）纯化，由此得到 1.015g 上述标题化合物． Rf=0.41（乙酸乙酯/正己烷 1/1 ）．

保留时间： 35.7 分钟．分析条件：柱： CHIRALCEL OB（ 4.6mm ϕ，25cm 长； Daicel Chem. Ind.,Ltd.提供）．流动相：正己烷/2-丙醇（ 7/3 ）；流速： 0.5ml/分；检测波长： 254nm ；温度： 35 ℃

B. (R)-3-硝基-4-苄氧基-[2-碘-1-(三乙基甲硅烷氧基)乙基]苯（中间体 20 ）的合成

向 695.6mg 中间体 19 的 30ml 丙酮溶液中加入 2.96g 碘化钠（ Wako Pure Chemical Ind.,Ltd.提供），该混合物回流加热 2 小时．冷却至室温后，将该混合物过滤并减压蒸除滤液中的溶剂．向所得残余物中加入氯仿和水，有机层用饱和硫代硫酸钠水溶液冲洗并干燥，之后减压蒸除溶剂．将所得油状产物（ 0.78g ），咪唑（ 408.5mg ）和二甲氨基吡啶（ 24.4mg ）溶于 5ml 二甲基甲酰胺，并在冰冷却条件下向其中加入 452mg 三乙基氯化

硅烷. 之后，将该混合物加热至室温并搅拌 1.5 小时. 所得混合物用乙酸乙酯稀释，然后依次用水、 2 % 硫酸铜水溶液、水和饱和氯化钠水溶液冲洗，接着干燥并减压馏除溶剂. 残余物用柱色谱法（乙酸乙酯/正己烷 1/3 ）纯化，由此得到 915mg 上述标题化合物. Rf=0.76（乙酸乙酯/正己烷 1/1 ）.

C. (R)-N,N-[[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]-[2-(三乙基甲硅烷氧基)-2-[3-硝基-4-(苄氧基)苯基]]乙基]胺（中间体 21 ）的合成

将 289mg 中间体 20， 165mg 中间体 2 和 0.51ml Huenig 碱（ Aldrich 公司提供）的 1.5ml 二甲基乙酰胺溶液在 60 ℃下搅拌 8 小时. 向所得反应混合物中加入 40ml 乙酸乙酯和 40ml 水进行萃取，之后水层再用乙酸乙酯萃取三次. 将合并后的有机相干燥并减压馏除溶剂. 残余物用柱色谱法（氯仿 - 甲醇/氯仿 = 1/49 ）纯化，由此得到 173mg 上述标题化合物. Rf=0.60（甲醇/氯仿 1/9 ）.

D. (R)-N,N,N-[(苄氧羰基)-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]-[2-(三乙基甲硅烷氧基)-2-[3-硝基-4-(苄氧基)苯基]]乙基]胺（中间体 22 ）的合成

将 173mg 上述胺化合物溶于 2ml 二氯甲烷并向其中加入 45μl 三乙胺，该混合物在冰冷却条件下搅拌并向其中加入 43μl 氯甲酸苄酯（ Aldrich 公司提供）. 搅拌 30 分钟后，该混合物在室温下搅拌 8 小时. 然后该混合物用乙酸乙酯稀释并依次用水和饱和氯化钠水溶液冲洗，接着干燥并减压馏除溶剂. 残余物用柱色谱法（乙酸乙酯/正己烷 = 1/5-1/3 ）纯化，由此得到 200mg 上述标题化合物. Rf=0.55（乙酸乙酯/正己烷 1/2 ）.

保留时间： 14.7 分钟. 分析条件：柱： CHIRALCEL OJ-R（ 4.6mm ϕ， 15cm 长； Daicel Chem. Ind.,Ltd. 提供）；流动相： 0.5M $NaClO_4/CH_3CN$ = 20/80；流速： 0.7ml/分；检测波长： 254mm；温度： 30 ℃.

E. (R)-N,N,N-[(苄氧羰基)-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]-[2-(三乙基甲硅烷氧基)-2-[3-氨基-4-(苄氧基)苯基]]乙基]胺（中间体 23 ）的合成

向已用氩气冲洗过的 200mg 上述硝基化合物的 14ml 甲醇溶液中加入 5mg 氧化铂（无水的，由 Wako Pure Chem. Ind.,Ltd.提供），该化合物在 1 atm 氢气压下，在冰冷却条件下还原. 搅拌 6 小时后，该反应系统更换为氩气，该反应混合物用氯仿稀释并过滤. 减压蒸发溶剂，由此得到 183mg

上述标题化合物。 Rf=0.32（乙酸乙酯/正己烷 1/3）。

F. (R)-N-[5-[2-[苄氧羰基-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(三乙基甲硅烷氧基)乙基]-2-(苄氧基)苯基]甲磺酰胺（中间体 24）的合成

向 183mg 上述胺化合物的 1ml 吡啶溶液中加入 20μl 甲磺酰氯，该混合物搅拌 1 小时，该混合物用冰冷却前向其中加入水，所得混合物搅拌 3 小时，由此沉积的沉淀进行过滤分离。将沉淀溶于乙酸乙酯，有机层用饱和氯化钠水溶液冲洗并干燥，之后减压馏除溶剂得到 192mg 上述标题化合物。 Rf=0.44（乙酸乙酯/正己烷 1/2）。

G. (R)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 中步骤 C 的方法，利用含有 4ml 30 % 溴化氢的乙酸溶液的 192mg 上述甲磺酰胺化合物消去苄氧羰基和三乙基甲硅烷基。然后，按照实施例 1 中步骤 E 的方法，在氢气氛下，利用 71mg 10 % 钯炭黑（Merk 提供）将苄基氢解，接着利用常规技术转化为盐酸盐，由此得到上述标题化合物。

保留时间： 40.6 分钟。分析条件：柱： CHIRALCEL OJ-R（Daicel Chem. Ind.,Ltd.提供）；流动相： 0.5M $NaClO_4$/CH_3CN = 77/23；流速： 0.5ml/分；检测波长： 254nm；温度： 40 ℃。

实施例 13

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟苯基]甲磺酰胺盐酸盐

按照与实施例 12 相同的方法进行反应和后处理，只是使用(S)-型的不对称催化剂（Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.提供）。

A. (S)-2-溴-1-[3-硝基-4-(苄氧基)苯基]乙醇的合成

保留时间： 47.3 分钟。分析条件：柱： CHIRALCEL OB（Daicel Chem. Ind.,Ltd.提供）；流动相：正己烷/2-丙醇 = 7/3；流速： 0.5ml/分；检测波长： 254nm；温度： 35 ℃。

D. (S)-N,N,N-[(苄氧羰基)-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]-[2-(三乙基甲硅烷氧基)-2-[3-硝基-4-(苄氧基)苯基]]乙基]胺的合成

保留时间： 9.8 分钟。分析条件：柱： CHIRALCEL OJ-R（Daicel

Chem. Ind.,Ltd.提供）；流动相：0.5M $NaClO_4/CH_3CN$ = 2/8；流速：0.7ml/分；检测波长：254mm；温度：30 ℃.

G. (S)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

保留时间：47.5 分钟. 分析条件：柱：CHIRALCEL OJ-R（Daicel Chem. Ind.,Ltd.提供）；流动相：0.5M $NaClO_4/CH_3CN$ = 77/23；流速：0.5ml/分；检测波长：254nm；温度：40 ℃.

实施例 14

(R)-N-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺盐酸盐

该合成按照实施例 12 的方法进行，只是没有实施例 12 的步骤 G 中用 10 % 钯/炭黑进行氢解的过程。

A. (R)-2-溴-1-[3-硝基苯基]乙醇（中间体 25）的合成

在 5 分钟内，向 769mg 2-溴-1-[3'-硝基苯基]乙酮和 100mg 所述不对称催化剂〔(R)-型；Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.提供〕的 20ml 无水四氢呋喃溶液（使用时现制）中滴加 2.16ml 2M 甲硼烷/二甲硫复合物的四氢呋喃溶液（Aldrich 公司提供），之后进行反应和后处理，由此得到 768mg 上述标题化合物. Rf=0.72（乙酸乙酯/正己烷 1/1）.

保留时间：9.02 分钟. 分析条件：柱：CHIRALCEL AD（Daicel Chem. Ind.,Ltd.提供）；流动相：正己烷/2-丙醇（1/1）；流速：0.5ml/分；检测波长：254nm；温度：35 ℃

B. (R)-3-[2-碘-1-(三乙基甲硅烷氧基)乙基]硝基苯（中间体 26）的合成

向 768mg 中间体 25 的 30ml 丙酮溶液中加入 2.96g 碘化钠（Wako Pure Chemical Ind.,Ltd.提供），之后进行反应和后处理. 将 795mg 所得产物，408.5mg 咪唑和 24.4mg 二甲氨基吡啶溶于 5ml 二甲基甲酰胺，并在冰冷却条件下向其中加入 452mg 三乙基氯化硅烷. 之后进行反应和后处理，由此得到 994mg 上述标题化合物. Rf=0.43（乙酸乙酯/正己烷 1/3）.

C. (R)-N,N-[[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]-[2-(三乙基甲硅烷氧基)-2-(3-硝基苯基)乙基]胺（中间体 27）的合成

451mg 中间体 26，330mg 中间体 2 和 1.02ml Hunig 碱（Aldrich 公司提供）的 2ml 二甲基乙酰胺溶液进行反应和后处理，由此得到 217mg 上

述标题化合物.

D. (R)-N,N,N-[(苄氧羰基)-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]-[2-(三乙基甲硅烷氧基)-2-(3-硝基苯基)]乙基]胺（中间体 27）的合成

将 217mg 上述胺化合物溶于 2ml 二氯甲烷并向其中加入 66μl 三乙胺，随后在冰冷却条件下搅拌并再向其中加入 63μl 氯甲酸苄酯（Aldrich 公司提供），之后进行反应和后处理，由此得到 261mg 上述标题化合物. Rf=0.32（乙酸乙酯/正己烷 1/2）.

E. (R)-N,N,N-[(苄氧羰基)-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]-[2-(三乙基甲硅烷氧基)-2-(3-氨基苯基)]乙基]胺的合成

向已用氢气冲洗过的 261mg 上述硝基化合物的 5.5ml 甲醇溶液中加入 5mg 氧化铂（无水的，由 Wako Pure Chem. Ind.,Ltd.提供）以在 1 atm 氢气压下进行还原，之后进行后处理得到 236mg 上述标题化合物.

F. (R)-N-[3-[2-[苄氧羰基-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(三乙基甲硅烷氧基)乙基]苯基]甲磺酰胺（中间体 28）的合成

向 236mg 上述胺化合物的 1ml 吡啶溶液中加入 30μl 甲磺酰氯进行反应，之后进行后处理得到 253mg 上述标题化合物. Rf=0.25（乙酸乙酯/正己烷 1/2）.

G. (R)-N-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 中步骤 C 的方法，通过向 253mg 上述甲磺酰胺化合物中加入 5ml 30 % 溴化氢的乙酸溶液进行反应，之后进行后处理可得到上述标题化合物.

保留时间: 29.3 分钟. 分析条件: 柱: CHIRALCEL OJ-R（Daicel Chem. Ind.,Ltd.提供）; 流动相: 0.5M $NaClO_4/CH_3CN$ = 7/3; 流速: 0.5ml/分; 检测波长: 254nm; 温度: 30 ℃.

实施例 15

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟苯基]甲磺酰胺盐酸盐

按照实施例 14 相同的方法进行反应和后处理，只是使用(S)-型的不对称催化剂（Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.提供）.

A. (S)-2-溴-1-(3-硝基苯基)乙醇的合成

保留时间: 8.18 分钟. 分析条件: 柱: CHIRALCEL AD (Daicel Chem. Ind.,Ltd.提供); 流动相: 正己烷/乙醇 = 1/1; 流速: 0.5ml/分; 检测波长: 254nm; 温度: 35 ℃

G. (S)-N-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

保留时间: 25.3 分钟. 分析条件: 柱: CHIRALCEL OJ-R (Daicel Chem. Ind.,Ltd.提供); 流动相: 0.5M $NaClO_4/CH_3CN$ = 7/3; 流速: 0.5ml/分; 检测波长: 254nm; 温度: 30 ℃

实施例 16

(±)-N-甲基-3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯磺酰胺盐酸盐

A. N-甲基-3-乙酰苯磺酰胺的合成

在室温下向 2g 3-乙酰苯磺酰氯(Acros 公司提供)的 20ml 吡啶溶液中加入 2.02ml 40 % 甲胺/甲醇(Wako Pure Chem. Ind. Co.,Ltd.提供), 将该混合物搅拌 2 小时. 再加入 2.02ml 40 % 甲胺/甲醇并再搅拌 40 分钟. 向其中加入 5N 盐酸和约 40ml 水以终止反应(pH 4), 产物用乙酸乙酯萃取. 将有机层分离, 干燥并减压馏除溶剂, 由此得到 996mg 上述标题化合物. Rf=0.64 (甲醇/氯仿 1/10).

B. N-甲基-3-(2-溴乙酰基)苯磺酰胺(中间体 29) 的合成

向 990mg 上面所得到的化合物的 15.8ml 1,4-二噁烷溶液中加入 769mg 溴, 该混合物在 60 ℃搅拌 1 小时. 减压浓缩该混合物, 之后向残余物中加入 18ml 水, 该所得混合物在冰冷却下用力搅拌. 将沉积的沉淀捣碎, 过滤分离并用水洗涤. 将分离后的产物在室温下减压干燥, 由此得到 1.18g 上述标题化合物. Rf=0.63 (甲醇/氯仿 1/10).

C. (±)-N-甲基-3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法, 0.59g 上述中间体 29, 0.59g 中间体 2 的 HBr-加成盐, 0.39g 硼氢化钠和 1ml 乙醇胺反应, 之后进行后处理, 由此得到 227.8mg 上述标题化合物, 其中该方法作了如下改动: 用 0.56ml (2 当量) 三乙胺作为碱性催化剂, 且用柱色谱法 (甲醇/乙酸乙酯

1/5）进行纯化后，再用 PTLC（甲醇/乙酸乙酯 1/5）进行纯化。Rf=0.28（甲醇/乙酸乙酯 1/5）。

实施例 17

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲酰胺盐酸盐

A. 1-(3-甲酰氨基苯基)乙酮的合成

向 2g 1-(3-氨基苯基)乙酮（Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.提供）的 15ml 二甲基甲酰胺溶液中加入 15ml 甲酸和 5ml 乙酐的混合物，将该混合物搅拌 2.5 小时。然后，再在室温下搅拌 15 小时并向其中加入 3ml 甲酸和 1ml 乙酐的混合物，并在室温下再搅拌 8 小时。向该混合物中加入 150ml 水和 150ml 乙酸乙酯进行萃取。有机层用水冲洗两次并干燥，之后减压馏除溶剂得到 1.69g 所述化合物。Rf=0.65（甲醇/氯仿 1/10）。

B. (±)-N-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲酰胺盐酸盐的合成

向 1.6g 上述 1-(3-甲酰氨基苯基)乙酮的 33.4ml 1,4-二噁烷溶液中加入 1.63g 溴，该混合物在 60 ℃搅拌 1 小时。减压浓缩该混合物，向所得残余物中加入 40ml 水，该混合物在冰冷却下用力搅拌。向该混合物中加入乙酸乙酯进行萃取，在减压馏除溶剂之前将有机层干燥。向所得残余物中加入氯仿和水，并将沉积的沉淀过滤分离。减压馏除滤液中的溶剂后，得到 975mg 含有 2-溴-1-（3-甲酰氨基苯基)乙酮的混合物。

按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法，300mg 含有上述溴代产物的混合物，363mg 中间体 2 的 HBr-加成盐，239mg 硼氢化钠和 0.6ml 乙醇胺反应，之后进行后处理，由此得到 73mg 上述标题化合物，不过其中该方法作了如下改动：用 0.34ml（2 当量）三乙胺作为碱性催化剂，且用 PTLC（甲醇/乙酸乙酯 1/3）进行纯化，随之转化为盐酸盐，然后将它们从甲醇/乙酸乙酯中沉淀并过滤以去除杂质。Rf=0.26（甲醇/乙酸乙酯 1/3）。

实施例 18

(±)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(4-羟基-3-硝基苯基)]乙醇盐酸盐

A. (±)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-[3-硝基-4-(苄氧基)苯基]乙醇的合成

按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法，将 0.52g（ 70 % 纯度） 2-溴-1-[3-硝基-4-(苄氧基)苯基]乙酮〔用 Carl Kaiser 等人在医药化学杂志，17， 49 － 57（ 1974 ）中公开的方法制备〕在 409μl 三乙胺和 6.4ml 无水乙腈的混合物中的溶液和 287mg 硼氢化钠的 13ml 无水乙醇溶液顺序加入 435mg 中间体 2 的 HBr-加成盐在由 25.5ml 无水乙腈和 20ml 无水二甲基甲酰胺组成的混合溶剂中的溶液中，之后进行反应和后处理，由此得到 61.8mg 上述标题化合物． Rf=0.24（ 甲醇/氯仿 1/10 ）．

B. (±)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(4-羟基-3-硝基苯基)]乙醇盐酸盐的合成

在 2 分钟内，在用干冰/丙酮冷却剂进行冷却的条件下，向 127.6mg 上述步骤 A 化合物的 10ml 二氯甲烷溶液中滴加 0.69ml 1M 三溴化硼的二氯甲烷溶液（ Aldrich 公司提供）．将该混合物在此条件下搅拌 1 小时，然后再在冰冷却下搅拌 5 分钟．向该反应混合物中加入 10ml 甲醇使反应终止，利用饱和碳酸氢钠水溶液将反应混合物调节到 pH 8.7 后，该产物用乙酸乙酯萃取．有机层用饱和氯化钠水溶液冲洗并干燥，之后减压馏除溶剂．将所得残余物在乙酸乙酯中捣碎并过滤该混合物得到 87.6mg 上述标题化合物的游离碱产物．利用 0.1N HCl/乙醇将其转化为盐酸盐，即上述标题化合物（ 93.0mg ）． Rf=0.33（ 甲醇/氯仿 1/10 ）．

实施例 19

(±)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(3-氨基-4-羟基苯基)]乙醇· 2HCl

按照实施例 12 的步骤 E 中描述的方法，将 15mg 实施例 18 化合物溶于由 1ml 甲醇和 1ml 四氢呋喃组成的混合溶剂中，并在冰冷却条件下向其中加入 1.1mg 氧化铂（无水的， Wako Pure Chem.Co.提供），然后进行反应和后处理，由此得到 10.2mg 上述标题化合物． Rf=0.15（ 甲醇/乙酸乙酯 1/3 ）．

实施例 20

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-(苄氧基)苯基]脲盐酸盐

按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法，将 0.54g 2-溴-1-[4-(苄氧基)-3-

脲基苯基]乙酮〔用 Carl Kaiser 等人在医药化学杂志 17， 49 - 57（1974）中公开的方法制备〕在 409μl 三乙胺和 6.4ml 无水乙腈的混合物中的溶液和 287mg 硼氢化钠的 13ml 无水乙醇溶液顺序加入 435mg 中间体 2 的 HBr-加成盐在由 26ml 无水乙腈和 10ml 无水二甲基甲酰胺组成的混合溶剂中的溶液中，然后进行反应和后处理，由此得到 59.3mg 上述标题化合物． Rf=0.15（甲醇/氯仿 1/10）．

实施例 21

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]脲盐酸盐的合成

按照实施例 2 的方法，利用 10 % 钯/炭黑（25mg）将实施例 20 化合物（40mg 化合物溶于 5.3ml 甲醇的溶液）氢解，由此得到上述标题化合物（29.8mg）． Rf=0.08（甲醇/氯仿 1/10）．

实施例 22

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-(苄氧基)苯基]甲酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法，将 0.52g 2-溴-1-[3-(甲酰氨基)-4-(苄氧基)苯基]乙酮〔用 Carl Kaiser 等人在医药化学杂志 17， 49 - 57（1974）中公开的方法制备〕在 409μl 三乙胺和 10ml 无水乙腈的混合物中的溶液和 287mg 硼氢化钠的 13ml 无水乙醇溶液顺序加入 435mg 中间体 2 的 HBr-加成盐在由 22ml 无水乙腈和 6ml 无水二甲基甲酰胺组成的混合溶剂中的溶液中，然后进行反应和后处理，由此得到 57.0mg 上述标题化合物． Rf=0.18（甲醇/氯仿 1/10）．

实施例 23

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 2 的方法，利用 10 % 钯/炭黑（27mg）将实施例 22 化合物（40mg 化合物溶于 5.8ml 甲醇的溶液）氢解，由此得到上述标题化合物（28.1mg）． Rf=0.08（甲醇/氯仿 1/10）．

实施例 24

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-(苄氧基)苯基]-

N,N-二甲磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法，将 0.64g 2-溴-1-[4-(苄氧基)-3-(二甲基氨磺酰氨基)苯基]乙酮〔用 Carl Kaiser 等人在医药化学杂志 17，49 - 57（ 1974 ）中公开的方法制备〕在 410μl 三乙胺和 6.5ml 无水乙腈的混合物中的溶液和 287mg 硼氢化钠的 15ml 无水乙醇溶液顺序加入 435mg 中间体 2 的 HBr-加成盐在由 26ml 无水乙腈和 10ml 无水二甲基甲酰胺组成的混合溶剂中的溶液中，然后进行反应和后处理，由此得到 70.5mg 上述标题化合物． Rf=0.17（ 甲醇/氯仿 1/10 ）．

实施例 25

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二甲磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 2 的方法，利用 10 % 钯/炭黑（ 24mg ）将实施例 24 化合物（ 40mg 化合物溶于 5.1ml 甲醇的溶液）氢解，由此得到上述标题化合物（ 38.3mg ）． Rf=0.38（ 甲醇/乙酸乙酯 1/3 ）．

实施例 26

(±)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(3-(甲氨基)-4-(苄氧基)苯基)]乙醇 · 2HCl

按照 Carl Kaiser 等人在医药化学杂志 17， 49 - 57（ 1974 ）中报道的方法，将 500mg 实施例 22 化合物的 1ml 四氢呋喃溶液滴加到 50mg 氢化铝锂的 2ml 四氢呋喃悬浮液中进行反应，然后进行后处理，由此得到 381mg 上述标题化合物． Rf=0.13（ 甲醇/氯仿 1/10 ）．

实施例 27

(±)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(3-(甲氨基)-4-羟基苯基)]乙醇 · 2HCl

按照实施例 2 的方法，利用 10 % 钯/炭黑（ 100mg ）将实施例 26 化合物（ 200mg 化合物溶于 25ml 甲醇的溶液）氢解，由此得到上述标题化合物（ 153mg ）． Rf=0.09（ 甲醇/氯仿 1/10 ）．

实施例 28

(±)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(2-氟苯基)乙醇盐酸盐

A. (±)-2-氟氧化苯乙烯（ 中间体 30 ）的合成

在冰冷却条件下，向5.00g 2-氯苯乙烯（ Aldrich 公司提供）的200ml二氯甲烷溶液中加入17.7g 间氯-过苯甲酸（ Kanto Chem. Co. Inc.提供)和18.6g 磷酸二钠，该混合物在室温下搅拌 20 小时．用冰冷却该混合物，由此沉积的结晶通过两次过滤除去，滤饼用无水硫代硫酸钠水溶液（ 180ml ）洗涤，之后将有机相干燥并减压馏除溶剂，然后用柱色谱法（乙酸乙酯/正己烷 1/19 ）纯化，由此得到 0.38g 上述标题化合物． Rf=0.57（乙酸乙酯/正己烷 1/5 ）．

B. (±)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(2-氯苯基)乙醇盐酸盐的合成

在氩气氛下，将 1.6ml 二甲亚砜和 1.06ml N,O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺（ 25 % 的乙腈溶液，由 Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.提供）加入452.6mg 中间体 2 中，所得混合物在室温下搅拌 30 分钟．然后向其中加入290mg 中间体 30 并在 70 ℃下继续搅拌 70 小时．

将该反应混合物冷却到室温并加入 2ml 6N 盐酸，该混合物搅拌 5 分钟，之后用 5N 含水氢氧化钠将所得混合物制成碱性．然后，该混合物用乙酸乙酯萃取，将有机相干燥并减压馏除溶剂，接着用柱色谱法（氯仿－甲醇/氯仿 3/100 － 7/100 ）纯化得到上述标题化合物的游离胺产物． Rf=0.20（甲醇/氯仿 1/9 ）．利用 0.1N 氯化氢/乙醇，得到 268mg 上述标题化合物．

实施例 29

(±)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(4-羟基苯基)乙醇盐酸盐

A.2-溴-1-(4-苄氧基)苯基乙酮（ 中间体 31 ）的合成

在氩气氛下，将 7.4g 溴化铜（ II ）悬浮于 100ml 乙酸乙酯中并边搅拌边向其中加入 5g 1-(4-苄氧基)-苯基乙酮（ Transworld 公司提供)的 100ml 氯仿溶液，同时回流加热．搅拌 5.5 小时后，将该化合物冷却至 62 ℃并用 100ml 氯仿稀释，然后过滤该悬浮液并减压蒸发．将所得残余物悬浮于异丙醇中，过滤分离沉淀，然后用冷异丙醇冲洗并干燥，由此得到 4.52g 上述标题化合物，为淡黄色结晶．

B. (±)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-[4-(苄氧基)苯基]乙醇（ 中间体 32 ）的合成

按照实施例 1 的步骤 D 的方法， 400mg 中间体 31 和 534mg 中间体 2

进行反应和后处理，由此得到 120mg 上述标题化合物．不过，此处粗产物用柱色谱法（乙酸乙酯/甲醇 8/1）纯化。

C.（±）-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(4-羟基苯基)乙醇的合成

将 120mg 中间体 32 溶于 15ml 二甲基甲酰胺，向其中加入 100μl 乙酸和 120mg 用 2ml 二甲基甲酰胺冲洗过的 10 %钯/炭黑，然后该混合物在 1atm 下进行氢解 50 分钟．按照实施例 2 的方法完成后处理后，得到 88mg 上述标题化合物． Rf=0.31（甲醇/乙酸乙酯 1/3）。

实施例 30

(±)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(2-羟基苯基)乙醇盐酸盐

A.2-溴-1-(2-苄氧基)苯基乙酮的合成

在氩气氛下，将 14.6g 溴化铜（II）悬浮于 175ml 乙酸乙酯中并边搅拌边向其中加入 6.35g 1-(4-苄氧基)-苯基乙酮（Transworld 公司提供）的 175ml 氯仿溶液，同时回流加热．按照实施例 29 的步骤 A 的方法进行后处理，得到含有上述标题化合物（9.32g）的级分，其不必进一步处理即用于后续反应。

B.（±）-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-[2-(苄氧基)苯基]乙醇（中间体 33）的合成

按照实施例 1 的步骤 D 的方法， 442mg 上面得到的化合物和 400mg 中间体 2 进行反应和后处理，由此得到 31.9mg 上述标题化合物．不过，此处粗产物用柱色谱法（甲醇/氯仿 1/20）纯化。

D.（±）-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(2-羟基苯基)乙醇乙酸加成盐的合成

将 31.9mg 中间体 33 溶于 4.7ml 甲醇，向其中加入 4μl 乙酸，然后该混合物在 1atm 氢气压下利用 22.3mg 10 %钯/炭黑进行氢解（室温， 5 小时）．用硅藻土滤除催化剂，并用氯仿和甲醇洗涤．将滤液和洗过的液体合并，减压馏除溶剂，由此得到 18.5mg 上述标题化合物，为粉末状产物。Rf=0.13（甲醇/氯仿 1/10）。

实施例 31

(±)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-苯基乙醇盐酸盐

向140mg中间体2的HBr加成盐和110μl三乙胺的5ml甲醇溶液中加入92.0mg苯甲酰甲醛，该混合物在水浴上加热4分钟．冷却后，间隔10分钟向其中分两次加入120mg硼氢化钠并将该混合物在室温下搅拌20小时．减压馏除溶剂并向其中加入乙酸乙酯和水使液体分离，然后干燥并减压蒸发有机溶剂．所得残余物用柱色谱法（甲醇/氯仿1/25）纯化，由此得到116.3mg上述标题化合物．从乙醇中重结晶得到93.8mg盐酸加成盐．Rf=0.34（甲醇/氯仿1/10）．

实施例32

(R)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-苯基乙醇盐酸盐

向200mg中间体2中加入0.5ml二甲亚砜和102μl (R)-(+)-氧化苯乙烯（Aldrich公司提供），所得混合物在70℃下搅拌70小时．加入水和碳酸氢钠将该混合物制成碱性，然后用乙酸乙酯萃取．接着干燥有机层，减压馏除溶剂，所得残余物用柱色谱法（甲醇/氯仿1/20）纯化，得到93.4mg上述标题化合物．Rf=0.34（甲醇/氯仿1/10）．

发现光学纯度是：利用CHIRALCEL OD-R（4.6mm φ × 25cm，Daicel Chem.Ind.）进行的高效液体色谱后，其由接近100 %(R)-型构成．进行分析的条件为：流动相：0.5M $NaClO_4/CH_3CN$ 1/1，流速：0.5ml/分，检测波长254nm，柱温25℃，保留时间分别为33.2分钟（对于(R)-型）和32.4分钟（对于(S)-型）．利用氯化氢乙醇溶液得到70mg盐酸加成盐．

实施例33

(S)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-苯基乙醇盐酸盐

向70.4mg中间体2中加入0.3ml二甲亚砜和36μl (S)-(-)-氧化苯乙烯（Aldrich公司提供），所得混合物在70℃下搅拌70小时．加入水和碳酸氢钠将该混合物制成碱性，然后用乙酸乙酯萃取．接着干燥有机层，减压馏除溶剂，所得残余物用PTLC（氯仿/甲醇10/1）纯化，得到22.4mg上述标题化合物．Rf=0.34（甲醇/氯仿1/10）．

在与实施例32中相同的条件下进行分析，高效液相色谱后发现其光学纯度是：由接近100 %(S)-型构成，保留时间为32.4分钟．利用氯化氢乙醇溶液得到15mg盐酸加成盐．

实施例34

(±)-2-[N-[2-(二苯并呋喃-2-基氧基)乙基]氨基]-1-苯基乙醇盐酸盐

向105mg中间体2的HBr加成盐和110μl三乙胺的5ml甲醇溶液中加入69mg苯甲酰甲醛，然后按照实施例31中的合成方法进行，由此得到63.6mg上述标题化合物。Rf=0.48（甲醇/氯仿1/10）。利用氯化氢的乙醇溶液，得到40mg盐酸盐。

实施例35

(R,R)-2-[N-[1-(9H-咔唑-2-基氧基)丙烷-2-基]氨基]-1-苯甲醇盐酸盐

向按照实施例11的方法合成的597mg 2-(N-叔丁氧羰基氨基-1-丙氧基)-9H-咔唑中加入10ml 30％溴化氢的乙酸溶液，并按照实施例32的合成方法进行反应和后处理，由此得到258mg上述标题化合物。Rf=0.47（甲醇/氯仿1/9）。除了使用高效液相色谱在30℃下进行以外，利用与实施例32中相同的条件来分析光学纯度，发现产物由近100％(R,R)-型的形式构成。保留时间为27.3分钟。利用6N盐酸将该产物转化为盐酸加成盐（280mg）。

实施例36

(±)-2-[N-[2-(9H-3-氨基咔唑)-2-基氧基]乙基]氨基]-1-苯基乙醇·2HCl

A. N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]乙酰胺（中间体34）的合成

在冰冷却条件下，向1g中间体2和0.93ml三乙胺（Wako Pure Chemical Ind.,Ltd.提供）的5ml二氯甲烷溶液中加入0.4ml乙酰氯（Wako Pure Chemical Ind.提供）的2ml二氯甲烷溶液并搅拌。该混合物在冰冷却条件下搅拌2.5小时，然后加热至室温。向其中加入乙酸乙酯和水，将有机层分离，其用饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥，之后减压馏除溶剂。所得产物在室温下减压干燥，由此得到1.16g上述标题化合物。Rf=0.47（甲醇/氯仿1/9）。

B. N-[2-[(9H-3-硝基咔唑)-2-基氧基]乙基]乙酰胺（中间体35）的合成

在60℃搅拌条件下向500mg中间体34的20ml乙酸溶液中加入0.4ml 20％硝酸。1分钟后，向其中加入20ml冰水，搅拌该混合物，之后再向其中加入水，接着用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤，用5N氢氧化钠水溶液调整到pH 8，并用饱和氯化钠水溶液洗涤。干燥后，减压馏除溶剂，所得残余物用柱色谱法（甲醇/氯仿1/50）纯化，由此得到271.2mg上述标题

化合物. Rf=0.50（用甲醇/氯仿 1/9 展开两次）.

