

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/4468

C07D211/58

A61K 31/4545

C07D401/06

C07D401/12

G01N 33/15

A61P 9/10



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99801817.1

[45] 授权公告日 2005 年 4 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1198613C

[22] 申请日 1999. 10. 14 [21] 申请号 99801817. 1

[30] 优先权

[32] 1998. 10. 16 [33] JP [31] 294886/1998

[86] 国际申请 PCT/JP1999/005658 1999. 10. 14

[87] 国际公布 WO2000/023076 英 2000. 4. 27

[85] 进入国家阶段日期 2000. 6. 12

[71] 专利权人 第一三得利制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 案浦洋一 竹本尚弘 浦本博志

审查员 卫 军

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

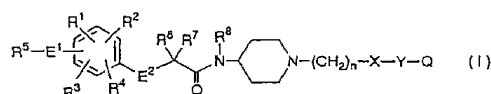
代理人 谭明胜

权利要求书 2 页 说明书 76 页

[54] 发明名称 氨基苯氧基乙酸衍生物和含有它们的药用组合物

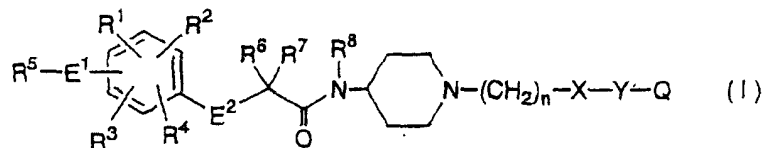
[57] 摘要

提供了下式(I)氨基苯氧基乙酸衍生物或它们药学上可接受的盐: 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立为烷氧基、烷基或芳基等; E^1 和 E^2 为氧原子、硫原子等; n 为 0 至 5; X 和 Y 为亚烷基、环亚烷基或亚链烯基; Q 为可被取代的苯基或苯甲酰基等。这些化合物通过诱导钙结合蛋白 D28Kd (Ca^{2+} - 结合蛋白之一) 而具有神经保护作用。



ISSN 1008-4274

1. 由下式(I)代表的氨基苯氧基乙酸衍生物或它们的药学上可接受的盐:



5

其中:

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立为氢原子、氯原子、直链或支链 C_1 - C_5 烷氧基、可被卤取代的直链或支链 C_1 - C_5 烷基、 C_4 - C_{14} 芳基或杂芳基或 C_5 - C_{12} 芳烷基;

10 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立为氢原子、可被卤取代的直链或支链 C_1 - C_5 烷基、 C_4 - C_{14} 芳基或杂芳基或 C_5 - C_{12} 芳烷基;

E^1 为基团- NR^9 -, 其中 R^9 为氢原子、可被卤取代的直链或支链 C_1 - C_5 烷基、 C_4 - C_{14} 芳基或杂芳基或 C_5 - C_{12} 芳烷基;

15 E^2 为氧原子或基团- NR^{10} -, 其中 R^{10} 为氢原子或可被卤取代的直链或支链 C_1 - C_5 烷基、 C_4 - C_{14} 芳基或杂芳基或 C_5 - C_{12} 芳烷基;

n 为0至5, 条件是 $n=0$, 基团X和Y中之一可为连接键, 但是基团X和Y不同时表示连接键;

20 X和Y各自独立为连接键、可被羟基取代的直链或支链的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_3 - C_6 环亚烷基、可被甲基、乙基、丙基或者异丙基、-NHCO-、-CONH-或-SO₂-取代的 C_2 - C_4 亚链烯基; 以及

Q为氢原子、萘基、苯基、苯氧基、苯甲酰基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基或苯并咪唑基, 其中这些基团可以被氟原子、氯原子、溴原子、羟基、直链或支链的 C_1 - C_5 烷氧基、可被卤原子取代的直链或支链 C_1 - C_5 烷基取代;

25 条件是在 E^1 为氮原子和 E^2 为氧原子的情况下, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4

所有基团不同时代表甲基。

2. 权利要求 1 的式(I)氨基苯氧基乙酸衍生物或它们的药学上可接受的盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立为氢原子、氯原子、直链或支链 C_1 - C_5 烷氧基或可被卤取代的直链或支链 C_1 - C_5 烷基, R^5 为氢或可
5 被卤取代的直链或支链 C_1 - C_5 烷基; E^1 为-NH-并且 E^2 为氧原子。

3. 权利要求 1 的式(I)氨基苯氧基乙酸衍生物或它们的药学上可接受的盐, 其中 E^1 为-NH-, E^2 为氧原子; X 为连接键; Q 为可被取代的苯基。

4. 权利要求 1 的式(I)氨基苯氧基乙酸衍生物或它们的药学上可接
10 受的盐, 其中 E^1 和 E^2 为-NH-; X 和 Y 为连接键; Q 为可被取代的苯基。

5. 含有由权利要求 1 至 4 中任何一项的式(I)代表的氨基苯氧基乙酸衍生物或它们的药学上可接受的盐作为活性成分的药物。

6. 按照权利要求 5 的药物, 该药物是具有神经保护作用的药物,
15 并且它诱导钙结合蛋白 D28Kd。

7. 按照权利要求 6 的药物, 该药物用于治疗或改善由于各种局部缺血疾病和器质性脑部疾病引起的脑功能性障碍。

8. 按照权利要求 7 的药物, 该药物用于治疗或改善由于脑梗塞后遗症、大脑内出血后遗症、脑动脉硬化后遗症、老年性痴呆、头部创
20 伤后遗症、脑外科手术后遗症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病或肌萎缩性侧索硬化症引起的脑功能性障碍。

9. 为 Ca^{2+} -结合蛋白的钙结合蛋白 D28Kd 诱导物, 它含有钙结合蛋白 D28Kd 诱导有效量的根据权利要求 1 或 2 中所定义的式 (I) 代表的氨基苯氧基乙酸衍生物或它们的药学上可接受的盐作为活性成
25 分。

10. 含有权利要求 1 至 4 中任何一项的由式(I)代表的氨基苯氧基乙酸衍生物或它们的药学上可接受的盐作为活性成分的脑功能性和器质性功能改善剂或治疗剂。

氨基苯氧基乙酸衍生物和含有它们的药用组合物

5 技术领域

本发明涉及新的氨基苯氧基乙酸衍生物和它们药学上可接受的盐，其通过诱导或增加钙结合蛋白 D28Kd(Ca^{2+} -结合蛋白之一)而具有神经保护作用，并且它们用于改善和治疗大脑功能性和器质性障碍。更具体地说，本发明涉及用于缓解或治疗大脑各种局部缺血疾病症状如脑梗塞后遗症、大脑内出血后遗症、脑动脉硬化后遗症等，和器质性脑部疾病症状如老年性痴呆、头部创伤后遗症、脑外科手术后遗症、阿尔茨海默氏病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症等的治疗药物和改善药物。

15 背景技术

一般认为在大脑损伤和脑血管疾病例如脑内出血、暂时性局部缺血发作和大脑梗塞中观察到的渐进的、延迟的神经细胞死亡的发病机理主要通过由涉及信号传导的多种因素的细胞内 Ca^{2+} 浓度的升高所引起。这样的涉及信号传导的因素包括例如由于谷氨酸即兴奋性神经递质的过量释放引起的谷氨酸受体异常活化、离子通道的异常活化、活性氧物质/自由基的过度产生。[F. B. Meyer, *Brain Res. Rev.*, 14, 227 (1989); E. Boddeke 等, *Trends Pharmacol. Sci.*, 10, 397 (1989); J. M. McCall 等, *Ann. Rep. Med. Chem.*, 27, 31 (1992)]

从这些观点来说，预防或抑制神经细胞死亡的药物如谷氨酸受体拮抗剂、钙通道阻滞剂、抗氧化剂等已经得到发展。然而，这些临床使用的药物仅抑制一些与细胞 Ca^{2+} 浓度增加相关的途径，并且不足以防止或抑制神经细胞死亡。

相反，据报道作为 Ca^{2+} -结合蛋白之一的并且主要分布在脑易碎

(friable)部位的抗局部缺血疾病的钙结合蛋白 D28Kd 对于细胞毒的细胞内 Ca^{2+} 离子浓度升高具有缓冲作用。[A. M. Lacopino 等, *Neurodegeneration*, 3, 1 (1994); M. P. Mattson 等, *Neuron*, 6, 41 (1991)]

相应地, 如果钙结合蛋白 D28Kd(Ca^{2+} -结合蛋白之一)本身能在体内供应的话, 人们期待着取得足够的对抗由任何种类途径引起的细胞内 Ca^{2+} 浓度增加的神经保护作用。即期待着含有钙结合蛋白 D28Kd 的药物将是有效的用于缓解或治疗大脑多种局部缺血疾病症状如脑梗塞后遗症、大脑内出血后遗症、脑动脉硬化后遗症等和器质性脑部疾病症状如老年性痴呆、头部创伤后遗症、脑外科手术后遗症、阿尔茨海默氏症、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症等的治疗和改善药物。

然而, 因为钙结合蛋白 D28Kd 为具有 28 Kd(千道尔顿)分子量的不稳定大分子蛋白。鉴于药理学和药物学的观点, 将其直接给予生命体的中枢神经系统的部位是困难的。

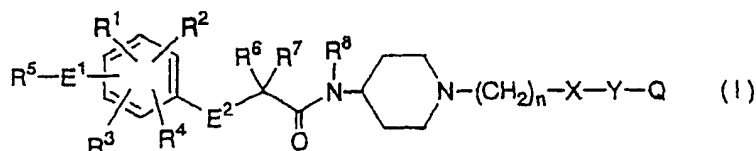
另一方面, 通过常规技术能够易于将具有钙结合蛋白 D28Kd 诱导作用的低分子量化合物制备成为各种药用组合物。因此, 期待着这些低分子化合物在给药进入到体内后诱导钙结合蛋白 D28Kd, 并且具有抗细胞内 Ca^{2+} 浓度增加的缓冲作用。即这些低分子量化合物能够成为改善和治疗脑功能和器质性障碍的有效化合物。

在这些情况下, 本发明目的是提供通过诱导钙结合蛋白 D28Kd(Ca^{2+} -结合蛋白之一)而具有神经保护作用的, 在适宜的药用组合物制剂如静脉注射溶液中为低毒性的低分子量化合物。

本发明另一个目的是提供用于缓解或治疗大脑多种局部缺血疾病症状如脑梗塞后遗症、大脑内出血后遗症、脑动脉硬化后遗症等, 和器质性脑部疾病症状如老年性痴呆、头部创伤后遗症、脑外科手术后遗症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化症等的治疗和改善药物。

本发明公开

作为本发明的一个方面，提供了由下式(I)代表的氨基苯氧基乙酸衍生物或它们药学上可接受的盐：



5 其中：

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立为氢原子、卤原子、羟基、可被取代的烷氧基、可被取代的烷基、可被取代的芳基或可被取代的芳烷基；

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立为氢原子、可被取代的烷基、可被取代的芳基或可被取代的芳烷基；

10 E^1 为氧原子、硫原子或基团 $\text{-NR}^9\text{-}$ (其中 R^9 为氢原子、可被取代的烷基、可被取代的芳基或可被取代的芳烷基)；

E^2 为氧原子、硫原子或基团 $\text{-NR}^{10}\text{-}$ (其中 R^{10} 为氢原子、可被取代的烷基、可被取代的芳基或可被取代的芳烷基)；

15 n 为0至5(条件是 $n=0$ ，基团 X 和 Y 中之一可为连接键，但是基团 X 和 Y 不同时表示连接键)；

X 和 Y 各自独立为连接键、可被羟基、羧基、桥氧基或(2-或3-)吗啉基取代的亚烷基、环亚烷基、可被低级烷基、 -NHCO- 、 -CONH- 或 $\text{-SO}_2\text{-}$ 取代的亚链烯基；或者 -X-Y- 代表 $\text{-CON(CH}_3\text{)-}$ ；

20 Q 为氢原子、萘基、可被取代的苯基、可被取代的苯氧基、可被取代的苯甲酰基、可被取代的吡啶基、可被取代的喹啉基、可被取代的异喹啉基或可被取代的苯并咪唑基；(条件是 E^1 和 E^2 中之一代表氧原子或硫原子，而同时 E^1 和 E^2 中的另一个既不代表氧原子也不代表硫原子，并且在 E^1 为氮原子和 E^2 为氧原子的情况下，或者在 E^1 为氧原子并且 E^2 为氮原子的情况下， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的所有基团
25 不同时代表甲基)。

更具体地说, 本发明提供了式(I)的氨基苯氧基乙酸衍生物或它们药学上可接受的盐, 其中:

1. R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立为氢原子、卤原子、烷氧基或可被取代的烷基, R^5 为氢原子或可被取代的烷基; E^1 为-NH-和 E^2 为氧原子,
- 5 2. E^1 为-NH-, E^2 为氧原子; 在其中X为连接键且Y为基团-CONH-的情况下, 或者在其中X为基团-CONH-且Y为连接键的另一个情况下, Q为可被取代的苯基, 和
3. E^1 和 E^2 为-NH-; X和Y为连接键; Q为可被取代的苯基。

根据本发明人的研究, 已证实由式(I)表示的氨基苯氧基乙酸在低浓度下有效地诱导钙结合蛋白 D28Kd, 并且相应地具有优良的神

10 经保护作用。此外, 也证实这些化合物具有高度安全限(margin), 并且适宜于制备多种药用组合物。

因此, 本发明提供了含有由式(I)表示的氨基苯氧基乙酸衍生物或其药学上可接受的盐作为活性成分的钙结合蛋白 D28Kd 诱导药

15 物, 作为另一个实施方案。

作为另一个实施方案, 本发明提供了含有由式(I)表示的氨基苯氧基乙酸衍生物或其药学上可接受的盐作为活性成分的用于脑功能和器质性病变的改善和治疗药物。

尽管为低分子量化合物, 式(I)氨基苯氧基乙酸衍生物通过给予生命体后诱导钙结合蛋白 D28Kd 来表达神经保护作用。

20

相应地, 作为另一个实施方案, 本发明提供了通过测量诱导钙结合蛋白 D28Kd(其为 Ca^{2+} -结合蛋白)的能力以用于选择神经保护化合物的方法。

作为另一个实施方案, 本发明提供了诱导钙结合蛋白 D28Kd(其为 Ca^{2+} -结合蛋白之一)的神经保护化合物。

25

作为另一个实施方案, 本发明提供了含有具有神经保护作用的化合物的治疗和改善药物, 其通过诱导钙结合蛋白 D28Kd, 对抗由于各种局部缺血障碍例如脑梗塞、脑出血和脑动脉硬化的脑功能性

障碍。

作为另一个实施方案，本发明提供了含有具有神经保护作用的化合物的治疗和改善药物，其通过诱导钙结合蛋白 D28Kd 以用于脑器质性障碍例如老年性痴呆、头部创伤、脑外科手术后遗症、阿尔茨海默氏症、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症。

作为优选的实施方案，本发明提供了含有由式(I)表示的氨基苯氧基乙酸衍生物或其药学上可接受的盐，即通过诱导钙结合蛋白 D28Kd 而具有神经保护作用的所述化合物的药用组合物。

10 实施本发明最佳模式

本发明氨基苯氧基乙酸衍生物包括氨基苯氧基乙酸、氨基苯胺基乙酸、氨基硫代苯氧基乙酸、氧基苯胺基乙酸和硫代苯胺基乙酸。因此，“氨基苯氧基乙酸”在此说明书中包括所有上述的衍生物，除非另外说明。

15 在本发明提供的涉及 R^1 至 R^{10} 的各种取代基的由式(I)表示的氨基苯氧基乙酸衍生物中，“卤原子”包括氟原子、氯原子和溴原子。

术语“烷氧基”代表直链或支链 C_1 - C_5 烷氧基，并且可包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

20 术语“可被取代的烷基”代表卤取代的直链或支链 C_1 - C_5 烷基，并且可包括例如甲基、乙基、丙基、三氟甲基等。

作为术语“可被取代的芳基”的一部分的“芳基”代表可含有一个或多个杂环原子如氮原子和氧原子的 C_4 - C_{14} 芳基或杂芳基。优选“芳基”的实例包括苯基、吡啶基和萘基。所述芳基适宜的取代基包括卤原子如氟原子、氯原子和溴原子、羟基、直链或支链 C_1 - C_5 烷氧基如甲氧基和乙氧基，和可被卤原子取代的直链或支链 C_1 - C_5 烷基如甲基、乙基、丙基和三氟甲基。

作为术语“可被取代的芳烷基”的一部分的“芳烷基”代表 C_5 - C_{12} 芳烷基或杂芳烷基，其可含有一个或多个杂环原子如氮和氧原子。这些实例包括苄基、苯乙基、吡啶基甲基和吡啶基乙基。所述芳烷基适宜的取代基包括卤原子如氟原子、氯原子和溴原子、羟基、直链或支链 C_1 - C_5 烷氧基如乙氧基，和可被卤原子取代的直链或支链 C_1 - C_5 烷基如甲基、乙基、丙基和三氟甲基。

作为术语“可被羟基取代的亚烷基”的一部分的“亚烷基”意指取代基 X 和 Y，并且优选代表直链或支链的 C_1 - C_6 亚烷基如亚甲基、甲基亚甲基、亚乙基、三亚甲基、四亚甲基、环丙基亚甲基等。

术语“环亚烷基”优选代表 C_3 - C_6 环亚烷基并且可包括 1,1-环亚丙基、1,2-环亚丙基、1,1-环亚丁基、1,1-环亚戊基、1,1-环亚己基等。在它们当中，1,1-环亚丙基和 1,2-环亚丙基更优选。

作为术语“可被低级烷基取代的亚链烯基”的一部分“亚链烯基”可包括 C_2 - C_4 亚链烯基，例如 1,2-亚乙烯基和丁二烯，并且优选使用 1,2-亚乙烯基。其为亚烷基取代基的低级烷基可为甲基、乙基、丙基、异丙基等。

用于“可被取代的苯基”、“可被取代的苯氧基”、“可被取代的苯甲酰基”、“可被取代的吡啶基”、“可被取代的喹啉基”、“可被取代的异喹啉基”和“可被取代的苯并咪唑基”的表达为“Q”的适宜的取代基可包括卤原子如氟原子、氯原子和溴原子、羟基、直链或支链 C_1 - C_5 烷氧基如甲氧基、乙氧基等。此外，这些取代基也可包括可以被卤原子如氟原子、氯原子和溴原子取代的直链或支链 C_1 - C_5 烷基。这些实例包括甲基、乙基、丙基、三氟甲基等。此外，这些取代基包括羧基、氨基甲酰基以及氨基。

涉及“X”和“Y”的术语“连接键”意指直接键。因此，如果 X”和/或“Y”为连接键，X”和/或“Y”的两个相邻取代基为直接连接，并且这些取代基并不作为 X”和/或“Y”存在。

人们理解当本发明的式(I)氨基苯氧基乙酸衍生物以异构体形式存在时，每一个异构体本身以及异构体混合物将包括在本发明化合

物中。即由于苯环上取代基，可存在结构异构体。此外，由于羟基取代的亚烷基 X” 或 “Y” 的不对称碳原子，可存在旋光异构体。这些异构体将包括在本发明化合物的范围内。

式(I)氨基苯氧基乙酸衍生物包括通过后面提到的合成方法得到的化合物(Ia)、(Ib)和(Ic)。例如，这些化合物可通过以下方法制备。

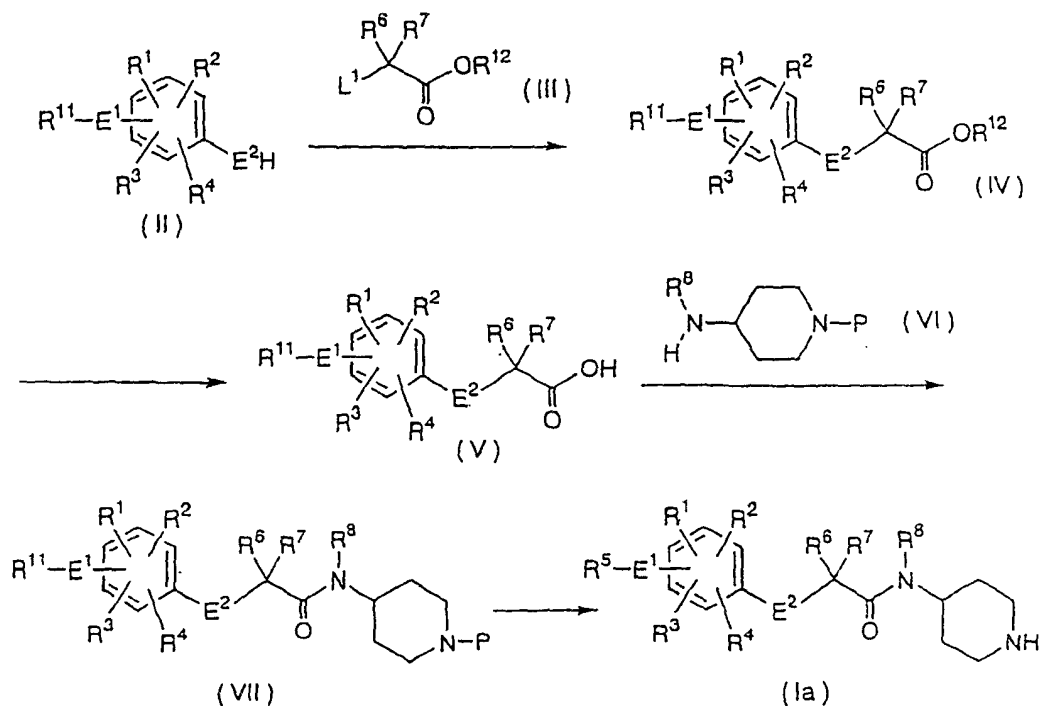
通过化合物(II)与酯化合物(III)反应得到的化合物(IV)经水解转化为羧酸衍生物(V)。然后通过与化合物(VI)缩合反应，将所得到的化合物(V)转化为酰胺化合物(VII)。另外，除去如此得到的化合物(VII)中的保护基团，得到其中 n 为 0，X 和 Y 为连接键并且 Q 为氢原子的本发明式(I)化合物即化合物(Ia)(方法 1)。