C. N-2-[(9H-3-硝基咔唑)-2-基氧基]乙基]胺（中间体 36）的合成

将 100mg 中间体 35 悬浮于 2.5N 盐酸中，该混合物在室温下搅拌 10 天，然后再在 100 ℃下继续搅拌 4 小时. 向该混合物中加入乙酸乙酯并用 5N 含水氢氧化钠将其 pH 调整到 10 以进行萃取. 干燥后，减压馏除溶剂，由此得到 71.2mg 上述标题化合物. Rf=0.11（用甲醇/氯仿 1/10 展开三次）.

D. (±)-2-[N-[2-(9H-3-硝基咔唑)-2-基氧基]乙基]氨基]-1-苯基乙醇盐酸盐（中间体 37）的合成

将 71.2mg 中间体 36， 52.8mg 苯甲酰甲醛（Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.提供）和 54.8μl 三乙胺溶于 5ml 甲醇，该混合物在 70 ℃下搅拌 4 分钟. 然后用冰冷却该混合物并在搅拌条件下向其中加入 79mg 硼氢化钠. 再继续搅拌 21 小时，同时温度逐渐升高至室温. 向其中加入乙酸乙酯和水并将该混合物搅拌 15 分钟，之后将有机层分离，干燥并减压馏除溶剂. 所得残余物（112.1mg）用柱色谱法（甲醇/氯仿 1/25）纯化，由此得到 17.1mg 上述标题化合物. Rf=0.34（甲醇/氯仿 1/10）.

E. (±)-2-[N-[2-(9H-3-氨基咔唑)-2-基氧基]乙基]氨基]-1-苯基乙醇 · 2HCl 的合成

向 71.8mg 中间体 37 化合物的 3.7ml 甲醇溶液中依次加入 0.16ml 浓盐酸和 68.6mg 铁粉（Kanto Chemical Co.,Ltd.提供），该混合物在室温下搅拌 3.5 小时，然后再在 40 ℃下搅拌 5 分钟. 用水和 5N 氢氧化钠水溶液将该混合物调整到 pH 9，接着用乙酸乙酯萃取并干燥，之后减压馏除溶剂. 向所得残余物中加入 4ml 0.1N 氯化氢/乙醇并减压馏除溶剂，然后从乙醇/乙酸乙酯中重结晶. 通过过滤分离该结晶并依次用乙酸乙酯和二乙醚洗涤，随后减压干燥，由此得到 29mg 上述标题化合物. Rf=0.14（游离化合物，甲醇/氯仿 1/10）.

实施例 37

(±)-N-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

A. 3-(2-苄氧羰基氨基乙氧基)二苯并噻吩（中间体 38）的合成

向370.6mg 3-羟基二苯并噻吩〔用H.Kudo在杂环化学杂志，22(1)，215－218（1985）中报道的方法制备〕和768mg碳酸钾的4ml二甲基甲酰胺溶液中加入720mg中间体0，该混合物在60℃下加热30小时。向其中加入乙酸乙酯和水进行萃取，之后将有机层干燥并减压馏除溶剂，用柱色谱法(甲醇/氯仿1/100)纯化后得到637mg上述标题化合物。Rf=0.17（乙酸乙酯/正己烷1/5）。

B. 2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙胺（中间体39）的合成

向637mg中间体38中加入12ml 30％溴化氢的乙酸溶液并将该混合物在室温下搅拌2.5小时。在冰冷却条件下向其中加入二乙醚并滤除由此沉积的沉淀。加入水和NaOH将剩余物调整到pH 10后，用乙酸乙酯萃取，在减压馏除溶剂前将有机层干燥，由此得到334.2mg上述标题化合物。Rf=0.10（甲醇/氯仿1/10）。

C. (±)-N-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

在氩气氛下，在0℃，向334.2mg中间体39的14ml无水乙腈溶液中加入980mg中间体3（70％纯度）的7ml无水乙腈溶液和210μl三乙胺，之后将该反应混合物从冰浴上移开并搅拌83分钟，然后在室温下向其中加入270mg硼氢化钠的14ml无水乙醇溶液。搅拌6.5小时后，用1.0N盐酸（pH 4）终止反应并向其中加入0.7g乙醇胺。搅拌10分钟后，该混合物用乙酸乙酯稀释，有机层用饱和氯化钠水溶液冲洗并干燥，减压馏除溶剂，由此得到1.09g粗产物。用柱色谱法（甲醇/氯仿3/100）将其纯化，由此得到240.6mg上述标题化合物的游离胺产物。Rf=0.38(甲醇/氯仿1/10)。向一部分（46mg）所得产物中加入1.1当量的0.1N氯化氢/乙醇将其转化为盐酸盐（上述标题化合物），之后减压馏除溶剂。向所得残余物中加入二乙醚并滤除由此沉积的沉淀，之后滤液用二乙醚冲洗并在50℃下减压干燥，由此得到48.5mg上述标题化合物。

实施例38

(±)-N-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

43mg实施例37化合物在1atm氢气压下用30mg 10％钯/炭黑

（Merck公司提供）和5ml甲醇进行氢解．滤除催化剂并依次用氯仿、甲醇和热甲醇洗涤．将滤液和洗过的的液体合并，减压馏除溶剂，由此得到32.5mg上述标题化合物，为白色粉末状产物． Rf=0.08（甲醇/氯仿1/10）．

实施例39

(±)-N'-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺盐酸盐

A. 2-溴-1-[4-苄氧基-3-[(二甲基氨磺酰)氨基]苯基]乙酮（中间体40）的合成

以与中间体3的情况相同的方式，从4-羟基乙酰苯（Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.提供）出发用四个工艺步骤制备上述标题化合物〔用A.A.Larsen等人在医药化学杂志10，462－472（1967）中报道的方法〕，不过其中溴化是用与实施例29的步骤A中给出的过程相同的方式进行的．Rf=0.37（氯仿）．

B. (±)-N'-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺盐酸盐的合成

在氩气氛下，在0℃，向462mg中间体39的20ml无水乙腈溶液中加入470mg中间体40的10ml无水乙腈溶液，之后将该反应混合物从冰浴上移开并搅拌110分钟，然后在室温下向其中加入215mg硼氢化钠的20ml无水乙醇溶液．搅拌70分钟后，用1 N盐酸（pH 4）终止反应并向其中加入0.54g乙醇胺．搅拌10分钟后，该混合物用乙酸乙酯稀释，有机层用饱和氯化钠水溶液冲洗并干燥，之后将其减压蒸发，由此得到粗产物．用柱色谱法（甲醇/氯仿3/100）将其纯化，由此得到200.2mg上述标题化合物的游离胺产物． Rf=0.37（甲醇/氯仿1/10）．向其中加入1.1当量的0.1N氯化氢/乙醇将其转化为盐酸盐（上述标题化合物），减压馏除溶剂，向所得残余物中加入二乙醚并滤除由此沉积的沉淀（该步骤重复两次），接着减压干燥，由此得到210.8mg上述标题化合物．

实施例40

(±)-N'-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺盐酸盐

210.8mg实施例39化合物在1atm氢气压下用170mg 10％钯/炭黑和

22.5ml 甲醇进行氢解. 滤除催化剂并用热甲醇洗涤. 将滤液和洗过的的液体合并，减压馏除溶剂，由此得到 137.9mg 上述标题化合物. Rf=0.26（甲醇/氯仿 1/10）.

实施例 41

(±)-N-[3-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺盐酸盐

在氩气氛下，在 0 ℃，向 462mg 中间体 39 的 20ml 无水乙腈溶液中加入 320.2mg 中间体 14 的 10ml 无水乙腈溶液，之后将该反应混合物从冰浴上移开并搅拌 115 分钟. 然后在室温下向该混合物中加入 215mg 硼氢化钠的 20ml 无水乙醇溶液. 搅拌 75 分钟后，用 1 N 盐酸（pH 4）终止该反应并向其中加入 0.54g 乙醇胺. 搅拌 10 分钟后，该混合物用乙酸乙酯稀释，有机层用饱和氯化钠水溶液冲洗并干燥，之后将其减压蒸发. 用柱色谱法（用甲醇/乙酸乙酯 1/7 洗脱）将其纯化，由此得到 251.3mg 含有上述标题化合物的游离胺产物的级分. 将其进一步用 PTLC（用甲醇/乙酸乙酯 1/7 洗脱）纯化，由此得到 134.7mg 上述化合物的游离胺产物. Rf=0.50（甲醇/乙酸乙酯 1/7）. 向其中加入 1.1 当量的 0.1N 氯化氢/乙醇将其转化为盐酸盐（上述标题化合物），并依次用乙醇、乙酸乙酯和二乙醚洗涤，然后减压干燥，由此得到 93.9mg 上述标题化合物.

实施例 42

(±)-N'-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺

A. (±)-N-[5-(2-溴-1-羟乙基)-2-苄氧基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺（中间体 41）的合成

向冰冷却下的 15.1g 中间体 40 的 197ml 无水四氢呋喃溶液中一次性加入 61.9ml 1M 甲硼烷/四氢呋喃复合物的四氢呋喃溶液（Aldrich 公司提供），该混合物在此温度下搅拌 75 分钟. 然后该混合物用 500ml 乙酸乙酯稀释并分成小份向其中加入饱和氯化铵水溶液以洗涤有机层两次. 将有机层分离并用饱和氯化钠水溶液洗涤，在无水硫酸钠上干燥，然后减压馏除溶剂. 残余物进一步用真空泵减压干燥过夜，由此得到 14.91g 上述标题化合物. Rf=0.27（乙酸乙酯/正己烷 1/2）.

B. (±)-N-[5-[2-碘-1-(三乙基甲硅烷氧基)乙基]-2-苄氧基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺（中间体 42）的合成

向 14.9g 中间体 41 的 212.9ml 丙酮溶液中加入 58.09g 碘化钠，该混合物回流加热 105 分钟．然后将该混合物冷却至室温并过滤，接着减压馏除溶剂．所得残余物在 214ml 二氯甲烷和 240ml 水之间进行相分离，有机层用 23.5 %（重量）硫氢化钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤两次，之后干燥并减压馏除溶剂．将其进一步用真空泵减压干燥 2 小时，由此得到 15.51g 棕色焦油状产物（碘-异构体）．将其溶于 75.6ml 二甲基甲酰胺并加入 6.1g 咪唑和 346mg 4-二甲氨基吡啶，然后再加入 5.83ml 氯代三乙基硅烷．搅拌 35 分钟后，该混合物用 250ml 乙酸乙酯和 100ml 正庚烷稀释，然后依次用水（ 125ml ），用饱和硫酸铜溶液（两次， 125ml ），用水（ 125ml ），用饱和氯化钠水溶液（ 125ml ）洗涤，接着干燥并减压馏除溶剂．所得残余物用硅胶柱色谱法纯化，从正己烷洗脱部分中得到目标化合物（ 15.41g ），为浅棕色固体． Rf=0.86（乙酸乙酯/正己烷 1/1）．

C. (±)-N'-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-(三乙基甲硅烷氧基)乙基]-2-苄氧基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺（中间体 43）的合成

将 150mg 中间体 42， 71.6mg 中间体 5 和 0.44ml Hunig 碱（ Aldrich 公司提供）的 0.5ml 二甲基乙酰胺溶液在 60 ℃下搅拌 12 小时．向该反应混合物中加入 40ml 乙酸乙酯和 40ml 水进行萃取，水相进一步用乙酸乙酯萃取三次．将合并后的有机相干燥并减压馏除溶剂．所得残余物用柱色谱法（氯仿 - 甲醇/氯仿 = 1/49 ）纯化，由此得到 173mg 上述标题化合物． Rf=0.74（甲醇/氯仿 1/10）．

D. (±)-N'-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺的合成

向 60.1mg 中间体 43 的 2.9ml 无水四氢呋喃溶液中加入 36.8μl 乙酸和 574μl 1M 氟化四丁铵的四氢呋喃溶液，该混合物在室温下搅拌 1 小时．该反应混合物用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，之后干燥，减压馏除溶剂．所得残余物用硅胶柱色谱法纯化，从用甲醇/氯仿（ 7/100 ）洗脱的级分中得到上述标题化合物（ 50.0mg ）． Rf=0.39（甲醇/氯仿 1/10）．

实施例 43

(±)-N'-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺盐酸盐

将实施例 42 化合物溶于 5.9ml 甲醇并向其中加入 0.92ml 0.1N 氯化氢/乙醇和 27.6mg 10 % 钯/炭黑，该混合物在 1atm 氢气压下搅拌 2.5 小时．滤除催化剂并用热甲醇洗涤，之后减压馏除溶剂．残余物用二乙醚研碎并通过过滤收集．在 50 ℃下减压干燥 2 小时得到上述标题化合物（ 24.7mg ），为浅棕色非晶形产物． Rf=0.25（甲醇/氯仿 1/10 ）．

实施例 44

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-7-乙酰氨基芴-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺

A. (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-7-乙酰氨基芴-2-基氧基)乙氨基]-1-(三乙基甲硅烷氧基)乙基]-2-苄氧基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺（中间体 44 ）的合成

以与实施例 42 的步骤 C 中中间体 43 相同的合成方法，将 486mg 中间体 42， 290.4mg 中间体 17 和 1.44ml Hunig 碱（ Aldrich 公司提供)的 1.3ml 二甲基乙酰胺溶液在 60 ℃下搅拌 16 小时．向该反应混合物中加入乙酸乙酯和水进行萃取，水相进一步用乙酸乙酯萃取三次．将合并后的有机相干燥并减压馏除溶剂．所得残余物用柱色谱法（氯仿 - 甲醇/氯仿 = 1/49 ）纯化，由此得到 75.3mg 上述标题化合物． Rf=0.51 （甲醇/氯仿 1/10 ）．

B. (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-7-乙酰氨基芴-2-基氧基)乙氨基]-1-(三乙基甲硅烷氧基)乙基]-2-苄氧基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺

向 75.3mg 中间体 44 的 3.3ml 无水四氢呋喃溶液中加入 43μl 乙酸和 667μl 1M 氟化四丁铵的四氢呋喃溶液，该混合物在室温下搅拌 1 小时．该反应混合物用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，之后在无水硫酸钠上干燥，然后减压馏除溶剂．所得残余物用乙醇研碎，由此得到上述标题化合物（ 47.1mg ），为白色粉末状产物． Rf=0.25（甲醇/氯仿 1/10 ）．

实施例 45

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-7-乙酰氨基芴-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺盐酸盐

将实施例 44 化合物溶于 4.8ml 甲醇并向其中加入 0.78ml 0.1N 氯化氢/乙醇和 25mg 10 % 钯/炭黑，该混合物在 1atm 氢气压下搅拌 2.2 小时．滤除催化剂并用热甲醇洗涤，之后减压馏除溶剂．残余物用二乙醚研碎并通过过滤收集．在 50 ℃下减压干燥 2 小时得到上述标题化合物（ 40.6mg ），为浅棕色粉末状产物． Rf=0.05（ 甲醇/氯仿 1/10 ）．

实施例 46

(±)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(3-硝基苯基)]乙醇盐酸盐

在氩气氛下，在 0 ℃，向 678.6mg 中间体 2 的 HBr 加成盐和 371μl 三乙胺的 45ml 无水乙腈和 4.5ml 无水二甲基甲酰胺混合溶液中加入 539mg 2-溴-1-(3-硝基苯基)乙酮〔用 A.A.Larsen 等人在医药化学杂志 9， 88 - 97（ 1966 ）中公开的方法制备〕的 20ml 无水乙腈溶液，将该混合物搅拌 1 小时．将该混合物加热至室温（约 22 ℃）并再继续搅拌 2 小时．在室温下向该混合物中加入 434mg 硼氢化钠的 20ml 无水乙醇溶液．搅拌 1 小时后，用 1.0N 盐酸（ pH 4 ）终止反应，之后加入 1.1ml 乙醇胺．搅拌 10 分钟后，该混合物用乙酸乙酯稀释，有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤三次并干燥，然后减压馏除溶剂得到 0.93g 粗产物．从乙酸乙酯/乙醇中重结晶，除去未反应的起始胺化合物并将滤液浓缩，所得残余物用 PTLC（用甲醇/氯仿 1/10 展开）纯化，由此得到 77.4mg 游离胺化合物． Rf=0.32（甲醇/氯仿 1/10 ）．

向其中加入 0.1N 氯化氢/乙醇（ 1.1 当量）将其转化为盐酸盐（上述标题化合物），然后减压蒸除溶剂．向所得残余物中加入二乙醚，沉积的沉淀从乙醇中重结晶，然后在 50 ℃下减压干燥．由此得到粉末状的上述标题化合物。

实施例 47

(±)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-(3-氨基苯基)]乙醇盐酸盐

向 43.9mg 实施例 46 化合物的 2ml 甲醇溶液中加入 38.3mg 铁粉和 90μl 浓盐酸，该混合物在室温下搅拌 4 小时．该反应混合物用水稀释并用 5N NaOH 将其调整到 pH 10，接着用乙酸乙酯进行萃取．将有机层干燥后，减压馏除溶剂，由此得到 50mg 粗产物．用 PTLC （用甲醇/乙酸乙酯 1/4 展开）将其纯化，由此得到 16mg 游离胺化合物． Rf=0.30 （甲醇/乙酸乙酯 1/4 ）．

加入 0.1N 氯化氢/乙醇（ 1.1 当量）将其转化为盐酸盐（上述标题化合物）并减压馏除溶剂．向所得残余物中加入二乙醚，沉积的沉淀从乙醇中重结晶，然后在 50 ℃下减压干燥，由此得到粉末状的上述标题化合物。

实施例 48

(±)-N'-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]-N,N-二甲基磺酰胺盐酸盐

按照实施例 46 进行反应和后处理，只是使用 710mg 2-溴-1-[3-[(二甲基氨磺酰)氨基]苯基]乙酮〔用 A.A.Larsen 等人在医药化学杂志 9， 88 - 97（ 1966 ）中报道的方法制备〕，且所得残余物用 PTLC （用甲醇/乙酸乙酯 1/4 展开）纯化，由此得到 112.2mg 游离胺化合物． Rf=0.52 （甲醇/乙酸乙酯 1/3 ）．

加入 0.1N 氯化氢/乙醇（ 1.1 当量）将其转化为盐酸盐（上述标题化合物）并减压馏除溶剂．向所得残余物中加入二乙醚，沉积的沉淀从乙醇中重结晶，然后在 50 ℃下减压干燥，由此得到粉末状的上述标题化合物（ 93.2mg ）．

实施例 49

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-乙酰氨基芴-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

按照实施例 1 中描述的方法， 500mg 中间体 17 和 1.06g 中间体 3（ 70 % 纯度）进行偶合反应，然后用 359mg 硼氢化钠将所得产物还原，之后该反应混合物用硅胶柱色谱法（甲醇/氯仿 1/9 ）纯化，得到 245mg 上述标题化合物的游离胺产物． Rf=0.24 （甲醇/氯仿 1/10 ）．将一部分（ 97mg ）该产物用 0.1N 氯化氢/乙醇转化为盐酸盐（ 100mg ）．

实施例 50

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-乙酰氨基芴-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

按照实施例 2 描述的方法，将实施例 49 化合物（ 100mg ）溶于 10.5ml 甲醇，并利用 49.5mg 10 % 钯/炭黑进行氢解．在室温下用硅藻土滤除催化剂并用热甲醇洗涤．将滤液和洗过的液体合并后减压馏除溶剂，由此得到上述标题化合物（ 77.5mg ）． Rf=0.03 （甲醇/氯仿 1/10 ）．

实施例 51

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-氨基芴-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

将 72.1mg 实施例 49 的游离胺化合物溶于 10ml 10 % 氯化氢/甲醇溶液并在室温下搅拌 41 小时. 滤除沉积的沉淀并用二乙醚洗涤, 然后在 50 ℃下减压干燥（ 40 分钟）得到上述标题化合物（ 49mg ）. Rf=0.27（甲醇/氯仿 1/10 ）.

实施例 52

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-氨基芴-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

按照实施例 2 描述的方法, 将实施例 51 化合物（ 49mg ）溶于 5.4ml 甲醇, 并利用 10 % Pd-C(25.9mg)进行氢解. 在室温下用硅藻土滤除催化剂并用热甲醇洗涤. 将滤液和洗过的液体合并后减压馏除溶剂, 由此得到上述标题化合物（ 43.1mg ）. Rf=0.22（甲醇/乙酸乙酯 1/3 ）.

实施例 53

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基苯基]-2-丙磺酰胺盐酸盐

A. 2-溴-1-[4-苄氧基-3-[(异丙磺酰基)氨基]苯基]乙酮（中间体 45 ）的合成

以与中间体 3 的情况相同的方式（不过, 溴化是按照实施例 29 的步骤 A 中描述的方法进行的）, 只是用异丙磺酰氯代替甲磺酰氯, 可分两个步骤从 1-(3-氨基-4-苄氧基苯基)乙酮（ 2g ）制得上述标题中间体（ 2.03g , 约 70 % 纯度）. Rf=0.19（氯仿）.

B. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基苯基]-2-丙磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 描述的方法, 1.43g 中间体 45 （ 70 % 纯度）和 686mg 中间体 2 进行偶合反应, 然后用 650mg 硼氢化钠还原, 之后该反应混合物用硅胶柱色谱法（甲醇/氯仿 11/89 ）纯化, 得到 369mg 上述标题化合物的游离胺产物. Rf=0.49（甲醇/氯仿 1/5 ）. 用 0.1N 氯化氢/乙醇将其转化为盐酸盐.

实施例 54

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-2-丙磺酰胺盐酸盐

按照实施例 2 描述的方法，将实施例 53 化合物（ 369mg ）溶于 39.9ml 甲醇，并利用 10 % Pd-C(190mg)进行氢解。在室温下用硅藻土滤除催化剂并用热甲醇洗涤。将滤液和洗过的液体合并后减压馏除溶剂，由此得到上述标题化合物（ 267mg ）。 Rf=0.27 （ 甲醇/乙酸乙酯 1/3 ）。

实施例 55

(±)-N-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺盐酸盐

A. (±)-N-[5-[2-碘-1-(三乙基甲硅烷氧基)乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺（ 中间体 46 ）的合成

按照实施例 42 的步骤 A 和 B 中描述的方法进行反应和后处理，从而从中间体 9 （ 7.48g ）得到上述标题化合物（ 10.22g ）。 Rf=0.36 （ 乙酸乙酯/正己烷 1/3 ）。

B. (±)-N-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-(三乙基甲硅烷氧基)乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺（ 中间体 47 ）的合成

按照实施例 42 的步骤 C 中描述的方法进行反应和后处理，从而从中间体 46 （ 819mg)和中间体 5 （ 500mg)得到上述标题化合物（ 648mg ）。 Rf=0.44 （ 甲醇/氯仿 1/10 ）。

C. (±)-N-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

向 648mg 中间体 47 的 30ml 四氢呋喃溶液中加入 2.15ml 4N 氯化氢/二噁烷溶液，该混合物在室温下搅拌 1 小时，之后向其中加入 30ml 二乙醚，通过过滤收集结晶并减压干燥得到 408.8mg 上述标题化合物。 Rf=0.61（ 甲醇/乙酸乙酯 1/3 ）。

实施例 56

(±)-N-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺盐酸盐

A. (±)-N-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-(三乙基甲硅烷氧

基)乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺（中间体 48）的合成

按照实施例 42 的步骤 C 中描述的方法进行反应和后处理，从而从中间体 46（811mg）和中间体 39（500mg）得到上述标题化合物（581.8mg）. Rf=0.52（甲醇/氯仿 1/10）.

B. (±)-N-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

向 581.8mg 中间体 48 的 30ml 四氢呋喃溶液中加入 1.88ml 4N 氯化氢/二噁烷溶液，该混合物在室温下搅拌 1 小时，之后向其中加入 30ml 二乙醚，通过过滤收集结晶并减压干燥得到 412mg 上述标题化合物. Rf=0.50（甲醇/乙酸乙酯 1/3）.

实施例 57

(±)-N-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺盐酸盐

A. (±)-N-[5-[2-碘-1-(三乙基甲硅烷氧基)乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺（中间体 49）的合成

按照实施例 42 的步骤 A 和 B 中描述的方法进行反应和后处理，从而从中间体 13（1.72g）得到上述标题化合物（1.24g）. Rf=0.65（乙酸乙酯/正己烷 1/2）.

B. (±)-N-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-(三乙基甲硅烷氧基)乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺（中间体 50）的合成

按照实施例 42 的步骤 C 中描述的方法进行反应和后处理，从而从中间体 49（873mg）和中间体 5（500mg）得到上述标题化合物（544mg）. Rf=0.49（甲醇/乙酸乙酯 1/10）.

C. (±)-N-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

向 544mg 中间体 50 的 30ml 四氢呋喃溶液中加入 1.75ml 4N 氯化氢/二噁烷溶液，该混合物在室温下搅拌 1 小时，之后向其中加入 30ml 二乙醚，通过过滤收集结晶并减压干燥得到 296.8mg 上述标题化合物. Rf=0.67（甲醇/乙酸乙酯 1/3）.

实施例 58

(±)-N-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺盐酸盐

A. (±)-N-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-(三乙基甲硅烷氧基)乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺（中间体 51）的合成

按照实施例 42 的步骤 C 中描述的方法进行反应和后处理，从而从中间体 49（480mg）和中间体 39（249.8mg）得到上述标题化合物（122mg）. Rf=0.45（乙酸乙酯/己烷 2/1）.

B. (±)-N-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

向 122mg 中间体 51 的 6ml 四氢呋喃溶液中加入 0.38ml 4N 氯化氢/二噁烷溶液，该混合物在室温下搅拌 1 小时，之后向其中加入二乙醚，通过过滤收集结晶并减压干燥得到 86.7mg 上述标题化合物. Rf=0.76（甲醇/乙酸乙酯 1/3）.

实施例 59

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氟苯基]-N,N-二甲基磺酰胺盐酸盐

A. 1-[4-氟-3-[(二甲基氨磺酰)氨基]苯基]乙酮（中间体 52）的合成

在室温下，向 1g 中间体 7 的 7.2ml 吡啶溶液中加入 708μl 二甲氨基磺酰氯. 搅拌 3 天后，将该混合物倒入 50ml 水中并用氯仿萃取. 有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥，然后减压蒸发得到粗产物. 然后在相同条件下再进行一次上述反应和后处理，所得粗产物用柱色谱法（2/1：正己烷/乙酸乙酯）纯化，由此得到 1.1g 上述标题化合物. Rf=0.21（乙酸乙酯/正己烷 1/2）.

B. 2-溴-1-[4-氟-3-[(二甲基氨磺酰)氨基]苯基]乙酮（中间体 53）的合成

边搅拌边向 1.1g 中间体 52 的 10ml 1,4-二噁烷溶液中加入 229μl 溴，将该混合物加热至 60 ℃并搅拌 2.5 小时. 冷却至室温后向其中加入水，并用乙酸乙酯萃取，之后有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥，然后减压浓缩得到上述标题化合物，为粗产物（1.588g）. Rf=0.52（乙酸乙酯/正己烷 1/1）.

C. (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氟苯基]-

N,N-二甲基磺酰胺盐酸盐的合成

用实施例 1 的步骤 D 中描述的方法的改进方法，其中在氩气氛下，在 0 ℃，将 1.58g 中间体 53 的 15ml 无水乙腈溶液加入 632mg 中间体 2 在由 30ml 无水乙腈和 15ml 无水二甲基甲酰胺组成的混合溶剂中的溶液中，然后向其中加入 824μl 三乙胺并将该混合物加热至室温（约 22 ℃）并搅拌 50 分钟.

在室温下向该混合物中加入 903mg 硼氢化钠的 30ml 无水乙醇溶液. 搅拌 70 分钟后，用 1N 盐酸（ pH 4 ）终止反应并向其中加入 1.35ml 乙醇胺. 搅拌 10 分钟后，该混合物用 200ml 乙酸乙酯稀释，有机层用饱和氯化钠水溶液冲洗三次并干燥，然后将其减压蒸发得到粗产物. 用柱色谱法（甲醇/氯仿 1/20 ）将其纯化，由此得到 276mg 上述标题化合物的游离胺产物. Rf=0.66（含有 10 % 浓氨水的甲醇/乙酸乙酯 1/4 ）.

向其中加入 1.1 当量 0.1N 氯化氢/乙醇将其转化为盐酸盐（上述标题化合物），然后减压馏除溶剂. 向所得残余物中加入乙醇/乙酸乙酯，由此沉积的沉淀通过过滤分离并在 50 ℃下减压干燥，由此得到 188.2mg 上述标题化合物，为粉末状产物.

实施例 60

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]-N,N-二甲基磺酰胺盐酸盐

A. 1-[4-氯-3-[(二甲基氨磺酰)氨基]苯基]乙酮（中间体 54 ）的合成

在室温下，向 1g 中间体 11 的 6.5ml 吡啶溶液中加入 640μl 二甲基氨磺酰氯并将该混合物搅拌 28 小时. 该混合物在 40 ℃下加热 65 小时后，将其倒入水中并用氯仿萃取. 有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥，然后减压蒸发得到粗产物. 用柱色谱法（正己烷/乙酸乙酯 4/1 ）将其纯化，由此得到 865mg 上述标题化合物. Rf=0.24（乙酸乙酯/正己烷 1/2 ）.

B. 2-溴-1-[4-氯-3-[(二甲基氨磺酰)氨基]苯基]乙酮（中间体 55 ）的合成

边搅拌边向 860mg 中间体 54 的 9ml 1,4-二噁烷溶液中加入 168μl 溴，将该混合物加热至 60 ℃并搅拌 1.5 小时. 冷却至室温后向其中加入水并用乙酸乙酯萃取，之后有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥，然后减压蒸发得到上述标题化合物，为粗产物（ 1.05g ）. Rf=0.55（乙酸乙酯/正己烷 1/1 ）.

C. (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]-N,N-二甲基磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 59 的步骤 C 中描述的方法，中间体 2（ 447mg ）与中间体 55（ 1.05g ）反应，接着进行后处理并用柱色谱法（甲醇/氯仿 1/20 ）纯化，再进一步用 PTLC 纯化（含有 10 % 浓氨水的甲醇/乙酸乙酯 1/4 ），由此得到 251.1mg 上述标题化合物的游离胺产物。 Rf=0.67（含有 10 % 浓氨水的甲醇/乙酸乙酯 1/4 ）。

向其中加入 1.1 当量 0.1N 氯化氢/乙醇将其转化为盐酸盐（上述标题化合物），然后减压馏除溶剂。向所得残余物中加入乙醇/乙酸乙酯，由此沉积的沉淀通过过滤分离并在 50 ℃下减压干燥，由此得到 253.9mg 上述标题化合物，为粉末状产物。

实施例 61

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-3-苄氧基苯基]甲磺酰胺

A. 1-(3,5-二硝基苯基)乙酮（ 中间体 56 ）的合成

在 30 分钟内，在氩气氛下，在-10 ℃或更低的温度下，向 8ml 丙二酸二甲酯的 70ml 无水四氢呋喃溶液中滴加 78ml 0.92M 甲基溴化镁/四氢呋喃（ Aldrich 公司提供）。再连续搅拌 15 分钟，然后在 15 分钟内向其中滴加 8.0g 3,5-二硝基苯甲酰氯（ Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.提供）的 35ml 氯仿溶液。使该反应混合物的温度升高至室温并再搅拌 59 小时。减压蒸除反应混合物的溶剂，将所得非晶形黄色残余物（ 36.72g ）溶于 42ml 乙酸/35ml 水的混合物中，向其中加入 5ml 浓硫酸，该混合物在回流下加热搅拌 5 小时。将该反应混合物倒入 300ml 冰水中并通过过滤分离沉积的沉淀。其用水洗涤并在室温下减压干燥（ 6.35g ），从乙醇（ 5ml ）中重结晶，由此得到 2.1g 上述标题化合物。 Rf=0.79 （乙酸乙酯/正己烷 1/2 ）。

B. 1-(3-氨基-5-硝基苯基)乙酮（ 中间体 57 ）的合成

在 5 分钟内，在用盐/冰冷却剂冷却条件下，边搅拌边向 503mg 中间体 56 的 10ml 乙酸溶液中滴加 1.43g 氯化亚锡（无水）的 5ml 浓盐酸溶液。将该混合物从冷却浴上移开并搅拌 3 小时，同时温度逐渐升高至室温。将该反应混合物倒入 100ml 饱和碳酸氢钠水溶液并再加入适量的饱和碳酸氢钠

水溶液将 pH 调节至 8，然后用乙酸乙酯萃取（萃取三次，每次用 50ml）。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥，接着减压蒸除溶剂得到 160mg 上述标题化合物。Rf=0.51（乙酸乙酯/正己烷 1/2）。

C. 1-(3-羟基-5-硝基苯基)乙酮（中间体 58）的合成

将 350mg 中间体 57 溶于 10ml 硫酸溶液（通过将 5ml 水加入 5ml 浓硫酸而制得），该混合物在冰冷却条件下搅拌，在 5 分钟内向其中滴加 5ml 亚硝酸钠（140mg）的水溶液。再搅拌 25 分钟后，向其中加入 10ml 上述硫酸并将该混合物在 120 ℃回流加热下搅拌 30 分钟。冷却至室温后，用乙酸乙酯萃取（两次，每次 40ml）。将有机层干燥并减压馏除溶剂，由此得到 293mg 粗产物。用硅胶色谱法（用氯仿 - 甲醇/氯仿 3/97 - 5/95 洗脱）将其纯化，由此得到 154mg 上述标题化合物。Rf=0.40（甲醇/氯仿 1/9）。

D. 1-(3-苄氧基-5-硝基苯基)乙酮（中间体 59）的合成

将 154mg 中间体 58 溶于 5ml 无水二甲基甲酰胺并向其中依次加入 360mg 无水碳酸钾、0.22ml 苄基溴和 130mg 碘化钠，将该混合物搅拌 11.5 小时。然后向该混合物中加入 10ml 水以终止反应并再加入 50ml 水，之后用乙酸乙酯萃取（两次，每次 50ml）。有机层依次用 100ml 水和饱和氯化钠水溶液洗涤，接着干燥并减压馏除溶剂，由此得到 277mg 粗产物。用硅胶色谱法（用乙酸乙酯/正己烷 1/9 洗脱）将其纯化，由此得到 140mg 上述标题化合物。Rf=0.91（甲醇/氯仿 1/9）。

E. 1-(3-氨基-5-苄氧基苯基)乙酮（中间体 60）的合成

在氩气氛下，将 140mg 中间体 59 溶于 20ml 甲醇并向其中加入 5mg 氧化铂，然后在冰冷却下将该反应系统替换为氢气。该混合物在冰冷却条件下搅拌 11.5 小时，然后将该反应系统替换为氩气并加入 20ml 氯仿。过滤除去催化剂后，从滤液中减压馏除溶剂，由此得到 116mg 上述标题化合物。Rf=0.82（甲醇/氯仿 1/9）。

F. 1-[3-苄氧基-5-[(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮（中间体 61）的合成

按照 A.A.Larsen 在医药化学杂志 10，462 - 472（1967）中报道的方法进行反应和后处理，从而从 116mg 中间体 60 和 40μl 甲磺酰氯通过用硅胶色谱法（用甲醇/氯仿 5/95 洗脱）纯化而得到 142mg 上述标题化合物。Rf=0.47（甲醇/氯仿 1/9）。

G. 2-溴-1-[3-苄氧基-5-[(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮（中间体 62）的合成

用与实施例 29 的步骤 A 中描述的过程相同的方式，从 140mg 中间体 61 和 223mg 溴化铜得到 172mg 上述标题化合物。Rf=0.78（乙酸乙酯/正己烷 1/1）。

H. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-3-苄氧基苯基]甲磺酰胺的合成

按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法，从 170mg 中间体 62 和 95mg 中间体 2 得到 55mg 上述标题化合物。Rf=0.28（甲醇/氯仿 1/9）。

实施例 62

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-3-羟基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

按照实施例 2 中描述的方法，55mg 实施例 61 化合物利用 10 % 钯/炭黑（27.5mg）进行氢解，由此得到 30.6mg 上述标题化合物。不过，此处粗产物是以常规方式，通过将其转化为盐酸盐，从甲醇/乙酸乙酯中重结晶而纯化的。Rf=0.05（甲醇/氯仿 1/9）。

实施例 63

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

A. 1-(2-羟基-3-硝基苯基)乙酮（中间体 63）和 1-(2-羟基-5-硝基苯基)乙酮（中间体 64）的合成

在冰冷却条件下，将 13.2g 2-羟基乙酰苯（Aldrich 公司提供）溶于 140ml 浓硫酸，并向其中加入 9.66g 硝酸钾。该混合物在 10 - 15 ℃下搅拌 105 分钟，再在 8 小时内分三次加入总量为 2.8g 的硝酸钾直至起始物耗尽。然后该混合物在冰冷却下搅拌 14 小时，所得反应混合物倒入两升冰-水混合物中，接着用乙酸乙酯萃取（两次，每次 500ml），然后有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥，减压馏除溶剂得到 19.23g 粗产物。用硅胶色谱法将其纯化，从而从乙酸乙酯/正己烷 1/9 的洗脱级分得到 6.0g 中间体 64，从乙酸乙酯/正己烷 1/4 的洗脱级分得到 9.5g 中间体 63。

中间体 63：Rf=0.19（乙酸乙酯/正己烷 1/4）

中间体 64： Rf=0.49（乙酸乙酯/正己烷 1/4）

B. 1-(2-甲氧基-3-硝基苯基)乙酮（中间体 65）的合成

将 2.29g 中间体 63 溶于 20ml 无水二甲基甲酰胺并向其中依次加入 5.2g 无水碳酸钾和 1.56ml 甲基碘，之后将该混合物搅拌 18 小时．然后向该反应混合物中加入 50ml 水以终止反应，接着用乙酸乙酯萃取（6 次，每次 50ml）．有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤，接着干燥并减压馏除溶剂，从而得到 2.29g 粗产物．将其进一步用真空泵减压干燥，得到 1.87g 上述标题化合物． Rf=0.58（乙酸乙酯/正己烷 1/2）．

C. 1-(3-氨基-2-甲氧苯基)乙酮（中间体 66）的合成

在氢气氛下，将 1.87g 中间体 65 溶于 150ml 甲醇并向其中加入 90mg 氧化铂，然后在冰冷却下将该反应系统替换为氢气．该混合物在室温下搅拌 5 小时，然后将该反应系统替换为氢气，接着加入 50ml 氯仿．将催化剂滤除并从滤液中减压馏除溶剂，由此得到 1.59g 上述标题化合物． Rf=0.74（甲醇/氯仿 1/9）．

D. 1-[2-甲氧基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮（中间体 67）的合成

按照 A.A.Larsen 在医药化学杂志 10， 462 - 472（1967）中报道的方法，从中间体 66（1.59g）和甲磺酰氯（750μl）制备上述化合物．不过，在此处对反应混合物的纯化步骤作了下述改变：用水（50ml）终止反应并将该混合物搅拌 12 小时，然后用乙酸乙酯萃取（用 50ml 萃取一次，各用 30ml 萃取两次），接着依次用 1N 盐酸（两次，每次 25ml）和饱和氯化钠水溶液洗涤，然后减压馏除溶剂，从而得到上述标题化合物（1.93g）． Rf=0.55（甲醇/氯仿 1/19）．

E. 1-[2-甲氧基-3-[N-苄基-N-(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮（中间体 68）的合成

将 1.93g 中间体 67 溶于 15ml 无水二甲基甲酰胺并在室温下向其中依次加入 3.32g 无水碳酸钾、 1.9ml 苄基溴和 1.2g 碘化钠，将该混合物搅拌 14 小时．然后向该反应混合物中加入 50ml 水以终止反应，之后用乙酸乙酯萃取（三次，每次 40ml）．有机层依次用水（两次，每次 50ml）和饱和氯化钠水溶液洗涤，接着干燥并减压馏除溶剂，由此得到 3.04g 粗产物．用硅胶色谱法（用乙酸乙酯/正己烷 1/4-1/2 洗脱）将其纯化，然后将含有目

标化合物的级分蒸发并从乙酸乙酯/正己烷重结晶得到上述标题化合物（2.00g）。Rf=0.75（甲醇/氯仿 1/19）。

F. 2-溴-1-[2-甲氧基-3-[N-苄基-N-(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮（中间体 69）的合成

用与实施例 29 的步骤 A 中描述的过程相同的方式，从 333mg 中间体 68 和 491mg 溴化铜得到 483mg 上述标题化合物。Rf=0.36（乙酸乙酯/正己烷 1/2）。

G. (±)-N-苄基-N-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-甲氧基苯基]甲磺酰胺（中间体 70）的合成

按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法，从中间体 69（438mg）和中间体 2（215m g）得到上述标题化合物（150mg）。Rf=0.74（甲醇/氯仿 1/9）。

H. (±)-N-苄基-N-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺盐酸盐（中间体 71）的合成

在用干冰/丙酮冷却剂冷却的条件下，向 100mg 中间体 70 的 10ml 无水二氯甲烷溶液中滴加 0.60ml 1M 三溴化硼的二氯甲烷溶液（Aldrich 公司提供）。该混合物就这样搅拌 30 分钟，然后在冰冷却条件下再搅拌 30 分钟。向该反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液以终止反应并用乙酸乙酯萃取（四次，每次 30ml）。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤，然后干燥，减压馏除溶剂。所得残余物用硅胶色谱法（用氯仿/乙酸乙酯/含有 10 % 浓氨水的甲醇 16/3/1 - 6/3/1 洗脱）纯化，由此得到 69mg 上述标题化合物的游离胺产物。Rf=0.47（甲醇/氯仿 1/9）。

用 0.1N HCl/乙醇将其转化为盐酸盐，从甲醇/乙酸乙酯中重结晶得到 28mg 上述标题化合物。此处，还从滤液中回收了 38mg 上述标题化合物。

I. (±)-N-[3-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 2 中描述的方法，利用 10 % 钯/炭黑（55mg）将中间体 71 和从滤液中回收的产物（总量 55mg）氢解 13 小时，随后所得粗产物（25mg）从甲醇/乙酸乙酯重结晶而得到上述标题化合物（17.3mg）。Rf=0.41（甲醇/氯仿 1/9）。

实施例 64

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-4-羟基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

A. 1-(2-甲氧基-5-硝基苯基)乙酮（中间体 72）的合成

从实施例 63 的步骤 A 得到的中间体 64（2.36g）通过按照实施例 63 的步骤 B 的方法进行反应和后处理而得到上述标题化合物（2.50g）. Rf=0.37（乙酸乙酯/正己烷 1/2）

B. 1-(5-氨基-2-甲氧苯基)乙酮（中间体 73）的合成

中间体 72（2.50g）通过按照实施例 63 的步骤 C 的方法进行反应和后处理而得到上述标题化合物（2.13g）. Rf=0.38（甲醇/氯仿 1/19）.

C. 1-[2-甲氧基-5-[(甲磺酰氨基]苯基]乙酮（中间体 74）的合成

中间体 73（2.13g）通过按照实施例 63 的步骤 D 的方法进行反应和后处理而得到上述标题化合物（2.656g）. Rf=0.35（甲醇/氯仿 1/19）.

D. 1-[2-甲氧基-5-[N-苄基-N-(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮（中间体 75）的合成

中间体 74（2.65g）通过按照实施例 63 的步骤 E 的方法进行反应和后处理而得到粗产物（4.29g）. 用硅胶柱色谱法（用乙酸乙酯/正己烷 1/4-1/2-2/3 洗脱)纯化该粗产物并将含有目标化合物的级分蒸发且从乙酸乙酯/正己烷重结晶，得到上述标题化合物（2.553g）. Rf=0.68（甲醇/氯仿 1/19）.

E. 2-溴-1-[2-甲氧基-5-[N-苄基-N-(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮（中间体 76）的合成

用与实施例 29 的步骤 A 中描述的过程相同的方式，从中间体 75（333mg)和溴化铜（491mg)得到上述标题化合物（436mg）. Rf=0.28（乙酸乙酯/正己烷 1/2）.

F. (±)-N-苄基-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-4-甲氧基苯基]甲磺酰胺（中间体 77）的合成

按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法，从中间体 76（436mg）和中间体 2（215m g）得到上述标题化合物（70mg）. Rf=0.52（甲醇/氯仿 1/9）.

G. (±)-N-苄基-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-4-羟基苯基]甲磺酰胺盐酸盐（中间体 78）的合成

中间体 77（ 70mg ）通过按照实施例 63 的步骤 H 的方法进行反应和后处理并用硅胶色谱法（用氯仿/乙酸乙酯/含有 10 % 氨水的甲醇 16/3/1 - 6/3/1 洗脱）纯化而得到游离碱产物（ 39mg ）. Rf=0.50（甲醇/氯仿 1/9 ）。用 0.1N 氯化氢/乙醇将该产物转化为盐酸盐，随后从甲醇/乙酸乙酯中重结晶得到上述标题化合物（ 17mg ）.

H. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-4-羟基苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 2 中描述的方法，利用 10 % 钯/炭黑（ 30mg ）将中间体 78 和从滤液中回收的产物（总量 30mg ）氢解 13 小时，随后所得粗产物从甲醇/乙酸乙酯中研制而得到上述标题化合物（ 9mg ）. Rf=0.34 （甲醇/氯仿 1/9 ）.

实施例 65

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基]苯磺酰胺盐酸盐

A. N-甲基-(2-苄氧基-4-乙酰苯)磺酰胺（中间体 80）的合成

将 2.41g 1-(3-氨基-4-苄氧基苯基)乙酮〔用 A.A.Larsen 在医药化学杂志 10， 462 - 472 （ 1967 ）中报道的方法制备〕溶于 5ml 乙酸并向其中加入 5ml 浓盐酸. 在 50 分钟内，在-10 ℃下，边搅拌边向该混合物中加入 7ml 亚硝酸钠（ 1.0g ）的水溶液. 在冰冷却条件下再搅拌 28 分钟后向其中依次加入 3.5ml 亚硫酰氯的 6.5ml 乙酸溶液和 3ml 二水氯化铜（ 720mg ）的水溶液，之后将该混合物搅拌 6 小时，同时温度恢复至室温. 通过过滤分离沉积的沉淀并将其溶于氯仿，然后用水洗涤并干燥，随后减压蒸发至不超过 50ml 体积，由此制得 2-苄氧基-5-乙酰苯磺酰氯（中间体 79 ）的氯仿溶液.

向其中加入 1.0ml 40 % 甲胺的水溶液，该混合物在室温下搅拌 16.5 小时. 向该反应混合物中加入 50ml 水并分离有机层. 水层用氯仿（ 50ml ）萃取一次，萃取物与上述有机层合并在一起并用饱和氯化钠水溶液冲洗，然后干燥，减压馏除溶剂. 所得残余物用硅胶色谱法（氯仿 - 甲醇/氯仿

1/19）纯化，由此得到200mg上述标题化合物．Rf=0.05（氯仿）．

B. N-甲基-[2-苄氧基-4-(2-溴乙酰基)苯磺酰胺（中间体81）的合成

用与实施例29的步骤A中描述的过程相同的方式，从中间体80（200mg）和溴化铜（310mg）得到上述标题化合物（248mg）．Rf=0.83（乙酸乙酯/正己烷1/1）．

C. (±)-N-甲基-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基]苯磺酰胺的合成

用与实施例1的步骤D中描述的过程相同的方式，只是用硅胶色谱法（甲醇/乙酸乙酯1/19-1/9）纯化粗产物，从而从中间体81（248mg）和中间体2（136mg）制得上述标题化合物（118mg）．Rf=0.55（甲醇/氯仿1/9）．

实施例66

(±)-N-甲基-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基]苯磺酰胺盐酸盐

按照实施例2中描述的方法，利用10％钯/炭黑（55mg）将实施例65化合物（110mg）氢解1小时，从而得到上述标题化合物（39mg）．Rf=0.05（甲醇/氯仿1/9）．

实施例67

(±)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-[4-羟基-3-(羟甲基)苯基]乙醇盐酸盐

A. 2-苄氧基-5-乙酰基苯甲酸甲酯（中间体82）的合成

将1.94g 5-乙酰基水杨酸甲酯（AVOCADO公司提供）溶于15ml无水二甲基甲酰胺并向其中依次加入4.2g无水碳酸钾，2.5ml苄基溴和3.3g碘化钠，将该混合物搅拌60小时．向该反应混合物中加入15ml水以终止反应，该混合物在冰冷却下搅拌．过滤分离沉积的沉淀，用水洗涤并在50℃下减压干燥（2.83g）．将其从甲苯/正己烷重结晶得到2.54g上述标题化合物．Rf=0.32（乙酸乙酯/正己烷1/2）．

B. 2-苄氧基-5-(2-溴乙酰基)苯甲酸甲酯（中间体83）的合成

用与实施例29的步骤A中描述的过程相同的方式，从中间体82（1.42g）和溴化铜（151mg）得到上述标题化合物（566mg）．Rf=0.71

（甲醇/氯仿 1/19）.

C. (±)-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基]苯甲酸甲酯（中间体 84）的合成

按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法，从中间体 2（154mg），三乙胺（150μl），中间体 83（191mg）和硼氢化钠（151mg）得到上述标题化合物（80mg）. Rf=0.24（甲醇/氯仿 1/9）.

D. (±)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-[4-苄氧基-3-(羟甲基)苯基]乙醇（中间体 85）的合成

向 2mg 氢化铝锂的 5ml 无水四氢呋喃溶液中加入 34mg 中间体 84 的 5ml 无水四氢呋喃溶液. 搅拌 30 分钟后，加入 1ml 乙酸乙酯和 1ml 1N HCl 终止反应并将水层调节到 pH 10，之后用乙酸乙酯萃取（两次，每次 20ml）. 将有机层干燥并减压馏除溶剂，然后所得残余物（28mg）用硅胶色谱法（甲醇/氯仿 1/9 - 1/7）纯化，得到 24mg 上述标题化合物. Rf=0.05（甲醇/氯仿 1/9）.

E. (±)-2-[N-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙基]氨基]-1-[4-羟基-3-(羟甲基)苯基]乙醇盐酸盐的合成

按照实施例 2 中描述的方法，将中间体 85（24mg）加入甲醇（5ml）中并利用 10 % 钯/炭黑（12mg）氢解 2.5 小时，从而得到上述标题化合物（8.9mg）. Rf=0.21（甲醇/氯仿 1/7）.

实施例 68

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-6-(乙酰氨基)咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺盐酸盐

A. (±)-N-[3-(2-溴-1-羟乙基)苯基]甲磺酰胺（中间体 86）的合成

中间体 14（45g）通过按照中间体 41 的合成过程进行反应和后处理而得到上述标题化合物（50.76g）. Rf=0.27（甲醇/氯仿 1/10）.

B. (±)-N-[3-[2-碘-1-(三乙基甲硅烷氧基)乙基]苯基]甲磺酰胺（中间体 87）的合成

按照中间体 42 的合成方法，将中间体 86（50.1g）溶于干燥丙酮（944ml）并向其中加入碘化钠（257.57g），该混合物在回流加热下搅拌 2.5 小时. 然后将该混合物冷却至室温并过滤，将滤液减压蒸发至干. 所

得残余物用 720ml 二氯甲烷和 720ml 水萃取，接着有机层依次用 23.5 %（ w/w ）亚硫酸氢钠水溶液（两次），用水和用饱和氯化钠水溶液洗涤，并干燥，之后减压馏除溶剂。残余物用真空泵进一步减压干燥，由此得到 51.61g 粘性流体产物。在室温下将其溶于 351ml 无水二甲基甲酰胺，向其中加入 28.3g 咪唑和 1.61g 4-二甲氨基吡啶，将所得混合物搅拌 15 分钟，向其中一次性加入 27.04ml 氯代三甲基硅烷，该混合物在室温下搅拌 40 分钟。然后所得混合物用 840ml 乙酸乙酯和 336ml 正庚烷稀释，再依次用水洗涤（ 420ml ），用 2 % 硫酸铜水溶液洗涤（两次，每次 420ml ），用水洗涤（ 420ml ），最后用饱和氯化钠水溶液（ 420ml ）洗涤，干燥，之后减压馏除溶剂得到 68.25g 上述标题化合物。 Rf=0.48（甲醇/氯仿 1/10 ）。

C. 4-乙酰氨基环己酮（中间体 88 ）的合成

在 8 分钟内，在冰冷却条件下，向在冰冷却下的 20.85g 反式-4-乙酰胺环己醇的 21.6ml 水悬浮液中加入用 9.28g 三氧化铬（ cromium trioxide ）制得的 Jone's 试剂， 8.1ml 浓硫酸和 33.4ml 水，所得混合物在冰冷却下再搅拌 5 小时，之后将其在冷藏箱中储存 2 天。其用氯仿进行萃取（ 10 次，每次 70ml ），接着用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤并干燥，然后减压馏除溶剂。所得残余物在室温下进一步减压干燥，由此得到 8.45g 上述标题化合物。 Rf=0.40（甲醇/氯仿 1/10 ）。

D. (±)-3-乙酰氨基-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢咔唑（中间体 89 ）的合成

将 9.77g 3-甲氧苯基肼盐酸盐（ ACROS 公司提供)和 8.58g 中间体 88 溶于 83ml 乙醇，并向其中加入 35ml 4N 氯化氢/1,4-二噁烷（ Aldrich 公司提供），该混合物在回流下加热 3 小时。将所得混合物冷却至室温，滤除沉淀并减压馏除滤液中的溶剂。向所得残余物中加入乙醇/正庚烷，并将所得混合物蒸发至干，之后将残余物溶于小量乙醇中，并加入水，将沉积的沉淀研碎并通过过滤分离，接着用水洗涤并在 42 ℃下减压干燥。然后其用小量乙醇研制，从乙酸乙酯（ 200ml ）中结晶，将结晶过滤，用乙酸乙酯洗涤并在室温下减压干燥，得到 5.188g 上述标题化合物，为初级结晶。 Rf=0.45（甲醇/氯仿 1/10 ）。

E. 9H-6-乙酰氨基-2-甲氧基咔唑（中间体 90 ）的合成

在氩气氛下，将 5.188g 中间体 89 和 9.459g 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-

苯醌（97 %）在苯中回流加热 7.5 小时．将该反应混合物加热过滤，滤饼用热苯洗涤．将滤液和洗过的液体合并，减压馏除溶剂．向所得残余物中加入乙醇，通过过滤分离沉积的产物，由此得到 269mg 上述标题化合物（初级结晶）． Rf=0.39（甲醇/氯仿 1/10）．

F. 9H-6-乙酰氨基-2-羟基咔唑（中间体 91）的合成

在 180 ℃下将 269mg 中间体 90 加入盐酸吡啶（通过在 180 ℃加热 5ml 吡啶和 5ml 浓盐酸 1.5 小时进行脱水而制得），该混合物在回流下加热搅拌 4 小时．将所得混合物倒入 100ml 冰中，然后用乙酸乙酯萃取．将水层调节到 pH 7，再用乙酸乙酯萃取．将两个有机层合并，用饱和氯化钠水溶液洗涤，然后干燥，减压馏除溶剂．将所得残余物（ 182.1mg ）溶于吡啶（ 5ml ），向其中加入 1ml 乙酐，该混合物在室温下搅拌 12 小时．所得混合物用 50ml 水稀释，然后用乙酸乙酯萃取，接着依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥，之后减压馏除溶剂．所得残余物溶于 4ml 甲醇（ MS3A 级），向其中加入 1ml 水和 0.5ml 5N 氢氧化钠水溶液，该混合物在室温下搅拌 45 分钟．然后该混合物用 40ml 水稀释，并用 1N 盐酸调节到 pH 3，之后该混合物用乙酸乙酯萃取三次．所得有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥，接着减压馏除溶剂，由此得到 163.8mg 上述标题化合物． Rf=0.10（甲醇/氯仿 1/10）．

G. 9H-6-乙酰氨基-2-(2-苄氧羰基氨基乙氧基)咔唑（中间体 92）的合成

按照实施例 1 的步骤 B 中描述的方法，将 520mg 中间体 0 加入 161mg 中间体 91 和 470mg 碳酸钾的二甲基甲酰胺（ 1.7ml ）溶液中，该混合物在室温下搅拌 11.5 小时，再在 50 ℃下搅拌 8 小时．向其中加入乙酸乙酯和水，接着用乙酸乙酯萃取两次并依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，干燥并减压馏除溶剂，所得残余物用柱色谱法（甲醇/氯仿 3/100-6/100）纯化，由此得到 105.8mg 上述标题化合物． Rf=0.37（甲醇/氯仿 1/10）．