可通过使化合物(Ia)与化合物(VIII)反应得到化合物(Ib)(方法 2)。

此外，可通过使化合物(Ia)与化合物(IX)反应得到化合物(Ic)(方法 3)。

将通过以下反应流程进一步阐明每一个方法。

方法 1:



其中 R^1 至 R^8 , E^1 和 E^2 具有如上相同的定义, 并且 R^{11} 为可被取代的烷基、可被取代的芳基、可被取代的芳烷基、叔丁氧基羰基、乙氧羰基、乙酰基、苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基; R^{12} 为直链或支链的 C_1 - C_5 烷基; L^1 为可用氨基、羟基和巯基容易替代的离去基团;
5 P 为苄基、叔丁氧基羰基、乙氧羰基、乙酰基、苄氧基羰基、对甲氧基苄基氧羰基。

按照方法 1, 能够从已知起始化合物(II)得到所述化合物(Ia)。

即第一步所述化合物(II)与 1.0 至 1.5 摩尔当量(mole equivalent)的酯化合物(III)在惰性溶剂中反应, 并且如果必要的话在 -20°C 至 150°C , 优选在 0°C 至 100°C 下于碱存在下搅拌进行。
10

在该反应中使用的惰性溶剂可为苯、甲苯、四氢呋喃、二氧六环、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、乙腈、丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、乙二醇等。

在上述反应中使用的碱可为有机碱例如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等, 或者无机碱例如钠、氢化钠、钾、氢化钾、乙醇钠、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氟化铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾等。
15 这些有机碱和无机碱可联合使用, 并且可在所述反应混合物中加入碘化钠或四丁基碘化铵。

在酯化合物(III)中的取代基 " L^1 " 可为能用氨基、羟基和巯基容易替代的离去基团, 并且实例包括卤原子例如氯原子、溴原子、碘原子; 烷基磺酰基氧基如甲磺酰基氧基; 芳基磺酰基氧基如对甲苯磺酰基氧基、3-硝基苯磺酰基氧基等。
20

在该反应中使用的化合物(II)和(III)为市售化合物, 或者能够通过已知方法容易地制备。

在该反应中使用的化合物(II)和化合物(III)为市售和已知化合物, 或者能够通过使用常规方法由已知化合物容易地制备。
25

化合物(II)的实例包括 4-(叔丁氧基羰基氨基)苯酚、4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,5-三甲基苯酚、4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氯代-3,5,6-三

甲基苯酚、4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,6-三甲基苯酚、4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3-二甲基苯酚、4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,5-二甲基苯酚、2-(叔丁氧基羰基氨基)-4,6-二甲基苯酚、5-(叔丁氧基羰基氨基)-2-甲氧基苯酚、5-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氯代-2-甲氧基苯酚、4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,6-二氯苯酚、4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,5,6-四甲基苯胺、4-甲氧基-2-甲基苯胺、4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,5-二甲基苯胺、2-(叔丁氧基羰基氨基)-4,5-二甲基苯胺、3-(叔丁氧基羰基氨基)-2,4,6-三甲基苯胺、4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,5-二氯苯胺、4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,6-二氯苯胺、2-(叔丁氧基羰基氨基)-3,4-二氯苯胺、4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-甲氧基-5-甲基苯胺、4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,5-二甲氧基苯胺、4-(苄氧基羰基氨基)苯酚、4-(苄氧基羰基氨基)-2,3,5-三甲基苯酚、4-(苄氧基羰基氨基)-2-氯代-3,5,6-三甲基苯酚、4-(苄氧基羰基氨基)-2,3,6-三甲基苯酚、4-(苄氧基羰基氨基)-2,3-二甲基苯酚、4-(苄氧基羰基氨基)-2,5-二甲基苯酚、2-(苄氧基羰基氨基)-4,6-二甲基苯酚、5-(苄氧基羰基氨基)-2-甲氧基苯酚、5-(苄氧基羰基氨基)-4-氯代-2-甲氧基苯酚、4-(苄氧基羰基氨基)-2,6-二氯苯酚、4-(苄氧基羰基氨基)-2,3,4,6-四甲基苯胺、4-(苄氧基羰基氨基)-2,5-二甲基苯胺、2-(苄氧基羰基氨基)-4,5-二甲基苯胺、3-(苄氧基羰基氨基)-2,4,6-三甲基苯胺、4-(苄氧基羰基氨基)-2,5-二氯苯胺、4-(苄氧基羰基氨基)-2,6-二氯苯胺、2-(苄氧基羰基氨基)-3,4-二氯苯胺、4-(苄氧基羰基氨基)-2-甲氧基-5-甲基苯胺、4-(苄氧基羰基氨基)-2,5-二甲氧基苯胺等。

式(III)酯化合物包括例如溴代乙酸乙酯、2-溴代丙酸乙酯、2-溴代-2-甲基丙酸乙酯等。

然后，将所得到的化合物(IV)通过常规方法水解转化为羧酸衍生物(V)，并且生成的式(V)羧酸衍生物通过与化合物(VI)反应进一步转化为酰胺衍生物(VII)。

用来与化合物(V)反应的化合物(VI)为如在 *J. Med. Chem.*, **36**, 3707 (1993) [R. H. Mach 等]中描述的已知化合物，或者能够通过EP

0184257 A1[R. A. Stokbroekx 等]中描述的方法容易制备。

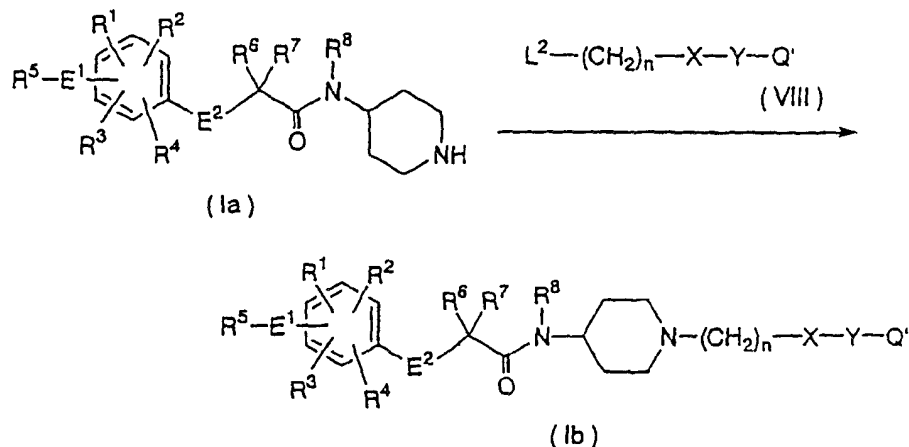
按照在“*Compendium for Organic Synthesis*”(Wiley-Inter-science: John Wiley & Sons Ltd.的分册(Division))中描述的方法,该酰胺化反应的反应条件可以变化。例如,在有机碱或无机碱存在下任选以二
5 乙基氰基膦酸酯(DEPC)、二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA)、二环己基碳二亚胺(DCC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、2-碘代-1-甲基吡啶鎓碘化物或苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸酯(BOP 试剂)处理化合物(V),然后使其与化合物(VI)反应得到酰胺化合物(VII)。另外,将化合物(V)转化为活化酯化合物例如
10 酰卤、对称酸酐或混合酸酐,然后使其与化合物(VI)反应,得到酰胺化合物(VII)。

通过除去在酰胺化合物(VII)氮原子上的保护基团的反应,将由此得到的化合物(VII)转化为式(Ia)氨基苯氧基乙酸衍生物,即本发明化合物。

15 依化合物(VII)氮原子上的保护基团而定,所述反应是可变化的。例如,在如苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃、二氧六环、氯仿、四氯化碳等惰性溶剂中,用酸如三氟乙酸、氯化氢、溴化氢或硫酸处理化合物(VII)。此外,在惰性溶剂如甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯或乙酸中,在催化剂如钨-炭、氢氧化钨、钨或氧化钨存在下,通过
20 在 1 至 5 atm 氢气下使化合物(VII)氢化也可除去保护基团。

尽管在上述方法 1 中得到的每一个化合物未经纯化即可用于下一步反应,如果必要的话,其也能够以常规方法如重结晶或柱层析等进一步纯化后来使用。

方法 2



其中 R^1 至 R^8 、 E^1 、 E^2 、 n 、 X 和 Y 具有如上相同的定义；并且
 5 Q' 为可被取代的苯基、可被取代的苯氧基、可被取代的苯甲酰基、
 可被取代的吡啶基、可被取代的喹啉基、可被取代的异喹啉基或者
 可被取代的苯并咪唑基； L^2 为能用氨基容易替代的离去基团。

按照方法 2，本发明式(Ib)氨基苯氧基乙酸能够由上述方法 1 中
 得到的式(Ia)与化合物(VIII)反应得到。

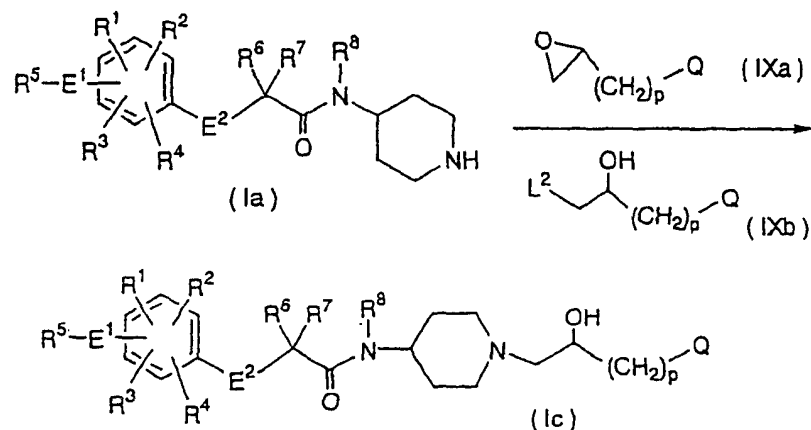
10 在 -50°C 至 120°C ，优选在 -20°C 至 50°C 下，于碱存在下使所述化
 合物(Ia)与 1.0 至 1.5 摩尔当量的化合物(VIII)在惰性溶剂例如苯、甲
 苯、乙腈、乙醚、四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、氯仿、四氯化
 碳、二甲基甲酰胺和二甲基亚砷中反应。

在该反应中使用的碱可为有机碱例如三乙胺、吡啶、二异丙基
 15 乙胺等，或者无机碱例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、碳
 酸氢钾、氟化铯、氯化钠等。并且在所述反应混合物中可加入碘化
 钠或四丁基碘化铵。

在化合物(VIII)中取代基“ L^2 ”为可用氨基易于替代的离去基团，
 并且实例包括卤原子如氯原子、溴原子；烷基磺酰基氧基例如甲磺
 20 酰基氧基；芳基磺酰基氧基例如对甲苯磺酰基氧基等。

在该方法 2 中，也能产生式(Ib)氨基苯氧基乙酸。

方法 3



其中 R^1 至 R^8 、 E^1 、 E^2 、 Q 和 L^2 具有如前所述的相同的定义，并且 p 为 0 至 3。

5 按照方法 3，本发明式(Ic)氨基苯氧基乙酸能够由上述方法 1 中得到的化合物(Ia)与化合物(IXa)或化合物(IXb)反应得到。

例如在室温至大约 200°C ，优选在大约 50°C 至大约 150°C 下，在惰性溶剂中，使化合物(Ia)与 0.9 至 1.5 摩尔当量的化合物(IXa)或化合物(IXb)反应，生成式(Ic)氨基苯氧基乙酸。

10 在该反应中使用的惰性溶剂可为苯、甲苯、四氢呋喃、乙醚、乙二醇二甲醚、二氧六环、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、乙二醇等。

化合物(IXa)的实例包括表溴醇、表氯醇、(R)-表氯醇、(S)-表氯醇等，并且化合物(IXb)的实例包括缩水甘油甲苯磺酸酯、(R)-缩水甘油甲苯磺酸酯、(S)-缩水甘油甲苯磺酸酯、(R)-缩水甘油 3-硝基苯磺酸酯、(S)-缩水甘油 3-硝基苯磺酸酯、(R)-缩水甘油 4-硝基苯磺酸酯、(S)-缩水甘油 4-硝基苯磺酸酯、缩水甘油三甲基氯化铵等。

在方法 3 中，也能产生式(Ic)氨基苯氧基乙酸。

20 由此得到的式(I)的氨基苯氧基乙酸衍生物可以常规方法如重结晶或柱层析等分离和纯化。

另外，通过常规方法例如重结晶、柱层析、HPLC 等或者使用光学活性试剂，能够经过拆分这些化合物的异构体混合物得到包含在本发明式(I)化合物中的每一个异构体。

5 由式(I)代表的本发明化合物可以其游离碱或适宜的药学上可接受的酸加成盐使用。通过在适宜的溶剂中以无机酸或有机酸处理化合物(I)能够得到所述药学上可接受的盐。无机酸的实例包括盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、高碘酸等。另外，有机酸的实例包括甲酸、乙酸、丁酸、草酸、丙二酸、丙酸、戊酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、酒石酸、枸橼酸、苹果酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、甲磺酸等。

10 由式(I)代表的本发明氨基苯氧基乙酸或其药学上可接受的盐本身显示低毒性并且可给药。然而，其可以转化为含有常规的药学上可接受载体的药学上可接受的组合物形式以改善或治疗局部缺血疾病。

15 剂型可包括口服制剂如胶囊剂、片剂或非肠道制剂例如本身含有式(I)化合物的注射溶液剂，或使用常规赋形剂。例如，通过使以粉末形式的式(I)化合物与适宜的赋形剂如乳糖、淀粉或其衍生物或纤维素衍生物混合，然后填充入明胶胶囊来制备胶囊剂。

20 也通过使所述活性成分与上述赋形剂、粘合剂如羧甲基纤维素钠、藻酸或阿拉伯胶和水混合，然后如果必要的话使生成的混合物制粒以制备片剂。然后，可进一步使其与润滑剂如滑石粉或硬脂酸混合，并且经过普通压片机械压制成片剂。

用于非肠道途径给药的注射制剂也可通过使式(I)化合物或其盐溶于含有溶液辅助剂的无菌蒸馏溶液或无菌生理盐水中，并将其填充到安瓿中来制备。在所述注射溶液剂中也可使用稳定剂或缓冲液，并且所述注射制剂可静脉给药或通过滴注给药。

25 在给予具有基于诱导钙结合蛋白 D28Kd(Ca^{2+} -结合蛋白之一)的神经保护作用的式(I)化合物时，用于改善脑功能和器质性障碍的治疗有效剂量不被特别限定，并且可依多种因素而变化。这些因素可

以是患者的病情、疾病严重程度、年龄、并发症的存在、给药途径、制剂以及给药次数。

用于口服给药的一般推荐的日剂量在 0.1-1,000 mg/天/人范围内，优选为 1-500 mg/天/人，而用于非肠道给药的一般推荐剂量则为 1/100 至 1/2 基于口服给药剂量的范围内。这些剂量可依年龄以及患者情况而定。

实施例：

借助以下实施例本发明得到更详细的阐述，但是值得注意的是这些实施例不以任何方式限制本发明。

以下实施例中化合物编号与以后所提及的表中的那些化合物一致。

实施例 1：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-(4-哌啶基)乙酰胺(1)

在室温下将在 30 ml 二甲基甲酰胺中的 1.86 g 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,5-三甲基苯氧基]乙酸、1.43 g 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基氨基哌啶、2.94 g 苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷翁六氟磷酸酯(BOP 试剂)和 1.26 ml 三乙胺溶液搅拌过夜。然后，把 15 ml 饱和碳酸氢钠溶液加入到该反应混合物中，并且以乙酸乙酯提取所述混合物。用盐水洗涤提取液，干燥并减压下浓缩，得到残余物。将所得到的残余物溶于 30 ml 二氯甲烷，并在 0℃ 下向该溶液加入 7.5 ml 三氟乙酸，然后室温下把该混合物搅拌 2 小时。除去溶剂后，通过硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=12:1)纯化该生成的残余物，得到 1.52 g(81%) 上述化合物(1)。

实施例 2：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-(4-哌啶基)丙酰胺(2)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,5-三甲基苯氧基]丙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基氨基哌啶得到标题化合物(2)。

实施例 3：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-2-甲基-N-甲基-N-(4-哌啶基)丙酰胺(3)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,5-三甲基苯氧基]-2-甲基丙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基氨基哌啶得到标题化合物(3)。

实施例 4：2-(2-氨基-4,6-二甲基苯氧基)-N-甲基-N-(4-哌啶基)乙酰胺(4)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-4,6-二甲基苯氧基]乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基氨基哌啶得到标题化合物(4)。

实施例 5：2-(4-氨基-2,3,6-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-(4-哌啶基)乙酰胺(5)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,6-三甲基苯氧基]乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基氨基哌啶得到标题化合物(5)。

实施例 6：2-(5-氨基-2-甲氧基苯氧基)-N-甲基-N-(4-哌啶基)乙酰胺(6)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[5-(叔丁氧基羰基氨基)-2-甲氧基苯氧基]乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基氨基哌啶得到标题化合物(6)。

实施例 7：2-(5-氨基-2-甲氧基苯氧基)-N-乙基-N-(4-哌啶基)乙酰胺(7)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[5-(叔丁氧基羰基氨基)-2-甲氧基苯氧基]乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-乙基氨基哌啶得到标题化合物(7)。

实施例 8：2-(5-氨基-4-氯代-2-甲氧基苯氧基)-N-乙基-N-(4-哌啶基)乙酰胺(8)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[5-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氯代-2-甲氧基苯氧基]乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-乙基氨基哌啶得到标题化合物(8)。

实施例 9：2-(4-氨基-2-氯代-3,5,6-三甲基苯氧基)-N-乙基-N-(4-哌啶基)乙酰胺(9)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氯代-3,5,6-三甲基苯氧基]乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-乙基氨基哌啶得到标题化合物(9)。

实施例 10：2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-甲基-N-(4-哌啶基)乙酰胺(10)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,5,6-四甲基苯胺基]乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基氨基哌啶得到标题化合物(10)。

实施例 11：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-(4-哌啶基)乙酰胺(11)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,5-三甲基苯氧基]乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-氨基哌啶得到标题化合物(11)。

实施例 12：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-(4-哌啶基)丙酰胺(12)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,5-三甲基苯氧基]丙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-氨基哌啶得到标题化合物(12)。

实施例 13：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-2-甲基-N-(4-哌啶基)丙酰胺(13)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,5-三甲基苯氧基]-2-甲基丙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-氨基哌啶得到标题化合物(13)。

实施例 14：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-乙基-N-(4-哌啶基)乙酰胺(14)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,5-三甲基苯氧基]乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-乙基氨基哌啶得到标题化合物(14)。

实施例 15：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-乙基-N-(4-哌啶基)丙酰胺(15)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,5-三甲基苯氧基]丙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-乙基氨基哌啶得到标题化合物(15)。

实施例 16：2-(4-氨基-2-氯代-3,5,6-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-(4-哌啶基)乙酰胺(16)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-6-氯代-2,3,5-三甲基苯氧基]乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基氨基哌啶得到标题化合物(16)。

实施例 17：2-(4-氨基-2-氯代-3,5,6-三甲基苯氧基)-N-(4-哌啶基)乙酰胺(17)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-6-氯代-2,3,5-三甲基苯氧基]乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-氨基哌啶得到标题化合物(17)。

实施例 18：2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-乙基-N-(4-哌啶基)乙酰胺(18)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,5,6-四甲基苯胺基]乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-乙基氨基哌啶得到标题化合物(18)。

实施例 19：2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基-N-甲基苯胺基)-N-甲基-N-(4-哌啶基)乙酰胺(19)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,5,6-四甲基-N-甲基苯胺基]乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基氨基哌啶得到标题化合物(19)。