H. 2-(9H-6-乙酰氨基咔唑-2-基氧基)乙胺（中间体 93）的合成

向 105.8mg 中间体 92 中加入 2.1ml 30 % 溴化氢的乙酸溶液并将该混合物在室温下搅拌 1.5 小时．向其中加入 50ml 二乙醚并通过过滤分离沉积的沉淀．将其溶于水并用 NaOH 水溶液将 pH 调节至 10，然后用乙酸乙酯

萃取．有机层干燥后，减压馏除溶剂，由此得到 80.1mg 上述标题化合物．Rf=0.05（甲醇/氯仿 1/5）．

I.（±）-N-[3-[2-[2-(9H-6-(乙酰氨基)咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

将 117.5mg 中间体 87 和 80.1mg 中间体 93 溶于 0.5ml 无水二甲基乙酰胺并向其中加入 493μl Hunig 碱，之后该混合物在氩气氛下在 60 ℃搅拌 27 小时．然后将该混合物冷却至室温，并用乙酸乙酯稀释，接着用水（两次）和饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥，之后减压馏除溶剂．将所得残余物溶于乙酸乙酯并将不溶的物质滤除，之后减压蒸发滤液．所得残余物用硅胶色谱法（甲醇/氯仿 5/100-1/10）进行初次纯化．

将含有对茚三酮显色反应为阳性的产物的级分合并，并将如此合并后的级分蒸发至干．将所得产物（49.6mg）溶于 2.7ml 无水四氢呋喃并加入 35μl 乙酸和 535μl 1M 氟化四丁铵/四氢呋喃，所得混合物在密闭的容器中在室温下搅拌 1 小时．所得混合物用乙酸乙酯稀释，接着用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥，之后减压馏除溶剂．所得残余物用硅胶色谱法（用甲醇/氯仿 1/10 洗脱低极性杂质，用浓氨水/甲醇/氯仿 1/9/50 洗脱）纯化，得到 30.5mg 上述标题化合物的游离胺产物．用常规技术将其转化为盐酸盐，接着溶于小量甲醇，用乙酸乙酯稀释，结晶并通过过滤收集，得到 29.5mg 上述标题化合物． Rf=0.14（甲醇/氯仿 1/5）．

实施例 69

(R)-N-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

按照实施例 12 中描述的方法，从中间体 19（220mg）和中间体 5（121.7mg）得到上述标题化合物（37.6mg）．

保留时间：对于 R-型， 36.3 分钟（对于 S-型， 41.7 分钟）；分析条件：柱：两套， 4.6mm × 150mm， CHIRALCEL OJ-R（Daicel Chem. Ind.提供）；流动相： 0.5M $NaClO_4/HClO_4$ 缓冲液（pH 2.0）/乙腈（7/3）；流速： 0.5ml/分；检测波长： 254nm；温度： 40 ℃

实施例 70

(R)-N-[3-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺盐

酸盐

按照实施例 14 中描述的方法，从中间体 26（ 815mg ）和中间体 5（ 455mg ）得到上述标题化合物（ 167.0mg ）。

保留时间：对于 R-型， 28.7 分钟（对于 S-型， 25.4 分钟）；分析条件：柱：两套， 4.6mm ID × 150mm， CHIRALCEL OJ-R（ Daicel Chem. Ind.提供）；流动相： 0.5M $NaClO_4/HClO_4$ 缓冲液（ pH 2.0 ）/乙腈（ 7/3 ）；流速： 0.5ml/分；检测波长： 254nm；温度： 40 ℃

实施例 71

(R)-N-[3-[2-[2-(9H-7-乙酰氨基芴-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]苯基]甲磺酰胺盐酸盐

按照实施例 14 中描述的方法，从中间体 26（ 815mg ）和中间体 17（ 564.6mg ）得到上述标题化合物（ 55.5mg ）。

保留时间：对于 R-型， 77.6 分钟（对于 S-型， 64.7 分钟）；分析条件：柱：两套， 4.6mm ID × 150mm， CHIRALCEL OJ-R（ Daicel Chem. Ind.提供）；流动相： 0.5M $NaClO_4/HClO_4$ 缓冲液（ pH 2.0 ）/乙腈（ 8/2 ）；流速： 0.5ml/分；检测波长： 254nm；温度： 40 ℃

实施例 72

(R)-N-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

按照实施例 12 中描述的方法，从中间体 19（ 642mg ）和中间体 39（ 380mg ）得到上述标题化合物（ 223.2mg ）。

保留时间：对于 R-型， 36.3 分钟（对于 S-型， 38.6 分钟）；分析条件：柱：两套， 4.6mm ID × 150mm， CHIRALCEL OJ-R（ Daicel Chem. Ind.提供）；流动相： 0.5M $NaClO_4/HClO_4$ 缓冲液（ pH 2.0 ）/乙腈（ 7/3 ）；流速： 0.5ml/分；检测波长： 254nm；温度： 40 ℃

实施例 73

(R)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺盐酸盐

A. (R)-N'-[5-(2-溴-1-羟乙基)-2-苄氧基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺的合成

按照中间体 19 的合成中描述的方法，从中间体 40（ 1.058g ）得到上

述标题化合物（ 925.7mg ）.

保留时间: 对于 R-型， 19.6 分钟（对于 S-型， 17.4 分钟）; 分析条件: 柱: 4.6mm ID × 250mm， CHIRALCEL OJ （ Daicel Chem. Ind. 提供); 流动相: 乙醇/正己烷（ 1/1); 流速: 0.7ml/分; 检测波长: 254nm ; 温度: 室温

B. (R)-N'-[5-[2-碘-1-(三乙基甲硅烷氧基)乙基]-2-苄氧基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺（中间体 94 ）的合成

以与中间体 42 （外消旋）的合成相同的方法，从上面提到的中间体（ 925mg ）分两步得到上述标题化合物（ 1.27g ）.

C. (R)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-(三乙基甲硅烷氧基)乙基]-2-苄氧基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺（中间体 95 ）的合成

用与中间体 43 的合成相同的方法，从中间体 94 （ 590mg ）和中间体 2 （ 294mg ）得到上述标题化合物（ 262.2mg ）. Rf=0.54 （甲醇/氯仿 1/10 ）.

D. (R)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺（中间体 96 ）的合成

按照实施例 42 中描述的方法，从中间体 95 （ 120mg ）得到上述标题化合物（ 83.7mg ）.

E. (R)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺盐酸盐的合成

中间体 96 （ 82mg ）按照实施例 25 中描述的方法进行反应和后处理，得到上述标题化合物（ 75.6mg ）.

保留时间: 对于 R-型， 38.0 分钟（对于 S-型， 47.7 分钟）; 分析条件: 柱: 两组， 4.6mm ID × 150mm， CHIRALCEL OJ-R （ Daicel Chem. Ind.提供); 流动相: 0.5M $NaClO_4/HClO_4$ 缓冲液（ pH 2.0)/乙腈（ 7/3); 流速: 0.5ml/分; 检测波长: 254nm ; 温度: 40 ℃

实施例 74

(S)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺盐酸盐

A. (S)-N'-[5-(2-溴-1-羟乙基)-2-苄氧基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺的合成

按照中间体 19 的合成方法，从中间体 40 （ 1.05g ）利用(S)-型不对称催化剂得到上述标题化合物（ 928.1mg ）。

保留时间：（对于 R-型， 19.6 分钟）对于 S-型， 17.4 分钟；分析条件：柱： 4.6mm ID × 150mm， CHIRALCEL OJ （ Daicel Chem. Ind. 提供）；流动相：乙醇/正己烷（ 1/1 ）；流速： 0.7ml/分；检测波长： 254nm；温度：室温

B. (S)-N'-[5-[2-碘-1-(三乙基甲硅烷氧基)乙基]-2-苄氧基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺（中间体 97 ）的合成

以与中间体 42 （外消旋）的合成相同的方法，从上面提到的中间体（ 868.1mg ）分两步得到上述标题化合物（ 1.18g ）。

C. (S)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-(三乙基甲硅烷氧基)乙基]-2-苄氧基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺（中间体 98 ）的合成

用与中间体 43 的合成相同的方法，从中间体 97 （ 300mg ）和中间体 2 （ 144mg ）得到上述标题化合物（ 120.8mg ）。

D. (S)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺（中间体 99 ）的合成

按照实施例 42 化合物的合成中描述的方法，从中间体 98 （ 120.8mg ）得到上述标题化合物（ 83.7mg ）。

E. (S)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺盐酸盐的合成

中间体 99 （ 65.8mg ）按照实施例 25 中描述的方法进行反应和后处理，得到上述标题化合物（ 42.3mg ）。

保留时间：（对于 R-型， 38.5 分钟）对于 S-型， 47.7 分钟；分析条件：柱：两组， 4.6mm ID × 150mm， CHIRALCEL OJ-R （ Daicel Chem. Ind.提供）；流动相： 0.5M $NaClO_4$/$HClO_4$ 缓冲液（ pH 2.0)/乙腈（ 7/3 ）；流速： 0.5ml/分；检测波长： 254nm；温度： 40 ℃

实施例 75

(R)-N'-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺盐酸盐

按照实施例 73 中描述的方法，从中间体 94 （ 240mg ）和中间体 5

（ 115.4mg ）得到上述标题化合物（ 32.9mg ）.

保留时间: 对于 R-型， 18.3 分钟（对于 S-型， 21.5 分钟）; 分析条件: 柱: 两组， 4.6mm ID × 150mm， CHIRALCEL OJ-R（ Daicel Chem. Ind.提供）; 流动相: 0.5M $NaClO_4/HClO_4$ 缓冲液（ pH 2.0)/乙腈（ 6/4 ）; 流速: 0.5ml/分; 检测波长: 254nm ; 温度: 40 ℃

实施例 76

(S)-N'-[5-[2-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二甲基磺酰胺盐酸盐

按照实施例 74 中描述的方法，从中间体 97 （ 240mg ）和中间体 5（ 114.4mg ）得到上述标题化合物（ 39.6mg ）.

保留时间: （对于 R-型， 18.3 分钟）对于 S-型， 21.5 分钟; 分析条件: 柱: 两组， 4.6mm ID × 150mm， CHIRALCEL OJ-R（ Daicel Chem. Ind.提供）; 流动相: 0.5M $NaClO_4/HClO_4$ 缓冲液（ pH 2.0)/乙腈（ 6/4 ）; 流速: 0.5ml/分; 检测波长: 254nm ; 温度: 40 ℃

实施例 77

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺盐酸盐

A. (R)-N-[5-(2-溴-1-羟乙基)-2-氟苯基]甲磺酰胺（中间体 100 ）的合成

按照中间体 19 的合成中描述的方法，从中间体 9（ 1.53g ）通过反应和后处理得到上述标题化合物（ 1.79g ）.

保留时间: 对于 R-型， 31.1 分钟（对于 S-型， 33.3 分钟）; 分析条件: 柱: 4.6mm ID × 250mm， CHIRALPAK AD（ Daicel Chem. Ind.提供）; 流动相: 乙醇/正己烷（ 1/1 ）; 流速: 0.3ml/分; 检测波长: 254nm ; 温度: 室温

B. (R)-N-[5-[2-碘-1-[(三乙基甲硅烷基)氧]乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺（中间体 101 ）的合成

按照中间体 20 的合成方法，从中间体 100 （ 1.78g ）通过反应和后处理得到上述标题化合物（ 2.29g ）.

C. (R)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-[(三乙基甲硅烷基)氧]乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺（中间体 102 ）的合成

按照中间体 21 的合成方法，从中间体 101 （ 445mg ）和中间体 2 （ 294mg)通过反应和后处理得到上述标题化合物（ 243.0mg ）. Rf=0.50 （甲醇/氯仿 1/10 ）.

D. (R)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

将中间体 102 （ 243mg ）溶于无水四氢呋喃（ 15ml ），向其中加入 4N 氯化氢/1,4 - 二噁烷（ 1ml ），该混合物在室温下搅拌 1 小时. 将沉积的沉淀取出并用四氢呋喃洗涤，之后将其在 40 ℃下减压干燥，由此得到上述标题化合物（ 96.8mg ）.

保留时间: 对于 R-型， 42.1 分钟（对于 S-型， 38.5 分钟）；分析条件: 柱: 两组， 4.6mm ID × 150mm， CHIRALCEL OJ-R （ Daicel Chem. Ind.提供); 流动相: 0.5M $NaClO_4$/$HClO_4$ 缓冲液（ pH 2.0)/乙腈（ 7/3); 流速: 0.5ml/分; 检测波长: 254nm ; 温度: 40 ℃

实施例 78

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺盐酸盐

A. (S)-N-[5-(2-溴-1-羟乙基)-2-氟苯基]甲磺酰胺（中间体 103 ）的合成

按照中间体 19 的合成方法，从中间体 9 （ 1.53g ）利用(S)-型不对称催化剂通过反应和后处理得到上述标题化合物（ 1.36g ）.

保留时间: （对于 R-型， 31.1 分钟）对于 S-型， 33.3 分钟; 分析条件: 柱: 4.6mm ID × 250mm， CHIRALPAK AD （ Daicel Chem. Ind. 提供); 流动相: 乙醇/正己烷（ 1/1); 流速: 0.3ml/分; 检测波长: 254nm ; 温度: 室温

B. (S)-N-[5-[2-碘-1-[(三乙基甲硅烷基)氧]乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺（中间体 104 ）的合成

按照中间体 20 的合成方法，从中间体 103 （ 1.36g ）通过反应和后处理得到上述标题化合物（ 1.85g ）.

C. (S)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-[(三乙基甲硅烷基)氧]乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺（中间体 105 ）的合成

按照中间体 21 的合成方法，从中间体 104 （ 445mg ）和中间体 2

（ 294mg ）通过反应和后处理得到上述标题化合物（ 198.2mg ）。

D. (S)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

将中间体 105（ 154.8mg ）溶于无水四氢呋喃（ 6.8ml ），向其中加入 4N 氯化氢/1,4 - 二噁烷（ 430μl ），该混合物在室温下搅拌 1 小时。将沉积的沉淀取出并用四氢呋喃洗涤，之后将其在 40 ℃下减压干燥，由此得到上述标题化合物（ 109.0mg ）。

保留时间：（对于 R-型， 42.1 分钟）对于 S-型， 38.5 分钟；分析条件: 柱: 两组， 4.6mm ID × 150mm， CHIRALCEL OJ-R（ Daicel Chem. Ind.提供）; 流动相： 0.5M $NaClO_4/HClO_4$ 缓冲液（ pH 2.0)/乙腈（ 7/3 ）; 流速： 0.5ml/分；检测波长： 254nm ；温度： 40 ℃

实施例 79

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺盐酸盐

A. (R)-N-[5-(2-溴-1-羟乙基)-2-氟苯基]甲磺酰胺（中间体 106 ）的合成

按照中间体 19 的合成方法，从中间体 13 （ 800mg ）通过反应和后处理得到上述标题化合物（ 880mg ）。

保留时间：对于 R-型， 14.1 分钟（对于 S-型， 16.8 分钟）；分析条件： 柱： 4.6mm ID × 250mm， CHIRALPAK AD （ Daicel Chem. Ind. 提供）; 流动相: 乙醇/正己烷（ 4/1 ）; 流速： 0.5ml/分; 检测波长： 254nm ; 温度： 室温

B. (R)-N-[5-[2-碘-1-[(三乙基甲硅烷基)氧]乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺(中间体 107 ）的合成

按照中间体 20 的合成方法，从中间体 106 （ 880mg ）通过反应和后处理得到上述标题化合物（ 1.24g ）。

C. (R)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-[(三乙基甲硅烷基)氧]乙基]-2-氟苯基]甲磺酰胺（中间体 108 ）的合成

按照中间体 21 的合成方法，从中间体 107 （ 489.4mg ）和中间体 2（ 294mg)通过反应和后处理得到上述标题化合物（ 135.9mg ）. Rf=0.57（甲醇/氯仿 1/10 ）。

D. (R)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

将中间体 108（ 73.2mg ）溶于无水四氢呋喃（ 4.2ml ），向其中加入 4N 氯化氢/1,4 - 二噁烷（ 240μl ），该混合物在室温下搅拌 1 小时。将沉积的沉淀取出并用四氢呋喃洗涤，之后将其在 40 ℃下减压干燥，由此得到上述标题化合物（ 36.3mg ）。

保留时间：对于 R-型， 61.7 分钟（对于 S-型， 58.4 分钟）；分析条件：柱：两组， 4.6mm ID × 150mm， CHIRALCEL OJ-R（ Daicel Chem. Ind.提供）；流动相： 0.5M $NaClO_4$/$HClO_4$ 缓冲液（ pH 2.0)/乙腈（ 7/3 ）；流速： 0.5ml/分；检测波长： 254nm；温度： 40 ℃

实施例 80

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺盐酸盐

A. (S)-N-[5-(2-溴-1-羟乙基)-2-氯苯基]甲磺酰胺（中间体 109 ）的合成

按照中间体 19 的合成方法，从中间体 13 （ 780mg ）利用(S)-型不对称催化剂通过反应和后处理得到上述标题化合物（ 753.4mg ）。

保留时间：（对于 R-型， 14.1 分钟）对于 S-型， 16.8 分钟；分析条件：柱： 4.6mm ID × 250mm， CHIRALPAK AD（ Daicel Chem. Ind. 提供）；流动相：乙醇/正己烷（ 4/1 ）；流速： 0.5ml/分；检测波长： 254nm；温度：室温

B. (S)-N-[5-[2-碘-1-[(三乙基甲硅烷基)氧]乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺（中间体 110 ）的合成

按照中间体 20 的合成方法，从中间体 109 （ 753mg ）通过反应和后处理得到上述标题化合物（ 1.06g ）。

C. (S)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-[(三乙基甲硅烷基)氧]乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺（中间体 111 ）的合成

按照中间体 21 的合成方法，从中间体 110 （ 490mg ）和中间体 2（ 294mg ）通过反应和后处理得到上述标题化合物（ 111.2mg ）。

D. (S)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氯苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

将中间体 111（ 111.2mg ）溶于无水四氢呋喃（ 6.3ml ），向其中加入 4N 氯化氢/1,4 - 二噁烷（ 360μl ），该混合物在室温下搅拌 1 小时．将沉积的沉淀取出并用四氢呋喃洗涤，之后将其在 40 ℃下减压干燥，由此得到上述标题化合物（ 70.4mg ）．

保留时间：（对于 R-型， 61.7 分钟）对于 S-型， 58.4 分钟；分析条件: 柱: 两组， 4.6mm ID × 150mm， CHIRALCEL OJ-R（ Daicel Chem. Ind.提供）; 流动相： 0.5M $NaClO_4/HClO_4$ 缓冲液（ pH 2.0)/乙腈（ 7/3 ）; 流速： 0.5ml/分；检测波长： 254nm ；温度： 40 ℃

实施例 81

(R)-N-甲基-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基]苯磺酰胺盐酸盐

A. (R)-N-甲基-[5-(2-溴-1-羟乙基)-2-苄氧基]苯磺酰胺（中间体 112 ）的合成

按照中间体 19 的合成方法，从中间体 81 （ 800mg ）通过反应和后处理得到上述标题化合物（ 752.2mg ）． Rf=0.15（乙酸乙酯/正己烷 1/2 ）．

B. (R)-N-甲基-[5-[2-碘-1-[(三乙基甲硅烷基)氧]乙基]-2-苄氧基]苯磺酰胺（中间体 113 ）的合成

按照中间体 20 的合成方法，从中间体 112 （ 462.8mg ）通过反应和后处理得到上述标题化合物（ 587.9mg ）． Rf=0.53（乙酸乙酯/正己烷 1/2 ）．

C. (R)-N-甲基-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-[(三乙基甲硅烷基)氧]乙基]-2-苄氧基]苯磺酰胺（中间体 114 ）的合成

按照中间体 21 的合成方法，从中间体 113 （ 587.9mg ）和中间体 2（ 295mg)通过反应和后处理得到上述标题化合物（ 265.3mg ）． Rf=0.45（甲醇/氯仿 1/10 ）．

D. (R)-N-甲基-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基]苯磺酰胺（中间体 115 ）的合成

向中间体 114 （ 265.3mg ）的 13.3ml 无水四氢呋喃溶液中加入乙酸（ 169.6μl ）和 1M 氟化四丁铵的四氢呋喃溶液（ 2.65ml ），该混合物在室温下搅拌 1 小时．该反应混合物用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，然后在无水硫酸钠上干燥，之后减压馏除溶

剂．所得残余物用乙醇研制，得到上述标题化合物（ 111.3mg ）．另一方面，蒸发滤液后剩下的残余物用硅胶色谱法（甲醇/氯仿 7/100 ）纯化，从而得到上述标题化合物（ 59mg ）．

E. (R)-N-甲基-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基]苯磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 2 中描述的方法，中间体 115（ 166.3mg ）通过反应和后处理，得到上述标题化合物（ 136.3mg ）．

保留时间：对于 R-型， 117.8 分钟（对于 S-型， 132.6 分钟）；分析条件：柱：两组， 4.6mm ID × 150mm， CHIRALCEL OJ-R（ Daicel Chem. Ind.提供）；流动相： 0.5M $NaClO_4/HClO_4$ 缓冲液（ pH 2.0 ）/乙腈（ 78/22 ）；流速： 0.5ml/分；检测波长： 254nm；温度： 40 ℃

实施例 82

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氨基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

A. 1-(4-乙酰氨基-3-硝基苯基)乙酮（中间体 116 ）的合成

边搅拌边向 4.5ml 冰冷却的乙酐中分成五份加入 0.5ml 发烟硝酸．在 7 分钟内，向其中滴加 350mg 4-乙酰胺-乙酰苯（ Lancaster 公司提供）的乙酸溶液（ 1.8ml ），同时保持温度低于 12 ℃．在 5 ℃下搅拌 38 分钟后，加入 10ml 水和 10ml 乙酸乙酯并分离有机层．水层用 10ml 乙酸乙酯萃取，将有机层合并，将合并后的有机相倒入 200ml 饱和碳酸氢钠水溶液中，该混合物搅拌 30 分钟．将有机层分离，水层用 50ml 乙酸乙酯萃取，将有机层合并，将如此合并后的有机相干燥，馏除溶剂，得到 0.41g 上述标题化合物． Rf=0.67（甲醇/氯仿 1/19 ）．

B. 1-(3-氨基-4-乙酰氨基苯基)乙酮（中间体 117 ）的合成

在氢气氛下，向 410mg 中间体 116 的 40ml 甲醇溶液中加入 20mg 氧化铂并在冰冷却下将该反应系统替换为氢气．该混合物在室温下搅拌 12.5 小时，然后将该反应系统替换为氢气并向该反应混合物中加入 20ml 氯仿．将催化剂分离并从滤液中减压馏除溶剂，所得残余物用硅胶色谱法（用乙酸乙酯/正己烷 3/7 - 单独的乙酸乙酯洗脱）纯化，由此得到 0.29g 上述标题化合物． Rf=0.06（甲醇/氯仿 1/19 ）．

C. 1-[4-乙酰氨基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮（中间体 118）的合成

按照 A.A.Larsen 等人在医药化学杂志 10，462 - 472（1967）中报道的方法，从中间体 117（290mg）和甲磺酰氯（118.5μl）制备上述标题化合物。不过，此处对反应混合物的纯化进行了一些改变：加入 10ml 水终止反应并用 1N 盐酸将 pH 调节至 4，之后用乙酸乙酯萃取（4 次，每次 30ml）。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥，减压馏除溶剂。所得残余物用硅胶色谱法（甲醇/氯仿 3/97）纯化，得到 315mg 上述标题化合物。Rf=0.37（甲醇/氯仿 1/19）。

D. 2-溴-1-[4-乙酰氨基-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮（中间体 119）的合成

用与实施例 29 的步骤 A 中描述的过程相同的方式，只是从反应混合物中提纯化合物仅用硅胶色谱法（用乙酸乙酯/正己烷 7/13 - 单独的乙酸乙酯洗脱）完成，从而从 310mg 中间体 118 和 570mg 溴化铜得到 267mg 上述标题化合物。Rf=0.68（乙酸乙酯/正己烷 1/1）。

E. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-乙酰氨基苯基]甲磺酰胺（中间体 120）的合成

以与实施例 1 的步骤 D 中描述的过程相同的方法，只是粗产物仅用硅胶色谱法（甲醇/氯仿 5/95 - 15/85）进行纯化，从中间体 119（147mg）和中间体 2（90.5mg）合成上述标题化合物（53mg）。Rf=0.17（甲醇/氯仿 1/9）。

F. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-氨基苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

将 70mg 中间体 120 加入 8ml 1,4-二噁烷并向其中加入 2ml 浓盐酸，之后该反应混合物在回流下加热搅拌 1 小时。将该混合物减压蒸发至干，所得残余物（60mg）从甲醇/乙酸乙酯中重结晶，由此得到 13mg 上述标题化合物。Rf=0.05（水/甲醇/氯仿 1/15/25）。

实施例 83

(±)-N-甲基-N-苄基-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基]苯磺酰胺盐酸盐

A. N-甲基-N-苄基-(2-苄氧基-5-乙酰基)苯磺酰胺（中间体 121）的合成

以与实施例 65 的步骤 A 中描述的过程相同的方式，从 1-(3-氨基-4-苄氧基-苯基)乙酮制备上述标题化合物．不过，此处不加入 40 % 甲胺的水溶液，而是 0.2ml N-甲基-苄胺与 0.7ml 三乙胺在 10ml 二氯甲烷中反应 31.5 小时．向该反应混合物中加入 10ml 水并收集有机层．有机层用 1N 盐酸和饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥，之后减压馏除溶剂，由此得到 398mg 上述标题化合物． Rf=0.36（乙酸乙酯/正己烷 1/2）．

B. N-甲基-N-苄基-[2-苄氧基-5-(2-溴乙酰基)]苯磺酰胺（中间体 122）的合成

以与实施例 29 的步骤 A 中描述的过程相同的方式，只是用硅胶色谱法（乙酸乙酯/正己烷 1/9-1/4）进行纯化，从中间体 121（ 205mg ）和溴化铜（ 246mg ）制得上述标题化合物（ 228mg ）． Rf=0.50（乙酸乙酯/正己烷 1/2）．

C. (±)-N-甲基-N-苄基-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基]苯磺酰胺（中间体 123）的合成

按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法，只是粗产物用硅胶色谱法（用甲醇/氯仿 5/95 第一次洗脱，用甲醇/乙酸乙酯 1/19 洗脱第二次）进行纯化，从中间体 122（ 228mg ）和中间体 2（ 102mg ）得到上述标题化合物（ 0.20g ）． Rf=0.25（甲醇/氯仿 1/19）．

D. (±)-N-甲基-N-苄基-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基]苯磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 2 中描述的方法， 0.20g 中间体 123 用 100mg 10 % 钯/炭黑进行氢解 1 小时，接着将其转化为盐酸盐并从甲醇/乙酸乙酯重结晶，由此得到 62mg 上述标题化合物． Rf=0.31（甲醇/氯仿 1/9）．

实施例 84

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-(羟甲基)苯基]甲磺酰胺

A. 1-[4-(乙氧羰基)苯基]乙酮缩乙二醇（中间体 124）的合成

在氩气氛下，将 9.61g 4-乙酰苯甲酸乙酯（ Wako Pure Chem.Ind.提供）溶于 200ml 甲苯并向其中加入 20ml 乙二醇和 200mg 水合对甲苯磺酸，之后该混合物在 Dean-Stark 装置上回流加热 24 小时，同时除去水．然后

将该反应混合物冷却至室温，甲苯层依次用水洗涤（两次，每次100ml），用饱和氯化钠水溶液（100ml）洗涤，接着干燥并减压蒸发至干，由此得到上述标题化合物（12.76g）. Rf=0.58（乙酸乙酯/正己烷1/2）.

B. 1-[4-(羟甲基)苯基]乙酮（中间体125）的合成

在氩气氛下，将1.90g氢化铝锂悬浮于120ml无水四氢呋喃中并在90分钟内，在冰冷却下向其中滴加12.76g中间体124的40ml无水四氢呋喃溶液，然后搅拌90分钟. 在25分钟内向其中逐渐加入100ml乙酸乙酯以终止反应，然后在30分钟内加入100ml 1N硫酸. 该混合物再在室温下搅拌45分钟，然后加入100ml水并收集有机相. 水相用乙酸乙酯进行萃取（两次，每次100ml）并合并有机层，然后如此合并后的有机相用水（100ml）洗涤，用饱和氯化钠水溶液（100ml）洗涤，接着干燥并减压馏除溶剂. 所得残余物（12.25g）溶于丙酮（200ml），加入水合对甲苯磺酸（200mg），该混合物在室温下搅拌20小时. 用^{1}H-NMR证实反应终止后，减压馏除丙酮溶剂. 残余物在50ml乙酸乙酯和50ml水之间分配，将有机层分离，其用饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥，之后减压馏除溶剂，由此得到6.688g上述标题化合物. Rf=0.19（乙酸乙酯/正己烷1/2）.

C. 1-[4-(乙酰氧基甲基)苯基]乙酮（中间体126）的合成

将6.67g中间体125溶于7.3ml吡啶并向其中加入6.3ml乙酐，该混合物在室温下搅拌12.5小时. 向其中加入300ml水以终止反应，该混合物用50ml乙酸乙酯进行萃取. 水层用乙酸乙酯萃取（两次，每次50ml）并合并有机层，合并后的有机相依次用100ml水，50ml 1N盐酸和50ml饱和氯化钠水溶液洗涤，接着干燥并减压蒸发溶剂，由此得到8.27g上述标题化合物. Rf=0.56（乙酸乙酯/正己烷1/1）.

D. 1-[3-硝基-4-(乙酰氧基甲基)苯基]乙酮（中间体127）的合成

在用冰/盐冷却剂冷却的条件下，向80ml发烟硝酸中一次性加入8.09g中间体126. 保持该温度，该混合物搅拌10分钟，然后将其倒入300ml冰/水混合物. 其用乙酸乙酯萃取（三次，每次80ml），有机层依次用水洗涤（三次，每次100ml），用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，用饱和氯化钠水溶液洗涤，随后干燥，减压馏除溶剂. 所得残余物（9.70g）用硅胶色谱法（乙酸乙酯/正己烷1/2）纯化，由此得到8.41g上述标题化合物. Rf=0.36

（乙酸乙酯/正己烷 1/2）.

E. 1-[3-氨基-4-(乙酰氧基甲基)苯基]乙酮（中间体 128）的合成

在氩气氛下将 1.97g 中间体 127 溶于 358ml 甲醇并向其中加入 10.55g 氯化亚锡和 7.5ml 浓盐酸，之后该混合物在室温下搅拌 2 小时．向其中加入 200ml 饱和碳酸氢钠水溶液，该混合物在室温下搅拌 75 分钟，然后用硅藻土过滤除去无机盐沉淀，滤液减压蒸发至约 200ml．其用乙酸乙酯（300ml）萃取，萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥，之后减压馏除溶剂．所得残余物（1.32g）用硅胶色谱法（乙酸乙酯/正己烷 1/2）纯化，由此得到 0.56g 上述标题化合物．Rf=0.31（乙酸乙酯/正己烷 1/2）.

F. 1-[3-(甲磺酰基)氨基-4-(乙酰氧基甲基)苯基]乙酮（中间体 129）的合成

在氩气氛下将 0.56g 中间体 128 溶于 3.6ml 吡啶并向其中加入 215μl 甲磺酰氯，该混合物在室温下搅拌 26 小时．向其中加入 5ml 水，该混合物用乙酸乙酯萃取（三次，每次 20ml），有机层依次用 1N 盐酸（两次，每次 50ml）和饱和氯化钠水溶液洗涤，随后干燥，减压馏除溶剂．由此得到 0.58g 上述标题化合物．Rf=0.39（乙酸乙酯/正己烷 1/1）.

G. 2-溴-1-[3-(甲磺酰)氨基-4-(乙酰氧基甲基)苯基]乙酮（中间体 130）的合成

以与实施例 29 的步骤 A 中描述的过程相同的方式，从中间体 129（285mg）和溴化铜（491mg，Kanto Chem.Co.,Inc.提供）制得上述标题化合物（430mg）．Rf=0.44（乙酸乙酯/正己烷 1/2）.

H. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-(乙酰氧基甲基)苯基]甲磺酰胺（中间体 131）的合成

按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法，只是粗产物用硅胶色谱法（用甲醇/乙酸乙酯 1/9-1/4 第一次洗脱，用含有 10 % 浓氨水的甲醇/氯仿 2/25 洗脱第二次）进行纯化，从中间体 130（405mg）和中间体 2（226mg）得到上述标题化合物（68mg）．Rf=0.18（含有 10 % 浓氨水的甲醇/氯仿 1/9）.

I. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-(羟甲基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

向 68mg 中间体 131 中加入 10ml 2N 氢氧化钠水溶液，该混合物在室温下搅拌 2.5 小时．其用 30ml 水稀释，并向其中加入 50ml 饱和氯化钠水溶液，接着用乙酸乙酯萃取（三次，每次 50ml ）．将有机层干燥并减压馏除溶剂，所得残余物用硅胶色谱法（含有 10 % 浓氨水的甲醇/乙酸乙酯 1/9 ）纯化，由此得到上述标题化合物的游离碱产物．用常规技术将其转化为盐酸盐，然后从甲醇/乙酸乙酯中重结晶得到 22mg 上述标题化合物． Rf=0.11（含有 10 % 浓氨水的甲醇/氯仿 1/9 ）．

实施例 85

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-溴苯基]甲磺酰胺

用与实施例 6 的步骤 B 、 C 和 D 中相同的方法，按照中间体 13 的合成过程制备 2-溴-1-[4-溴-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮．

A. 1-(3-氨基-4-溴苯基)乙酮的合成

向 5.0g 4-溴-3-硝基乙酰苯（ Lancaster 公司提供）的 890ml 甲醇溶液中加入 19.4g 氯化锡（ II ）和 17ml 浓盐酸，该混合物在室温下搅拌 3.5 小时．向其中加入 470ml 饱和碳酸氢钠水溶液并滤除沉积的沉淀，其用乙酸乙酯萃取．将有机层干燥并减压浓缩，由此得到 3.97g 上述标题化合物． Rf=0.43 （乙酸乙酯/正己烷 1/2 ）．

B. 1-[4-溴-3-[(甲磺酰)氨基]苯基]乙酮（中间体 132 ）的合成

在室温下向 3.97g 上述化合物的 21ml 吡啶溶液中加入 1.8ml 甲磺酰氯，该混合物搅拌 1 小时．将该混合物倒入 142ml 水中，搅拌过夜后，通过过滤分离沉积的沉淀并溶于乙酸乙酯．有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥，减压浓缩得到粗产物（ 4.08g ）． Rf=0.41（乙酸乙酯/正己烷 1/1 ）．

C. 2-溴-1-[4-溴-3-[(甲磺酰)氨基]苯基]乙酮（中间体 133 ）的合成

在氩气氛下，边搅拌边向 4.08g 中间体 132 的 40ml 1,4-二噁烷溶液中加入 0.75ml 溴．将所得混合物加热至 60 ℃并搅拌 1.5 小时．冷却至室温后加入水．该混合物用乙酸乙酯萃取，有机层用搅拌氯化钠水溶液洗涤并干燥．将该混合物减压浓缩得到粗产物（ 6.28g ）．向其中加入 1/1 的乙酸乙酯/正己烷的液体混合物，加热，冷却，通过过滤分离沉积的沉淀，由此得到 4.0g 上述标题化合物． Rf=0.54 （乙酸乙酯/正己烷 1/1 ）．

D. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-溴苯基]甲

磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法，从中间体 2 的 HBr-加成盐（ 452.5mg ）和中间体 133（ 742.1mg ）通过反应和后处理，然后用 PTLC（用甲醇/氯仿 1/10 展开）纯化而制得上述标题化合物的游离胺产物（ 191.6mg ）。 Rf=0.58（甲醇/乙酸乙酯 1/3 ）。

向该产物中加入 1.1 当量 0.1N 氯化氢/乙醇以将其转化为盐酸盐(上述标题化合物）并减压馏除溶剂。向所得残余物中加入二乙醚并过滤收集沉积的沉淀，从乙醇中重结晶，然后在 50 ℃下减压干燥，由此得到上述标题化合物（ 112.6mg ），为粉末状产物。

实施例 86

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-碘苯基]甲磺酰胺

用与实施例 6 的步骤 A 、 B 、 C 和 D 相同的方法制备 2-溴-1-[4-碘-3-[(甲磺酰)氨基]苯基]乙酮。

A. 1-(4-碘-3-硝基苯基)乙酮（中间体 134 ）的合成

将 20g 4'-碘乙酰苯（ Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.）分成两份加入 130ml 用冰/盐冷却的发烟硝酸中。搅拌 15 分钟后，将所得混合物倒入 1 升冰水中并用 1 升乙酸乙酯萃取。将有机层分离、干燥并蒸除溶剂，由此得到 20.7g 上述标题化合物。 Rf=0.19（乙酸乙酯/正己烷 1/5 ）。

B. 1-(3-氨基-4-碘苯基)乙酮（中间体 135 ）的合成

向 14.3g 中间体 134 的 2134ml 甲醇溶液中加入 40.5g 氯化锡（ II ）和 40.8ml 浓盐酸，该混合物在室温下搅拌 4.75 小时。向该混合物中加入 1100ml 饱和碳酸氢钠水溶液并通过过滤分离沉积的沉淀。将滤液部分浓缩并用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥并减压浓缩至干，由此得到 11.87g 上述标题化合物。 Rf=0.67（甲醇/氯仿 1/10 ）。

C. 1-[4-碘-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮（中间体 136 ）的合成

在室温下向 11.87g 中间体 135 的 50ml 吡啶溶液中加入 3.55ml 甲磺酰氯。搅拌 2.5 小时后，将该反应混合物倒入水（ 250ml ）中。过滤分离沉积的沉淀并溶于乙酸乙酯。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤，脱水，并减压浓缩得到粗产物。向其中加入乙酸乙酯/正己烷（ 1/1 ），过滤回收沉积的沉淀并干燥，由此得到 10.44g 上述标题化合物。 Rf=0.14 （乙酸乙酯/

正己烷 1/3 ）.

D. 2-溴-1-[4-碘-3-[(甲磺酰基)氨基]苯基]乙酮（中间体 137 ）的合成

在氩气氛下，边搅拌边向 10.4g 中间体 136 的 102ml 1,4-二噁烷溶液中加入 1.66ml 溴. 将所得混合物加热至 60 ℃并搅拌 1.5 小时. 冷却至室温后将其用水和乙酸乙酯萃取，洗涤有机层，干燥并减压蒸发，由此得到 11.77g 上述标题化合物. Rf=0.25（乙酸乙酯/正己烷 1/2 ）.

E. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-碘苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法，从中间体 2（ 500mg ）和中间体 137（ 1.385g ）通过反应和后处理，然后所得残余物用柱色谱法（ 6.3 % 甲醇/氯仿）粗纯化，再用 PTLC（用含有 10 % 浓氨水的甲醇/乙酸乙酯 1/4 展开）精细纯化而得到上述标题化合物的游离胺产物（ 211.5mg ）. Rf=0.49（含有 10 % 浓氨水的甲醇/乙酸乙酯 1/4 ）.

向该产物中加入 1.1 当量 0.1N 氯化氢/乙醇以将其转化为盐酸盐(上述标题化合物）并减压馏除溶剂. 在 50 ℃下减压干燥后得到 218mg 上述标题化合物，为粉末状产物.

实施例 87

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N-甲基-N-苄基磺酰胺盐酸盐

A. N-甲基-N-苄基氨磺酰氯的合成

在氩气氛下，在 15 分钟内，向 3.0ml 磺酰氯的 50ml 二氯甲烷的冰冷却溶液中加入 6.45ml N-甲基-N-苄胺和 7.0ml 三乙胺. 搅拌 15 分钟后，加入 50ml 水以终止反应. 将有机层分离并用 50ml 1N 盐酸洗涤并干燥，之后减压馏除溶剂. 向所得残余物（ 8.35g ）中加入 100ml 正己烷，将该混合物冷却，滤除沉积的沉淀. 将滤液减压蒸发至干，得到 5.30g 上述标题化合物. Rf=0.64（乙酸乙酯/正己烷 1/4 ）.

B. 1-[4-苄氧基-3-[(N-甲基-N-苄基氨磺酰)氨基]苯基]乙酮（中间体 138 ）的合成

从上述中间体（ 880mg ）和 1-(3-氨基-4-苄氧基苯基)乙酮（ 482mg ）制得上述标题化合物（ 671mg ）〔按照 A.A.Larsen 等人在医药化学杂志

10，462 - 472（1967）中报道的方法进行]．不过，此处使用吡啶/二氯甲烷的混合溶剂（7ml，2/5），反应混合物首先在室温下搅拌66小时，然后再在回流下加热搅拌2小时．纯化是通过用20ml水和50ml乙酸乙酯萃取并用30ml 1N盐酸洗涤有机层而进行．合并后的水相再用乙酸乙酯萃取（两次，每次30ml），合并后的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥，之后减压馏除溶剂．所得残余物用硅胶色谱法（乙酸乙酯/正己烷1/3）纯化．Rf=0.47（甲醇/氯仿1/19）．

C. 2-溴-1-[4-苄氧基-3-[(N-甲基-N-苄基氨磺酰)氨基]苯基]乙酮（中间体139）的合成

以与实施例29的步骤A中描述的过程相同的方式，从中间体138（670mg）和溴化铜（780mg）制得上述标题化合物（810mg，约80％纯度）．Rf=0.41（乙酸乙酯/正己烷1/2）．

D.（±）-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-(苄氧基)苯基]-N-甲基-N-苄基磺酰胺（中间体140）的合成

按照实施例1的步骤D中描述的方法进行反应和后处理，从中间体2（400mg），三乙胺（280μl）和中间体139（805mg）经硅胶色谱法（用甲醇/乙酸乙酯1/9洗脱）纯化制得上述标题化合物（251mg）．Rf=0.47（甲醇/氯仿1/9）．

E.（±）-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N-甲基-N-苄基磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例2中描述的方法，将250mg中间体140加入50ml甲醇并用122mg 10％钯/炭黑进行氢解，随后用常规方法转化为盐酸盐并从甲醇/乙酸乙酯重结晶，制得上述标题化合物（46mg）．Rf=0.33（甲醇/氯仿1/9）．

实施例88

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二乙基磺酰胺盐酸盐

A. N,N-二乙基氨磺酰氯的合成

按照实施例87的步骤A中描述的方法，在氩气氛下，在2小时内，将2.07ml N,N-二乙胺和2.8ml三乙胺加入1.6ml磺酰氯的20ml二氯甲烷冰冷

却溶液中．搅拌 1 小时后，加入 20ml 水以终止反应．将有机层分离并用 20ml 1N 盐酸洗涤并干燥，之后减压馏除溶剂．向所得残余物中加入 30ml 正己烷，将该混合物冷却，滤除沉积的沉淀．将滤液减压蒸发至干，得到 2.19g 上述标题化合物． Rf=0.59（乙酸乙酯/正己烷 1/4）．

B. 1-[4-苄氧基-3-[(N,N-二乙基氨磺酰)氨基]苯基]乙酮（中间体 141）的合成

从上述中间体（ 686mg ）和 1-(3-氨基-4-苄氧基苯基)乙酮（ 482mg ）制得上述标题化合物（ 513mg ）〔按照 A.A.Larsen 等人在医药化学杂志 10， 462 - 472（ 1967 ）中报道的方法进行〕．不过，此处使用吡啶/二氯甲烷的混合溶剂（ 7ml， 2/5 ），反应混合物首先在室温下搅拌 66 小时，然后再在回流下加热搅拌 2 小时．纯化是通过用 20ml 水和 20ml 乙酸乙酯萃取并用 30ml 1N 盐酸洗涤有机层而进行．合并后的水相再用乙酸乙酯萃取（两次，每次 30ml ），合并后的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥，之后减压馏除溶剂．所得残余物用硅胶色谱法（乙酸乙酯/正己烷 1/3 ）纯化． Rf=0.42（乙酸乙酯/正己烷 1/2 ）．

C. 2-溴-1-[4-苄氧基-3-[(N,N-二乙基氨磺酰)氨基]苯基]乙酮（中间体 142 ）的合成

以与实施例 29 的步骤 A 中描述的过程相同的方式，从中间体 141（ 500mg ）和溴化铜（ 670mg ）制得上述标题化合物（ 693mg，约 70 % 纯度）． Rf=0.64（乙酸乙酯/正己烷 1/2 ）．

D. (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-(苄氧基)苯基]-N,N-二乙基磺酰胺（中间体 143 ）的合成

按照实施例 1 的步骤 D 中描述的方法进行反应和后处理，从中间体 2（ 390mg ），三乙胺（ 280μl ）和中间体 142（ 673mg ）经硅胶色谱法（用甲醇/乙酸乙酯 1/9 洗脱）纯化制得上述标题化合物（ 256mg ）． Rf=0.46（甲醇/氯仿 1/9 ）．

E. (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基苯基]-N,N-二乙基磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 2 中描述的方法，将 250mg 中间体 143 加入 50ml 甲醇并用 120mg 10 % 钯/炭黑进行氢解，随后用常规方法转化为盐酸盐并从甲醇/

乙酸乙酯重结晶，制得上述标题化合物（ 85mg ）． Rf=0.32 （甲醇/氯仿 1/9 ）．

实施例 89

(±)-N,N-二甲基-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-羟基]苯磺酰胺盐酸盐

A. N,N-二甲基-[2-苄氧基-5-(2-溴乙酰)苯]磺酰胺（中间体 144 ）的合成

用实施例 83 的步骤 A 和 B 中描述的相同的方法，从 1-(3-氨基-4-苄氧基苯基)乙酮制得上述标题化合物（ 705mg ）〔按照 A.A.Larsen 等人在医药化学杂志 10， 462 - 472 （ 1967 ）中报道的方法制备〕．不过，此处不加入 N-甲基苄胺，而是加入 N,N-二甲胺． Rf=0.33 （乙酸乙酯/正己烷 1/2 ）．

B. N,N-二甲基-[2-苄氧基-5-[2-碘-1-[(三乙基甲硅烷基)氧]乙基]]苯磺酰胺（中间体 145 ）的合成

用与中间体 42 的合成相同的方法， 700mg 中间体 144 通过反应和后处理，得到 407mg 上述标题化合物． Rf=0.74 （乙酸乙酯/正己烷 1/1 ）．

C. (±)-N,N-二甲基-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-[(三乙基甲硅烷基)氧]乙基]-2-苄氧基] 苯磺酰胺（中间体 146 ）的合成

按照中间体 43 的合成方法，只是粗产物用硅胶色谱法（用甲醇/氯仿 1/25 洗脱）进行纯化，从中间体 145 （ 398mg ）和中间体 2 （ 193mg ）得到上述标题化合物（ 138mg ）． Rf=0.43 （甲醇/氯仿 1/10 ）．

D. (±)-N,N-二甲基-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-苄氧基] 苯磺酰胺（中间体 147 ）的合成

将 135mg 中间体 146 溶于 7ml 无水四氢呋喃，向其中加入 38.2μl 乙酸和 314μl 1M 氟化四丁铵/四氢呋喃溶液，该混合物在室温下搅拌 14.5 小时．然后该混合物用乙酸乙酯稀释，用饱和氯化钠水溶液冲洗并干燥，之后减压馏除溶剂．残余物用 PTLC（用甲醇/氯仿 1/10 展开）纯化，得到 4.9mg 上述标题化合物． Rf=0.23（甲醇/氯仿 1/10 ）．用常规技术将其转化为盐酸盐（ 7.7mg ）．

E. (±)-N,N-二甲基-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-羟乙基]-2-

羟基] 苯磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 2 中描述的方法，中间体 147（ 7.7mg ）利用 10 % 钯/炭黑（ 4mg ）进行氢解 2 小时，然后滤除催化剂并减压馏除溶剂，从而制得上述标题化合物（ 5.0mg ）． Rf=0.31（甲醇/氯仿 1/9 ）．

实施例 90

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-甲氧乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

A. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-甲氧乙基]-2-苄氧基苯基]甲磺酰胺（中间体 148 ）的合成

120mg 实施例 1 化合物在回流加热条件下在 10ml 10 % 氯化氢/甲醇中搅拌 24 小时．然后该混合物再在室温下搅拌 3 天．将该反应混合物减压蒸发至干，向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液并用乙酸乙酯萃取（两次，每次 20ml ）．干燥后，进行蒸发，残余物用硅胶色谱法（甲醇/氯仿 1/19 ）纯化，由此得到 72mg 上述标题化合物． Rf=0.55（甲醇/氯仿 1/9 ）．

B. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-甲氧乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺盐酸盐的合成

按照实施例 2 中描述的方法， 70mg 中间体 148 利用 30mg 10 % 钯/炭黑进行氢解 1 小时，之后转化为盐酸盐，随后蒸发至干并从二乙醚中研制，得到 60mg 上述标题化合物． Rf=0.40（甲醇/氯仿 1/9 ）．

实施例 91

(±)-N-[5-[2-[2-(二苯并噻吩-3-基氧基)乙氨基]-1-甲氧乙基]-2-羟基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

将 28mg 实施例 38 化合物悬浮于 3ml 10 % 氯化氢/甲醇，该混合物在回流下加热搅拌 3 天．然后再向其中加入 10ml 10 % 氯化氢/甲醇，该混合物再搅拌 2 天．将该反应混合物减压蒸发至干，残余物溶于甲醇，用 PTLC（用甲醇/氯仿 1/10 展开）纯化．通过在二乙醚中研制并过滤，得到 11.8mg 上述标题化合物． Rf=0.38（甲醇/氯仿 1/10 ）．

实施例 92

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙氨基]-1-甲氧乙基]-2-氨基苯基]甲磺酰胺盐酸盐

将中间体 120（ 35mg ）加入 10 % 氯化氢/甲醇（ 5ml ）中，该混合物在回流下加热搅拌 2 小时. 通过蒸发至干得到上述标题化合物（ 37mg ）. Rf=0.29（ 甲醇/氯仿 1/9 ）.

测试例 1

人β3-兴奋剂活性:

利用 CHO 细胞（ 中国仓鼠卵巢细胞）检验人β3-兴奋剂活性，该细胞用插入人β3 基因的 pcDNA3（ 在体外(in vitrogen)）细胞转染. 利用有β3 引物的人脂肪组织 cDNA （ Clontech 提供）通过 PCR 得到人β3 片段〔 Krief 等人，临床研究杂志， 91 卷， p344 - 349（ 1993 ）〕，然后利用该片段作为探针克隆出人β3 基因的全长.

该细胞在含有 10 % 胎牛血清， 400μg/ml 遗传霉素（ Gibco BRL ），100U/ml 青霉素和 100μg/ml 链霉素的 HAM F-12 培养基中培养，在 6-孔板上放入 5×10^5 细胞并培养 24 小时，之后将培养基改变为不含血清的 HAM F-12 培养基并保持 2 小时. 每种测试化合物首先溶于 DMSO，然后用含有 1mM 异丁基甲基黄嘌呤和 1mM 抗坏血酸的 HAM F-12 培养基稀释. 将在 10^{-5}-10^{-12} 范围内的 10 倍稀释液加入细胞中.

培养 30 分钟后，撤去培养基，加入 0.5ml 1N NaOH 并保持 20 分钟. 然后加入 0.5ml 1N 乙酸，随后搅拌并离心. 最后利用 cAMP EIA KIT(Cayman)分析测定 cAMP 的浓度. 实施例 1 - 92 中的 65 种化合物的固有活性和 ED_{50} 显示于表 2 中. BRL37344 是用“未来药物” 16 卷，p797-800(1991)中所给的方法合成的， CL316,243 是用医药化学杂志， 35 卷， p3081-3084 中所给的方法合成的. 异丙肾上腺素购自 Research Biochimicals International . 如表 2 中所示，这些化合物的活性高于 BRL37344 和 CL316,243 .

测试例 2

对心脏的作用:

将体重在 180 - 250g 范围内的雄性豚鼠的心脏切除并制备每个右心房的样品，将其嵌入填充有充氧的 Krebs 溶液的器官浴中. 利用与多道记录仪（ Nippon Koden 公司的 MR-6000)相联的等长传感器（ Nippon Koden 公司的 TB-611T ）测定自动节律性. 实施例中的本发明化合物的 ED_{50} 值

高于β3的，且这些化合物几乎不会使心率增加，因此它们是选择性的并有希望具有较低的副作用。

测试例 3

对犬脂肪细胞的脂解活性:

收集狗的网膜中的脂肪组织并将其磨碎，洗涤。每一克该组织中加入3ml含有1mg/ml胶原酶（ Sigma ）和1 %牛血清白蛋白的Krebs-Ringer缓冲液。然后这些细胞在37 ℃下振摇培养30分钟，用尼龙滤器除去未消化的组织。所得脂肪细胞用Krebs-Ringer缓冲液洗涤四次，然后用含有4 %牛血清白蛋白的Krebs-Ringer缓冲液将细胞浓度稀释到 2×10^5/ml。将这些细胞转移到微量离心管中，每管300μl。

向这些管中每管加入300μl含有测试化合物的培养基并边振摇边在37 ℃下保持 1 小时。通过用冰冷却而停止刺激。离心后，用抽吸器将脂肪细胞取出，之后利用F-KIT GLTCEROL(Behringer-Manheim)测定甘油。如表 3 中显示，本发明化合物在体外显示出了脂解活性，因此预期它们对体内脂解也是有效的。

测试例 4

降血糖和脂解作用:

给6周龄的雄性ddy小鼠（ Nippon Charles Liver公司提供）皮下注射2g/kg的葡萄糖。这些动物还用任一种测试化合物以0.1ml/10g体重的量经口服或腹膜内给药进行处理。 1 小时后，从腹主动脉采集血样，将血清分离并用作样品。

降血糖作用:

用自动分析仪（ M.C.Medical公司的SUPER Z ）测定如上制备的血样的血清葡萄糖浓度。至于分析仪套件，使用(Wako Pure Chemical公司的)Glucose II HA TEST WAKO。

血糖降低% = [(A － B)/(A － C)] × 100，其中A代表给予葡萄糖时的葡萄糖浓度，B代表化合物给药后的葡萄糖浓度，C是葡萄糖浓度的常规水平。

实施例 31 化合物显示：通过口服给药血糖降低了34.5 %，实施例 2 化合物显示：通过腹膜内给药血糖降低了77.1 %。因此，结果证明按照本

发明的化合物作为治疗和预防糖尿病的药剂是有效的.

脂解作用:

利用（ Wako Pure Chemical 公司的） NEFA HA TEST WAKO 测定样品中游离脂肪酸的量. 实施例 31 和 7 化合物显示: 通过分别口服 30 和 100mg/kg 使其增加了 32.4 % 和 47.7 %. 实施例 2 化合物显示: 通过腹膜内给药 10mg/kg 使其增加了 67.2 %. 这表明这些化合物有脂解活性. 因此, 它们可用作预防和治疗高脂血以及治疗肥胖的药剂.

测试例 5

毒性实验:

给 6 周龄的雄性 ddy 小鼠（ Nippon Charles Liver 公司提供）服用 100mg/kg 的实施例 7 和 31 化合物. 共测试 8 只鼠, 没有发现死亡, 对于其他化合物也是这样, 因此按照本发明的化合物显示出低毒性.

发明效果

按照本发明的化合物是新的, 且可用于治疗和预防β3-相关疾病如糖尿病、肥胖和高脂血的药物组合物中.