实施例 20：2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-甲基-N-(4-哌啶基)丙酰胺(20)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,5,6-

四甲基苯胺基]丙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基氨基哌啶得到标题化合物(20)。

实施例 21：2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,5,6-四甲基苯胺基]-N-(4-哌啶基)乙酰胺(21)

5 在室温下将在 40 ml 二氯甲烷中的 2.2 g 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,5,6-四甲基苯胺基]乙酸、1.67 ml 1-苄基-4-氨基哌啶、10.47 g 的 25%丙烷-磷酸酐和 4.76 ml 三乙胺的混合物溶液搅拌过夜。然后，把 20 ml 饱和碳酸氢钠溶液加入到该反应混合物中，并且以二氯甲烷提取所述混合物。用盐水洗涤提取液，干燥并减压下浓缩，得到残余物。通过硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化该生成的残余物，得到 2.48 g(73%)的 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,5,6-四甲基苯胺基]-N-(1-苄基-4-哌啶基)乙酰胺。然后把在 4 ml 甲醇中的 438 mg 所得到的化合物和 40 mg 的 20%在炭上的氢氧化钡混合物在 5 atm 氢下搅拌 6 小时。然后，经过 Celite(商品名) pud 滤除催化剂，并减压下浓缩滤液，得到残余物。通过胺包衣的硅胶(Fuji Silysia 化学有限公司；NH-DM1020)柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化该得到的残余物，得到 293 mg (81%)的上述化合物(21)。

实施例 22：2-(4-二甲基氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-甲基-N-(4-哌啶基)乙酰胺(22)

20 通过与实施例 1 相同的方法由 2-(4-二甲基氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基氨基哌啶得到标题化合物(22)。

实施例 23：2-(3-氨基-2,4,6-三甲基苯胺基)-N-甲基-N-(4-哌啶基)乙酰胺(23)

25 通过与实施例 1 相同的方法由 2-[3-(叔丁氧基羰基氨基)-2,4,6-三甲基苯胺基]乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基氨基哌啶得到标题化合物(23)。

实施例 24：2-(3-二甲基氨基-2,4,6-三甲基苯胺基)-N-甲基-N-(4-哌啶基)乙酰胺(24)

通过与实施例 1 相同的方法由 2-(3-二甲基氨基-2,4,6-三甲基苯胺基)乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基氨基哌啶得到标题化合物(24)。

5 **实施例 25：2-(2-氨基-4,5-二甲基苯胺基)-N-甲基-N-(4-哌啶基)乙酰胺(25)**

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-4,5-二甲基苯胺基]乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基氨基哌啶得到标题化合物(25)。

10 **实施例 26：2-(4-氨基-2,5-二氯苯胺基)-N-甲基-N-(4-哌啶基)乙酰胺(26)**

通过与实施例 1 相同的方法由 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)-2,5-二氯苯胺基]乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基氨基哌啶得到标题化合物(26)。

实施例 27：2-(4-硝基-2,6-二氯苯胺基)-N-甲基-N-(4-哌啶基)乙酰胺(27)

15 通过与实施例 1 相同的方法由 2-(4-硝基-2,6-二氯苯胺基)乙酸和 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基氨基哌啶得到标题化合物(27)。

实施例 28：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-(1-苯乙基-4-哌啶基)乙酰胺(28)

20 将 200 mg 的苯乙基溴化物加入到在 5 ml 乙腈中的 350 mg 在实施例 1 中得到的化合物(1)和 172 mg 三乙胺的混合物溶液中，并在 60 °C 下将该混合物搅拌 5 小时，然后将 5 ml 饱和氯化铵溶液加入到该反应混合物中，并以乙酸乙酯提取该混合物。用盐水洗涤该提取液，干燥并减压下浓缩，得到残余物。通过胺包衣的硅胶(Fuji Silysia 化学有限公司；NH-DM1020)柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化该得到的残余物，得到 390 mg (83%)的上述化合物(28)。

25 **实施例 29：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-甲基乙酰胺(29)**

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 1 中得到的化合物(1)和

N-苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(29)。

实施例 30: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-苯胺基-2-氧基乙基)]-4-哌啶基]-N-甲基丙酰胺(30)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 2 中得到的化合物(2)和
5 N-苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(30)。

实施例 31: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-(1-苯乙基-4-哌啶基)丙酰胺(31)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 2 中得到的化合物(2)和
苯乙基溴得到标题化合物(31)。

10 实施例 32: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基)苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-甲基丙酰胺(32)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 2 中得到的化合物(2)和
N-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(32)。

15 实施例 33: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(2-喹啉基甲基)-4-哌啶基]丙酰胺(33)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 2 中得到的化合物(2)和
2-喹啉基甲基溴化物得到标题化合物(33)。

实施例 34: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基)苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-甲基乙酰胺(34)

20 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 1 中得到的化合物(1)和
N-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(34)。

实施例 35: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-苯并咪唑基甲基)-4-哌啶基]-N-甲基丙酰胺(35)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 2 中得到的化合物(2)和
25 2-苯并咪唑基甲基溴得到标题化合物(35)。

实施例 36: 2-(2-氨基-4,6-二甲基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(2-吡啶基甲基)-4-哌啶基]乙酰胺(36)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 4 中得到的化合物(4)和

2-吡啶基甲基溴得到标题化合物(36)。

实施例 37: 2-(4-氨基-2,3,6-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(2-苯乙基)-4-吡啶基]乙酰胺(37)

5 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 5 中得到的化合物(5)和苯乙基溴得到标题化合物(37)。

实施例 38: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-2-甲基-N-甲基-N-[1-(2-苯乙基)-4-吡啶基]丙酰胺(38)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 3 中得到的化合物(3)和苯乙基溴得到标题化合物(38)。

10 实施例 39: 2-(4-氨基-2,3,6-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-(4-氨基-2,5-二氯苯胺基)-2-氧基乙基)-4-吡啶基]-N-甲基乙酰胺(39)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 5 中得到的化合物(5)和 N-(4-氨基-2,5-二氯)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(39)。

15 实施例 40: 2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-甲基-N-[1-(2-苯乙基)-4-吡啶基]乙酰胺(40)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 10 中得到的化合物(10)和苯乙基溴得到标题化合物(40)。

实施例 41: 2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-[1-(2-苯胺基-2-氧基乙基)-4-吡啶基]-N-甲基乙酰胺(41)

20 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 10 中得到的化合物(10)和 N-苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(41)。

实施例 42: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-2-甲基-N-[1-(2-苯胺基-2-氧基乙基)-4-吡啶基]-N-甲基丙酰胺(42)

25 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 3 中得到的化合物(3)和 N-苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(42)。

实施例 43: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-(2,5-二甲基-4-羟基)苯胺基-2-氧基乙基)-4-吡啶基]-N-甲基乙酰胺(43)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 1 中得到的化合物(1)和

N-(2,5-二甲基-4-羟基)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(43)。

实施例 44: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(2-噻啉基甲基)-4-哌啶基]乙酰胺(44)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 1 中得到的化合物(1)和
5 2-氯甲基噻啉得到标题化合物(44)。

实施例 45: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-(3-氯代-2-甲基)苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-甲基乙酰胺(45)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 1 中得到的化合物(1)和
N-(3-氯代-2-甲基)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(45)。

10 实施例 46: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-(2-叔丁基)苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-甲基乙酰胺(46)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 1 中得到的化合物(1)和
N-(2-叔丁基)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(46)。

15 实施例 47: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-(2,6-二甲基)苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-甲基乙酰胺(47)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 1 中得到的化合物(1)和
N-(2,6-二甲基)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(47)。

实施例 48: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-2-甲基-N-[1-(2-(3-氯代-2-甲基)苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-甲基丙酰胺(48)

20 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 3 中得到的化合物(3)和
N-(3-氯代-2-甲基)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(48)。

实施例 49: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-2-甲基-N-[1-(2-叔丁基苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-甲基丙酰胺(49)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 3 中得到的化合物(3)和
25 N-(2-叔丁基甲基)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(49)。

实施例 50: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-2-甲基-N-[1-(2-(2,6-二甲基)苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-甲基丙酰胺(50)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 3 中得到的化合物(3)和

N-(2,6-二甲基)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(50)。

实施例 51: 2-(5-氨基-4-氯代-2-甲氧基苯氧基)-N-[1-(2-苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-乙基乙酰胺(51)

5 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 8 中得到的化合物(8)和 N-苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(51)。

实施例 52: 2-(5-氨基-4-氯代-2-甲氧基苯氧基)-N-乙基-N-[1-(2-(2,4,6-三甲基)苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(52)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 8 中得到的化合物(8)和 N-(2,4,6-三甲基)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(52)。

10 实施例 53: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(3-苯基-2-(E)-丙烯基)-4-哌啶基]乙酰胺(53)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 1 中得到的化合物(1)和肉桂基溴得到标题化合物(53)。

15 实施例 54: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(1-苯基-1-环丙烷)甲基-4-哌啶基]乙酰胺(54)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 1 中得到的化合物(1)和 1-苯基-1-环丙基甲基溴得到标题化合物(54)。

实施例 55: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(2-(1-苯基环丙基)氨基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(55)

20 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 1 中得到的化合物(1)和 N-(1-苯基)环丙基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(55)。

实施例 56: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(2-苯基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(56)

25 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 1 中得到的化合物(1)和苯甲酰甲基(phenacyl)溴得到标题化合物(56)。

实施例 57: 2-(5-氨基-2-甲氧基苯氧基)-N-乙基-N-[1-(2-(2,4,6-三甲基)苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(57)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 7 中得到的化合物(7)和

N-(2,4,6-三甲基)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(57)。

实施例 58: 2-(5-氨基-2-甲氧基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(2-(2,4,6-三甲基)苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(58)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 6 中得到的化合物(6)和
5 N-(2,4,6-三甲基)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(58)。

实施例 59: 2-(5-氨基-2-甲氧基苯氧基)-N-[1-(2-苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-甲基乙酰胺(59)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 6 中得到的化合物(6)和
10 N-苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(59)。

实施例 60: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-(2-叔丁基苯胺基)-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-甲基丙酰胺(60)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 2 中得到的化合物(2)和
N-(2-叔丁基)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(60)。

实施例 61: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-(2,6-二甲基苯胺基)-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-甲基丙酰胺(61)
15

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 2 中得到的化合物(2)和
N-(2,6-二甲基)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(61)。

实施例 62: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(3-苯基-2-(E)-丙烯基)-4-哌啶基]丙酰胺(62)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 2 中得到的化合物(2)和
20 肉桂基溴得到标题化合物(62)。

实施例 63: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(反式-2-苯基-1-环丙基甲基)-4-哌啶基]丙酰胺(63)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 2 中得到的化合物(2)和
25 反式-2-苯基-1-环丙基甲基溴得到标题化合物(63)。

实施例 64: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(2-(1-苯基环丙基)氨基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]丙酰胺(64)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 2 中得到的化合物(2)和

N-(1-苯基)环丙基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(64)。

实施例 65：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(2-羟基-3-苯氧基)丙基-4-哌啶基]乙酰胺(65)

5 将在 8 ml 异丙醇中将实施例 1 得到的 330 mg 化合物(1)和 162 mg 缩水甘油苯基醚的混合物溶液在 80℃ 下搅拌 4 小时。然后，减压下浓缩反应混合物，并通过胺包衣硅胶(Fuji Silysia 化学有限公司；NH-DM1020)柱层析(氯仿:甲醇=30:1)纯化该生成的残余物，得到 266 mg (54%)标题化合物(65)。

实施例 66：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(2-反式-2-苯基-1-环丙基)氨基-2-氧基乙基]-4-哌啶基]乙酰胺(66)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 1 中得到的化合物(1)和 2-溴代-N-(反式-2-苯基环丙基)乙酰胺得到标题化合物(66)。

实施例 67：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-2-甲基-N-甲基-N-[1-(3-苯基-2-(E)-丙烯基)-4-哌啶基]丙酰胺(67)

15 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 3 中得到的化合物(3)和肉桂基溴得到标题化合物(67)。

实施例 68：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-2-甲基-N-甲基-N-[1-(1-苯基-1-环丙烷)甲基-4-哌啶基]丙酰胺(68)

20 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 3 中得到的化合物(3)和 1-苯基-1-环丙基甲基溴得到标题化合物(68)。

实施例 69：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-2-甲基-N-甲基-N-[1-(2-(1-苯基环丙基)氨基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]丙酰胺(69)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 3 中得到的化合物(3)和 N-(1-苯基)环丙基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(69)。

实施例 70：2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-甲基-N-[1-(1-苯基-1-环丙烷)甲基-4-哌啶基]乙酰胺(70)

25 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 10 中得到的化合物(10)和 1-苯基-1-环丙基甲基溴得到标题化合物(70)。

实施例 71: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-乙基乙酰胺(71)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 14 中得到的化合物(14)和 N-苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(71)。

5 实施例 72: 2-(4-氨基-2-氯代-3,5,6-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(2-(1-苯基环丙基)氨基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(72)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 16 中得到的化合物(16)和 N-(1-苯基)环丙基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(72)。

10 实施例 73: 2-(4-氨基-2-氯代-3,5,6-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-乙基乙酰胺(73)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 9 中得到的化合物(9)和 N-苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(73)。

实施例 74: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-乙基-N-[1-(3-苯基-2-(E)-丙烯基)-4-哌啶基]乙酰胺(74)

15 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 14 中得到的化合物(14)和肉桂基溴得到标题化合物(74)。

实施例 75: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-乙基丙酰胺(75)

20 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 15 中得到的化合物(15)和 N-苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(75)。

实施例 76: 2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-乙基-N-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(76)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 18 中得到的化合物(18)和苯乙基溴得到标题化合物(76)。

25 实施例 77: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-乙基-N-[1-(3-苯基-2-(E)-丙烯基)-4-哌啶基]丙酰胺(77)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 15 中得到的化合物(15)和肉桂基溴得到标题化合物(77)。

实施例 78: 2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-乙基-N-[1-(3-苯基-2-(E)-丙烯基)-4-哌啶基]乙酰胺(78)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 18 中得到的化合物(18)和肉桂基溴得到标题化合物(78)。

5 实施例 79: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-2-甲基-N-[1-(2-(4-氨基-2,5-二氯)苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-甲基丙酰胺(79)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 3 中得到的化合物(3)和 N-(4-氨基-2,5-二氯代)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(79)。

10 实施例 80: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-2-甲基-N-[1-(3-苯基-2-(E)-丙烯基)-4-哌啶基]丙酰胺(80)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 13 中得到的化合物(13)和肉桂基溴得到标题化合物(80)。

实施例 81: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-2-甲基-N-[1-(1-苯基-1-环丙烷)甲基-4-哌啶基]丙酰胺(81)

15 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 13 中得到的化合物(13)和 1-苯基-1-环丙基甲基溴得到标题化合物(81)。

实施例 82: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-2-甲基-N-[1-(2-苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]丙酰胺(82)

20 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 13 中得到的化合物(13)和 N-苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(82)。

实施例 83: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]丙酰胺(83)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 12 中得到的化合物(12)和 N-苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(83)。

25 实施例 84: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(3-苯基-2-(E)-丙烯基)-4-哌啶基]丙酰胺(84)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 12 中得到的化合物(12)和肉桂基溴得到标题化合物(84)。

实施例 85: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(85)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 11 中得到的化合物(11)和 N-苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(85)。

5 实施例 86: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(3-苯基-2-(E)-丙烯基)-4-哌啶基]乙酰胺(86)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 11 中得到的化合物(11)和肉桂基溴得到标题化合物(86)。

10 实施例 87: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-乙基-N-[1-(1-苯基-1-环丙烷)甲基-4-哌啶基]丙酰胺(87)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 15 中得到的化合物(15)和 1-苯基-1-环丙基甲基溴得到标题化合物(87)。

实施例 88: 2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-乙基-N-[1-(1-苯基-1-环丙烷)甲基-4-哌啶基]乙酰胺(88)

15 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 18 中得到的化合物(18)和 1-苯基-1-环丙基甲基溴得到标题化合物(88)。

实施例 89: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-(4-氨基-2,5-二氯代)苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-甲基乙酰胺(89)

20 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 1 中得到的化合物(1)和 N-(4-氨基-2,5-二氯代)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(89)。

实施例 90: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(1-苯基-1-环丙烷)甲基-4-哌啶基]丙酰胺(90)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 2 中得到的化合物(2)和 1-苯基-1-环丙基甲基溴得到标题化合物(90)。

25 实施例 91: 2-(4-氨基-2-氯代-3,5,6-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(91)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 17 中得到的化合物(17)和 N-苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(91)。

实施例 92: 2-(4-氨基-2-氯代-3,5,6-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-(4-氨基-2,5-二氯代)苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-甲基乙酰胺(92)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 16 中得到的化合物(16)和 N-(4-氨基-2,5-二氯)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(92)。

5 实施例 93: 2-(4-氨基-2-氯代-3,5,6-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-(2,5-二甲基-4-羟基)苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-乙基乙酰胺(93)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 9 中得到的化合物(9)和 N-(2,5-二甲基-4-羟基)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(93)。

10 实施例 94: 2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-乙基-N-[1-(反式-2-苯基-1-环丙基甲基)-4-哌啶基]乙酰胺(94)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 18 中得到的化合物(18)和反式-2-苯基-1-环丙基甲基溴得到标题化合物(94)。

实施例 95: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(反式-2-苯基-1-环丙基甲基)-4-哌啶基]乙酰胺(95)

15 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 11 中得到的化合物(11)和反式-2-苯基-1-环丙基甲基溴得到标题化合物(95)。

实施例 96: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(1-苯基-1-环丙烷)甲基-4-哌啶基]乙酰胺(96)

20 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 11 中得到的化合物(11)和 1-苯基-1-环丙基甲基溴得到标题化合物(96)。

实施例 97: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-(1-(2-苯乙基)-4-哌啶基)乙酰胺(97)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 11 中得到的化合物(11)和苯乙基溴得到标题化合物(97)。

25 实施例 98: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-2-甲基-N-[1-(2-(2,6-二甲基苯胺基)-2-氧基乙基)-4-哌啶基]丙酰胺(98)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 13 中得到的化合物(13)和 N-(2,6-二甲基苯基)-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(98)。

实施例 99：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-2-甲基-N-[1-(反式-2-苯基-1-环丙基甲基)-4-哌啶基]丙酰胺(99)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 13 中得到的化合物(13)和反式-2-苯基-1-环丙基甲基溴得到标题化合物(99)。

5 实施例 100：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-2-甲基-N-[1-(2-(2-叔丁基苯胺基)-2-氧基乙基)-4-哌啶基]丙酰胺(100)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 13 中得到的化合物(13)和 N-(2-叔丁基苯基)-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(100)。

10 实施例 101：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(1-苯基-1-环丙烷)甲基-4-哌啶基]丙酰胺(101)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 12 中得到的化合物(12)和 1-苯基-1-环丙基甲基溴得到标题化合物(101)。

实施例 102：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-(1-苯基环丙基)氨基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]丙酰胺(102)

15 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 12 中得到的化合物(12)和 N-(1-苯基)环丙基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(102)。

实施例 103：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(2-羟基-3-苯氧基)丙基-4-哌啶基]丙酰胺(103)

20 通过与实施例 65 相同的方法由在实施例 2 中得到的化合物(2)得到标题化合物(103)。

实施例 104：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(2-(1-苯基环丙基)氨基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(104)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 11 中得到的化合物(11)和 N-(1-苯基)环丙基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(104)。

25 实施例 105：2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-甲基-N-[1-(2-(N-甲基苯胺基)-2-氧基乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(105)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 1 中得到的化合物(1)和 N-甲基-N-苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(105)。

实施例 106: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(反式-2-苯基-1-环丙基甲基)-4-哌啶基]丙酰胺(106)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 12 中得到的化合物(12)和反式-2-苯基-1-环丙基甲基溴得到标题化合物(106)。

5 实施例 107: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-2-甲基-N-[1-(2-(2,5-二甲基-4-羟基)苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-甲基丙酰胺(107)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 3 中得到的化合物(3)和 N-(2,5-二甲基-4-羟基)苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(107)。

10 实施例 108: 2-(4-氨基-2,3,5-三甲基苯氧基)-N-[1-(2-(N-甲基苯胺基)-2-氧基乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(108)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 11 中得到的化合物(11)和 N-甲基-N-苯基-2-溴代乙酰胺得到标题化合物(108)。

实施例 109: 3-{4-[[2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)乙酰基](甲基)氨基]-1-哌啶子基}-2-苯基丙酸(109)