表1

化合物序号	1H-NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm), J (Hz)	MS m/z
中间体0	3.47 (2H, t, J=6.0), 3.61 (2H, q, J=6.0), 5.11 (1H, s), 5.29 (1H, brs), 7.30～7.38 (5H, m)	
中间体1	(DMSO-d6) : 3.44 (2H, bt), 4.08 (2H, t, J=5.7), 5.05 (2H, s), 6.76 (1H, dd, J=2.1, 8.7), 6.96 (1H, bd, J=2.1), 7.10 (1H, dd, J=7.3), 7.24～7.38 (6H, m), 7.41 (1H, d, J=8.1), 7.52 (1H, bt), 7.95 (1H, d, J=8.7), 7.97 (1H, d, J=7.5), 11.08 (1H, s)	361 (MH+)
中间体2	(DMSO-d6) : 1.8～2.1 (2H, brs), 2.93 (2H, t, J=5.8), 4.00 (2H, t, J=5.8), 6.74 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 6.96 (1H, d, J=2.2), 7.10 (1H, dd), 7.27 (1H, dd), 7.41 (1H, d, J=8.0), 7.95 (1H, d, J=8.5), 7.97 (1H, d, J=7.7), 11.08 (1H, s)	227 (MH+)
实施例1	(DMSO-d6) : 2.69 (d, 2H, J=5.7) 2.89 (s. 3H), 2.96 (t, 2H, J=5.2), 4.09 (t, 2H, J=5.2), 4.59 (m,	546 (MH+)

	1H)，5.15(s，2H)，5.31(bs，1H)，6.76(dd，1H，J=8.5，2.2)，6.96(d，1H，J=1.9)，7.05～7.17(m，3H)，7.25～7.42(m，6H)，7.54(d，2H，J=6.6)，7.96(t，2H，J=8.5)，11.08(s，1H)	
实施例2	(DMSO-d6)：2.75(m，2H)，2.93(s，3H)，3.04(m，2H)，4.14(t，2H，J=5.2)，4.60(m，1H)，6.77(dd，1H，J=8.8，2.2)，6.85(d，1H，J=8.2)，6.97(d，1H，J=1.9)，7.04(dd，1H，J=8.2，1.9)，7.10(m，1H)，7.21(d，1H，J=1.9)，7.28(dt，1H，J=8.0，1.1)，7.41(d，1H，J=8.0)，7.97(m，2H)，11.10(s，1H)	456(MH+)
中间体4	3.66(q，2H，J=5.2)，4.12(t，2H，J=5.2)，5.13(s，2H)，5.27(bs，1H)，6.91(dd，1H，J=8.5，2.2)，7.06(d，1H，J=2.2)，7.26～7.41(m，7H)，7.52(dd，1H，J=8.2，0.8)，7.80(d，1H，J=8.5)，7.85(m，1H)	362(MH+)
中间体5	3.14(t，2H，J=5.2)，4.09(t，2H，J=5.2)，6.96(dd，1H，J=8.5，2.2)，7.10(d，1H，J=2.2)，7.28～7.41(m，2H)，7.52(m，1H)，7.81	228(MH+)

	(d, 1H, J=8.5), 7.86 (m, 1H)	
实施例3	(DMSO-d6) : 2.71 (d, 2H, J=5.5), 2.94 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.13 (bs, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.31 (bs, 1H), 7.00 (dd, 1H, J=8.5, 2.4), 7.07 (d, 1H, J=8.5), 7.15 (dd, 1H, J=8.5, 2.2), 7.26～7.48 (m, 7H), 7.54 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H, J=7.4, 0.8), 8.00 (d, 1H, J=8.5), 8.04 (m, 1H)	547 (MH+)
实施例4	(DMSO-d6) : 2.68 (d, 2H, J=6.3), 2.92 (s, 3H), 2.96 (t, 2H, J=5.5), 4.13 (t, 2H, J=5.5), 4.54 (m, 1H), 6.83 (d, 1H, J=8.2), 7.01 (septet, 2H), 7.19 (d, 1H, J=2.2), 7.30 (d, 1H, J=2.2), 7.35 (dt, 1H, J=7.4, 1.1), 7.42 (dt, 1H, J=7.4, 1.4), 7.64 (d, 1H, J=8.0), 8.00 (d, 1H, J=8.8), 8.03 (d, 1H, J=7.4)	457 (MH+)
中间体6	2.68 (s, 3H), 7.42 (dd, 1H, J=10.2, 8.4), 8.26 (ddd, 1H, J=8.4, 4.2, 2.1), 8.65 (dd, 1H, J=7.2, 2.1)	
中间体	2.55 (s, 3H), 3.88 (bs, 2H), 7.0	

7	4（ddd，1H，J＝10．5，8．4，0．6），7．28～7．35（m，1H），7．41（ddd，1H，J＝8．7，2．1，0．6）	
中间体8	2．61（s，3H），3．09（s，3H），6．69（bs，1H），7．25（dd，1H，J＝9．9，9．6），7．82（ddd，1H，J＝8．4，4．8，2．1），8．17（dd，1H，J＝7．5，2．1）	
中间体9	3．16（s，3H），4．41（s，2H），6．62（bs，1H），7．28（t，1H，J＝9．0），7．86（ddd，1H，J＝8．7，4．8，2．1），8．21（dd，1H，J＝7．5，2．1）	
实施例5	（DMSO－d6；HCl）：3．05（s，3H），3．13（m，1H），3．31（m，1H），3．49（m，2H），4．38（m，2H），4．99（m，2H），6．31（d，1H，J＝4．2），6．84（dd，1H，J＝8．4，2．4），7．03（d，1H，J＝1．8），7．12（m，1H），7．26～7．38（m，3H），7．42～7．50（m，2H），8．01（m，2H），8．97（bs，2H），9．71（m，1H），11．19（s，1H）	458（MH+）
中间体10	2．65（s，3H），7．68（d，1H，J＝8．4），8．09（dd，1H，J＝8．7，2．1），8．43（d，1H，J＝2．1）	
中间体11	2．55（s，3H），4．19（bs，2H），7．23～7．37（m，3H）	

中间体12	2.61(s, 3H), 3.07(s, 3H), 6.86(bs, 1H), 7.54(d, 1H, J=8.4), 7.75(dd, 1H, J=8.4, 2.1), 8.21(d, 1H, J=2.1)	
中间体13	3.10(s, 3H), 4.41(s, 2H), 6.90(bs, 1H), 7.58(d, 1H, J=8.4), 7.78(dd, 1H, J=8.4, 2.1), 8.24(d, 1H, J=2.1)	
实施例6	(DMSO-d6;HCl):3.06(s, 3H), 3.17(m, 1H), 3.27(m, 1H), 3.48(m, 2H), 4.38(m, 2H), 5.00(m, 1H), 6.35(d, 1H, J=4.2), 6.84(dd, 1H, J=8.4, 2.7), 7.02(d, 1H, J=2.1), 7.12(m, 1H), 7.27～7.34(m, 2H), 7.44(d, 1H, J=7.8), 7.52～7.59(m, 2H), 8.01(m, 2H), 8.91(bs, 2H), 9.55(m, 1H), 11.17(s, 1H)	474(NH+)
实施例7	(DMSO-d6):2.72(m, 2H), 2.96(s, 3H), 2.98(m, 2H), 4.11(t, 2H, J=5.7), 4.35(bs, 1H), 4.65(m, 1H), 5.40(bs, 1H), 6.76(dd, 1H, J=8.5, 2.2), 6.96(d, 1H, J=1.9), 7.07～7.13(m, 3H), 7.24～7.32(m, 3H), 7.41(d, 1H, J=8.2), 7.96(m, 2H), 11.09(s, 1H)	440(NH+)

中间体15	2.58(s, 3H), 4.36(s, 2H), 7.15(bs, 1H), 7.22～7.48(m, 6H), 7.62～7.75(m, 2H), 8.57(m, 1H)	
实施例8	(DMSO-d6):2.73(m, 2H), 2.98(m, 2H), 4.11(m, 2H), 4.42(s, 2H), 4.64(m, 1H), 5.38(m, 1H), 6.76(d, 1H, J=8.8), 6.96(s, 1H), 7.06～7.13(m, 3H), 7.20～7.46(m, 9H), 7.96(m, 2H), 11.09(s, 1H)	516(NH+)
实施例9	(DMSO-d6):2.71(m, 2H), 2.96(s, 3H), 2.97(m, 2H), 4.14(m, 2H), 4.63(m, 1H), 5.39(bs, 1H), 7.00(dd, 1H, J=8.5, 2.2), 7.09(m, 2H), 7.23～7.46(m, 5H), 7.64(d, 1H, J=7.4), 8.02(m, 2H)	441(NH+)
中间体17	2.20(s, 3H), 3.11(t, 2H, J=5.2), 3.84(s, 2H), 4.04(t, 2H, J=5.2), 6.92(m, 1H), 7.08(m, 1H), 7.24～7.38(m, 3H), 7.58(d, 1H, J=2.2), 7.61(d, 1H, J=2.5), 7.83(s, 1H)	
实施例10	(DMSO-d6):2.05(s, 3H), 2.71(m, 2H), 2.94(s, 2H), 2.96(m, 3H), 3.84(s, 2H), 4.07(m, 2H),	496(NH+)

	4. 63 (m, 1H), 5. 39 (bs, 1H), 6. 92 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 7. 06～7. 15 (m, 3H), 7. 24 (s, 1H), 7. 27 (t, 1H, J=8. 2), 7. 46 (d, 1H, J=8. 2), 7. 65 (d, 1H, J=2. 7), 7. 68 (d, 1H, J=2. 7), 7. 86 (s, 1H), 9. 95 (s, 1H)	
中间体18	(DMSO-d6) : 1. 10 (d, 3H, J=6. 3), 1. 74 (bs, 2H), 3. 19 (m, 1H), 3. 80 (m, 2H), 6. 78 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 6. 97 (d, 1H, J=1. 9), 7. 10 (t, 1H, J=7. 4), 7. 28 (t, 1H, J=7. 4), 7. 42 (d, 1H, J=8. 0), 7. 94 (d, 1H, J=8. 5), 7. 97 (d, 1H, J=8. 5), 11. 16 (s, 1H)	
实施例11	(DMSO-d6) : 1. 10 (m, 3H), 2. 63 (m, 1H), 2. 78 (m, 1H), 2. 93 (s, 3／2H), 2. 94 (s, 3／2H), 3. 06 (m, 1H), 3. 90 (m, 2H), 4. 60 (m, 1H), 6. 75 (m, 1H), 6. 96 (dd, 1H, J=8. 2, 1. 9), 7. 08 (m, 3H), 7. 26 (m, 3H), 7. 42 (d, 1H, J=8. 0), 7. 96 (m, 2H), 11. 19 (s, 1H)	454 (MH+)
中间体19	2. 70 (d, 1H, J=3. 3), 3. 50 (dd, 1H, J=10. 4, 8. 5), 3. 63 (dd, 1H, J=10. 4, 3. 3), 4. 92 (m, 1H), 5. 25 (s, 2H), 7. 13 (d, 1H, J=8. 5), 7.	

	30～7.48 (m, 5H), 7.53 (dd, 1H, J=8.8, 2.5), 7.91 (d, 1H, J=2.5)	
中间体20	0.53～0.62 (m, 6H), 0.91 (t, 9H, J=7.7), 3.31 (m, 2H), 4.75 (t, 1H, J=5.8), 5.24 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, J=8.8), 7.31～7.52 (m, 6H), 7.87 (d, 1H, J=2.2)	
中间体21	0.51～0.60 (m, 6H), 0.89 (t, 9H, J=7.7), 2.78 (dd, 1H, J=11.8, 4.4), 2.89 (dd, 1H, J=11.8, 7.7), 3.04 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.84 (dd, 1H, J=7.7, 4.4), 5.19 (s, 2H), 6.80～6.86 (m, 2H), 7.05 (d, 1H, J=8.5), 7.20 (m, 1H), 7.30～7.52 (m, 7H), 7.86～8.09 (m, 5H)	
中间体22	0.39～0.57 (m, 6H), 0.77～0.91 (m, 9H), 3.40～3.52 (m, 1H), 3.49 (d, 2H, J=5.2), 3.55～3.68 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.88～4.17 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.14 (d, 2H, J=10.2), 6.70～6.83 (m, 2H), 7.00 (dd, 1H, J=18.1, 8.8), 7.20 (dd, 1H, J=8.0, 4.7), 7.27～7.50 (m, 12H), 7.80～8.00 (m, 4H)	745 (M+)
中间体23	0.40～0.58 (m, 6H), 0.79～0.92 (m, 9H), 3.42～3.50 (m, 3H), 3.49	

	(d, 2H, J=7. 7), 3. 55～3. 66 (m, 1H), 3. 71 (m, 1H), 3. 86～4. 16 (m, 2H), 5. 03 (d, 2H, J=2. 5), 5. 18 (d, 2H, J=16. 5), 6. 71～6. 85 (m, 2H), 7. 16～7. 45 (m, 16H), 7. 88 (m, 1H), 7. 96 (d, 1H, J=7. 1)	
中间体24	0. 40～0. 58 (m, 6H), 0. 79～0. 92 (m, 9H), 2. 98 (s, 3H), 3. 42～3. 50 (m, 1H), 3. 49 (d, 2H, J=7. 7), 3. 55～3. 66 (m, 1H), 3. 17 (m, 1H), 3. 86～4. 16 (m, 2H), 5. 03 (d, 2H, J=2. 5), 5. 18 (d, 2H, J=16. 5), 6. 71～6. 85 (m, 2H), 7. 16～7. 45 (m, 16H), 7. 88 (m, 1H), 7. 96 (d, 1H, J=7. 1)	
中间体25	2. 86 (d, 1H, J=3. 6), 3. 56 (dd, 1H, J=10. 7, 8. 5), 3. 70 (dd, 1H, J=10. 7, 3. 6), 5. 06 (dt, 1H, J=8. 5, 3. 6), 7. 58 (t, 1H, J=7. 7), 7. 75 (ddd, 1H, J=7. 7, 1. 1, 0. 5), 8. 20 (m, 1H), 8. 30 (dd, 1H, J=2. 2, 1. 6)	
中间体28	(DMSO-d6) : 0. 50 (m, 6H), 0. 83 (m, 9H), 2. 72 (m, 2H), 2. 96 (s, 3H), 2. 98 (m, 2H), 4. 08 (m, 2H), 4. 75 (m, 1H), 5. 04 (s, 2H), 6. 76 (dd, 1H, J=8. 8, 2. 2), 6. 96 (d, 1H,	

	J=1. 9), 7. 07～7. 13 (m, 3H), 7. 24～7. 32 (m, 3H), 7. 41 (d, 1H, J=8. 2), 7. 96 (m, 2H), 11. 09 (s, 1H)	
中间体29	2. 72 (s, 3／2H), 2. 73 (s, 3／2H), 4. 46 (s, 2H), 7. 70 (dd, 1H, J=7. 8, 7. 8), 8. 11 (ddd, 1H, J=7. 8, 1. 8), 8. 21 (ddd, 1H, J=7. 8, 1. 8), 8. 45 (dd, 1H, J=1. 8, 1. 8)	
实施例16	(DMSO-d6;HCl) : 2. 41 (d, 3H), 3. 16 (m, 1H), 3. 35 (m, 1H), 3. 49 (m, 2H), 4. 42 (m, 2H), 5. 21 (d, 1H, J=10. 4), 6. 48 (bs, 1H), 6. 84 (d, 1H, J=8. 2), 7. 04 (d, 1H, J=1. 9), 7. 11 (t, 1H, J=7. 4), 7. 29 (m, 1H), 7. 44 (d, 2H, J=8. 0Hz), 7. 50～7. 78 (m, 4H), 7. 88 (s, 1H), 8. 00 (d, 2H, J=8. 0), 9. 22 (bs, 1H), 9. 56 (bs, 1H), 11. 29 (s, 1H)	440 (MH+)
实施例17	(DMSO-d6;HCl) : 3. 16 (m, 1H), 3. 28 (m, 1H), 3. 50 (m, 2H), 4. 41 (m, 2H), 5. 08 (m, 1H), 6. 84 (dd, 1H, J=8. 2, 2. 2), 7. 03 (d, 1H, J=1. 9), 7. 11 (t, 1H, J=7. 4), 7. 15～7. 55 (m, 7H), 7. 74 (m, 1H), 8. 01 (m, 2H), 9. 09 (bs, 1H), 9. 38 (bs, 1H), 11. 25 (s, 1H)	390 (MH+)

実施例18	(DMSO-d6)：2.77(m, 2H)，3.00(t, 2H, J=5.5)，4.12(t, 2H, J=5.5)，4.68(m, 1H)，5.17(br. s, 1H)，6.76(dd, 1H, J=8.5, 2.2)，6.96(d, 1H, J=2.2)，7.09(m, 2H)，7.28(m, 1H)，7.41(d, 1H, J=8.0)，7.53(dd, 1H, J=8.8, 2.2)，7.87(d, 1H, J=2.2)，7.97(m, 2H)，11.10(s, 1H)	408 (MH+)
実施例19	(DMSO-d6；2HCl)：3.06(1H, m)，3.20(1H, m)，3.49(2H, m)，4.39(2H, m)，4.95(1H, m)，6.19(1H, br. s)，6.84(1H, dd, J=8.5, 2.2)，7.00(1H, d, J=8.5)，7.03(1H, d, J=2.2)，7.12(2H, m)，7.30(2H, m)，8.01(2H, m)，8.96(1H, br. s)，9.19(1H, br. s)，10.60(1H, br. s)，11.21(1H, s)	378 (MH+)
実施例20	(CD3 OD)：3.20～3.29(2H, m)，3.53(2H, t, J=4.7)，4.38(2H, t, J=4.7)，4.90(1H, m)，5.07(2H, s)，6.82(1H, d, J=8.2)，6.87(1H, dd, J=8.5, 2.2)，6.95(1H, dd, J=8.2, 1.9)，7.05(1H, d, J=1.1)，7.12(1H, dd, J=7.1, 1.1)，7.18～7.46(7H, m)，7.86(1H, d, J=1.9)，7.94(2H, d, J=8.5)	505 (MH+)

実施例21	(DMSO−d6)：3.00(1H, m)，3.11(1H, m)，3.39(2H, m)，4.33(2H, m)，4.80(1H, m)，5.86(1H, m)，6.25(2H, s)，6.79(2H, s)，6.83(1H, dd, J=8.5, 2.2)，7.02(1H, d, J=2.5)，7.12(1H, m) 7.30(1H, m)，7.44(1H, d, J=8.2)，7.90～8.02(3H, m)，8.08(1H, s)，8.60(1H, br. s)，10.02(1H, s)，11.17(1H, s)	415(MH+)
実施例22	(CD3 OD)：2.92(1H, m)，3.04(1H, m)，3.63(2H, m)，4.18(2H, m)，4.82(1H, m)，5.11(2H, s)，6.73(1H, dd, J=8.5, 2.2)，6.80(1H, d, J=8.2)，6.88(1H, m)，6.93(1H, d, J=1.9)，7.10(1H, dd, J=8.2)，7.24～7.52(8H, m)，7.86～7.95(2H, m)	490(MH+)
実施例23	(DMSO−d6；HCl)：2.82～3.00(2H, m)，3.44(2H, m)，4.34(2H, m)，4.46(1H, m)，6.83(2H, s)，6.86(1H, m)，7.04(1H, d, J=2.2)，7.12(1H, dd, J=8.0)，7.30(1H, dd, J=6.6, 7.7)，7.44(1H, d, J=8.5)，7.72(1H, m)，8.02(2H, d, J=8.2)，8.91(1H, br. s)，9.28 (1H, br. s)，9.76(1H, s)，11.18(1H, s)	400(MH+)

実施例24	(DMSO−d6)：2.61(6H, s)，2.73(2H, m)，3.00(2H, m)，4.11(2H, m)，4.61(1H, m)，5.16(2H, s)，5.38(1H, m)，6.76(1H, m)，6.96(1H, s)，7.02(1H, d, J=8.8)，7.10(2H, m)，7.24～7.46(6H, m)，7.56(2H, m)，7.97(2H, m)，11.09(1H, m)	575(MH+)
実施例25	(DMSO−d6；HCl)：2.67(6H, s)，3.04(1H, m)，3.18(1H, m)，3.45(2H, m)，4.39(2H, m)，4.93(1H, m)，6.11(1H, br. s)，6.83(1H, dd, J=8.8, 2.2)，6.91(1H, m)，7.03(2H, m)，7.11(1H, m)，7.30(1H, m)，7.35(1H, d, J=2.2)，7.44(1H, d, J=7.7)，8.00(2H, m)，8.72(1H, s)，8.99(1H, br. s)，9.28(1H, br. s)，10.07(1H, s)，11.25(1H, s)	485(MH+)
実施例26	(DMSO−d6；2HCl)：2.81(s, 3H)，3.17(m, 1H)，3.27(m, 1H)，3.48(m, 2H)，4.38(m, 2H)，5.00(m, 2H)，6.35(d, 1H, J=4.2)，6.84(dd, 1H, J=8.4, 2.7)，7.02(d, 1H, J=2.1)，7.12(m, 1H)，7.27～7.34(m, 2H)，7.44(d, 1H, J=7.8)，7.52～7.59(m, 2H)，8.01(m, 2H)，	482(MH+)

	8. 91 (bs. 2H), 10. 21 (bs. 2H), 11. 17 (s, 1H)	
实施例27	(DMSO-d6; 2HCl) : 2. 80 (s, 3H), 3. 17 (m, 1H), 3. 27 (m, 1H), 3. 48 (m, 2H), 4. 38 (m, 2H), 5. 00 (m, 2H), 6. 35 (d, 1H, J=4. 2), 6. 84 (dd, 1H, J=8. 4, 2. 7), 7. 02 (d, 1H, J=2. 1), 7. 12 (m, 1H), 7. 27～7. 34 (m, 2H), 7. 44 (d, 1H, J=7. 8), 7. 52～7. 59 (m, 2H), 8. 01 (m, 2H), 8. 91 (bs, 2H), 9. 55 (m, 1H), 10. 21 (bs, 2H), 11. 17 (s, 1H)	392 (MH+)
中间体30	2. 79 (dd, 1H, J=5. 7, 2. 7), 3. 17 (dd, 1H, J=5. 7, 4. 2), 4. 15 (m, 1H), 7. 01～7. 31 (m, 4H)	
实施例28	(DMSO-d6; HCl) : 3. 19 (m, 1H), 3. 32 (m, 1H), 3. 49 (m, 2H), 4. 40 (t, 2H, J=5. 1), 5. 32 (m, 1H), 6. 34 (d, 1H, J=3. 9), 6. 84 (dd, 1H, J=8. 7, 2. 4), 7. 03 (d, 1H, J=2. 2), 7. 12 (m, 1H), 7. 19～7. 34 (m, 3H), 7. 36～7. 46 (m, 2H), 7. 59 (dt, 2H, J=7. 5, 1. 8), 8. 01 (d, 2H, J=8. 4)	365 (MH+)
中间体31	4. 39 (s, 2H), 5. 15 (s, 2H), 7. 04 (m, 2H), 7. 32～7. 46 (m, 5H), 7. 9	

	7 (m, 2H)	
中间体 32	(DMSO-d6) : 2. 72 (m, 2H), 2. 97 (t, 2H, J=5. 4), 4. 10 (t, 2H, J=5. 4), 4. 61 (m, 1H), 5. 26 (bs, 1H), 6. 76 (dd, 1H, J=8. 7, 2. 1), 6. 93～6. 98 (m, 3H), 7. 09 (m, 1H), 7. 24～7. 46 (m, 9H), 7. 95 (t, 2H, J=8. 4), 11. 07 (s, 1H)	
实施例 29	(DMSO-d6) : 2. 69 (m, 2H), 2. 96 (m, 2H), 4. 10 (m, 2H), 4. 58 (m, 1H), 5. 12 (bs, 1H), 6. 67～6. 78 (m, 3H), 6. 96 (d, 1H, J=1. 2), 7. 06～7. 18 (m, 3H), 7. 27 (m, 1H), 7. 41 (d, 1H, J=8. 1), 7. 95 (m, 2H), 9. 21 (bs, 1H), 11. 06 (s, 1H)	363 (MH+)
中间体 33	(DMSO-d6) : 2. 62 (dd, 1H, J=12. 1, 8. 5), 2. 83 (m, 1H), 2. 94 (m, 2H), 4. 07 (m, 2H), 5. 10 (m, 1H), 5. 23 (bs, 1H), 6. 76 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 6. 96 (m, 2H), 7. 03 (d, 1H, J=8. 2), 7. 11 (m, 1H), 7. 20 (m, 1H), 7. 25～7. 33 (m, 2H), 7. 34～7. 42 (m, 3H), 7. 94～7. 97 (m, 3H), 7. 97 (m, 2H), 11. 11 (s, 1H)	
实施例 30	(DMSO-d6 ; AcOH) : 1. 89 (s, 3H), 2. 69 (m, 1H), 2. 85 (m, 1H), 2. 99	363 (MH+)

	(m, 2H), 4. 13 (t, 2H, J=5. 2), 4. 91 (m, 1H), 6. 77 (m, 3H), 6. 96～7. 14 (m, 3H), 7. 24～7. 33 (m, 2H), 7. 41 (d, 1H, J=8. 0), 7. 97 (m, 2H), 11. 10 (s, 1H)	
実施例31	(DMSO-d6) : 2. 6～2. 67 (2H, m), 2. 97 (2H, bt), 4. 11 (2H, bt), 4. 66 (1H, bt), 5. 33 (1H, brs), 6. 76 (1H, dd, J=2. 1, 8. 4), 6. 96 (1H, d, J=2. 1), 7. 10 (1H, dd, J=8. 0), 7. 2～7. 38 (6H, m), 7. 41 (1H, d, J=7. 8), 7. 95 (1H, d, J=8. 7), 7. 97 (1H, d, J=7. 5), 11. 08 (1H, s)	347 (MH+)
実施例34	2. 83 (1H, dd, J=9, 12. 3), 3. 04 (1H, dd, J=3. 6, 12. 3), 3. 1～3. 16 (2H, m), 4. 19 (2H, t, J=5. 1), 4. 78 (1H, dd, J=3. 6, 9), 7. 04 (1H, dd, J=2. 7, 9. 0), 7. 26～7. 48 (9H, m), 7. 55 (1H, bd, J=8. 4), 7. 90 (1H, bd)	348 (MH+)
実施例35	(DMSO-d6) : 1. 12 (3H, d, J=6. 3), 2. 77 (2H, d, J=6. 0), 3. 07 (1H, q, J=6. 3), 3. 42 (2H, t, J=6. 0), 4. 49～4. 56 (1H, m), 4. 60～4. 66 (1H, m), 4. 71 (1H, t, J=5. 8), 5. 32 (1H, bd), 6. 73 (1H, dd, J=2. 2, 6. 3), 6. 94 (1H, d, J=2. 2), 7. 1	361 (MH+)

	0（1H，dd），7．20～7．39（6H，m），7．42（1H，d，J＝8．0），7．95（1H，d，J＝8．8），7．98（1H，d，J＝9．0），11．08（1H，s）	
中间体34	（DMSO－d6）：1．85（s，3H），3．45（q，2H，J＝5．8），4．06（t，2H，J＝5．8），6．77（dd，1H，J＝8．5，2．2），6．97（d，1H，J＝2．2），7．10（m，1H），7．28（m，1H），7．41（d，1H，J＝8．0），7．97（m，2H），8．15（m，1H），11．11（s，1H）	
中间体35	1．85（s，3H），3．49（q，2H，J＝5．8），4．23（t，2H，J＝5．8），7．22（m，2H），7．41（m，1H），7．52（d，1H，J＝8．0），8．10（m，1H），8．18（d，1H，J＝8．2），8．81（s，1H），11．74（bs，1H）	
中间体37	（DMSO－d6）：2．75（m，2H），3．02（t，2H，J＝5．5），4．27（t，2H，J＝4．7），4．66（m，1H），5．31（d，1H，J＝4．1），7．18～7．26（m，3H），7．27～7．45（m，5H），7．52（d，1H，J＝8．0），8．19（d，1H，J＝8．0），8．83（s，1H），11．71（s，1H）	392（MH+）
实施例36	（DMSO－d6）：2．73（m，2H），3．03（t，2H，J＝5．6），4．27（t，2H，J＝4．	378（MH+）

	8)，4. 65 (m, 1H)，5. 31 (d, 1H, J=4. 1)，7. 16～7. 25 (m, 3H)，7. 27～7. 46 (m, 5H)，7. 52 (d, 1H, J= 8. 0)，8. 18 (d, 1H, J=8. 0)，8. 83 (s, 1H)，11. 71 (s, 1H)	
中间体38	(CDC13)：3. 66 (2H, m)，4. 13 (2H, m)，5. 12 (2H, s)，5. 26 (1H, br. s)，7. 01 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2)，7. 23～7. 50 (8H, m)，7. 80 (1H, m)，7. 99～8. 60 (2H, m)	378 (MH+)
中间体39	(DMSO-d6)：2. 93 (2H, t, J=5. 8)，4. 04 (2H, t, J=8. 8, 2. 5)，7. 39～7. 49 (2H, m)，7. 61 (1H, d, J=2. 5)，7. 95 (1H, dd, J=6. 9, 1. 9)，8. 23 (2H, m)	244 (MH+)
实施例37	(CDC13)：2. 82～2. 95 (2H, m)，2. 91 (3H, s)，3. 09 (2H, m)，3. 95 (3H, br. s)，4. 18 (2H, t, J=5. 2)，4. 75 (1H, m)，5. 11 (2H, s)，6. 99 (1H, d, J=8. 5)，7. 05 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2)，7. 18 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2)，7. 34 (1H, d, J=2. 5)，7. 35～7. 46 (7H, m)，7. 51 (1H, d, J=1. 9)，7. 80 (1H, m)，8. 03 (1H, d, J=8. 8)，8. 05 (1H, dd, J=6. 3, 1. 4)	563 (MH+)
实施例	(DMSO-d6；HCl)：2. 95 (3H, s)，3	473

38	.08（1H, m），3.22（1H, m），3.47（2H, m），4.44（2H, m），4.92（1H, m），6.12（1H, d, J=3.8），6.94（1H, d, J=8.2），7.09（1H, dd, J=8.2, 1.9），7.17（1H, dd, J=8.5, 2.2），7.27（1H, d, J=1.9），7.46（2H, m），7.69（1H, d, J=2.2），7.98（1H, m），8.27（2H, m），8.82（1H, br. s），9.06（2H, br. s），10.06（1H, s）	(MH+)
中间体40	(CDCl3)：2.87（6H, s），4.39（2H, s），5.20（2H, s），6.89（1H, br. s），7.03（1H, dd, J=8.5, 2.7），7.35～7.46（5H, m），7.74（1H, dd, J=8.5, 2.2），8.10（1H, d, J=2.2）	427 (M+)
实施例39	(DMSO-d6)：2.61（6H, m），2.67（2H, d, J=6.6），2.95（2H, m），4.13（2H, m），4.56（1H, m），5.16（2H, s），5.28（1H, d, J=4.1），7.01（1H, d, J=8.5），7.09（2H, dd, J=8.5, 2.2），7.33（1H, d, J=7.4），7.35～7.40（3H, m），7.44（2H, m），7.55（2H, m），7.60（1H, d, J=2.5），7.96（1H, m），8.23（2H, m）	592 (MH+)
实施例40	(DMSO-d6；HCl)：2.67（6H, s），2.99（1H, m），3.12（1H, m），3.12（1H, m），3.35（1H, s），3.39（2H, m	502 (MH+)

	), 4. 84 (1H, m), 5. 98 (1H, br. s), 6. 88 (1H, d, J=8. 2), 7. 02 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 15 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 34 (1H, d, J=1. 9), 7. 46 (2H, m), 7. 67 (1H, d, J=2. 2), 7. 98 (1H, m), 8. 27 (2H, m), 8. 61 (2H, br. s), 10. 01 (1H, br. s)	
实施例 41	(DMSO-d6;HCl) : 3. 00 (3H, s), 3. 08 (1H, m), 3. 26 (1H, m), 3. 47 (2H, m), 4. 43 (2H, m), 5. 00 (1H, m), 6. 25 (1H, m), 7. 12～7. 20 (3H, m), 7. 30～7. 40 (2H, m), 7. 40～7. 51 (2H, m), 7. 69 (1H, d, J=2. 2), 7. 98 (1H, m), 8. 27 (2H, m), 9. 05 (2H, br), 9. 87 (1H, br)	457 (MH+)
中间体 41	(CDC13) : 2. 71 (1H, br. s), 2. 79 (6H, s), 3. 51 (1H, dd, J=10. 2, 8. 5), 3. 59 (1H, dd, J=10. 4, 3. 6), 4. 48 (1H, dd, J=8. 5, 3. 6), 5. 12 (2H, s), 6. 89 (1H, br. s), 6. 95 (1H, d, J=8. 2), 7. 09 (1H, dd, J=8. 5, 1. 6), 7. 33～7. 45 (5H, m), 7. 52 (1H, d, J=1. 9)	430 (MH+)
中间体 42	(CDC13) : 0. 52～0. 63 (6H, m), 0. 87～0. 94 (9H, m), 2. 77 (6H, s), 3. 28～3. 33 (2H, m), 4. 71 (1H, m), 5. 10 (2H, s), 6. 83 (1H, br. s), 6	