15 在室温下将在 2 ml 二氯甲烷中 144 mg {4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2,3,5,6-四甲基苯胺基}乙酸、156 mg 3-[4-(甲基氨基)-1-哌啶子基]-2-苯基丙酸乙酯、860 mg 的 25%丙烷磷酸酐和 436 μ l 三乙胺的混合物溶液搅拌过夜。然后, 把饱和碳酸氢钠溶液加入到该反应混合物中, 并且以二氯甲烷提取所述混合物。提取液用盐水洗涤, 干燥,
20 过滤并减压下浓缩, 得到残余物。通过硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化所得到的残余物, 得到 180 mg(67%)的 3-{4-[[{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2,3,5,6-四甲基苯胺基}乙酰基](甲基)氨基]-1-哌啶子基}-2-苯基丙酸乙酯。然后, 把得到的 178 mg 丙酸乙酯溶于 3 ml 的 1,4-二氧六环中, 并把 3 ml 的 0.3 N 氢氧化锂溶液加入到所述溶液中, 然后在
25 室温下把该混合物溶液搅拌 4 小时。然后, 以浓 HCl 溶液使该反应混合物酸化(pH 4), 并用乙酸乙酯提取该混合物。用盐水洗涤该提取液, 干燥, 过滤并减压下浓缩, 得到残余物。然后, 在室温下把所得到的残余物在二氯甲烷和三氟乙酸(4:1)中的混合物溶液搅拌 1 小

时。然后，除去溶剂并将该残余物溶于水中，随后用 4 N HCl 溶液处理，得到 130 mg (81%) 的上述化合物(109)。

实施例 110：2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-(1-苄基-4-哌啶基)-N-甲基乙酰胺(110)

5 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 10 中得到的化合物(10)和苄基溴得到标题化合物(110)。

实施例 111：2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-甲基-[1-(2-苯基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(111)

10 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 10 中得到的化合物(10)和苯甲酰甲基溴得到标题化合物(111)。

实施例 112：2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-[1-(2-羟基-2-苯乙基)-4-哌啶基]-N-甲基乙酰胺(112)

15 在 0℃ 下向在实施例 111 中得到的化合物(111)在甲醇中的溶液加入 1.0 当量硼氢化钠，并在室温下将该混合物搅拌 2.5 小时。然后，除去溶剂，并通过胺包衣的硅胶(Fuji Silysia 化学有限公司；NH-DM1020)柱层析(乙酸乙酯:己烷:甲醇=10:10:1)纯化该得到的残余物，得到收率为 75% 的上述化合物(112)。

实施例 113：2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-[1-(环丙基甲基)-4-哌啶基]-N-甲基乙酰胺(113)

20 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 10 中得到的化合物(10)和环丙基甲基溴得到标题化合物(113)。

实施例 114：2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-甲基-N-[1-(4-吡啶基甲基)-4-哌啶基]乙酰胺(114)

25 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 10 中得到的化合物(10)和 4-吡啶甲基基氯得到标题化合物(114)。

实施例 115：4-({4-[(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)乙酰基](甲基)氨基}-1-哌啶子基}甲基)苯甲酸(115)

通过与实施例 28 相同的方法，将在实施例 10 中得到的化合物(10)

和 4-(溴甲基)苯甲酸叔丁酯在 6 N HCl 溶液中的混合物溶液回流 2 小时。然后，除去溶剂，得到标题化合物(115)。

实施例 116：4-({4-[(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)乙酰基](甲基)氨基}-1-哌啶子基}甲基)苯甲酰胺(116)

5 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 10 中得到的化合物(10)和 4-溴代甲基苯甲酰胺得到标题化合物(116)。

实施例 117：2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-[1-(2-羟基乙基)-4-哌啶基]-N-甲基乙酰胺(117)

10 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 10 中得到的化合物(10)和 2-溴代乙醇得到标题化合物(117)。

实施例 118：3-{4-[(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)乙酰基](甲基)氨基}-1-哌啶子基}丙酸(118)

通过与实施例 115 相同的方法由在实施例 10 中得到的化合物(10)和 3-溴代丙酸叔丁酯得到标题化合物(118)。

15 实施例 119：2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-甲基-N-{1-[2-(4-吗啉基)乙基]-4-哌啶基}乙酰胺(119)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 10 中得到的化合物(10)和 N-(2-溴代乙基)吗啉盐酸盐得到标题化合物(119)。

20 实施例 120：2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基-N-甲基苯胺基)-N-甲基-N-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(120)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 19 中得到的化合物(19)和苯乙基溴得到标题化合物(120)。

实施例 121：2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-[1-(环丙基甲基)-4-哌啶基]-N-甲基丙酰胺(121)

25 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 20 中得到的化合物(20)和环丙基甲基溴得到标题化合物(121)。

实施例 122: 2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-甲基-N-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]丙酰胺(122)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 20 中得到的化合物(20)和苯乙基溴得到标题化合物(122)。

5 实施例 123: 2-(4-氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(123)

通过与实施例 28 相同的方法, 在 0℃下将从实施例 21 中得到的化合物(21)和苯乙基溴在二氯甲烷和三氟乙酸(4:1)中的混合物溶液搅拌 1 小时。然后, 除去溶剂得到残余物, 通过胺包衣的硅胶(Fuji Silysia
10 化学有限公司; NH-DM1020)柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化所得到的残余物, 得到收率为 60%的上述化合物(123)。

实施例 124: 2-(4-二甲基氨基-2,3,5,6-四甲基苯胺基)-N-甲基-N-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(124)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 22 中得到的化合物(22)
15 和苯乙基溴得到标题化合物(124)。

实施例 125: 2-(3-氨基-2,4,6-三甲基苯胺基)-N-甲基-N-[1-(3-苯基-2-(E)-丙烯基)-4-哌啶基]乙酰胺(125)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 23 中得到的化合物(23)和肉桂基溴得到标题化合物(125)。

20 实施例 126: 2-(3-氨基-2,4,6-三甲基苯胺基)-N-[1-(2-羟基-3-苯氧基)丙基-4-哌啶基]-N-甲基乙酰胺(126)

通过与实施例 65 相同的方法由在实施例 23 中得到的化合物(23)得到标题化合物(126)。

25 实施例 127: 2-(3-氨基-2,4,6-三甲基苯胺基)-N-甲基-N-[1-(2-苯基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(127)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 23 中得到的化合物(23)和苯甲酰溴得到标题化合物(127)。

实施例 128：2-(3-氨基-2,4,6-三甲基苯胺基)-N-(1-苯甲酰基-4-哌啶基)-N-甲基乙酰胺(128)

在 0℃ 下将 300 mg 在实施例 23 中得到的化合物(23)、114 μ l 苯甲酰氯和 206 μ l 三乙胺在 5 ml 二氯甲烷中的混合物溶液搅拌 2 小时。反应后，除去溶剂并通过胺包衣的硅胶(Fuji Silysia 化学有限公司；NH-DM1020)柱层析(二氯甲烷:乙醚=1:1)纯化所得到的残余物，得到收率为 66%的上述化合物(128)。

实施例 129：2-(3-氨基-2,4,6-三甲基苯胺基)-N-[1-(环丙基甲基)-4-哌啶基]-N-甲基乙酰胺(129)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 23 中得到的化合物(23)和环丙基甲基溴得到标题化合物(129)。

实施例 130：2-(3-氨基-2,4,6-三甲基苯胺基)-N-甲基-N-[1-(苯基磺酰基)-4-哌啶基]乙酰胺(130)

通过与实施例 128 相同的方法由在实施例 23 中得到的化合物(23)和苯磺酰氯得到标题化合物(130)。

实施例 131：2-(3-氨基-2,4,6-三甲基苯胺基)-N-(1-苄基-4-哌啶基)-N-甲基乙酰胺(131)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 23 中得到的化合物(23)和苄基溴得到标题化合物(131)。

实施例 132：2-(3-氨基-2,4,6-三甲基苯胺基)-N-(1-丁基-4-哌啶基)-N-甲基乙酰胺(132)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 23 中得到的化合物(23)和溴丁烷得到标题化合物(132)。

实施例 133：2-(3-氨基-2,4,6-三甲基苯胺基)-N-甲基-N-[1-(2-萘基)甲基-4-哌啶基]乙酰胺(133)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 23 中得到的化合物(23)和 2-(溴代甲基)萘得到标题化合物(133)。

实施例 134: 2-(3-氨基-2,4,6-三甲基苯胺基)-N-甲基-N-[1-(3-三氟甲基苯甲酰基)-4-哌啶基]乙酰胺(134)

通过与实施例 128 相同的方法由在实施例 23 中得到的化合物(23)和 3-(三氟甲基)苯甲酰氯得到标题化合物(134)。

5 实施例 135: N-(1-苯甲酰基-4-哌啶基)-2-(3-二甲基氨基-2,4,6-三甲基苯胺基)-N-甲基乙酰胺(135)

通过与实施例 128 相同的方法由在实施例 24 中得到的化合物(24)和苯甲酰氯得到标题化合物(135)。

10 实施例 136: 2-(2-氨基-4,5-二甲基苯胺基)-N-甲基-N-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(136)

通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 25 中得到的化合物(25)和苯乙基溴得到标题化合物(136)。

实施例 137: 2-(2-氨基-4,5-二甲基苯胺基)-N-甲基-N-[1-(反式-2-苯基-1-环丙基甲基)-4-哌啶基]乙酰胺(137)

15 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 25 中得到的化合物(25)和反式-2-苯基-1-环丙基甲基溴得到标题化合物(137)。

实施例 138: 2-(4-氨基-2,5-二氯苯胺基)-N-甲基-N-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]乙酰胺(138)

20 通过与实施例 28 相同的方法由在实施例 26 中得到的化合物(26)和苯乙基溴得到标题化合物(138)。

实施例 139: 2-(4-氨基-2,6-二氯苯胺基)-N-[1-(2-苯胺基-2-氧基乙基)-4-哌啶基]-N-甲基乙酰胺(139)

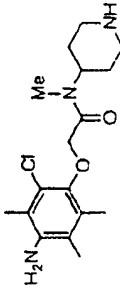
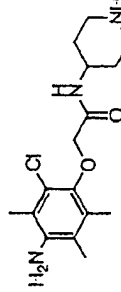
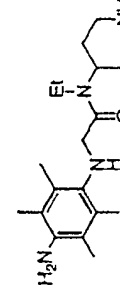
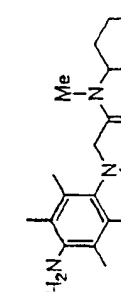
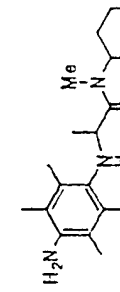
25 将通过与实施例 28 相同的方法由实施例 27 的化合物(27)和 N-苯基-2-溴代乙酰胺得到的化合物与在炭上硫化的 5%的铂在甲醇和四氢呋喃中的混合物溶液在 4 atm 氢下搅拌 3.5 小时。然后,经过 Celite(商品名)过滤除去催化剂。通过胺包衣的硅胶(Fuji Silysia 化学有限公司; NH-DM1020)柱层析(二氯甲烷:甲醇=100:1)纯化所得到的残余物,得到收率为 90%的上述化合物(139)。

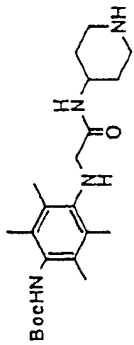
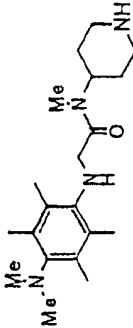
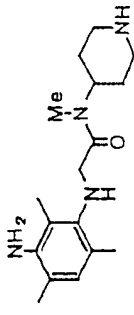
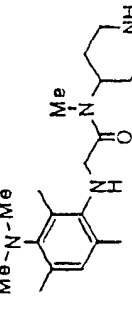
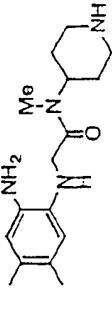
通过上述实施例得到的化合物的理化数据概述在下列如表 I 的表中。

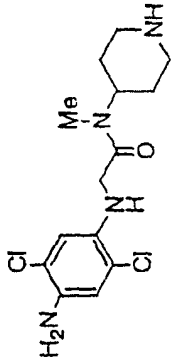
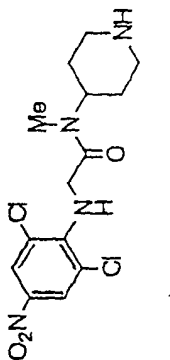
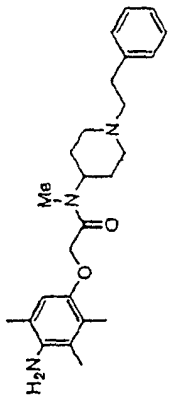
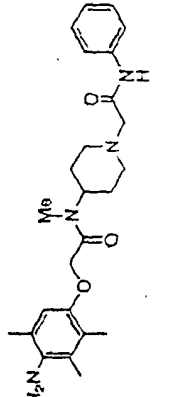
编号	化学结构	性质 m.p. (°C) (溶剂)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
1		无色结晶 (HCl 盐) 191-193 (Et ₂ O/EtOH)	HCl 盐: KBr 3424, 2940, 2805, 1642, 1489, 1418, 1321, 1298, 1284, 1140, 1100	1.46-1.80(4H, m), 2.10(3H, s), 2.15 & 2.16(3H, 各为 s), 2.17 & 2.20(3H, 各为 s), 2.59-2.78(2H, m), 2.87 & 2.93 (3H, 各为 s), 3.09-3.18(2H, m), 3.34(2H, brs), 3.90 & 4.48-4.64(1H, m), 4.56 & 4.61(2H, 各为 s), 6.55 & 6.60 (1H, 各为 s)
2		油状物质	3019, 2935, 1624, 1484, 1420, 1377, 1320, 1251, 1137, 1110, 1087, 1035, 846	1.54(3H, d), 1.58-1.64(4H, m), 2.10(3H, s), 2.12 & 2.13(3H, 各为 s), 2.17(3H, s), 2.56(1H, m), 2.72(1H, m), 2.82 & 2.87(3H, 各为 s), 3.05-3.13(2H, m), 3.33(2H, brs), 4.56 & 4.55(1H, m), 4.76-4.86(1H, m), 6.46 & 6.51 (1H, 各为 s)
3		泡沫状物质	3374, 2939, 1612, 1483, 1383, 1364, 1319, 1257, 1157, 1086, 1019, 804	1.35-1.75(4H, m), 1.55 & 1.56(6H, s), 2.07, 2.09, 2.14 & 2.16(9H, 各为 s), 2.50-2.60 & 2.70-2.82(2H, m), 2.85 & 3.13 (3H, 各为 s), 3.00-3.20(2H, m), 3.20-3.45(2H, brs), 4.55- 4.85(1H, m), 6.34 & 6.39(1H, 各为 s)
4		泡沫状物质	1701, 1654, 1648, 1498, 1319, 1051, 929	1.43-1.84(4H, m), 2.18(3H, s), 2.23(3H, s), 2.56-2.83 (2H, m), 2.79 & 2.90(3H, 各为 s), 3.05-3.21(2H, m), 3.39- 3.52 & 4.47-4.64(1H, m), 4.06-4.39(2H, brs), 4.50 & 4.53(2H, 各为 s), 6.33(1H, s), 6.39(1H, s)
5		泡沫状物质	3394, 2953, 1654, 1484, 1417, 1320, 1225, 1090, 1052	1.60-1.91(4H, m), 2.04(3H, s), 2.17 & 2.20(6H, 各为 s), 2.61-2.84(2H, m), 2.91(3H, s), 3.12-3.56(4H, m), 3.83 & 4.63(1H, m), 4.34 & 4.38(2H, 各为 s), 6.25 & 6.39 (1H, 各为 s)

编号	化学结构	性质 m.p. (°C) (溶剂)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
6		油状物质	3020, 1636, 1518, 1320, 1170, 1137, 1030, 929	1.59-1.74(4H, m), 2.67-2.75(2H, m), 2.84 & 2.95 (3H, 各为 s), 3.10-3.13(2H, m), 3.45(2H, brs), 3.77 & 3.79(3H, 各为 s), 4.02 & 4.52(1H, m), 4.70 & 4.73(2H, s), 6.27(1H, m), 6.41(1H, m), 6.72(1H, m)
7		油状物质	3019, 1624, 1518, 1466, 1438, 1320, 1169, 1137, 1031, 929	1.13 & 1.22(3H, 各为 t), 1.67-1.68(4H, m), 2.69-2.71(2H, m), 3.12(2H, m), 3.32 & 3.39(2H, 各为 q), 3.35 & 3.97 (1H, m), 3.45(2H, brs), 3.77 & 3.79(3H, 各为 s), 4.71(2H, s), 6.25-6.27(1H, m), 6.40 & 6.44(1H, m), 6.71(1H, m)
8		油状物质	3448, 1628, 1513, 1466, 1438, 1319, 1174, 1036, 929, 849	1.05 & 1.14(3H, 各为 t), 1.55-1.68(4H, m), 2.56-2.75(2H, m), 3.05(2H, m), 3.20 & 3.28(2H, 各为 q), 3.69 & 3.72 (3H, 各为 s), 3.84 & 4.26(1H, m), 4.63(2H, s), 6.41 & 6.45(1H, 各为 s), 6.71 & 6.73(1H, 各为 s)
9		无色结晶	3020, 1629, 1466, 1436, 1380, 1320, 1087, 1037	1.21(3H, m), 1.68-1.78(4H, m), 2.08(3H, s), 2.24(3H, s), 2.27(3H, s), 2.72(2H, m), 3.15(2H, m), 3.42(2H, m), 3.55(2H, brs), 4.16-4.19(1H, m), 4.45(2H, s)
10		泡沫状物质	3413, 2952, 1638, 1466, 1420, 1320, 1089	1.37-1.79(4H, m), 2.12 & 2.14(6H, 各为 s), 2.28(6H, s), 2.52-2.62 & 2.69-2.78(2H, m), 2.75 & 2.90(3H, 各为 s), 3.08-3.18(2H, m), 3.34-3.53 & 4.61(3H, m), 3.58 & 3.63 (2H, 各为 s)

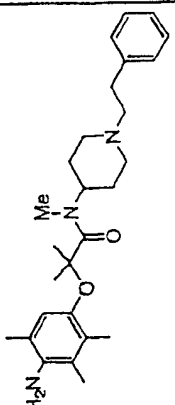
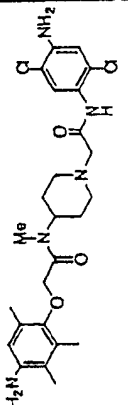
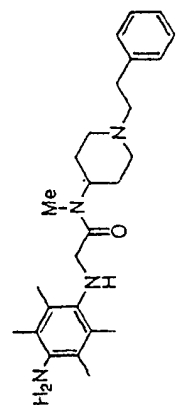
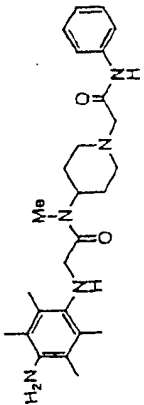
编号	化学结构	性质 m. p. (°C) (溶剂)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
11		泡沫状物质	3416, 2931, 1670, 1530, 1485, 1444, 1320, 1253, 1122	1.30-1.44(2H, m), 1.92-2.02(2H, m), 2.12(3H, s), 2.15(3H, s), 2.18(3H, s), 2.67-2.78(2H, m), 3.07 (2H, dt), 3.39(2H, brs), 3.99(1H, m), 4.36(2H, s), 6.50(1H, s), 6.52-6.64(1H, brs)
12		泡沫状物质	3020, 2935, 1670, 1522, 1484, 1320, 1107	1.32-1.47(2H, m), 1.50(3H, d), 1.95(2H, m), 2.11(3H, s), 2.13(3H, s), 2.18(3H, s), 2.71-2.79 (2H, m), 3.10(2H, m), 3.39(2H, brs), 3.94(1H, m), 4.44(1H, q), 6.47(1H, s), 6.56(1H, brs)
13		泡沫状物质	3417, 2935, 1654, 1518, 1483, 1378, 1319, 1253, 1155, 1079, 1014, 954, 806	1.30-1.50(2H, m), 1.43(6H, s), 1.90-2.05(2H, m), 2.10(3H, s), 2.11(3H, s), 2.15(3H, s), 2.68-2.80 (2H, m), 3.05-3.15(2H, dt, J=2.4Hz, 12.7Hz), 3.30-3.60(2H, brs), 3.85-4.00(1H, m), 6.56(1H, s), 6.90(1H, brs)
14		泡沫状物质	3448, 1654, 1636, 1466, 1438, 1320, 1117	1.10-1.29(3H, m), 1.44-1.78(4H, m), 2.10(3H, s), 2.16(3H, s), 2.17 & 2.21(3H, 各为 s), 2.54-2.77(2H, m), 3.08-3.18(2H, m), 3.23-3.51(4H, m), 3.89 & 4.39 (1H, m), 4.57 & 4.58(2H, 各为 s), 6.55 & 6.60(1H, 各为 s)
15		泡沫状物质	3448, 2937, 1624, 1466, 1433, 1376, 1319, 1247, 1152, 1110	1.07-1.11(3H, m), 1.52 & 1.55(3H, 各为 d), 1.48-1.77 (4H, m), 2.09(3H, s), 2.11 & 2.12(3H, 各为 s), 2.18(3H, s), 2.45-2.76(2H, m), 2.98-3.51(6H, m), 4.14 & 4.38 (1H, m), 4.71 & 4.80(1H, 各为 q), 6.50 & 6.53(1H, 各为 s)