	.93(1H, dd, J=8.5, 5.2), 7.05(1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.37～7.43(5H, m), 7.50(1H, d, J=2.2)	
中间体43	(CDC13):0.50～0.59(6H, m), 0.89(9H, m), 2.76(6H, s), 2.71～2.79(1H, m), 2.89(1H, dd, J=11.8, 8.2), 3.06(2H, t, J=5.2), 4.15(2H, t, J=5.2), 4.80(1H, dd, J=8.2, 4.1), 5.09(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.2), 6.93(1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.05(1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.07(1H, d, J=2.2), 7.29(1H, dd, J=7.4, 1.1), 7.34(1H, dd, J=5.2, 1.6), 7.36～7.45(5H, m), 7.49～7.54(2H, m), 7.80(1H, d, J=8.5), 7.85(1H, m)	690 (MH+)
实施例42	(CDC13):2.78(6H, s), 2.72～2.78(1H, m), 2.99(1H, dd, J=11.8, 3.6), 3.11(2H, m), 4.17(2H, m), 4.68(1H, m), 5.11(2H, s), 6.93(1H, d, J=8.5), 6.94(1H, dd, J=8.5, 1.9), 7.08～7.12(2H, m), 7.30(1H, m), 7.34(1H, m), 7.36～7.42(5H, m), 7.52(2H, m), 7.81(1H, d, J=8.5), 7.86(1H, m)	576 (MH+)
实施例43	(DMSO-d6;HCl):2.67(6H, s), 3.06(1H, m), 3.19(1H, m), 3.48(	486 (MH+)

	2H, m), 4. 42 (2H, m), 4. 88 (1H, m), 6. 11 (1H, d, J=3. 3), 6. 88 (1H, d, J=8. 2), 7. 03 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 07 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 7. 41～7. 50 (4H, m), 7. 66 (1H, d, J=8. 2), 8. 06 (2H, m), 8. 71 (1H, s), 8. 88 (1H, br. s), 9. 04 (1H, br. s), 10. 01 (1H, s)	
中间体44	(CDC13) : 0. 50～0. 59 (6H, m), 0. 88 (9H, m), 2. 17 (3H, s), 2. 74 (1H, m), 2. 76 (6H, s), 2. 87 (1H, dd, J=11. 8, 8. 2), 3. 02 (2H, t, J=4. 9), 3. 77 (2H, s), 4. 08 (2H, t, J=4. 9), 4. 80 (1H, dd, J=8. 0, 3. 8), 5. 08 (2H, s), 6. 86 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 90 (1H, d, J=8. 5), 7. 01 (1H, d, J=1. 9), 7. 04 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 7. 31 (1H, dd, J=8. 2, 1. 6), 7. 35～7. 44 (5H, m), 7. 51～7. 58 (3H, m), -7. 78 (2H, m)	745 (MH+)
实施例44	(CDC13) : 2. 18 (3H, s), 2. 78 (6H, s), 2. 72～2. 78 (1H, m), 2. 97 (1H, dd, J=11. 8, 3. 6), 3. 07 (2H, m), 3. 77 (2H, s), 4. 10 (2H, m), 4. 68 (1H, m), 5. 10 (2H, s), 6. 89 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 91 (1H, d, J=8. 5), 7. 02 (1H, d, J=1. 9), 7. 04 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 7. 32 (1	631 (MH+)

	H, dd, J=8. 2, 1. 7), 7. 35～7. 41 (5H, m), 7. 51～7. 57 (3H, m), 7. 79 (2H, m)	
実施例45	(DMSO-d6;HCl) : 2. 06 (3H, s), 2. 67 (6H, s), 2. 86～3. 10 (2H, m), 3. 26 (2H, m), 3. 86 (2H, s), 4. 24 (2H, m), 4. 76 (1H, m) 5. 80 (1H, br. s), 6. 85 (1H, d, J=8. 2), 6. 99 (2H, m), 7. 18 (1H, d, J=2. 1), 7. 32 (1H, d, J=2. 1), 7. 48 (1H, d, J=8. 0), 7. 70 (2H, m), 7. 88 (1H, s), 10. 01 (1H, s)	541 (MH+)
実施例46	(DMSO-d6) : 2. 7～2. 86 (2H, m), 2. 95～3. 11 (2H, m), 4. 07～4. 13 (2H, m), 4. 84 (1H, br. s), 5. 69 (1H, br. s), 6. 76 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 96 (1H, d, J=2. 2), 7. 10 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 27 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 41 (1H, d, J=8. 0), 7. 62 (1H, d, J=8. 0, 8. 0), 7. 84 (1H, d, J=8. 0), 7. 95 (1H, d, J=8. 5), 7. 98 (1H, d, J=8. 0), 8. 10 (1H, m), 8. 25 (1H, br. s), 11. 09 (1H, s)	392 (MH+)
実施例47	(DMSO-d6) : 2. 68 (2H, d, J=6. 3), 2. 96 (2H, br. t, J=5. 5), 4. 10 (2H, br. t, J=5. 5), 4. 50 (1H, br.	362 (MH+)

	t), 4. 96 (2H, s), 5. 14 (1H, br. s), 6. 42 (1H, d, J=7. 7), 6. 48 (1H, d, J=7. 7), 6. 59 (1H, br. s), 6. 76 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 94 (1H, dd, J=7. 7, 7. 7), 6. 96 (1H, d, J=2. 2), 7. 10 (1H, dd, J=8. 0, J=8. 0), 7. 27 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 41 (1H, d, J=8. 0), 7. 95 (1H, d, J=8. 5), 7. 97 (1H, d, J=8. 0), 11. 08 (1H, s)	
实施例48	(DMSO-d6) : 2. 89 (6H, s), 2. 94～3. 02 (2H, m), 3. 29～3. 36 (2H, m), 4. 10 (2H, br. t), 4. 63 (1H, br. s), 5. 41 (1H, br. s), 6. 76 (1H, d, J=8. 8), 6. 95 (1H, s), 7. 0～7. 13 (3H, m), 7. 2～7. 3 (3H, m), 7. 92～8. 0 (2H, m), 11. 09 (1H, s)	469 (MH+)
实施例49	(DMSO-d6) : 2. 06 (3H, s), 2. 68 (2H, d, J=6. 0), 2. 89 (3H, s), 2. 93 (2H, m), 3. 83 (2H, s), 4. 06 (2H, m), 4. 58 (1H, m), 5. 16 (2H, s), 5. 30 (1H, br. s), 6. 92 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 07 (1H, d, J=8. 5), 7. 15 (2H, m), 7. 26～7. 50 (5H, m), 7. 53 (2H, m), 7. 67 (2H, m), 7. 85 (1H, s), 9. 95 (1H, s)	602 (MH+)
实施例	(DMSO-d6;HCl) : 2. 06 (3H, s), 2	512

50	.95 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.42 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.34 (2H, m), 4.89 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.5), 6.99 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.6), 7.20 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=8.5), 7.70 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.86 (2H, br. s), 10.03 (2H, br)	(MH+)
実施例51	(DMSO-d6) : 2.73 (1H, dd, J=12.1, 9.6), 2.90 (3H, s), 2.99 (1H, dd, J=12.1, 3.6), 3.07 (2H, q, J=4.9), 3.49 (1H, s), 3.77 (2H, s), 4.11 (2H, t, J=4.9), 4.67 (1H, dd, J=9.6, 3.6), 5.10 (2H, s), 6.69 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 6.86 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=8.5), 7.04 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=8.8, 1.9), 7.32～7.50 (7H, m), 7.53 (1H, m)	560 (MH+)
実施例52	(DMSO-d6 ; 2HCl) : 2.95 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.43 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.37 (2H, m), 4.91 (1H, m), 6.09 (1H, br. s), 6.94 (1H, d, J=8.5), 7.05 (2H, m), 7.25 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.83 (2H, m), 8.82 (1H, s), 8.94 (1H, br. s), 9.22 (1H, br. s), 9.	470 (MH+)

	80（1H, br），10. 06（1H, s），10. 03（2H, br. s）	
中间体45	（CDC13）：1. 36（6H, d, J=9. 6），3. 29（1H, m），4. 40（2H, s），5. 20（2H, s），6. 79（1H, s），7. 05（1H, d, J=8. 5），7. 35～7. 47（5H, m），7. 78（1H, dd, J=8. 5, 2. 2），8. 21（1H, d, J=2. 2）	
实施例53	（DMSO-d6）：1. 16（6H, d, J=6. 9），2. 69（2H, d, J=6. 3），2. 96（2H, t, J=5. 2），3. 12（1H, m），4. 10（2H, t, J=5. 2），4. 58（1H, m），5. 14（2H, s），5. 31（1H, m），6. 76（1H, dd, J=8. 8, 1. 7），6. 96（1H, d, J=1. 9），7. 02～7. 15（3H, m），7. 25～7. 44（6H, m），7. 54（2H, m），7. 97（2H, m），11. 10（1H, s）	574（MH+）
实施例54	（DMSO-d6；HCl）：1. 27（6H, d, J=6. 9），2. 95～3. 28（3H, m），3. 47（2H, m），4. 39（2H, m），4. 91（1H, m），6. 11（1H, br. s），6. 84（1H, dd, J=8. 5, 2. 2），6. 92（1H, m），7. 05（2H, m），7. 12（1H, t, J=7. 4），7. 30（2H, m），7. 44（1H, d, J=8. 2），8. 00（2H, m），8. 73（1H, s），8. 94（1H, m），9. 18（1H, br. s），10. 07（1H, s），11. 23（1H, s）	484（MH+）

中间体46	(CDC13)：0.52～0.62(6H, m)，0.87～0.94(9H, m)，3.03(3H, s)，3.3～3.34(2H, m)，4.74(1H, m)，6.54(1H, br. s)，7.08～7.2(2H, m)，7.57(1H, dd, J=7.6, 2.2)	
中间体47	(CDC13)：0.51～0.6(6H, m)，0.85～0.92(9H, m)，2.78(1H, dd, J=11.8, 4.0)，2.87(1H, dd, J=11.8, 8.0)，3.00(3H, s)，3.06(2H, t, J=5.2)，4.16(2H, t, J=5.2)，4.84(1H, dd, J=8.0, 4.0)，6.93(1H, dd, J=8.5, 2.2)，7.08(1H, d, J=2.2)，7.10(1H, m)，7.15～7.21(1H, m)，7.31(1H, m)，7.38(1H, m)，7.52(1H, d, J=8.2)，7.59(1H, dd, J=8.0, 2.2)，7.81(1H, d, J=8.5)，7.86(1H, m)	
实施例55	(DMSO-d6；HCl)：3.05(3H, s)，3.12(1H, m)，3.29(1H, m)，3.48(2H, m)，4.43(2H, m)，5.01(1H, m)，6.31(1H, d, J=4.4)，7.08(1H, dd, J=8.5, 2.2)，7.29(1H, m)，7.32～7.50(6H, m)，7.66(1H, d, J=8.0)，8.07(2H, m)，8.96(2H, m)，9.71(1H, s)	459(MH+)
中间体	(CDC13)：0.55～0.61(6H, m)，0.	

48	85～0. 92 (9H, m), 2. 77 (1H, dd, J=11. 8, 4. 1), 2. 88 (1H, dd, J=11. 8, 7. 8), 2. 99 (3H, s), 3. 06 (2H, t, J=5. 2), 4. 16 (2H, t, J=5. 2), 4. 83 (1H, dd, J=7. 8, 4. 1), 7. 04 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 10 (1H, m), 7. 15～7. 21 (1H, m), 7. 32 (1H, d, J=2. 2), 7. 35～7. 46 (2H, m), 7. 58 (1H, dd, J=7. 7, 2. 1), 7. 80 (1H, m), 8. 03 (1H, d, J=8. 8), 8. 04 (1H, m)	
实施例56	(DMSO-d6;HCl) : 3. 05 (3H, s), 3. 11 (1H, m), 3. 32 (1H, m), 3. 49 (2H, m), 4. 42 (2H, m), 4. 98 (1H, m), 6. 31 (1H, d, J=3. 3), 7. 17 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 27～7. 37 (2H, m), 7. 43～7. 52 (3H, m), 7. 69 (1H, d, J=2. 5), 7. 98 (1H, m), 8. 28 (2H, m), 8. 95 (2H, br. s), 9. 71 (1H, s)	475 (MH+)
中间体49	(CDCl3) : 0. 54～0. 63 (6H, m), 0. 87～0. 95 (9H, m), 3. 02 (3H, s), 3. 28～3. 34 (2H, m), 4. 74 (1H, m), 6. 81 (1H, br. s), 7. 16 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 40 (1H, d, J=8. 2), 7. 65 (1H, d, J=2. 2)	
中间体	(CDCl3) : 0. 52～0. 62 (6H, m), 0.	

50	86～0. 93 (9H, m), 2. 80 (1H, dd, J=12. 0, 4. 2), 2. 88 (1H, dd, J=12. 0, 8. 0), 2. 98 (3H, s), 3. 08 (2H, t, J=5. 2), 4. 15 (2H, t, J=5. 2), 4. 85 (1H, dd, J=8. 0, 4. 2), 6. 92 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 08 (1H, d, J=2. 2), 7. 17 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 28～7. 41 (3H, m), 7. 5～7. 56 (1H, m), 7. 67 (1H, d, J=2. 2), 7. 81 (1H, d, J=8. 2), 7. 86 (1H, m)	
实施例57	(DMSO-d6; HCl) : 3. 06 (3H, s), 3. 12 (1H, m), 3. 29 (1H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 42 (2H, m), 5. 01 (1H, m), 6. 34 (1H, m), 7. 07 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 7. 31 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 34～7. 41 (2H, m), 7. 45 (1H, m), 7. 52 (1H, d, J=1. 9), 7. 57 (1H, d, J=8. 2), 7. 66 (1H, m), 8. 06 (2H, m), 9. 02 (2H, br. s)	475 (MH+)
中间体51	(CDCl3) : 0. 52～0. 62 (6H, m), 0. 86～0. 92 (9H, m), 2. 79 (1H, dd, J=12. 1, 4. 1), 2. 87 (1H, dd, J=12. 1, 7. 7), 2. 97 (3H, s), 3. 05 (2H, br. t), 4. 15 (2H, br. t), 4. 84 (1H, dd, J=7. 7, 4. 1), 7. 03 (1H, dd, J=8. 7, 2. 5), 7. 16 (1H, dd, J=8. 7, 2. 2), 7. 31 (1H, d, J=2. 5),	

	7. 35～7. 46 (3H, m), 7. 66 (1H, d, J=2. 2), 7. 80 (1H, m), 8. 02 (1H, d, J=8. 4), 8. 04 (1H, m)	
实施例 58	(DMSO-d6;HCl) : 3. 06 (3H, s), 3. 08～3. 15 (1H, m), 3. 27～3. 35 (1H, m), 3. 44～3. 53 (2H, m), 4. 40～4. 48 (2H, m), 5. 0～5. 09 (1H, m), 6. 37 (1H, br. s), 7. 17 (1H, dd, J=8. 6, 2. 2), 7. 31 (1H, dd, J=8. 2, J=1. 9), 7. 46～7. 57 (2H, m), 7. 53 (1H, d, J=1. 9), 7. 56 (1H, d, J=8. 2), 7. 68 (1H, d, J=2. 5), 7. 95～7. 99 (1H, m), 8. 23～8. 3 (2H, m), 9. 02 (1H, br. s), 9. 18 (1H, br. s), 9. 55 (1H, s)	491 (MH+)
中间体 52	(CDCl3) : 2. 60 (3H, s), 2. 90 (6H, s), 6. 53 (1H, br. s), 7. 19 (1H, dd, J=8. 5, 7. 7), 7. 73 (1H, m), 8. 14 (1H, dd, 7. 7, 2. 2)	
中间体 53	(CDCl3) : 2. 90 (6H, s), 4. 41 (2H, s), 6. 69 (1H, br. s), 7. 23 (1H, dd, J=9. 9, 8. 8), 7. 77 (1H, ddd, J=7. 0, 4. 9, 2. 2), 8. 17 (1H, dd, 7. 4, 2. 2)	
实施例 59	(DMSO-d6;HCl) : 2. 71 (6H, s), 3. 0～3. 14 (1H, br. s), 3. 22～3. 34	487 (MH+)

	(1H, br. s), 3. 43～3. 53 (2H, m), 4. 33～4. 46 (2H, m), 5. 02 (1H, m), 6. 34 (1H, br. s), 6. 83 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (1H, dd, J=7. 7, 7. 7), 7. 2～7. 38 (3H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 7. 52 (1H, dd, J=7. 7, 2. 0), 8. 00 (2H, d, J=8. 5), 8. 94～9. 10 (1H, br. s), 9. 14～9. 30 (1H, br. s), 9. 71 (1H, s), 11. 22 (1H, s)	
中间体54	(CDC13) : 2. 60 (3H, s), 2. 89 (6H, s), 6. 85 (1H, br. s), 7. 48 (1H, d, J=8. 2), 7. 65 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 8. 17 (1H, d, 1. 9)	
中间体55	(CDC13) : 2. 90 (6H, s), 4. 41 (2H, s), 6. 90 (1H, br. s), 7. 52 (1H, d, J=8. 5), 7. 68 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 8. 20 (1H, d, J=1. 9)	
中间体56	(CDC13) : 2. 79 (3H, s), 9. 08 (2H, d, J=2. 2), 9. 25 (1H, dd, J=2.2)	
中间体57	(CDC13) : 2. 63 (3H, s), 4. 19 (2H, br. s), 7. 53 (1H, dd, J=2. 2), 7. 67 (1H, dd, J=2. 2), 8. 10 (1H, dd, J=2. 2)	
	(CDC13) : 2. 68 (3H, s), 6. 34 (1H	

中间体58	, br. s), 7. 79 (1H, dd, J=2. 5), 7. 92 (1H, dd, J=2. 2), 8. 34 (1H, dd, J=1. 9)	
中间体59	(CDC13) : 2. 66 (3H, s), 5. 20 (2H, s), 7. 30～7. 48 (5H, m), 7. 88 (1H, dd, J=2. 5), 8. 01 (1H, dd, J=2. 5, 1. 9), 8. 36 (1H, dd, J=1. 9)	
中间体60	(CDC13) : 2. 53 (3H, s), 3. 80 (2H, br. s), 5. 07 (2H, s), 6. 50 (1H, dd, J=1. 9), 6. 89 (1H, dd, J=1. 9), 6. 98 (1H, dd, J=2. 2), 7. 30～7. 48 (5H, m)	
实施例60	(DMSO-d6 ; HCl) : 2. 73 (6H, s), 3. 0～3. 15 (1H, m), 3. 24～3. 36 (1H, m), 3. 4～3. 54 (2H, m), 4. 35～4. 46 (2H, m), 5. 05 (1H, m), 6. 38 (1H, br. s), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 23～7. 34 (2H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 7. 52 (1H, d, J=8. 2), 7. 61 (1H, d, J=1. 9), 8. 01 (2H, d, J=8. 5), 8. 94～9. 08 (1H, br. s), 9. 15～9. 28 (1H, br. s), 9. 46 (1H, s), 11. 22 (1H, s)	503 (MH+)
	(CDC13) : 2. 58 (3H, s), 3. 00 (3H	

中间体61	，s），5.12（2H，s），6.88（1H，bs），7.15（1H，d，J=2.2），7.27～7.47（7H，m）	
中间体62	（CDC13）：3.02（3H，s），4.40（2H，s），5.13（2H，s），6.95（1H，br.s），7.15～7.18（1H，m），7.31～7.50（7H，m）	
实施例61	（CDC13）：2.74（2H，m），2.86（3H，s），2.96（2H，m），4.00（2H，m），4.68（1H，d，J=5.5），4.94（2H，s），6.74（4H，m），6.84（1H，s），7.18（1H，m），7.27～7.39（7H，m），7.85（1H，d，J=8.5），7.92（1H，d，J=7.4），8.26（1H，br.s）	546（MH+）
实施例62	（DMSO-d6）：2.98（3H，s），3.23（2H，m），3.47（2H，m），4.39（2H，t，J=4.7），4.91（1H，d，J=10.4），6.19（1H，d，J=3.6），6.57（1H，s），6.64（1H，dd，J=1.9），6.73（1H，s），6.84（1H，dd，J=8.8，2.5），7.03（1H，d，J=2.2），7.12（1H，dd，J=7.4），7.30（1H，dd，J=7.1），7.44（1H，d，J=8.0）	456（MH+）
中间体63	（CDC13）：2.73（3H，s），7.05（1H，dd，J=8.0），8.06（1H，d，J=8.0），8.20（1H，d，J=8.2）	

中间体64	(CDC13)：2.75(3H, s)，7.10(1H, d, J=9.3)，8.36(1H, dd, J=9.3, 2.8)，8.72(1H, d, J=2.8)	
中间体65	(CDC13)：2.66(3H, s)，3.95(3H, s)，7.30(1H, d, J=8.0)，7.82(1H, dd, J=8.0, 1.9)，7.93(1H, dd, J=8.0, 1.9)	
中间体66	(CDC13)：2.62(3H, s)，3.78(3H, s)，3.92(2H, br. s)，6.89(1H, dd, J=7.1, 2.5)，6.97(1H, d, J=6.9)，6.98(1H, d, J=2.5)	
中间体67	(CDC13)：2.63(3H, s)，3.08(3H, s)，3.82(3H, s)，7.05(1H, br. s)，7.19(1H, dd, J=8.0)，7.38(1H, dd, J=8.0, 1.7)，7.71(1H, dd, J=8.2, 1.7)	
中间体68	(CDC13)：2.61(3H, s)，3.01(3H, s)，3.83(3H, s)，4.82(2H, s)，7.06(1H, dd, J=8.0, 7.8)，7.19～7.30(6H, m)，7.52(1H, dd, J=8.0, 1.9)	
中间体69	(CDC13)：3.01(3H, s)，3.87(3H, s)，4.49(2H, s)，4.83(2H, s)，7.11(1H, dd, J=8.0, 7.8)，7.19	

	～7. 31 (6H, m), 7. 57 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9)	
中间体70	(CDC13) : 2. 74 (1H, d, J=8. 8), 2. 93 (3H, s), 2. 98～3. 14 (3H, m), 3. 80 (3H, s), 4. 15 (2H, m), 4. 81 (2H, m), 5. 04 (1H, d, J=8. 8), 6. 84 (1H, d, J=8. 5), 6. 87 (1H, br. s), 7. 01 (1H, d, J=8. 0), 7. 06 (1H, dd, J=7. 4), 7. 17～7. 40 (8H, m), 7. 50 (1H, d, J=7. 4), 7. 91 (1H, d, J=8. 2), 7. 96 (1H, d, J=7. 7), 8. 12 (1H, br. s)	
中间体71	(DMSO-d6) : 2. 9～3. 1 (2H, m), 3. 12 (3H, s), 3. 15～3. 30 (2H, m), 4. 34～4. 44 (2H, m), 4. 76 (2H, m), 5. 30 (1H, d, J=9. 6), 6. 2～6. 4 (1H, br. s), 6. 78～6. 98 (2H, m), 7. 02～7. 38 (10H, m), 7. 44 (2H, d, J=8. 0), 7. 95 (1H, dd, J=7. 7, 8. 2), 8. 01 (2H, d, J=8. 2)	
实施例63	(CD3 OD) : 2. 85 (3H, s), 2. 96～3. 20 (4H, m), 4. 21 (2H, t, J=5. 0), 4. 98 (1H, m), 6. 77 (1H, dd, J=7. 7), 6. 81 (1H, dd, J=8. 9, 2. 2), 6. 99 (1H, d, J=2. 2), 7. 07～7. 14 (2H, m), 7. 23～7. 30 (2H, m), 7. 38 (1H, d, J=8. 2), 7. 91 (2H, dd, J	456 (MH+)

	=8. 2)	
中间体72	(CDC13)：2. 65 (3H, s)，4. 05 (3H, s)，7. 08 (1H, d, J=9. 1)，8. 36 (1H, dd, J=9. 1, 3. 0)，8. 63 (1H, d, J=2. 8)	
中间体73	(CDC13)：2. 60 (3H, s)，3. 50 (2H, br. s)，3. 84 (3H, s)，6. 82 (2H, m)，7. 08 (1H, m)	
中间体74	(CDC13)：2. 63 (3H, s)，2. 97 (3H, s)，3. 93 (3H, s)，6. 39 (1H, br. s)，7. 01 (1H, d, J=9. 1)，7. 51～7. 57 (2H, m)	
中间体75	(CDC13)：2. 59 (3H, s)，2. 95 (3H, s)，3. 88 (3H, s)，4. 81 (2H, s)，6. 87 (1H, d, J=9. 1)，7. 22～7. 28 (5H, m)，7. 30 (1H, dd, J=8. 8, 2. 8)，7. 71 (1H, d, J=3. 0)	
中间体76	(CDC13)：2. 96 (3H, s)，3. 92 (3H, s)，4. 56 (2H, s)，4. 81 (2H, s)，6. 90 (1H, d, J=8. 8)，7. 22～7. 28 (5H, m)，7. 37 (1H, dd, J=9. 1, 3. 0)，7. 77 (1H, d, J=2. 8)	
中间体77	(CDC13)：2. 6～3. 0 (2H, m)，2. 94 (3H, s)，3. 04～3. 08 (2H, m)，3. 7	

	0（3H, s），4. 14（2H, t, J=5. 8），4. 79（2H, d, J=9. 9），4. 99（1H, m），6. 60（1H, d），6. 80～6. 86（2H, m），7. 03（1H, dd, J=8. 5, 3. 0），7. 18～7. 42（8H, m），7. 88～8. 00（3H, m），8. 07（1H, m）	
中间体78	（CD3 OD）：3. 01（3H, s），3. 31（2H, m），3. 54（2H, m），4. 38（2H, t, J=5. 0），4. 78～4. 82（2H, m），5. 27（1H, m），6. 72～6. 95（2H, m），7. 05（1H, d, J=1. 9），7. 08～7. 48（11H, m），7. 95（2H, d, J=7. 1）	
实施例64	（CD3 OD）：2. 88（3H, s），3. 19（2H, m），3. 62（2H, m），4. 22（2H, m），5. 24（1H, m），6. 72～7. 48（9H, m），7. 85～7. 95（2H, m）	456（MH+）
中间体79	（CDC13）：2. 61（3H, s），5. 45（2H, s），7. 22（1H, d, J=8. 8），7. 34～7. 55（5H, m），8. 26（1H, dd, J=8. 8, 2. 2），8. 55（1H, d, J=2. 5）	
中间体79'	（CDC13）：2. 57（3H, d, J=5. 2），2. 61（3H, s），4. 70（1H, q, J=5. 5），5. 32（2H, s），7. 17（1H, d, J=8. 8），7. 24～7. 51（5H, m），8. 18（1H, dd, J=8. 8, 2. 2），8. 50（1H, d, J=2. 2）	

中间体80	(CDC13)：2.58(3H, s)，4.43(2H, s)，4.74(1H, s)，5.34(2H, s)，7.20(1H, d, J=8.8)，7.36～7.51(5H, m)，8.20(1H, dd, J=8.8, 2.2)，8.52(1H, d, J=2.2)	
实施例65	(DMSO-d6)：2.42(3H, d, J=5.0)，2.71(2H, d, J=6.0)，2.95(2H, t, J=5.2)，4.08(2H, t, J=5.5)，4.64(1H, m)，5.33(2H, s)，5.42(1H, d, J=4.1)，6.75(1H, dd, J=8.5, 2.2)，6.93～7.00(2H, m)，7.10(1H, dd, J=7.7, 7.4)，7.15(1H, d, J=8.5)，7.24～7.54(8H, m)，7.76(1H, d, J=2.2)，7.92～8.00(2H, m)，11.08(1H, s)	546(MH+)
实施例66	(DMSO-d6;HCl)：2.41(3H, d, J=5.0)，3.03～3.35(2H, m)，3.47(2H, m)，4.39(2H, m)，5.00(1H, d, J=10.4)，6.21(1H, br. s)，6.84(1H, dd, J=8.5, 2.2)，6.88(1H, d, J=5.2)，7.03(1H, d, J=2.2)，7.08(1H, d, J=8.2)，7.13(1H, d, J=8.0)，7.30(1H, ddd, J=8.2, 1.1)，7.44(1H, d, J=8.0)，7.47(1H, dd, J=8.8, 2.2)，7.71(1H, d, J=2.2)，8.01(2H, d, J=8.5)，8.90～9.05(1H, br. s)，9.10～9	456(MH+)