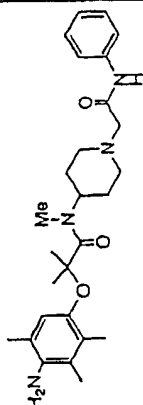
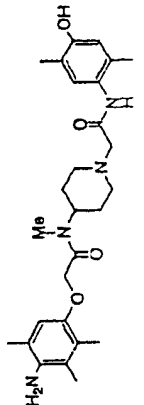
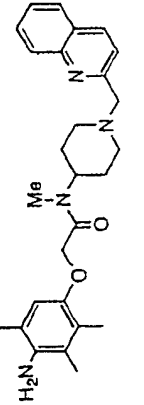
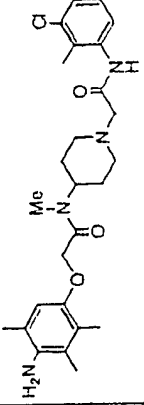
编号	化学结构	性质 m.p. (°C) (溶剂)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
16		泡沫状物质	3008, 2951, 1632, 1464, 1418, 1320, 1086, 1050, 1033	1.61-1.76(4H, m), 2.08(3H, s), 2.24(3H, s), 2.26 (3H, s), 2.73-2.78(2H, m), 2.91 & 2.99(3H, 各为 s), 3.14-3.16(2H, m), 3.55(2H, brs), 4.18 & 4.59(1H, m), 4.46(2H, s)
17		无色结晶	3408, 3018, 1668, 1623, 1534, 1417, 1320, 1108, 1089, 1045	1.45(2H, m), 1.99-2.03(2H, m), 2.08(3H, s), 2.20(3H, s), 2.24(3H, s), 2.74(2H, m), 3.10(2H, m), 3.58(2H, brs), 4.01(1H, m), 4.26(2H, s), 6.96(1H, brs)
18		泡沫状物质	3374, 1637, 1420, 1382, 1256, 1098	1.12-1.26(3H, m), 1.55-1.82(4H, m), 2.12 & 2.14 (6H, 各为 s), 2.29(6H, s), 2.47-2.79(2H, m), 3.08-3.24(2H, m), 3.19 & 3.37(2H, 各为 q), 3.28-3.53 & 4.49(3H, m), 3.60 & 3.61(2H, 各为 s)
19		油状物质	3224, 2944, 1632, 1472, 1412, 1371, 1328, 1159, 1100, 1059	1.55(4H, m), 2.09(6H, s), 2.26(6H, s), 2.35 & 2.72-2.76 (2H, m), 2.72(3H, s), 2.84(3H, s), 3.04-3.13(2H, m), 3.51(2H, brs), 3.76 & 3.79(2H, 各为 s), 4.58(1H, m)
20		油状物质	3004, 2952, 1628, 1458, 1412, 1320, 1224, 1208, 1139, 1086	1.20 & 1.28(3H, 各为 d), 1.41-1.84(4H, m), 2.09 & 2.10(3H, 各为 s), 2.11(3H, s), 2.23(3H, s), 2.25(3H, s), 2.52 & 2.73(2H, m), 2.69 & 2.77(3H, 各为 s), 3.12(2H, m), 3.32 & 4.56(1H, m), 3.40(2H, brs), 3.94(1H, m)

编号	化学结构	性质 m. p. (°C) (溶剂)	IR (CHCl ₃) (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
21		泡沫状物质	3020, 2400, 1718, 1604, 1522, 1482, 1368, 1319, 1227, 1205, 1162	1.33-1.46(2H, m), 1.51(9H, s), 1.92-2.05(2H, m), 2.18(6H, s), 2.20(6H, s), 2.74(2H, dt), 3.09(2H, d), 3.49(2H, s), 3.50(1H, brs), 3.97(1H, m), 5.86(1H, brs), 6.99(1H, d)
22		油状物质	2924, 2779, 1640, 1450, 1407, 1370, 1329, 1285, 1064	1.50-1.80(4H, m), 2.19(6H, s), 2.24(6H, s), 2.60-2.90(2H, m), 2.76 & 2.80 & 2.89(9H, 各为 s), 3.10-3.20(2H, m), 3.38 & 4.58(1H, m), 3.67 & 3.71(2H, 各为 s)
23		泡沫状物质	3020, 2101, 1654, 1648, 1482, 1438, 1407, 1225, 1207	1.52-1.79(4H, m), 2.12(3H, s), 2.17 & 2.19(3H, 各为 s), 2.24 & 2.25(3H, 各为 s), 2.58 & 2.73(2H, m), 2.76 & 2.89 (3H, 各为 s), 3.08-3.20(2H, m), 3.37 & 4.59(1H, m), 3.49(2H, brs), 3.69 & 3.73(2H, 各为 s), 4.36-4.65(1H, brs), 6.74 & 6.75(1H, 各为 s)
24		泡沫状物质	3020, 2952, 1648, 1478, 1448, 1370, 1320, 1245, 1207, 1091	1.53-1.81(4H, m), 2.21(3H, s), 2.27(3H, s), 2.28(3H, s), 2.61 & 2.69-2.87(2H, m), 2.77 & 2.80(3H, 各为 s), 2.81 (6H, s), 3.14(2H, m), 3.39 & 4.60(1H, m), 3.71 & 3.76 (2H, 各为 s), 4.40-4.76(1H, brs), 6.78 & 6.79(1H, 各为 s)
25		泡沫状物质	2944, 1641, 1582, 1408, 1288, 1243, 1154, 1107	1.63-1.81(4H, m), 2.13(3H, s), 2.17 & 2.18(3H, 各为 s), 2.70-2.78(2H, m), 2.90 & 2.91(3H, 各为 s), 3.16-3.22 (2H, m), 3.57 & 4.61(1H, m), 3.84 & 3.89(2H, 各为 s), 6.43 & 6.44(1H, 各为 s), 6.54(1H, s)

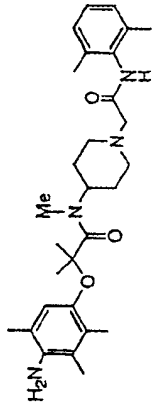
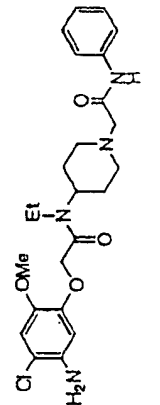
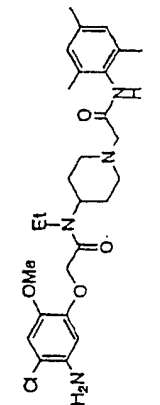
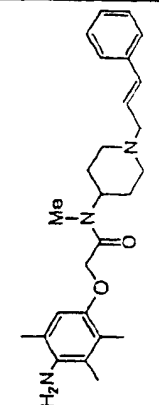
编号	化学结构	性质 m. p. (°C) (溶剂)	IR (KBr): cm^{-1} (HCl 盐)	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)
26		泡沫状物质	CHCl_3 : 游离碱 1654, 1648, 1522, 1508, 1458, 1420, 1225, 1206, 929	1.34-1.89(4H, m), 2.67-2.80(2H, m), 2.90 & 2.93(3H, 各为 s), 3.09-3.27(2H, m), 3.54 & 4.60(1H, m), 3.63(2H, brs), 3.80 & 3.85(2H, 各为 d), 5.25(1H, m), 6.51 & 6.52 (1H, 各为 s), 6.82(1H, s)
27		泡沫状物质	CHCl_3 : 游离碱 3257, 2950, 2802, 2731, 1654, 1587, 1522, 1435, 1378, 1310, 1142, 1090	1.70-1.73(2H, m), 1.78-1.88(2H, m), 2.72 & 2.81(2H, m), 2.90 & 2.96(3H, 各为 s), 3.24-3.31(2H, m), 3.41-3.52 & 4.64(1H, m), 4.44-4.49(2H, m), 6.78(1H, m), 8.14(2H, s)
28		无色结晶 (HCl 盐) 183-185 (EtOH/Et ₂ O)	(KBr: CDCl_3) 3366, 2938, 1647, 1538, 1489, 1456, 1418, 1310, 1283, 1134, 1101, 754, 703	HCl 盐 (in CD_3OD) 1.88-2.09(2H, m), 2.16-2.42(2H, m), 2.23(3H, s), 2.30(3H, s), 2.37(3H, s), 2.89&3.02(3H, s), 3.07-3.23(4H, m), 3.26-3.41(2H, m), 3.67-3.84(2H, m), 4.21&4.60(1H, m), 4.86 & 4.96(2H, 各为 s), 6.73&6.83(1H, 各为 s), 7.23 & 7.41(5H, m)
29		无色结晶 (HCl 盐) 177-178 (EtOH/Et ₂ O)	(KBr: CDCl_3) 2938, 1694, 1636, 1558, 1490, 1448, 1315, 1132, 1102, 948, 761	1.66-2.02(4H, m), 2.11(3H, s), 2.17&2.20(6H, 各为 s), 2.29-2.49(2H, m), 2.85-3.05(2H, m), 2.91 & 2.99 (3H, 各为 s), 3.14(2H, m), 3.36(2H, brs), 3.93&4.47(1H, m), 4.58&4.62(2H, 各为 s), 6.55&6.59(1H, 各为 s), 7.12(1H, m), 7.34(2H, m), 7.56(2H, d), 8.94&9.03(1H, brs)

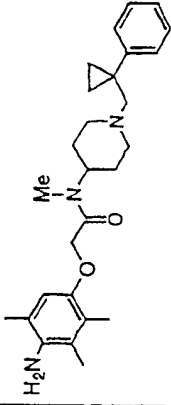
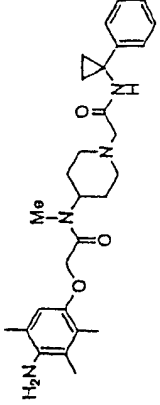
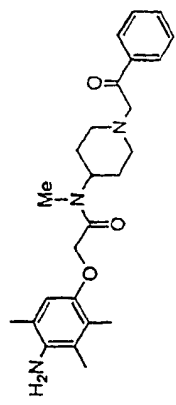
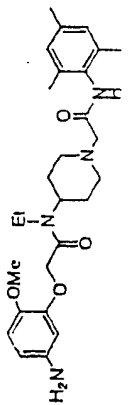
编号	化学结构	性质 m. p. (°C) (溶剂)	IR (KBr): cm^{-1} (HCl 盐)	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): HCl 盐
34		无色结晶 (HCl 盐) 215-217 (MeOH/Et ₂ O)	3415, 2936, 1642, 1531, 1487, 1461, 1284, 1133, 1104, 950	1.91-2.10(2H, m), 2.13-2.47(2H, m), 2.21(6H, s), 2.24(3H, s), 2.30(9H, s), 2.38(3H, s), 2.89 & 3.02 (3H, 各为 s), 3.28-3.42(2H, m), 3.76(2H, m), 4.22 & 4.61 (1H, m), 4.27-4.40(2H, m), 4.86 & 4.98(2H, 各为 s), 6.74 & 6.85(1H, 各为 s)
35		浅黄色结晶 (HCl 盐) 153-155 (EtOH/Et ₂ O)	3443, 2937, 1626, 1486, 1456, 1324, 1288, 1215, 1114, 1023, 754	1.53-1.60(3H, m), 1.73-1.90(2H, m), 2.11-2.39(2H, m), 2.22(3H, s), 2.29(3H, s), 2.35(3H, s), 2.86 & 3.07(3H, 各为 s), 2.90-3.15(2H, m), 3.45-3.54(2H, m), 4.18-4.27 & 4.42-4.58(1H, m), 4.45 & 4.52(2H, 各为 s), 5.18 & 5.29(1H, 各为 q), 6.53 & 6.65(1H, 各为 s), 7.53-7.63(2H, m), 7.73-7.83(2H, m)
36		无色结晶 (HCl 盐) 141-143 (MeOH/Et ₂ O)	3441, 2972, 2731, 1670, 1613, 1476, 1409, 1217, 1045, 843, 765	2.02-2.24(2H, m), 2.15 & 2.16(3H, 各为 s), 2.20 & 2.21 (3H, 各为 s), 2.26-2.42(2H, m), 2.75 & 2.92(3H, 各为 s), 3.24-3.37(2H, m), 3.46(1H, m), 3.60-3.79(2H, m), 4.51 & 4.52(2H, 各为 s), 4.55(2H, s), 6.54(1H, s), 6.64(1H, s), 7.56(1H, dd), 7.67(1H, d), 8.02(1H, m), 8.73(1H, m)
37		无色结晶 (HCl 盐) 233-235 (MeOH/Et ₂ O)	2924, 2616, 1651, 1481, 1331, 1307, 1226, 1098, 1046	1.94-2.09(2H, m), 2.16-2.35(2H, m), 2.23(3H, s), 2.27(3H, s), 2.29(3H, s), 2.94(3H, s), 3.06-3.43 (6H, m), 3.68-3.83(2H, m), 4.54(2H, s), 4.64(1H, m), 7.00(1H, s), 7.22-7.39(5H, m)

编号	化学结构	性质 m. p. (°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl 盐)	¹ H-NMR (CD ₃ OD): HCl盐
38		无色结晶 (HCl 盐) 163-165 (MeOH/Et ₂ O)	3422, 2940, 1622, 1482, 1410, 1386, 1317, 1155, 1091, 753, 703	1.63(6H, s), 1.81-1.92(2H, m), 2.11-2.36(2H, m), 2.20(3H, s), 2.29(3H, s), 2.30(3H, s), 2.88 & 3.10 (3H, 各为 s), 2.98-3.24(4H, m), 3.27-3.38(2H, m), 3.60- 3.80(2H, m), 4.61 & 4.87-4.98(1H, m), 6.45 & 6.49 (1H, 各为 s), 7.22-7.39(5H, m)
39		无色结晶 (HCl 盐) 187-189 (MeOH/Et ₂ O)	3356, 3194, 2934, 1691, 1634, 1533, 1486, 1397, 1304, 1224, 1096, 950, 880	1.87-2.09(2H, m), 2.17-2.38(2H, m), 2.25(3H, s), 2.28(3H, s), 2.30(3H, s), 2.94(3H, s), 3.22-3.42(2H, m), 3.72-3.87(2H, m), 4.14(2H, s), 4.56(2H, s), 4.67 (1H, m), 6.94(1H, s), 7.07(1H, s), 7.57(1H, s)
40		无色结晶 (HCl 盐) 173-175 (MeOH/Et ₂ O)	3398, 2940, 2714, 1649, 1493, 1456, 1421, 1107, 1069, 951, 755, 704	游离碱 (在CDCl ₃): 1.49-2.05(4H, m), 2.08-2.32(2H, m), 2.12(6H, s), 2.28(6H, s), 2.53-2.66(2H, m), 2.73-2.84 (2H, m), 2.75 & 2.90(3H, 各为 s), 3.02-3.14(2H, m), 3.28-3.54(2H, brs), 3.34 & 4.56(1H, m), 3.59 & 3.62 (2H, 各为 s), 7.16-7.23(3H, m), 7.24-7.32(2H, m)
41		无色结晶 (HCl 盐) 172-174 (MeOH/Et ₂ O)	3415, 2958, 1690, 1648, 1600, 1556, 1498, 1448, 1314, 1264, 950, 763	游离碱 (在CDCl ₃): 1.48-1.98(4H, m), 2.12(6H, s), 2.28 (6H, s), 2.20-2.50(2H, m), 2.80 & 2.94(3H, 各为 s), 3.00 (2H, m), 3.12 & 3.15(2H, 各为 s), 3.33-3.54 & 4.56(3H, m), 3.60 & 3.63(2H, 各为 s), 7.09-7.15(1H, m), 7.30-7.37(2H, m), 7.49-7.59(2H, m), 8.91 & 9.02(1H, brs)

编号	化学结构	性质 m. p. (°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl 盐)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
42		无色结晶 (HCl 盐) 178-180 (MeOH/Et ₂ O)	2939, 2580, 1694, 1601, 1559, 1489, 1448, 1315, 1156, 1092, 952, 759	1.43-1.73(2H, m), 1.56(6H, s), 1.76-1.90(2H, m), 2.06 & 2.08(3H, 各为 s), 2.09 & 2.10(3H, 各为 s), 2.15 & 2.16 (3H, s), 2.17-2.52(2H, m), 2.83-3.04(2H, m), 2.89 & 3.18 (3H, 各为 s), 3.08 & 3.14(2H, 各为 s), 3.34(2H, brs), 4.55 & 4.76(1H, m), 6.32 & 6.37(1H, 各为 s), 7.11(1H, m), 7.33(2H, m), 7.55(2H, m), 8.95 & 9.04(1H, brs)
43		无色结晶 (HCl 盐) 182-184 (MeOH/Et ₂ O)	3422, 3210, 2950, 1643, 1520, 1489, 1464, 1414, 1132, 1104	1.46-1.97(4H, m), 2.11(3H, s), 2.15 & 2.16(3H, 各为 s), 2.18(3H, s), 2.20(6H, s), 2.27-2.52(2H, m), 2.82- 3.07(2H, m), 2.89 & 2.95(3H, 各为 s), 3.16(2H, s), 3.35(2H, brs), 3.94 & 4.48(1H, m), 4.58 & 4.62(2H, 各为 s), 6.54 & 6.59(1H, 各为 s), 6.59(1H, s), 7.55(1H, s), 8.81 & 8.89(1H, brs)
44		淡黄色结晶 (HCl 盐) 174-176 (MeOH/Et ₂ O)	3406, 2934, 1642, 1600, 1487, 1417, 1390, 1304, 1214, 1131, 1099, 946, 842	1.53-1.70(2H, m), 1.76-2.02(2H, m), 2.07-2.36 (2H, m), 2.10(3H, s), 2.14, 2.16 & 2.19(8H, 各为 s), 2.88 & 2.94(3H, 各为 s), 2.92-3.04(2H, m), 3.34(2H, brs), 3.83 & 3.84(2H, 各为 s), 3.88 & 4.50(1H, m), 4.56 & 4.61(2H, s), 6.54 & 6.59(1H, 各为 s), 7.52(1H, m), 7.60(1H, d), 7.70 (1H, m), 7.80(1H, d), 8.07(1H, m), 8.12(1H, d)
45		无色结晶 (HCl 盐) 178-180 (MeOH/Et ₂ O)	3414, 2950, 1690, 1645, 1581, 1540, 1488, 1463, 1289, 1132, 1101, 1019, 950, 783	1.09-1.99(4H, m), 2.11(3H, s), 2.16 & 2.20(6H, 各为 s), 2.30-2.56(2H, m), 2.36(3H, s), 2.89 & 2.97(3H, 各为 s), 2.93-3.07(2H, m), 3.19(2H, s), 3.36(2H, brs), 3.96 & 4.50(1H, m), 4.58 & 4.62(2H, s), 6.55 & 6.59(1H, 各为 s), 7.12-7.23(2H, m), 7.99(1H, m), 9.21 & 9.31(1H, brs)

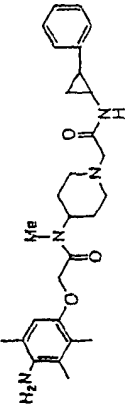
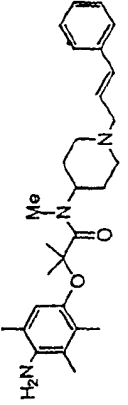
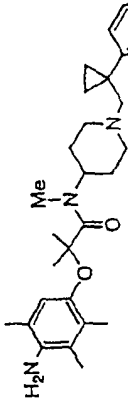
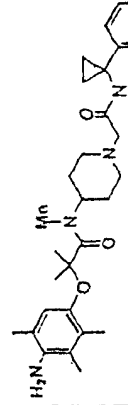
编号	化学结构	性质 m. p. (°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl 盐)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
46		无色结晶 (HCl 盐) 186-188 (MeOH/Et ₂ O)	3410, 2964, 1684, 1646, 1534, 1488, 1292, 1131, 1101, 950, 765	1.47(9H, s), 1.65-2.00(4H, m), 2.11(3H, s), 2.15, 2.17 & 2.19(6H, 各为 s), 2.39-2.61(2H, m), 2.85 & 2.93(3H, 各为 s), 2.99-3.09(2H, m), 3.20(2H, s), 3.35(2H, brs), 3.95 & 4.51 (1H, m), 4.57 & 4.62(2H, 各为 s), 6.55 & 6.59(1H, 各为 s), 7.11(1H, m), 7.20-7.28(1H, m), 7.39(1H, m), 7.97(1H, d), 9.35 & 9.42(1H, brs)
47		无色结晶 (HCl 盐) 189-191 (MeOH/Et ₂ O)	3417, 2950, 1648, 1540, 1477, 1416, 1286, 1240, 1131, 1101, 1034, 951, 778	1.67-1.98(4H, m), 2.11(3H, s), 2.16, 2.17 & 2.20(6H, 各为 s), 2.24(6H, s), 2.36-2.54(2H, m), 2.87 & 2.95(3H, 各为 s), 3.04-3.16(2H, m), 3.20(2H, s), 3.36(2H, brs), 3.95 & 4.50 (1H, m), 4.58 & 4.62(2H, 各为 s), 6.55 & 6.60(1H, 各为 s), 7.03-7.17(3H, m), 8.54 & 8.64(1H, brs)
48		无色结晶 (HCl 盐) 172-174 (MeOH/Et ₂ O)	3402, 2944, 1695, 1616, 1582, 1540, 1464, 1404, 1292, 1156, 1092, 1016, 952, 782	1.47-1.87(4H, m), 1.56(6H, s), 2.07 & 2.08(3H, 各为 s), 2.09 & 2.10(3H, 各为 s), 2.15 & 2.16(3H, 各为 s), 2.27-2.57(2H, m), 2.34(3H, s), 2.87 & 3.16(3H, 各为 s), 2.84-3.07(2H, m), 3.13 & 3.19(2H, 各为 s), 3.34(2H, brs), 4.60 & 4.79(1H, m), 6.32 & 6.37(1H, 各为 s), 7.10-7.18(2H, m), 7.94-8.06(1H, m), 9.25 & 9.31(1H, brs)
49		无色结晶 (HCl 盐) 178-180 (MeOH/Et ₂ O)	3384, 2968, 1684, 1624, 1534, 1483, 1404, 1157, 1089, 952, 764	1.38-1.73(2H, m), 1.45(9H, s), 1.55 & 1.56(6H, 各为 s), 1.77 -1.88(2H, m), 2.07 & 2.08(3H, s), 2.10(3H, s), 2.14 & 2.17 (3H, 各为 s), 2.35 & 2.55(2H, m), 2.84 & 3.13(3H, 各为 s), 2.90-3.09(2H, m), 3.14 & 3.20(2H, 各为 s), 3.34(2H, brs), 4.36 & 4.78(1H, m), 6.32 & 6.36(1H, 各为 s), 7.07-7.13 & 7.20-7.27 (2H, m), 7.38(1H, d), 7.90-8.02(1H, m), 9.38 & 9.43(1H, brs)

编号	化学结构	性质 m.p.(°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl 盐)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
50		无色结晶 (HCl 盐) 177-179 (MeOH/Et ₂ O)	2939, 2604, 1690, 1637, 1540, 1474, 1401, 1157, 1091, 951, 775	1.47-1.89(4H, m), 1.55 & 1.57(6H, 各为 s), 2.08 & 2.10 (6H, 各为 s), 2.14 & 2.17(3H, 各为 s), 2.21 & 2.23(6H, 各为 s), 2.18-2.34(1H, m), 2.50(1H, m), 2.86 & 3.15(3H, 各为 s), 2.94-3.17(2H, m), 3.15 & 3.21(2H, 各为 s), 3.34(2H, brs), 4.58 & 4.79(1H, m), 6.33 & 6.37(1H, s), 7.05-7.15(3H, m), 8.56 & 8.63(1H, brs)
51		无色结晶 (HCl 盐) 162-163 (iso-PrOH/ Et ₂ O)	3418, 2975, 1690, 1646, 1556, 1511, 1447, 1404, 1354, 1267, 1178, 1072, 948	1.20 & 1.28(3H, t), 1.65-1.95(4H, m), 2.43(2H, m), 3.02(2H, m), 3.16(2H, s), 3.30-3.50(2H, m), 3.78 & 3.81 (3H, 各为 s), 3.97(1H, m), 4.72(2H, s), 6.51 & 6.54(1H, s), 6.81 & 6.83(1H, 各为 s), 7.14(1H, t), 7.36(2H, m), 7.59(2H, m), 8.97 & 9.06(1H, brs)
52		无色结晶 (HCl 盐) 172-173 (iso-PrOH/ Et ₂ O)	3416, 2970, 1684, 1646, 1511, 1403, 1270, 1219, 1180, 1074, 1035, 853	1.15 & 1.21(3H, 各为 t), 1.71-1.92(4H, m), 2.21(6H, s), 2.29(3H, s), 2.45(2H, m), 3.08(2H, m), 3.21(2H, s), 3.30-3.50(2H, m), 3.78(1H, m), 3.79 & 3.80(3H, 各为 s), 4.72(2H, brs), 6.51 & 6.55(1H, 各为 s), 6.82(1H, s), 6.92(2H, s), 8.48 & 8.55(1H, brs)
53		无色结晶 (HCl 盐) 169-171 (MeOH/Et ₂ O)	3383, 2938, 2714, 2592, 1646, 1489, 1456, 1418, 1325, 1285, 1134, 1104, 1031, 978, 942, 749	1.47-2.26(6H, m), 2.09 & 2.10(3H, 各为 s), 2.15, 2.17 & 2.19(6H, 各为 s), 2.87 & 2.93(3H, 各为 s), 3.00-3.22(4H, m), 3.33(2H, brs), 3.84 & 4.49(1H, m), 4.56 & 4.60(2H, 各为 s), 6.16-6.36(1H, m), 6.44-6.65(2H, m), 7.18-7.40(5H, m)

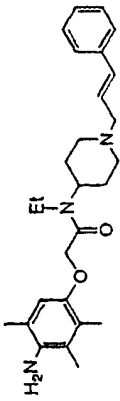
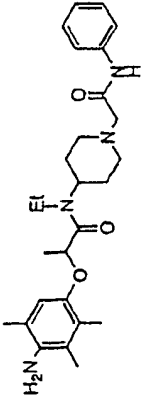
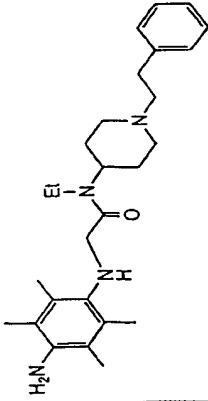
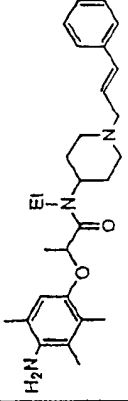
编号	化学结构	性质 m. p. (°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl盐)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
54		无色结晶 (HCl 盐) 166-168 (MeOH/Et ₂ O)	3416, 2939, 1647, 1489, 1458, 1417, 1323, 1303, 1287, 1244, 1134, 1098, 1030, 940, 704	0.64-0.77(2H, m), 0.79-0.94(2H, m), 1.44-1.82(4H, m), 1.92-2.23(2H, m), 2.09 & 2.10(3H, 各为 s), 2.14, 2.15 & 2.18(6H, 各为 s), 2.54 & 2.55(2H, 各为 s), 2.80 & 2.86(3H, 各为 s), 2.94-3.10(2H, m), 3.35(2H, brs), 3.72 & 4.38(1H, m), 4.54 & 4.57(2H, 各为 s), 6.52 & 6.57(1H, 各为 s), 7.17(1H, m), 7.23-7.37(4H, m)
55		无色结晶 (HCl 盐) 188-190 (MeOH/Et ₂ O)	3416, 3214, 2950, 1684, 1646, 1544, 1489, 1457, 1418, 1323, 1303, 1285, 1132, 1102, 1030, 760, 700	1.23-1.33(4H, m), 1.47-1.93(4H, m), 2.10(3H, s), 2.15 & 2.19(6H, 各为 s), 2.24(1H, m), 2.33(1H, m), 2.82-2.93(2H, m), 2.88 & 2.95(3H, s), 2.99 & 3.00(2H, 各为 s), 3.35(2H, brs), 3.87 & 4.42(1H, m), 4.57 & 4.80(2H, s), 6.54 & 6.58(1H, 各为 s), 7.15-7.33(5H, m), 7.62 & 7.68(1H, brs)
56		无色结晶 (HCl 盐) 193-195 (MeOH/Et ₂ O)	2942, 2860, 2593, 1694, 1642, 1597, 1488, 1451, 1306, 1260, 1230, 1132, 1102, 946	1.81-2.33(6H, m), 2.10(3H, s), 2.15, 2.17 & 2.20(6H, s), 2.87 & 2.94(3H, 各为 s), 3.03-3.13(2H, m), 3.81 & 3.83(2H, 各为 s), 3.87 & 4.51(1H, m), 4.57 & 4.61(2H, 各为 s), 6.45 & 6.60(1H, 各为 s), 7.46(2H, m), 7.57(1H, m), 7.98(2H, m)
57		无色结晶 (HCl 盐) 180-184 (iso-PrOH/ Et ₂ O)	1616, 1515, 1486, 1445, 1400, 1166, 1138, 1020	1.14 & 1.23(3H, 各为 t), 1.74-1.98(4H, m), 2.19(6H, s), 2.27(3H, s), 2.43(2H, m), 3.07(2H, m), 3.18(2H, s), 3.31 & 3.40(2H, 各为 q), 3.45(2H, brs), 3.78 & 3.79(3H, 各为 s), 4.01 & 4.16(1H, m), 4.70 & 4.72(2H, 各为 s), 6.27 & 6.29(1H, m), 6.40 & 6.44(1H, m), 6.71 & 6.73(1H, 各为 s), 6.90(2H, s), 8.47 & 8.54(1H, brs)

编号	化学结构	性质 m. p. (°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl盐)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
58		棕色结晶 (HCl 盐) 226-228 (EtOH/MeCN)	1645, 1515, 1446, 1350, 1296, 1166, 1139, 1061, 1023	1.67-1.92(4H, m), 2.18(6H, s), 2.27(3H, s), 2.45(2H, m), 2.85 & 2.97(3H, 各为 s), 3.07(2H, m), 3.18(2H, s), 3.46(2H, brs), 3.78 & 3.79(3H, each s), 4.03 & 4.46(1H, m), 4.71 & 4.74(2H, s), 6.27 & 6.29(1H, 各为 d), 6.39 & 6.42(1H, 各为 d), 6.72 & 6.74(1H, 各为 s), 6.90(2H, s), 8.47 & 8.52(1H, brs)
59		无色结晶 (HCl 盐) 201-203 (EtOH/MeCN)	1694, 1646, 1599, 1557, 1515, 1447, 1166, 1139, 1061, 1021	1.69(2H, m), 1.85(2H, m), 2.42(2H, m), 2.89 & 3.01(3H, 各为 s), 2.97-3.01(2H, m), 3.13(2H, s), 3.45(2H, brs), 3.76 & 3.80(3H, 各为 s), 4.01 & 4.43(1H, m), 4.71 & 4.73(2H, 各为 s), 6.27 & 6.29(1H, m), 6.39 & 6.40(1H, m), 6.72(1H, m), 7.12(1H, d), 7.34(2H, t), 7.56(2H, d), 8.97 & 9.02(1H, brs)
60		无色结晶 (HCl 盐) 183-185 (MeOH/Et ₂ O)	3411, 2963, 1687, 1638, 1534, 1486, 1415, 1291, 1113, 1090, 951, 764	1.38-1.97(7H, m), 1.46(9H, s), 2.10(3H, s), 2.12 & 2.14(3H, 各为 s), 2.17 & 2.18(3H, 各为 s), 2.36(1H, m), 2.47-2.57(1H, m), 2.81 & 2.92(3H, 各为 s), 3.02(2H, m), 3.16 & 3.19(2H, 各为 s), 3.34(2H, brs), 4.22 & 4.52(1H, m), 4.79 & 4.83(1H, 各为 q), 6.46 & 6.51(1H, 各为 s), 7.11(1H, m), 7.19-7.27(1H, m), 7.38(1H, dd), 7.97(1H, d), 9.33 & 9.41(1H, brs)
61		无色结晶 (HCl 盐) 190-192 (MeOH/Et ₂ O)	3424, 2942, 1688, 1634, 1538, 1478, 1416, 1286, 1240, 1113, 1074, 1035	1.41-1.98(7H, m), 2.10 & 2.11(3H, 各为 s), 2.13 & 2.14(3H, 各为 s), 2.17 & 2.18(3H, 各为 s), 2.22 & 2.23(6H, 各为 s), 2.25-2.53(2H, m), 2.83 & 2.93(3H, 各为 s), 2.98-3.12(2H, m), 3.15-3.23(2H, m), 3.34(2H, brs), 4.23 & 4.50(1H, m), 4.80 & 4.83(1H, 各为 q), 6.46 & 6.52(1H, 各为 s), 7.05-7.15(3H, m), 8.48-8.67(1H, m)

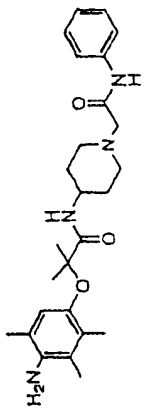
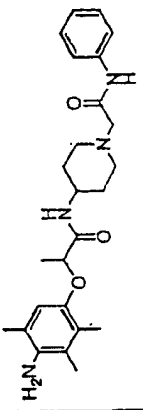
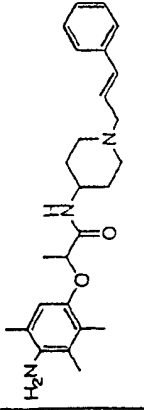
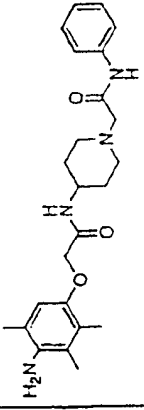
编号	化学结构	性质 m.p.(°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl 盐)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
62		浅黄色结晶 (HCl 盐) 178-180 (MeOH/Et ₂ O)	3410, 2937, 2712, 1638, 1487, 1452, 1413, 1323, 1283, 1244, 1215, 1113, 1075, 976, 749	1.25-2.03(6H, m), 1.54(3H, t), 2.09(3H, s), 2.12 & 2.13(3H, 各为 s), 2.17 & 2.18(3H, 各为 s), 2.82 & 2.92(3H, 各为 s), 3.04(2H, m), 3.09-3.18(2H, m), 3.31(2H, brs), 4.11 & 4.50(1H, m), 4.73-4.92(1H, m), 6.17-6.32(1H, m), 6.43-6.58(2H, m), 7.22(1H, m), 7.30(2H, m), 7.37(2H, m)
63		无色结晶 (HCl 盐) 169-171 (MeOH/Et ₂ O)	3411, 2937, 1648, 1605, 1486, 1460, 1417, 1323, 1285, 1243, 1115, 1032, 759, 700	0.75-0.86(1H, m), 0.91-1.02(1H, m), 1.15-1.27(1H, m), 1.32-2.22(7H, m), 1.54(3H, t), 2.09(3H, s), 2.12 & 2.13(3H, 各为 s), 2.14 & 2.16(3H, 各为 s), 2.26-2.57(2H, m), 2.81 & 2.90(3H, 各为 s), 2.98-3.16(2H, m), 3.32(2H, brs), 4.10 & 4.47(1H, m), 4.79(1H, m), 6.45 & 6.50(1H, 各为 s), 7.03(2H, m), 7.14(1H, m), 7.20-7.29(2H, m)
64		无色结晶 (HCl 盐) 182-185 (MeOH/Et ₂ O)	3411, 3203, 2940, 2590, 1688, 1638, 1545, 1486, 1458, 1416, 1322, 1284, 1110, 1030, 760, 700	1.19-1.33(4H, m), 1.47-1.90(7H, m), 2.07-2.38(2H, m), 2.10(3H, s), 2.12 & 2.13(3H, 各为 s), 2.16 & 2.17(3H, 各为 s), 2.75-2.90(2H, m), 2.83 & 2.93(3H, 各为 s), 2.94-3.03(2H, m), 3.34(2H, brs), 4.15 & 4.42(1H, m), 4.73-4.86(1H, m), 6.45 & 6.50(1H, 各为 s), 7.15-7.32(5H, m), 7.59 & 7.67(1H, brs)
65		无色结晶 (HCl 盐) 176-178 (MeOH/Et ₂ O)	3368, 2932, 2874, 2573, 1647, 1598, 1492, 1459, 1417, 1293, 1244, 1137, 1109, 1038, 757	1.47-1.98(4H, m), 2.10(3H, s), 2.15, 2.16 & 2.20(6H, s), 2.29-2.60(4H, m), 2.84-3.12(2H, m), 2.88 & 2.94(3H, 各为 s), 3.34(2H, brs), 3.88 & 4.49(1H, m), 3.98(2H, d), 4.02-4.12(1H, m), 4.57 & 4.61(2H, 各为 s), 6.54 & 6.59(1H, 各为 s), 6.87-7.01(3H, m), 7.24-7.32(2H, m)

编号	化学结构	性质 m.p.(°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl 盐)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
66		无色结晶 (HCl 盐) 186-188 (MeOH/Et ₂ O)	3392, 3214, 2590, 1672, 1558, 1487, 1481, 1415, 1286, 1131, 1103, 1031, 951, 700	1.15-1.23(2H, m), 1.25-1.32(1H, m), 1.50-1.93(4H, m), 2.06(1H, m), 2.10(3H, s), 2.15(3H, s), 2.19(3H, s), 2.24(1H, m), 2.33(1H, m), 2.81-3.06(2H, m), 2.88 & 2.96(3H, 各为 s), 3.00(2H, s), 3.35(2H, brs), 3.88 & 4.42(1H, m), 4.57 & 4.60(2H, 各为 s), 6.54 & 6.58(1H, 各为 s), 7.13-7.33(6H, m)
67		无色结晶 (HCl 盐) 178-180 (MeOH/Et ₂ O)	3982, 2939, 2586, 1618, 1482, 1410, 1158, 1096, 978, 950, 748	1.37-1.67(2H, m), 1.56(6H, s), 1.73-1.86(2H, m), 1.88-2.20(2H, m), 2.05 & 2.08(3H, s), 2.09(3H, s), 2.13 & 2.16(3H, 各为 s), 2.85 & 3.13(3H, 各为 s), 2.92-3.19(4H, m), 3.32(2H, brs), 4.59 & 4.70(1H, m), 6.17-6.35(1H, m), 6.33 & 6.38(1H, 各为 s), 6.48 & 6.52(1H, 各为 d), 7.22(1H, m), 7.30(2H, m), 7.36(2H, m)
68		无色结晶 (HCl 盐) 167-169 (iso-PrOH/ Et ₂ O)	3382, 2939, 2587, 1622, 1482, 1409, 1318, 1156, 1089, 1029, 763, 704	(HCl 盐在 CD ₃ OD): 1.12(4H, m), 1.43-1.77(2H, m), 1.60(6H, s), 1.99-2.15(2H, m), 2.18 & 2.19(3H, 各为 s), 2.28(6H, s), 2.79 & 3.01(3H, 各为 s), 2.84-3.15(2H, m), 3.46-3.66(2H, m), 3.49(2H, s), 4.52 & 4.74-4.86(1H, m), 6.41 & 6.45(1H, 各为 s), 7.30(1H, m), 7.39(2H, m), 7.44-7.57(2H, m)
69		无色结晶 (HCl 盐) 184-186 (MeOH/Et ₂ O)	3416, 3194, 2946, 2590, 1688, 1630, 1548, 1482, 1460, 1403, 1321, 1156, 1092, 1029, 953, 759	1.19-1.32(4H, m), 1.37-1.84(10H, m), 2.03-2.20 & 2.34(2H, m), 2.07(3H, s), 2.10(3H, s), 2.14(3H, s), 2.72-2.92(2H, m), 2.86 & 2.95(2H, 各为 s), 3.00 & 3.14(3H, 各为 s), 3.34(2H, brs), 4.49 & 4.71(1H, m), 6.31 & 6.36(1H, 各为 s), 7.15-7.32(5H, m), 7.61 & 7.68(1H, brs)