	. 25 (1H, br. s), 10. 89 (1H, s), 11. 21 (1H, s)	
中间体82	(CDC13) : 2. 58 (3H, s), 3. 94 (3H, s), 5. 28 (2H, s), 7. 07 (1H, d, J=8. 8), 7. 30～7. 52 (5H, m), 8. 08 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 8. 44 (1H, d, J=2. 2)	
中间体83	(CDC13) : 3. 94 (3H, s), 4. 42 (2H, s), 5. 29 (2H, s), 7. 10 (1H, d, J=8. 8), 7. 34～7. 50 (5H, m), 8. 11 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 8. 47 (1H, d, J=2. 2)	
中间体84	(CDC13) : 2. 77 (1H, d, J=12. 3), 2. 99 (1H, d, J=12. 3), 3. 08 (2H, m), 3. 89 (3H, s), 4. 13 (2H, t, J=5. 1), 4. 72 (1H, d, J=8. 7), 5. 14 (2H, s), 6. 83 (2H, m), 6. 95 (1H, d, J=8. 5), 7. 20 (1H, m), 7. 30～7. 48 (8H, m), 7. 84 (1H, d, J=2. 2), 7. 91 (1H, d, J=9. 3), 7. 96 (1H, d, J=7. 7), 8. 12 (1H, br. s)	511 (MH+)
中间体85	(CDC13) : 2. 81 (1H, d, J=11. 8), 2. 99 (1H, d, J=12. 1), 3. 10 (2H, m), 4. 17 (2H, t, J=5. 0), 4. 71 (1H, m), 4. 75 (2H, s), 5. 12 (2H, s), 6. 85 (1H, d, J=8. 5), 6. 88 (1H,	411 (MH+)

	s)，6.94(1H, d, J=8.2)，7.20～7.42(9H, m)，7.93(1H, d, J=8.8)，7.97(1H, d, J=7.7)，8.20(1H, br. s)	
实施例67	(DMSO-d6；HCl)：3.71(1H, br. s)，3.19(1H, br. s)，3.48(2H, br. s)，4.38(2H, m)，4.49(2H, s)，4.90(1H, d, J=10.2)，5.04(1H, br. s)，6.03(1H, d, J=3.3)，6.78(1H, d, J=8.2)，6.84(1H, dd, J=8.2, 2.2)，7.02(1H, d, J=2.2)，7.07(1H, d, J=7.4)，7.12(1H, dd, J=7.4, 7.4)，7.30(1H, dd, J=8.0, 8.0)，7.36(1H, s)，7.44(1H, d, J=7.7)，8.01(2H, d, J=8.5)	393(MH+)
中间体86	(CDCl3)：2.73(1H, br. s)，3.03(3H, s)，3.53(1H, dd, J=10.44, 8.8)，3.66(1H, dd, J=10.44, 3.3)，4.94(1H, dd, J=8.8, 3.6)，6.57(1H, br. s)，7.17～7.24(2H, m)，7.26(1H, m)，7.38(1H, m)	
中间体87	(CDCl3)：0.47～0.68(6H, m)，0.91(9H, t, J=7.7)，3.01(3H, s)，3.33(2H, d, J=5.8)，4.75(1H, t, J=5.8)，6.49(1H, br. s)，7.13～7.19(2H, m)，7.22(1H, m)，7.3	

	3（1H, t, J=7. 7）	
中间体88	（CDC13）：1. 58～1. 73（2H, m），2. 00（3H, s），2. 20～2. 32（2H, m），2. 35～2. 55（4H, m），4. 25（1H, m），5. 48（1H, br, s）	
中间体89	（DMSO-d6）：1. 75（1H, m），1. 82（3H, s），1. 94（1H, m），2. 42（1H, dd, J=14. 6, 8. 5），3. 73（3H, s），4. 01（1H, m），6. 57（1H, dd, J=8. 2, 2. 2），6. 75（1H, d, J=2. 2），7. 18（1H, d, J=8. 5），7. 93（1H, d, J=8. 0），10. 50（1H, s）	
中间体90	（DMSO-d6）：2. 05（3H, s），3. 83（3H, s），6. 74（1H, dd, J=8. 5, 2. 2），6. 93（1H, d, J=2. 2），7. 30～7. 40（2H, m），7. 86（1H, d, J=8. 8），8. 21（1H, d, J=1. 9），9. 85（1H, s），11. 00（1H, s）。	
中间体91	（DMSO-d6）：2. 05（3H, s），6. 60（1H, dd, J=8. 5, 1. 9），6. 77（1H, d, J=1. 6），7. 26（1H, d, J=8. 5），7. 34（1H, dd, J=8. 5, 1. 6），7. 74（1H, d, J=8. 5），8. 15（1H, s），9. 38（1H, s），9. 82（1H, s），10. 83（1H, s）	

中间体92	(DMSO-d6)：2.06(3H, s)，3.43(2H, m)，4.07(2H, m)，5.05(2H, s)，6.74(1H, dd, J=8.5, 1.9)，6.94(1H, s)，7.25～7.50(7H, m)，7.54(1H, t, J=5.5)，7.86(1H, d, J=8.5)，8.22(1H, s)，9.86(1H, s)，11.02(1H, s)	
中间体93	(DMSO-d6)：1.8～2.1(2H, br. s)，2.05(3H, s)，2.93(2H, t, J=5.8)，4.00(2H, t, J=5.8)，6.74(1H, dd, J=8.5, 2.2)，6.93(1H, d, J=2.2)，7.30～7.40(2H, m)，7.86(1H, d, J=8.8)，8.21(1H, d, J=1.9)，9.85(1H, s)，11.00(1H, s)	
实施例68	(DMSO-d6；HCl)：2.06(3H, s)，3.00(3H, s)，3.17(1H, m)，3.27(1H, m)，3.48(2H, m)，4.37(2H, m)，4.97(1H, m)，6.26(1H, m)，6.82(1H, m)，6.99(1H, m)，7.15(2H, m)，7.30～7.40(4H, m)，7.92(1H, d, J=8.8)，8.27(1H, s)，8.91(2H, m)，9.86(1H, s)，9.89(1H, s)，11.09(1H, s)	497(M+)
中间体95	(CDCl3)：0.49～0.58(6H, m)，0.88(9H, m)，2.75(6H, s)，2.72～2.79(1H, m)，2.81～2.94(1H, m)，	689(MH+)

	3.01 (2H, m), 4.12 (2H, m), 4.80 (1H, dd, J=7.7, 4.1), 5.07 (2H, s), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.93 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.05 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.07 (1H, d, J=2.2), 7.29 (1H, dd, J=7.4, 1.1), 7.34 (1H, dd, J=5.2, 1.6), 7.36～7.45 (5H, m), 7.49～7.54 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=8.5), 7.85 (1H, m)	
中间体102	(CDC13) : 0.51～0.60 (6H, m), 0.88 (9H, m), 2.78 (1H, dd, J=11.8, 4.1), 2.89 (1H, dd, J=11.8, 7.7), 2.99 (3H, s), 3.05 (2H, t, J=4.9), 4.15 (2H, t, J=4.9), 4.83 (1H, dd, J=7.7, 4.1), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.91 (1H, d, J=2.2), 7.05～7.28 (3H, m), 7.31～7.42 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=8.0, 1.9), 7.90～8.00 (2H, m), 8.12 (1H, br. s)		
中间体108	(CDC13) : 0.52～0.61 (6H, m), 0.89 (9H, m), 2.79 (1H, dd, J=12.1, 4.4), 2.89 (1H, dd, J=12.1, 7.7), 2.96 (3H, s), 3.04 (2H, m), 4.15 (2H, m), 4.84 (1H, m), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.92 (1H, d, J=1.9), 7.17 (1H, dd, J=8.8,		

	1. 9), 7. 21 (1H, dd, J=8. 2, 1. 4), 7. 30～7. 42 (3H, m), 7. 67 (1H, d, J=2. 2), 7. 90～7. 99 (2H, m), 8. 14 (1H, br. s)	
中间体112	(CDC13) : 2. 49 (3H, d, J=5. 2), 3. 28 (1H, d, J=3. 0), 3. 47 (1H, dd, J=10. 7, 8. 0), 3. 56 (1H, dd, J=10. 7, 4. 1), 4. 83 (1H, q, J=5. 5), 4. 88 (1H, m), 5. 22 (2H, s), 7. 09 (1H, d, J=8. 8), 7. 30～7. 48 (5H, m), 7. 55 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 88 (1H, d, J=2. 2)	
中间体113	(CDC13) : 0. 47～0. 66 (6H, m), 0. 85～0. 95 (9H, m), 2. 52 (3H, d, J=5. 5), 3. 28～3. 35 (2H, m), 4. 66 (1H, m), 4. 77 (1H, m), 5. 23 (2H, s), 7. 09 (1H, d, J=8. 5), 7. 34～7. 52 (5H, m), 7. 55 (1H, dd, J=8. 5, 2. 5), 7. 91 (1H, d, J=2. 2)	
中间体114	(CDC13) : 0. 48～0. 58 (6H, m), 0. 87 (9H, m), 2. 50 (3H, d, J=5. 5), 2. 80 (1H, dd, J=11. 8, 4. 4), 2. 91 (1H, dd, J=11. 8, 7. 4), 4. 07 (2H, m), 4. 69 (1H, q, J=5. 5), 4. 86 (1H, dd, J=7. 4, 4. 4), 5. 15 (2H, s), 6. 77 (1H, d, J=1. 9), 6. 82 (1H, dd, J=6. 3, 2. 2), 7. 01 (1H, d,	

	J=8. 5), 7. 20 (1H, m), 7. 30～7. 48 (7H, m), 7. 52 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 89～8. 00 (2H, m), 8. 19 (1H, s)	
中间体116	(CDC13) : 2. 34 (3H, s), 2. 64 (3H, s), 8. 21 (1H, dd, J=9. 1, 2. 2), 8. 81 (1H, d, J=2. 2), 8. 95 (1H, d, J=9. 1)	
中间体117	(CDC13) : 2. 25 (3H, s), 2. 56 (3H, s), 7. 44 (2H, m), 7. 50 (1H, m)	
中间体118	(CDC13) : 2. 26 (3H, s), 2. 60 (3H, s), 3. 05 (3H, s), 6. 79 (1H, s), 7. 90 (2H, m), 8. 24 (1H, dd, J=8. 1, 2. 5), 8. 55 (1H, br. s)	
中间体119	(CDC13) : 2. 27 (3H, s), 3. 08 (3H, s), 4. 41 (2H, s), 6. 73 (1H, br. s), 7. 87～8. 09 (2H, m), 8. 31 (1H, dd, J=8. 8), 8. 58 (1H, d, J=10. 2)	
中间体120	(DMSO-d6 ; HCl) : 2. 10 (3H, s), 2. 94 (3H, s), 3. 15 (2H, d, J=8. 2), 3. 48 (2H, m), 4. 39 (2H, m), 5. 01 (1H, m), 6. 26 (1H, m), 6. 84 (1H, d, J=8. 5), 7. 03 (1H, s), 7. 12 (1H, dd, J=7. 1, 6. 9), 7. 24～7. 33	497 (MH+)

	(2H, m), 7. 44 (2H, d, J=8. 5), 7. 56 (1H, m), 8. 01 (2H, d, J=6. 9), 8. 8～9. 1 (2H, m), 9. 62 (1H, m), 11. 18 (1H, s)	
实施例82	(DMSO-d6; 2HCl) : 3. 02 (3H, s), 3. 2～3. 5 (4H, m), 4. 26 (2H, m), 4. 84 (1H, d, J=9. 3), 6. 8～7. 5 (8H, m), 7. 64 (1H, s), 7. 87 (1H, d, J=7. 7), 8. 01 (1H, d, J=8. 2), 9. 0～9. 6 (3H, br. s), 11. 3 (1H, s)	455 (MH+)
中间体121	(CDCl3) : 2. 61 (3H, s), 2. 62 (3H, s), 4. 18 (2H, s), 5. 27 (2H, s), 7. 15 (3H, m), 7. 35～7. 44 (3H, m), 7. 47 (2H, d, J=8. 0), 8. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 57 (1H, d, J=2. 2)	
中间体122	(CDCl3) : 2. 62 (3H, s), 4. 19 (2H, s), 4. 43 (2H, s), 5. 28 (2H, s), 7. 12～7. 20 (2H, m), 7. 18 (1H, d, J=8. 52), 7. 24～7. 50 (8H, m), 8. 20 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 8. 59 (1H, d, J=2. 2)	
中间体123	(CDCl3) : 2. 59 (3H, s), 2. 72～2. 82 (1H, m), 3. 00～3. 08 (1H, m), 3. 10 (2H, m), 4. 13～4. 20 (4H, m), 4. 72～4. 77 (1H, m), 5. 16 (2H, s)	636 (MH+)

	, 6. 84 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 6. 91 (1H, d, J=2. 2), 7. 05 (1H, d, J=8. 5), 7. 13～7. 49 (13H, m), 7. 57 (1H, d, J=8. 2), 7. 93 (1H, d, J=8. 5), 7. 97 (1H, d, J=7. 7), 8. 01 (1H, d, J=1. 7)	
实施例83	(DMSO-d6;HCl) : 2. 64 (3H, s), 3. 14 (2H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 31 (2H, s), 4. 39 (2H, m), 5. 00 (1H, m), 6. 23 (1H, br. s), 6. 83 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 7. 02 (1H, d, J=1. 9), 7. 08～7. 15 (3H, m), 7. 26～7. 40 (6H, m), 7. 43 (1H, d, J=8. 5), 7. 51 (1H, dd, J=8. 8, 1. 9), 7. 80 (1H, d, J=1. 9), 7. 99 (1H, d, J=8. 8), 8. 80～9. 10 (2H, br), 10. 96 (1H, s), 11. 18 (1H, s)	546 (MH+)
中间体124	(CDCl3) : 1. 39 (3H, t, J=7. 1), 1. 66 (3H, s), 3. 76 (2H, m), 4. 05 (2H, m), 4. 38 (2H, q, J=7. 1), 7. 56 (2H, d, J=8. 5), 8. 03 (2H, d, J=8. 5)	
中间体125	(CDCl3) : 2. 61 (3H, s), 4. 79 (2H, s), 7. 46 (2H, d, J=8. 0), 7. 96 (2H, d, J=8. 2)	
中间体	(CDCl3) : 2. 14 (3H, s), 2. 61 (3H	

126	, s), 5. 17 (2H, s), 7. 45 (2H, d, J=8. 5), 7. 96 (2H, d, J=8. 5)	
中间体127	(CDC13) : 2. 20 (3H, s), 2. 68 (3H, s), 5. 57 (2H, s), 7. 73 (1H, d, J=8. 2), 8. 22 (1H, dd, J=8. 2, 1. 6), 8. 65 (1H, d, J=1. 6)	
中间体128	(CDC13) : 2. 10 (3H, s), 2. 56 (3H, s), 4. 18 (2H, br. s), 5. 12 (2H, s), 7. 27～7. 31 (3H, m)	
中间体129	(CDC13) : 2. 11 (3H, s), 2. 62 (3H, s), 3. 12 (3H, s), 5. 18 (2H, s), 7. 52 (1H, d, J=8. 0), 7. 74 (1H, br. s), 7. 79 (1H, dd, J=8. 0, 1. 6), 8. 08 (1H, d, J=1. 6)	
中间体130	(CDC13) : 2. 12 (3H, s), 3. 14 (3H, s), 4. 43 (2H, s), 5. 18 (2H, s), 7. 55 (1H, d, J=8. 0), 7. 80 (1H, bs), 7. 83 (1H, dd, J=8. 0, 1. 7), 8. 12 (1H, d, J=1. 7)	
中间体131	(DMSO-d6) : 2. 05 (3H, s), 2. 96 (3H, s), 2. 92～3. 00 (2H, m), 3. 28～3. 32 (2H, m), 4. 08～4. 13 (2H, m), 4. 67 (1H, br. s), 5. 15 (2H, s), 5. 44 (1H, m), 6. 76 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 6. 96 (1H, d, J=1. 9), 7	500 (MH+)

	. 07～7. 13 (1H, m), 7. 24～7. 44 (4H, m), 7. 93～8. 00 (3H, m)	
实施例84	(DMSO-d6;HCl) : 3. 02 (3H, s), 3. 25～3. 35 (2H, m), 3. 43～3. 53 (2H, m), 4. 36～4. 43 (2H, m), 4. 62 (2H, s), 5. 03 (1H, d, J=9. 1), 6. 26 (1H, bs), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 03 (1H, d, J=1. 9), 7. 12 (1H, dd, J=7. 1), 7. 24～7. 35 (2H, m), 7. 38 (1H, s), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 7. 47 (1H, d, J=8. 0), 8. 01 (1H, d, J=8. 2), 9. 06 (1H, s), 8. 90～9. 25 (2H, br), 11. 21 (1H, s)	470 (MH+)
中间体132	(CDCl3) : 2. 61 (3H, s), 3. 06 (3H, s), 7. 66 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 71 (1H, d, J=8. 5), 8. 20 (1H, d, J=2. 2)	
中间体133	(CDCl3) : 3. 09 (3H, s), 4. 42 (2H, s), 7. 68 (1H, dd, J=8. 4, 1. 8), 7. 75 (1H, d, J=8. 4), 8. 21 (1H, d, J=1. 8)	
实施例85	(DMSO-d6;HCl) : 3. 07 (3H, s), 2. 98～3. 16 (2H, m), 3. 43～3. 55 (2H, m), 4. 35～4. 44 (2H, m), 5. 0～5. 08 (1H, m), 6. 38 (1H, br. s), 6.	520 (M+2)+

	84（1H，dd，J=8．5，2．2），7．03（1H，d，J=2．2），7．12（1H，dd，J=8．0，8．0），7．24（1H，dd，J=8．0，1．9），7．30（1H，dd，J=8．0，8．0），7．44（1H，d，J=8．0），7．52（1H，d，J=1．9），7．72（1H，d，J=8．0），8．00（2H，d，J=8．5），8．95～9．08（1H，m），9．10～9．25（1H，m），9．47（IH，s），11．20（1H，s）	
中间体134	（CDC13）：2．64（3H，s），7．80（1H，dd，J=8．2，2．2），8．19（1H，d，J=8．2），8．36（1H，d，J=2．2）	
中间体135	（CDC13）：2．54（3H，s），4．25（2H，br．s），7．01（1H，dd，J=8．2，1．9），7．29（1H，d，J=1．9），7．74（1H，d，J=8．2）	
中间体136	（CDC13）：2．60（3H，s），3．06（3H，s），7．51（1H，dd，J=8．2，1．9），7．96（1H，d，J=8．2），8．16（1H，d，J=1．9）	
中间体137	（CDC13）：3．09（3H，s），4．41（2H，s），6．76（1H，br．s），7．53（1H，dd，J=8．2，2．2），8．00（1H，d，J=8．2），8．18（1H，d，J=2．2）	
实施例	（DMSO-d6；HC1）：3．08（3H，s），3	566

86	.0～3.1（2H, m），3.45～3.54（2H, m），4.38～4.47（2H, m），4.98～5.08（1H, m），6.37（1H, br. s），6.84（1H, dd, J=8.5, 2.2），7.03（1H, d, J=2.2），7.06～7.16（2H, m），7.30（1H, dd, J=8.2, 8.2），7.44（1H, d, J=8.2），7.46（1H, d, J=2.2），7.94（1H, d, J=8.2），8.01（2H, d, J=8.5），8.94～9.06（1H, br），9.10～9.24（1H, br），9.36（1H, s），11.21（1H, s）	(MH+)
中间体138	(CDCl3)：2.55（3H, s），2.70（3H, s），4.31（2H, s），5.17（2H, s），6.95（1H, s），7.02（1H, d, J=8.5），7.15～7.21（2H, m），7.23～7.31（2H, m），7.33～7.44（6H, m），7.74（1H, dd, J=8.5, 2.2），8.14（1H, d, J=2.8）	
中间体139	(CDCl3)：2.72（3H, s），4.33（2H, s），4.37（2H, s），5.18（2H, s），6.98（1H, s），7.04（1H, d, J=8.5），7.16～7.22（2H, m），7.25～7.32（2H, m），7.34～7.43（6H, m），7.77（1H, dd, J=8.8, 1.9），8.14（1H, d, J=2.2）	
中间体140	(DMSO-d6)：2.51（3H, s），2.69（2H, m），2.94（2H, m），4.07（2H, m	651 (MH+)

	), 4. 11 (2H, s), 4. 60 (1H, m), 5. 15 (2H, s), 6. 74 (1H, d, J=10. 7), 6. 94 (1H, m), 7. 03～7. 58 (16H, m), 7. 91～8. 00 (3H, m), 11. 08 (1H, s)	
实施例87	(DMSO-d6; HCl) : 2. 57 (3H, s), 3. 00～3. 30 (2H, m), 3. 47 (2H, m), 4. 18 (2H, s), 4. 37 (2H, m), 4. 92 (1H, d, J=9. 6), 6. 14 (1H, br. s), 6. 82 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 91 (1H, d, J=8. 2), 7. 02～7. 12 (3H, m), 7. 18～7. 21 (2H, m), 7. 25～7. 35 (4H, m), 7. 41 (1H, d, J=2. 2) 7. 43 (1H, d, J=8. 0), 7. 97～8. 02 (2H, m)	561 (MH+)
中间体141	(CDCl3) : 1. 09 (6H, t, J=7. 1), 2. 55 (3H, s), 3. 30 (4H, q, J=7. 1), 5. 17 (2H, s), 6. 91 (1H, bs), 6. 99 (1H, d, J=8. 5), 7. 36～7. 44 (5H, m), 7. 69 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 8. 02 (1H, d, J=2. 2)	
中间体142	(CDCl3) : 1. 10 (6H, t, J=7. 4), 3. 31 (4H, q, J=7. 4), 4. 39 (2H, s), 5. 19 (2H, s), 6. 94 (1H, bs), 7. 02 (1H, d, J=8. 8), 7. 36～7. 44 (5H, m), 7. 72 (1H, dd, J=8. 8), 8. 03 (1H, d, J=2. 2)	

中间体143	(DMSO-d6)：0.88(6H, t, J=7.1)，2.68(2H, d, J=5.8)，2.95(2H, m)，3.07(4H, q, J=7.1)，4.09(2H, m)，4.58(1H, m)，5.13(2H, s)，6.76(1H, d, J=6.6)，6.92～7.14(4H, m)，7.24～7.44(7H, m)，7.54(2H, d, J=6.9)，7.90～8.02(2H, m)	603(MH+)
实施例88	(DMSO-d6；HCl)：0.95(6H, t, J=7.1)，3.13(4H, q, J=7.1)，2.95～3.25(2H, m)，3.48(2H, m)，4.37(2H, m)，4.88(1H, d, J=10.2)，6.11(1H, br. s)，6.80～6.88(2H, m)，6.95～7.04(2H, m)，7.12(1H, dd, J=8.0, 0.8)，7.27～7.34(2H, m)，7.44(1H, d, J=8.0)，8.01(2H, d, J=8.5)，8.54(1H, s)，8.6～9.1(2H, br)，9.85(1H, s)，11.19(1H, s)	513(MH+)
中间体144	(CDCl3)：2.75(6H, s)，4.41(2H, s)，5.29(2H, s)，7.15(1H, d, J=8.8)，7.35～7.45(3H, m)，7.47～7.52(2H, m)，8.17(1H, dd, J=8.8, 2.2)，8.54(1H, d, J=2.2)	
中间体145	(CDCl3)：0.52～0.62(6H, m)，0.85～0.94(9H, m)，2.71(6H, s)，3	

	. 26～3. 35 (2H, m), 4. 76 (1H, t, J=6. 2), 5. 19 (2H, s), 7. 05 (1H, d, J=8. 5), 7. 32～7. 44 (3H, m), 7. 46～7. 55 (3H, m), 7. 90 (1H, d, J=2. 2)	
中间体146	(CDC13) : 0. 48～0. 58 (6H, m), 0. 87 (9H, t, J=7. 8), 2. 71 (6H, s), 2. 74～2. 82 (1H, m), 2. 85～2. 91 (1H, m), 3. 04 (2H, m), 4. 13 (2H, m), 4. 8～4. 86 (1H, m), 5. 16 (2H, s), 6. 82 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 88 (1H, d, J=2. 2), 7. 01 (1H, d, J=8. 5), 7. 20 (1H, m), 7. 29～7. 42 (6H, m), 7. 45～7. 52 (2H, m), 7. 91 (1H, d, J=8. 5), 7. 96～7. 98 (2H, m), 8. 20 (1H, br. s)	
中间体147	(DMSO-d6) : 2. 62 (2H, m), 2. 71～2. 75 (2H, m), 2. 95 (2H, m), 4. 08 (2H, m), 4. 65～4. 72 (1H, m), 5. 24 (2H, s), 5. 46 (1H, br. s), 6. 75 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 95 (1H, d, J=2. 2), 7. 10 (1H, dd, J=7. 7, 7. 7), 7. 24～7. 44 (6H, m), 7. 48～7. 54 (2H, m), 7. 57 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 78 (1H, d, J=2. 2), 7. 95 (1H, d, J=8. 5), 7. 98 (1H, d, J=8. 2), 11. 10 (1H, s)	560 (MH+)

实施例89	(DMSO-d6;HCl):2.71(6H, s), 2.76～2.82(2H, m), 3.02(2H, m), 4.13(2H, m), 4.64～4.70(1H, m), 6.76(1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.96(1H, d, J=2.2), 7.01(1H, d, J=8.2), 7.10(1H, dd, J=8.0, 8.0), 7.28(1H, dd, J=8.0, 8.0), 7.38～7.45(2H, m), 7.65(1H, d, J=2.2), 7.96(1H, d, J=8.5), 7.98(1H, d, J=8.0), 8.28(1H, br. s), 11.15(1H, s)	470 (MH+)
中间体148	(CDCl3):2.70(1H, d, J=8.5), 2.81(1H, d, J=8.5), 2.90(3H, s), 3.04(2H, m), 3.25(3H, s), 4.12(2H, t, J=4.7), 4.32(1H, dd, J=8.5, 4.7), 5.07(2H, s), 6.82(1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.88(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.2), 7.09(1H, dd, J=8.5, 1.7), 7.19(1H, dd, J=8.8, 1.4), 7.29～7.45(7H, m), 7.51(1H, d, J=1.9), 7.90(1H, d, J=8.5), 7.96(1H, d, J=7.7), 8.29(1H, m)	560 (MH+)
实施例90	(DMSO-d6;HCl):2.96(3H, s), 3.19(3H, s), 3.23(2H, d, J=6.6), 3.46(2H, m), 4.37(2H, m), 4.54(1H, t, J=6.6), 6.84(1H, dd, J=8.5, 1.9), 6.96(1H, d, J=8.5)	470 (MH+)

	, 7. 01～7. 08 (2H, m), 7. 12 (1H, dd, J=7. 4, 7. 4), 7. 23 (1H, m), 7. 30 (1H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 8. 01 (2H, d, J=8. 2), 8. 85 (1H, s), 8. 96 (1H, br. s), 10. 15 (1H, s), 11. 19 (1H, s)	
実施例91	(DMSO-d6;HCl) : 2. 96 (3H, s), 3. 18 (3H, s), 3. 18 (1H, m), 3. 31 (1H, m), 3. 40 (2H, m), 4. 38 (2H, m), 4. 48 (1H, m), 6. 95 (1H, d, J=8. 0), 7. 05 (1H, m), 7. 16 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 22 (1H, d, J=2. 2), 7. 46 (2H, m), 7. 68 (1H, d, J=2. 2), 7. 98 (1H, m), 8. 27 (2H, m), 8. 82 (1H, br. s), 10. 12 (1H, br. s)	487 (MH+)
実施例92	(DMSO-d6;2HCl) : 2. 94 (3H, s), 3. 17 (3H, s), 3. 22 (2H, m), 3. 46 (2H, m), 4. 38 (2H, m), 4. 51 (1H, m), 6. 81～6. 90 (2H, m), 7. 03 (2H, dd, J=6. 3, 2. 2), 7. 12 (2H, dd, J=7. 4, 7. 4), 7. 27～7. 33 (1H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 8. 01 (2H, d, J=8. 5), 8. 8～9. 2 (3H, br), 11. 20 (1H, s)	469 (MH+)

表2

化合物	* 固有活性（%）	ED_{50}（nM）
异丙基肾上腺素	100	140
BRL37344	29	104
CL316，243	9	1700
实施例 1	80	340
实施例 2	120	0.18
实施例 4	80	0.52
实施例 5	114	66
实施例 6	119	33
实施例 7	95	18
实施例 8	47	720
实施例 9	85	750
实施例 10	47	150
实施例 11	95	26
实施例 12	113	0.14
实施例 13	110	2.7
实施例 14	97	2.8
实施例 15	88	110
实施例 16	99	30
实施例 17	53	910
实施例 18	90	32
实施例 25	95	2.1
实施例 28	97	1000
实施例 29	120	250
实施例 30	110	1700
实施例 31	100	2200
实施例 32	98	1600

实施例 34	37	4600
实施例 35	90	520
实施例 38	76	0.006
实施例 40	97	200
实施例 41	63	600
实施例 43	104	85
实施例 45	89	17
实施例 47	86	2000
实施例 48	73	220
实施例 50	85	0.94
实施例 52	78	2.6
实施例 54	109	8.4
实施例 55	76	230
实施例 56	97	630
实施例 57	68	230
实施例 58	91	550
实施例 62	106	210
实施例 66	106	72
实施例 67	109	28
实施例 68	92	38
实施例 69	94	0.016
实施例 70	76	300
实施例 71	97	180
实施例 72	80	0.00003
实施例 73	102	0.038
实施例 74	114	0.74
实施例 75	105	88
实施例 76	131	520
实施例 77	100	21
实施例 78	110	51

实施例 79	107	1.2
实施例 80	110	57
实施例 81	98	6.2
实施例 82	130	2800
实施例 83	79	740
实施例 84	71	58
实施例 85	70	56
实施例 87	138	84
实施例 88	86	390
实施例 89	73	350
实施例 90	102	190
实施例 92	81	280

＊ 对异丙基肾上腺素的相对活性

表 3

化合物	＊ 固有活性（%）	ED_{50}（nM）
异丙基肾上腺素	100	1.7
实施例 2	82	56
实施例 4	88	0.7
实施例 7	90	1200
实施例 9	106	250
实施例 25	70	510
实施例 31	103	7700
实施例 32	94	290
实施例 38	103	2.6
实施例 40	92	13

实施例 41	109	240
实施例 43	77	4
实施例 50	112	0.19
实施例 52	100	0.38
实施例 54	118	25
实施例 67	94	54
实施例 69	107	0.65
实施例 71	88	110
实施例 72	96	0.54
实施例 92	126	1900

＊ 对异丙基肾上腺素的相对活性