编号	化学结构	性质 m.p. (°C) (溶剂)	IR (KBr): cm^{-1} (HCl盐)	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)
70		无色结晶 (HCl盐) 179-181 (MeOH/Et ₂ O)	3381, 2947, 2731, 2568, 1649, 1582, 1496, 1450, 1417, 1104, 1065, 1030, 766, 704	(HCl盐在 CD_3OD): 1.09-1.19(4H, m), 1.79-1.96(2H, m), 2.07-2.20(2H, m), 2.29, 2.31, 2.35 & 2.37(12H, 各为 s), 2.85 & 2.90(3H, 各为 s), 3.01-3.25(2H, m), 3.50 & 3.51(2H, 各为 s), 3.55-3.68(2H, m), 3.93 & 4.57(1H, m), 4.21 & 4.44(2H, 各为 s), 7.25-7.57(5H, m)
71		无色结晶 (HCl盐) 178-180 (MeOH/Et ₂ O)	3416, 2968, 2596, 1693, 1629, 1600, 1556, 1490, 1448, 1316, 1236, 1131, 1111, 1032	1.16-1.30(3H, m), 1.76(2H, m), 1.82-2.08(2H, m), 2.10(3H, s), 2.16 & 2.21(6H, 各为 s), 2.36(2H, m), 2.99(2H, m), 3.13(2H, s), 3.25-3.51(4H, m), 3.92 & 4.15(1H, m), 4.58 & 4.59(2H, 各为 s), 6.55 & 6.60(1H, 各为 s), 7.12(1H, t), 7.34(2H, t), 7.55(2H, m), 8.93 & 9.06(1H, brs)
72		无色结晶 (HCl盐) 180-184 (EtOH/Et ₂ O)	1687, 1638, 1546, 1498, 1456, 1417, 1320, 1304, 1100, 1031	1.28(4H, m), 1.70-1.92(4H, m), 2.07(3H, s), 2.24(3H, s), 2.25(3H, s), 2.34(2H, m), 2.89(2H, m), 2.92(2H, s), 3.01 & 3.02(3H, 各为 s), 3.56(2H, brs), 4.20 & 4.50(1H, m), 4.46(2H, s), 7.16-7.21(1H, m), 7.24-7.30(4H, m), 7.66 & 7.70(1H, brs)
73		无色结晶 (HCl盐) 208-210 (EtOH/Et ₂ O)	1692, 1634, 1556, 1500, 1448, 1411, 1317, 1106, 1050	1.25-1.27(3H, m), 1.82-2.03(4H, m), 2.08(3H, s), 2.25(3H, s), 2.26(3H, s), 2.43(2H, m), 3.01(2H, m), 3.15(2H, s), 3.41-3.45(2H, m), 3.56(2H, brs), 4.23(1H, m), 4.45(2H, s), 7.12(1H, t), 7.34(2H, t), 7.58(2H, d), 9.01 & 9.08(1H, brs)

编号	化学结构	性质 m. p. (°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl盐)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
74		无色结晶 (HCl)盐 170-172 (MeOH/Et ₂ O)	3406, 2938, 2596, 1650, 1485, 1460, 1324, 1284, 1215, 1133, 1111, 1033, 977, 945	1.15 & 1.20(3H, m), 1.66-2.24(6H, m), 2.10(3H, s), 2.15(3H, s), 2.17 & 2.20(3H, 各为 s), 3.05(2H, m), 3.14 (2H, m), 3.25-3.43(4H, m), 3.42 & 3.83(1H, m), 4.58(2H, s), 6.26(1H, m), 6.51(1H, m), 6.54 & 6.80 (1H, 各为 s), 7.22(1H, t), 7.30(2H, t), 7.37(2H, d)
75		无色结晶 (HCl)盐 173-174 (MeOH/Et ₂ O)	3405, 3193, 2974, 1695, 1623, 1556, 1489, 1448, 1315, 1259, 1215, 1109, 1030, 949	1.15 & 1.16(3H, 各为 t), 1.37-1.94(7H, m), 1.95-2.44(2H, m), 2.09(3H, s), 2.13(3H, s), 2.17 & 2.18(3H, 各为 s), 2.85- 3.02(2H, m), 3.09 & 3.13(2H, 各为 s), 3.20-3.52(4H, m), 4.05-4.24(1H, m), 4.73 & 4.80(1H, 各为 q), 6.51 & 6.53 (1H, 各为 s), 7.11(1H, t), 7.33(2H, t), 7.55(2H, m), 8.91 & 9.07(1H, brs)
76		无色结晶 (HCl)盐 162-164 (MeOH/Et ₂ O)	3402, 2945, 2736, 2558, 1643, 1584, 1460, 1384, 1290, 1112, 1072, 954, 754, 702	1.08-1.24(3H, m), 1.58-2.02(4H, m), 2.06-2.23(2H, m), 2.12 & 2.14(6H, 各为 s), 2.29(6H, s), 2.53-2.67(2H, m), 2.78(2H, m), 3.07(2H, m), 3.20 & 3.38(2H, 各为 q), 3.27- 3.57 & 4.49(3H, m), 3.61(2H, s), 7.15-7.34(5H, m)
77		浅黄色结晶 (HCl)盐 177-179 (MeOH/Et ₂ O)	3410, 2937, 2592, 1642, 1485, 1400, 1431, 1377, 1323, 1285, 1215, 1132, 1112, 1028, 976, 948	1.05-1.16(3H, m), 1.33-2.26(6H, m), 1.52 & 1.55(3H, 各为 d), 2.09(3H, s), 2.11 & 2.12(3H, s), 2.18(3H, s), 2.90-3.53 (6H, m), 3.11 & 3.15(2H, 各为 d), 4.11 & 4.42(1H, m), 4.72 & 4.79(1H, 各为 q), 6.25(1H, m), 6.43-6.62(2H, m), 7.23(1H, t), 7.27-7.40(4H, m)

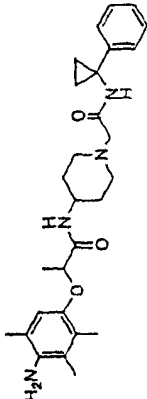
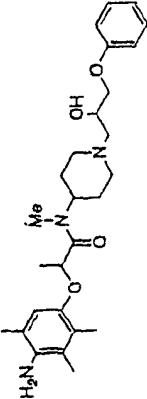
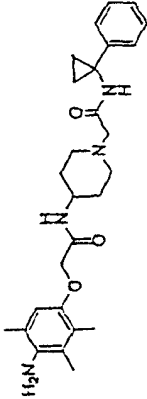
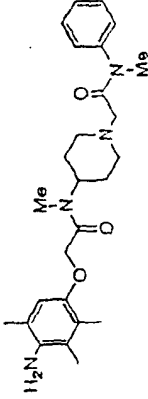
编号	化学结构	性质 m.p. (°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl 盐)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
78		无色结晶 (HCl 盐) 185-187 (MeOH/Et ₂ O)	3406, 2939, 2710, 2555, 1646, 1580, 1450, 1384, 1278, 1211, 1113, 1072, 980, 946	1.16(3H, m), 1.45-2.20(6H, m), 2.12 & 2.14(6H, 各为 s), 2.28(6H, s), 3.05(2H, m), 3.10-3.23(2H, m), 3.27-3.63 & 4.50(4H, m), 3.37 & 3.48(2H, 各为 q), 3.61(2H, s), 6.16-6.33(1H, m), 6.50 & 6.52(1H, 各为 d), 7.22(1H, t), 7.31(2H, t), 7.37(2H, d)
79		无色结晶 (HCl 盐)	3442, 2941, 1684, 1618, 1534, 1489, 1399, 1156, 1081	1.56(6H, s), 1.40-1.75(2H, m), 1.75-1.95(2H, m), 2.06, 2.08, 2.09, 2.10, 2.14 & 2.16(9H, 各为 s), 2.28 & 2.49 (2H, m), 2.88 & 2.88(2H, 各为 s), 2.95 & 3.15(3H, s), 2.95-3.15(2H, m), 3.20-3.45(2H, m), 3.85-4.10(2H, m), 4.61 & 4.76(1H, m), 6.32 & 6.37(1H, s), 6.79(1H, s), 8.35 & 8.36(1H, s), 9.59 & 9.64(1H, s)
80		无色结晶 (HCl 盐)	3418, 2936, 2587, 1654, 1522, 1480, 1312, 1156, 1094, 945, 749, 695	1.42(6H, s), 1.45-1.70(2H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.09(3H, s), 2.11(3H, s), 2.14(3H, s), 2.15-2.30(2H, m), 2.85-2.95(2H, m), 3.15(2H, d), 3.42(2H, brs), 3.87(1H, m), 6.26(1H, dt), 6.51(1H, d), 6.56(1H, s), 6.91(1H, d), 7.22(1H, t), 7.30(2H, t), 7.37(2H, d)
81		浅黄色结晶 (HCl 盐) 205-208 (MeOH/Et ₂ O)	3418, 2932, 2580, 1668, 1532, 1482, 1157, 1107, 701	0.70-0.73(2H, m), 0.84-0.88(2H, m), 1.41(6H, s), 1.35-1.50(2H, m), 1.80-1.90(2H, m), 2.10(3H, s), 2.11(3H, s), 2.14(3H, s), 2.04-2.20(2H, m), 2.55(2H, s), 2.75-2.95(2H, m), 3.41(2H, brs), 3.79(1H, m), 6.54(1H, s), 6.83(1H, d), 7.16(1H, t), 7.25(2H, t), 7.32(2H, d)

编号	化学结构	性质 m.p.(°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl盐)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
82		无色结晶 (HCl盐)	3360, 2968, 2607, 1687, 1654, 1560, 1534, 1500, 1448, 1316, 1157, 1098, 950, 762, 692	1.44(6H, s), 1.45-1.70(2H, m), 2.00-2.25(2H, m), 2.11(3H, s), 2.12(3H, s), 2.17(3H, s), 2.40-2.55(2H, m), 2.80-3.05(2H, m), 3.13(2H, s), 3.35-3.55(2H, brs), 3.85-4.00(1H, m), 6.55(1H, s), 6.92(1H, d), 7.10 (1H, t), 7.33(2H, t), 7.55(2H, d)
83		无色结晶 (HCl盐) 186-190 (EtOH/Et ₂ O)	3424, 2936, 2495, 1684, 1601, 1556, 1500, 1448, 1316, 1148, 1116	1.45-1.63(2H, m), 1.51(3H, d), 2.00(2H, m), 2.13(3H, s), 2.14(3H, s), 2.21(3H, s), 2.44(2H, m), 2.83(2H, m), 3.11(2H, s), 3.41(2H, brs), 3.90(1H, m), 4.45(1H, q), 6.48(1H, s), 6.57 & 6.59(1H, brs), 7.10 (1H, t), 7.33(2H, t), 7.55(2H, d), 9.04(1H, brs)
84		浅黄色结晶 (HCl盐) 232-235 (EtOH/Et ₂ O)	3424, 3193, 2938, 2806, 2594, 1680, 1590, 1552, 1486, 1153, 1118	1.41-1.51(2H, m), 1.50(3H, d), 1.94(2H, m), 2.06- 2.23(2H, m), 2.11(3H, s), 2.13(3H, s), 2.18(3H, s), 2.85(2H, m), 3.13(2H, d), 3.38(2H, brs), 3.86(1H, m), 4.44(1H, q), 6.24(1H, dt), 6.48(1H, s), 6.50(1H, d), 6.54(1H, brs), 7.20-7.23(1H, m), 7.30(2H, t), 7.35-7.37 (2H, m)
85		无色结晶 (HCl盐) 178-181 (MeOH/Et ₂ O)	3402, 3247, 2946, 2592, 1688, 1600, 1556, 1491, 1448, 1315, 1128, 949	1.48-1.66(2H, m), 2.00-2.09(2H, m), 2.13(3H, s), 2.16(3H, s), 2.21(3H, s), 2.38-2.57(2H, m), 2.86(2H, m), 3.13(2H, s), 3.41(2H, brs), 3.97(1H, m), 4.38(2H, s), 6.50(1H, s), 6.60(1H, brs), 7.11(1H, t), 7.33(2H, m), 7.58(2H, d), 9.04(1H, brs)

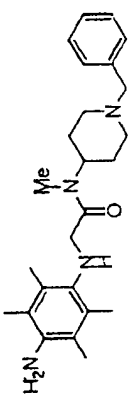
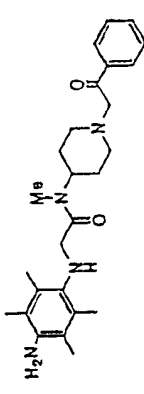
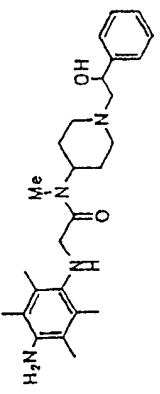
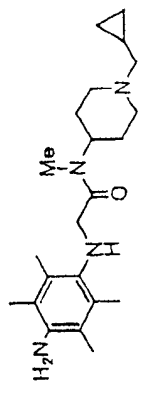
编号	化学结构	性质 m.p. (°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl盐)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
86		浅黄色结晶 (HCl 盐) 196-198 (MeOH/Et ₂ O)	3326, 2934, 2518, 1662, 1547, 1486, 1451, 1326, 1285, 1238, 1214, 1130, 976, 942	1.46-1.75(2H, m), 1.94-2.03(2H, m), 2.09-2.25(2H, m), 2.11(3H, s), 2.15(3H, s), 2.17(3H, s), 2.78-2.99(2H, m), 3.15(2H, d), 3.39(2H, brs), 3.93(1H, m), 4.36(2H, s), 6.26(1H, dt), 6.47-6.63(2H, m), 6.49(1H, s), 7.22(1H, t), 7.30(2H, m), 7.37(2H, d)
87		无色结晶 (HCl 盐) 184-187 (MeOH/Et ₂ O)	3404, 2936, 2579, 1642, 1485, 1461, 1432, 1376, 1322, 1286, 1245, 1215, 1112, 1027 各为 q), 6.48 &	0.04-0.74 & 0.81-0.90(4H, m), 1.06(3H, m), 1.19-1.28(1H, m), 1.44-1.77(2H, m), 1.50 & 1.52(3H, 各为 d), 1.82-1.91(2H, m), 1.97-2.23(1H, m), 2.08 & 2.09(3H, 各为 s), 2.10 & 2.11(3H, 各为 s), 2.16(3H, s), 2.51 & 2.55(2H, 各为 s), 2.87-3.05(2H, m), 3.09-3.55(4H, m), 3.98 & 4.29(1H, m), 4.69 & 4.76(1H, m), 6.50(1H, 各为 s), 7.13-7.20(1H, m), 7.22-7.38(4H, m)
88		无色结晶 (HCl 盐) 183-186 (MeOH/Et ₂ O)	3403, 2944, 2728, 2563, 1646, 1581, 1460, 1432, 1296, 1113, 1069, 1028, 943	0.66-0.76 & 0.82-0.88(4H, m), 1.06-1.16(3H, m), 1.44-1.76, 1.81-1.92 & 1.97-2.30(6H, m), 2.12 & 2.14(6H, s), 2.24 & 2.27(6H, 各为 s), 2.52 & 2.56(2H, 各为 s), 2.96, 3.05(2H, m), 3.11 & 3.30(2H, 各为 q), 3.24 & 4.37(1H, m), 3.34-3.65(2H, brs), 3.57(2H, s), 7.13-7.22(1H, m), 7.23-7.36(4H, m)
89		无色结晶 (HCl 盐) 183-186 (MeOH/Et ₂ O)	3402, 2944, 2591, 1692, 1640, 1530, 1486, 1385, 1302, 1285, 1132, 1100	1.65-1.77(2H, m), 1.78-1.90(1H, m), 1.90-2.03(1H, m), 2.10(3H, s), 2.16 & 2.20(6H, 各为 s), 2.33-2.55(2H, m), 2.88 & 2.95(3H, 各为 s), 2.92-3.03(2H, m), 3.15 & 3.18(2H, 各为 s), 3.36(2H, brs), 3.94 & 4.51(1H, m), 3.99(2H, brs), 4.58 & 4.61(2H, 各为 s), 6.55 & 6.59(1H, 各为 s), 6.81(1H, s), 8.36 & 8.37(1H, 各为 s), 9.56 & 9.64(1H, brs)

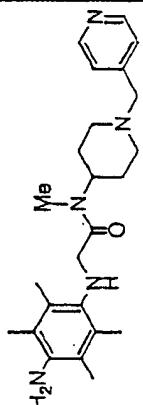
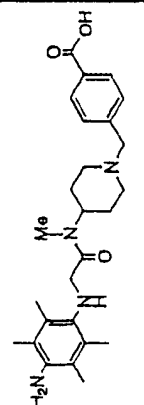
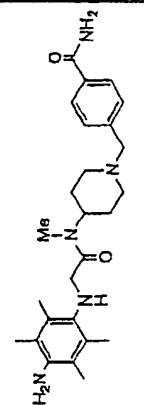
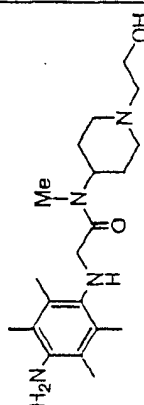
编号	化学结构	性质 m.p. (°C) (溶剂)	IR (KBr): cm^{-1} (HCl盐)	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)
90		无色结晶 (HCl盐) 172-175 (iso-PrOH/ Et_2O)	3416, 2939, 2600, 1634, 1486, 1416, 1323, 1112, 1028, 763, 704	0.68-0.72 & 0.83-0.86(4H, m), 1.24-1.26 & 1.39-1.42 (2H, m), 1.51 & 1.53(3H, 各为 d), 1.56-1.77(2H, m), 1.89 & 2.04(2H, m), 2.09(3H, s), 2.11 & 2.12(3H, 各为 s), 2.15(3H, s), 2.52 & 2.55(2H, 各为 s), 2.76 & 2.84(3H, 各为 s), 2.97(2H, m), 3.31(2H, brs), 4.00 & 4.38(1H, m), 4.76 & 4.79(1H, 各为 q), 6.43 & 6.49(1H, 各为 s), 7.14-7.21(1H, m), 7.23-7.32(4H, m)
91		无色结晶 (HCl盐) 221-224 (MeOH/ Et_2O)	3258, 1657, 1601, 1556, 1500, 1448, 1408, 1315, 1106, 953, 756, 694	1.69(2H, m), 2.09(3H, s), 2.09-2.10(2H, m), 2.22(3H, s), 2.25(3H, s), 2.49(2H, m), 2.91(2H, m), 3.15(2H, s), 3.59(2H, brs), 4.01(1H, m), 4.27(2H, s), 7.00(1H, brs), 7.11(1H, t), 7.34(2H, t), 7.57(2H, t), 9.09(1H, brs)
92		浅棕色结晶 (HCl盐) 216-219 (EtOH/ Et_2O)	3424, 2948, 1692, 1634, 1534, 1497, 1456, 1398, 1319, 1304, 1101, 1049, 950	1.73-1.84(4H, m), 2.08(3H, s), 2.25(6H, s), 2.49(2H, m), 2.92 & 3.03(3H, 各为 s), 2.99-3.03(2H, m), 3.16(2H, s), 3.55(2H, brs), 3.99(2H, brs), 4.27 & 4.55(1H, m), 4.47 (2H, s), 6.81(1H, s), 8.38(1H, s), 9.63 & 9.66(1H, brs)
93		无色结晶 (HCl盐) 193-197 (MeOH/ Et_2O)	3208, 2972, 1632, 1549, 1520, 1463, 1412, 1320, 1104, 952	1.24(3H, m), 1.85-2.03(4H, m), 2.07(3H, s), 2.21(6H, s), 2.25(3H, s), 2.26(3H, s), 2.45(2H, m), 3.03(2H, m), 3.16(2H, s), 3.39 & 3.44(2H, m), 3.56(2H, brs), 4.25 (1H, m), 4.46(2H, s), 4.70(1H, s), 6.62(1H, s), 7.61 (1H, s), 8.88 & 8.95(1H, brs)

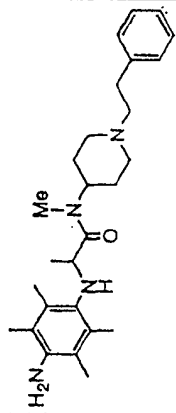
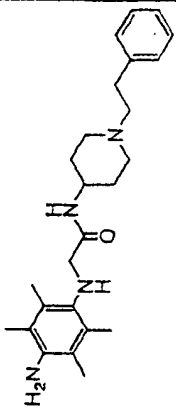
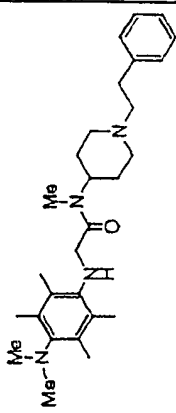
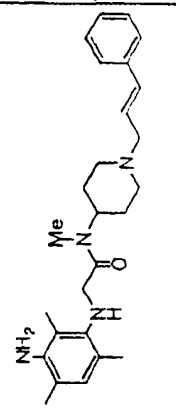
编号	化学结构	性质 m. p. (°C) (溶剂)	IR (KBr): cm^{-1} (HCl 盐)	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)
98		无色结晶 (HCl 盐)	3417, 2932, 1672, 1534, 1477, 1157, 1095, 953, 774	1.43(6H, s), 1.45-1.70(2H, m), 2.03-2.20(2H, m), 2.10(3H, s), 2.12(3H, s), 2.15(3H, s), 2.22(6H, s), 2.53(2H, m), 2.90-3.05(2H, m), 3.20(2H, s), 3.42(2H, brs), 3.93(1H, m), 6.55(1H, s), 6.92(1H, d), 7.08(3H, m), 8.01(1H, brs)
99		无色结晶 (HCl 盐)	3416, 2934, 2586, 1654, 1522, 1477, 1155, 1094, 700	0.78-0.85(1H, m), 0.93-0.98(1H, m), 1.18-1.28(1H, m), 1.41(3H, s), 1.42(3H, s), 1.45-1.63(2H, m), 1.67(1H, m), 1.92-2.02(2H, m), 2.09(3H, s), 2.10(3H, s), 2.14(3H, s), 2.15-2.28(2H, m), 2.37(1H, dd), 2.50(1H, dd), 2.85-3.05(2H, m), 3.35-3.50(2H, brs), 3.84(1H, m), 6.56(1H, s), 6.89(1H, d), 7.04(2H, d), 7.13(1H, t), 7.20-7.31(2H, m)
100		无色结晶 (HCl 盐)	3424, 2968, 1676, 1534, 1482, 1157, 1091, 953, 764	1.43 & 1.44(15H, 各为 s), 1.45-1.65(2H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.10 & 2.12(6H, s), 2.16(3H, s), 2.45-2.65(2H, m), 2.85-3.00(2H, m), 3.19(2H, s), 3.35-3.50(2H, brs), 3.85-4.00(1H, m), 6.56(1H, s), 6.93(1H, d), 7.11(1H, t), 7.20-7.30(1H, m), 7.38(1H, d), 7.95(1H, d), 9.36(1H, brs)
101		无色结晶 (HCl 盐) 200-203 (EtOH/Et ₂ O)	3419, 2942, 2580, 1691, 1666, 1592, 1487, 1459, 1428, 1152, 1118, 1040, 760, 701	0.70, 0.84 & 1.35(6H, m), 1.47(3H, d), 1.80(2H, m), 2.05-2.16(2H, m), 2.10(3H, s), 2.12(3H, s), 2.16(3H, s), 2.52(2H, s), 2.75-2.83(2H, m), 3.37(2H, brs), 3.76(1H, m), 4.40(1H, q), 6.45(1H, s), 6.45-6.47(1H, brs), 7.17(1H, t), 7.22-7.26(2H, m), 7.30-7.32(2H, m)

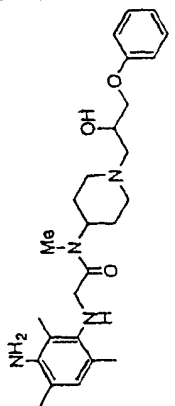
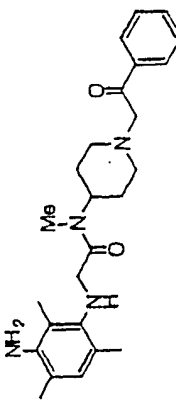
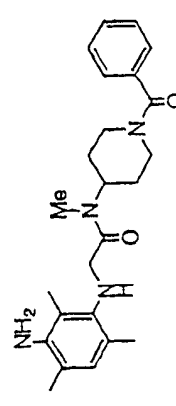
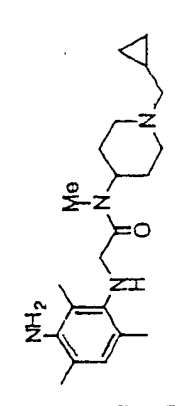
编号	化学结构	性质 m.p. (°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl 盐)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
102		无色结晶 (HCl 盐) 190-194 (EtOH/Et ₂ O)	3418, 1684, 1541, 1498, 1486, 1460, 1324, 1149, 1116, 1030, 956	1.21-1.30(4H, m), 1.41-1.55(2H, m), 1.50(3H, d), 1.94(2H, m), 2.12(3H, s), 2.14(3H, s), 2.19(3H, s), 2.33(2H, m), 2.65-2.73(2H, m), 2.97(2H, s), 3.40(2H, brs), 3.85(1H, m), 4.43(1H, q), 6.46(1H, s), 6.53 (1H, brs), 7.18-7.31(5H, m), 7.67(1H, brs)
103		无色结晶 (HCl 盐) 143-147 (iso-PrOH/ Et ₂ O)	2938, 1634, 1599, 1492, 1417, 1114, 1040, 759, 694	1.54(3H, d), 1.56-1.88(4H, m), 2.10(3H, s), 2.13 & 2.14 (3H, 各为 s), 2.17(3H, s), 2.24(2H, m), 2.53(2H, m), 2.83 & 2.92(3H, 各为 s), 3.08(2H, m), 3.34(2H, brs), 3.97(2H, d), 4.03-4.06(1H, m), 4.15 & 4.47-4.53(1H, m), 4.77-4.85 (1H, m), 6.45 & 6.51(1H, 各为 s), 6.91-6.97(3H, m), 7.26- 7.31(2H, m)
104		无色结晶 (HCl 盐) 180-183 (MeOH/Et ₂ O)	3402, 3217, 2945, 1880, 1540, 1487, 1458, 1324, 1283, 1127, 1030, 956	1.25, 1.28, 1.46-1.64 & 1.93-2.03(8H, m), 2.12(3H, s), 2.15(3H, s), 2.19(3H, s), 2.36(2H, m), 2.73(2H, m), 2.99(2H, s), 3.40(2H, brs), 3.92(1H, m), 4.36(2H, s), 6.49(1H, s), 6.57(1H, brs), 7.14-7.22(1H, m), 7.23-7.32(4H, m), 7.69(1H, brs)
105		无色结晶 (HCl 盐) 178-180 (MeOH/Et ₂ O)	3417, 2944, 2592, 1664, 1595, 1496, 1418, 1371, 1321, 1285, 1142, 1129, 1103, 1033	1.46-1.62(2H, m), 1.70-1.95(2H, m), 2.01-2.22(2H, m), 2.09(3H, s), 2.14(3H, s), 2.18(3H, s), 2.76-3.01(2H, m), 2.83 & 2.90(3H, 各为 s), 2.92(2H, s), 3.27(3H, s), 3.33 (2H, brs), 3.74 & 4.39(1H, m), 4.54 & 4.56(2H, 各为 s), 6.52 & 6.56(1H, 各为 s), 7.19(2H, t), 7.29-7.37(1H, m), 7.41(2H, t)

编号	化学结构	性质 m. p. (°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl 盐)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
106		无色结晶 (HCl 盐) 173-176 (iso-PrOH/ Et ₂ O)	3423, 1664, 1605, 1544, 1485, 1462, 1386, 1324, 1116, 1034, 953	0.81, 0.95 & 1.20(3H, m), 1.50(3H, d), 1.58(2H, m), 1.66(1H, m), 1.92(2H, m), 2.11(3H, s), 2.12 & 2.13(3H, s), 2.17(3H, s), 2.19(2H, m), 2.33-2.37(1H, m), 2.46-2.51 (1H, m), 2.90(2H, m), 3.38(2H, brs), 3.83(1H, m), 4.44 (1H, q), 6.47(1H, s), 6.52(1H, m), 7.03(2H, d), 7.13 (1H, t), 7.21-7.26(2H, m)
107		无色结晶 (HCl 盐)	3426, 2943, 1684, 1619, 1552, 1518, 1466, 1411, 1157, 1089, 872	1.40-1.88(4H, m), 1.56 & 1.57(6H, 各为 s), 2.00-2.32(1H, m), 2.07, 2.08, 2.10, 2.15 & 2.17(15H, 各为 s), 2.47(1H, t), 2.86 & 3.14(3H, 各为 e), 2.85-3.10(2H, m), 3.10 & 3.16(2H, 各为 s), 3.34(2H, brs), 4.57 & 4.77(1H, m), 5.35(1H, brs), 6.32 & 6.37(1H, 各为 s), 6.55(1H, s), 7.48 & 7.50(1H, s), 8.85(1H, brs)
108		无色结晶 (HCl 盐) 176-178 (MeOH/Et ₂ O)	3417, 2934, 1668, 1595, 1544, 1496, 1454, 1372, 1285, 1240, 1129, 961	1.45-1.65(2H, m), 1.84-1.93(2H, m), 2.08-2.23(2H, m), 2.11(3H, s), 2.15(3H, s), 2.16(3H, s), 2.77(2H, m), 2.92(2H, s), 3.27(3H, s), 3.39(2H, brs), 3.85(1H, m), 4.34(2H, s), 6.48(1H, s), 6.53(1H, brs), 7.19(2H, d), 7.30-7.37(1H, m), 7.41(2H, m)
109		泡沫状物质 (HCl 盐)	2565, 1720, 1650, 1498, 1456, 1422, 1396, 1201, 1007, 949, 799	HCl 盐在 DMSO-d ₆ & CDCl ₃ : 1.78(2H, m), 2.08-2.44(2H, m), 2.14(6H, s), 2.28(6H, s), 2.77-3.04(2H, m), 2.81 & 2.90 (3H, 各为 s), 3.25(1H, dd), 3.44-3.69(2H, m), 3.77-3.90 (1H, m), 3.82(2H, s), 4.26(1H, dd), 4.72(1H, m), 7.32 (5H, m)

编号	化学结构	性质 m. p. (°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl 盐)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): HCl 盐
110		白色无定形 (HCl 盐)	1646, 1497, 1456, 1418, 1309, 1118, 1005, 945, 752, 704	1.67 & 1.78(2H, d), 2.10-2.50(16H, m), 2.77 & 2.80 (3H, 各为 s), 2.96(1H, m), 3.06(1H, m), 3.34(2H, m), 3.79 & 4.57(1H, m), 3.98 & 4.13(2H, 各为 s), 4.26(2H, m), 7.45(3H, m), 7.65(2H, m), 11.4 & 11.5(1H, s)
111		浅黄色粉末 (HCl 盐) 218-220 (EtOH/Et ₂ O)	3426, 2940, 1692, 1651, 1597, 1450, 1392, 1307, 1263, 1233, 1153, 1109	1.75 & 1.83(2H, m), 2.20(6H, s), 2.24(6H, s), 2.20-2.32 (2H, m), 2.81 & 2.84(3H, 各为 s), 3.27-3.43(2H, m), 3.60(2H, m), 3.93 & 4.51(2H, m), 4.60(1H, m), 5.03 & 5.07(2H, 各为 s), 7.63(2H, m), 8.00(2H, m)
112		白色结晶 (HCl 盐) 188-190 (MeOH/Et ₂ O)	3418, 2947, 1650, 1500, 1454, 1415, 1312, 1201, 1153, 1106, 1069, 1029	1.71 & 1.83(2H, m), 2.18(6H, s), 2.22(6H, s), 2.18-2.23 (2H, m), 2.79 & 2.81(3H, 各为 s), 3.09-3.19(4H, m), 3.72(2H, m), 3.90 & 4.08(2H, 各为 s), 4.59(1H, m), 5.18(1H, m), 7.32-7.43(5H, m)
113		白色无定形 (HCl 盐)	3418, 2948, 1647, 1458, 1420, 1311, 1280, 1202, 1100, 1064, 1031, 950	0.40(2H, m), 0.63(2H, m), 1.11(1H, m), 1.69 & 1.81(2H, d), 2.10-2.40(4H, m), 2.79 & 2.81(3H, 各为 s), 3.15-3.80 (4H, m), 3.55(2H, t), 3.82 & 4.58(1H, m), 3.94 & 4.10 (2H, 各为 s), 10.87(1H, brs)

编号	化学结构	性质 m.p. (°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl 盐)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): HCl 盐
114		浅黄色结晶 (HCl 盐) >250 (MeOH/EtOH)	3448, 1638, 1603, 1508, 1373, 1308, 1263, 1193, 1110, 1070, 1008, 949, 798	1.67 & 1.80(2H, d), 2.19 & 2.22(12H, s), 2.30-2.50(2H, m), 2.77 & 2.80(3H, 各为 s), 2.90-3.30(2H, m), 3.42(2H, d), 3.82 & 4.59(1H, m), 3.92 & 4.08(2H, 各为 s), 4.47 & 4.50(2H, 各为 s), 11.95(1H, brs)
115		浅黄色无定形 (HCl 盐)	1708, 1654, 1418, 1272, 1182, 1108, 1067, 1020, 1005, 944, 871, 755	1.67 & 1.78(2H, d), 2.10-2.40(14H, m), 2.77 & 2.80(3H, 各为 s), 2.90-3.10(1H, m), 3.10-3.30(1H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.77 & 4.57(1H, m), 3.97 & 4.12(2H, 各为 s), 4.30-4.60(2H, m), 7.77(2H, t), 7.90-8.10(2H, m), 11.42 & 11.52(1H, brs)
116		浅黄色固体 (HCl 盐)	3412, 2937, 1652, 1568, 1422, 1394, 1308, 1118, 1104, 943, 869	游离碱在 CDCl ₃ : 1.50-2.20(6H, m), 2.12(6H, s), 2.21 (6H, s), 2.75 & 2.90(3H, 各为 s), 2.85-2.95(2H, m), 3.32 & 4.54(1H, m), 3.53(2H, d), 3.59(2H, d), 7.40(2H, t), 7.76(2H, d)
117		白色无定形 (HCl 盐)	3397, 2951, 2748, 1648, 1584, 1460, 1422, 1310, 1155, 1080, 960	1.68 & 1.80(2H, d), 2.00-2.40(12H, m), 2.77 & 2.80 (3H, 各为 s), 3.00-3.50(4H, m), 3.55(2H, t), 3.78(2H, q), 3.83 & 4.59(1H, m), 3.95 & 4.12(2H, 各为 s), 10.47(1H, brs)

编号	化学结构	性质 m.p. (°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl 盐)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
122		无色结晶 (HCl 盐) 205-209 (MeOH/Et ₂ O)	2937, 2690, 1646, 1493, 1456, 1314, 1247, 1072, 1031, 1015	1.21 & 1.28(3H, 各为 d), 1.45-1.98(4H, m), 2.05-2.23 (2H, m), 2.09(3H, s), 2.11(3H, s), 2.23(3H, s), 2.25(3H, s), 2.50-2.65(2H, m), 2.70 & 2.78(3H, 各为 s), 2.72-2.92 (2H, m), 3.05(2H, m), 3.24 & 4.50(1H, m), 3.40(2H, brs), 3.94(1H, m), 7.13-7.36(5H, m)
123		白色无定形 (HCl 盐)	3376, 2936, 2714, 1675, 1560, 1456, 1316, 1282, 1252, 1142, 1115, 1067, 956	1.48-1.64(2H, m), 1.97-2.06(2H, m), 2.11(6H, s), 2.19- 2.29(2H, m), 2.23(6H, s), 2.57-2.65(2H, m), 2.76-2.90 (2H, m), 2.93(2H, m), 3.45(2H, s), 3.49(2H, brs), 3.92 (1H, m), 7.17-7.33(5H, m)
124		白色无定形 (HCl 盐)	3443, 2959, 2716, 1652, 1450, 1364, 1313, 1283, 1162, 1018, 758, 705	1.60-2.10(4H, m), 2.10-2.30(2H, m), 2.19(6H, s), 2.24(6H, s), 2.50-2.70(2H, m), 2.70-2.80(2H, m), 2.76 & 2.80 & 2.90(9H, 各为 s), 3.06 & 3.09(2H, d), 3.32 & 4.55(1H, m), 3.68 & 3.71(2H, 各为 s)
125		无色结晶 (HCl 盐) 174-176 (MeOH/Et ₂ O)	2937, 2717, 1646, 1577, 1489, 1451, 1334, 1306, 1284, 1153, 1109, 1029, 978, 944	1.42-2.06(6H, m), 2.12(3H, s), 2.18(3H, s), 2.25(3H, s), 2.77 & 2.90(3H, 各为 s), 2.98-3.62(6H, m), 3.32 & 4.58 (1H, m), 3.69 & 3.72(2H, 各为 s), 6.20-6.38(1H, m), 6.53(1H, m), 6.74 & 6.75(1H, 各为 s), 7.20-7.28(1H, m), 7.32(2H, m), 7.35-7.42(2H, m)

编号	化学结构	性质 m.p.(°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl盐)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
126		无色结晶 (HCl盐) 163-165 (MeOH/Et ₂ O)	2946, 2751, 1650, 1599, 1491, 1242, 1154, 1110, 1079, 1042, 947, 762	1.47-2.35(6H, m), 2.12(3H, s), 2.19(3H, s), 2.24 & 2.25 (3H, 各为 s), 2.28-2.44(2H, m), 2.77 & 2.90(3H, 各为 s), 2.94-3.20(2H, m), 3.33 & 4.57(1H, m), 3.49(2H, brs), 3.70 & 3.73(2H, 各为 s), 3.98(2H, d), 4.03-4.18(1H, m), 6.74 & 6.76(1H, 各为 s), 6.89-7.00(3H, m), 7.24-7.33 (2H, m)
127		无色结晶 (HCl盐) 182-183 (MeOH/Et ₂ O)	3425, 2935, 2562, 1693, 1648, 1597, 1488, 1451, 1394, 1306, 1262, 1232, 1107, 1078, 952, 759	1.38-2.35(6H, m), 2.12(3H, s), 2.19(3H, s), 2.24 & 2.25 (3H, 各为 s), 2.77 & 2.90(3H, 各为 s), 3.03-3.15(2H, m), 3.34 & 4.57(1H, m), 3.38-3.62(2H, brs), 3.70 & 3.73(2H, 各为 s), 3.84 & 3.85(2H, 各为 s), 6.74 & 6.76(1H, 各为 s), 7.47(2H, m), 7.58(1H, m), 7.98(2H, m)
128		无色结晶 (HCl盐) 166-168 (MeOH/Et ₂ O)	2936, 2573, 1646, 1618, 1575, 1469, 1448, 1324, 1279, 1130, 1022, 788	1.45-1.83(4H, m), 2.12(3H, s), 2.17 & 2.18(3H, 各为 s), 2.23 & 2.25(3H, 各为 s), 2.78 & 2.89(3H, 各为 s), 3.14 (1H, m), 3.49(2H, brs), 3.56 & 4.78(1H, m), 3.71 & 3.75 (2H, 各为 s), 3.89(1H, m), 4.49(1H, m), 4.85(1H, m), 6.74(1H, s), 7.41(5H, m)
129		无色结晶 (HCl盐) 173-175 (MeOH/Et ₂ O)	3424, 2593, 1638, 1573, 1490, 1404, 1360, 1312, 1281, 1201, 1107, 1031, 948	0.02-0.17(2H, m), 0.45-0.56(2H, m), 0.85(1H, m), 1.48-1.82 (4H, m), 1.84-2.31(4H, m), 2.12(3H, s), 2.19(3H, s), 2.25 & 2.26(3H, 各为 s), 2.76 & 2.90(3H, 各为 s), 3.07-3.21 (2H, m), 3.29 & 4.51(1H, m), 3.49(2H, brs), 3.69 & 3.72 (2H, 各为 s), 4.37-4.61(1H, m), 6.74 & 6.75(1H, 各为 s)

编号	化学结构	性质 m.p.(°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl盐)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
130		白色无定形 (HCl盐)	2933, 2852, 1656, 1648, 1584, 1486, 1447, 1333, 1307, 1167, 1094, 1024, 936, 740	1.46-1.70(2H, m), 1.72-1.85(2H, m), 2.11(3H, s), 2.15(3H, s), 2.21(3H, s), 2.72 & 2.84(3H, 各为 s), 3.38-3.54(2.5H, m), 3.59 & 3.67(2H, 各为 s), 3.91(2H, m), 4.42(1.5H, m), 6.71 & 6.72(1H, 各为 s), 7.55(2H, t), 7.63(1H, t), 7.70(2H, d)
131		无色结晶 (HCl盐) 176-178 (MeOH/Et ₂ O)	2937, 2727, 1648, 1489, 1455, 1420, 1309, 1105, 1031, 946	1.48-2.28(6H, m), 2.11(3H, s), 2.18(3H, s), 2.23 & 2.24 (3H, 各为 s), 2.75 & 2.89(3H, 各为 s), 2.94(2H, m), 3.29 & 4.38-4.60(2H, m), 3.50(4H, m), 3.68 & 3.71(2H, 各为 s), 6.73 & 6.75(1H, 各为 s), 7.20-7.35(5H, m)
132		无色结晶 (HCl盐) 172-174 (MeOH/Et ₂ O)	3444, 2938, 2878, 1638, 1572, 1484, 1424, 1406, 1361, 1317, 1202, 1094, 1015, 946	0.91(3H, t), 1.23-1.38(2H, m), 1.40-1.51(2H, m), 1.64-1.95 (2H, m), 1.98-2.38(4H, m), 2.12(3H, s), 2.18(3H, s), 2.24 & 2.25(3H, 各为 s), 2.75 & 2.86(3H, 各为 s), 2.93- 3.06(2H, m), 3.28 & 4.39-4.59(2H, m), 3.49(2H, m), 3.69 & 3.72(2H, 各为 s), 6.74 & 6.75(1H, 各为 s)
133		浅黄色结晶 (HCl盐) 186-189 (MeOH/Et ₂ O)	2936, 2726, 1646, 1571, 1486, 1420, 1337, 1306, 1106, 1030, 942, 826	1.47-1.63(2H, m), 1.67-1.81(2H, m), 1.82-2.07(2H, m), 2.11(3H, s), 2.18(3H, s), 2.23 & 2.24(3H, 各为 s), 2.76 & 2.90(3H, 各为 s), 2.99(2H, m), 3.31 & 4.36-4.62(2H, m), 3.47(2H, brs), 3.65(2H, s), 3.68 & 3.71(2H, 各为 s), 6.73 & 6.74(1H, 各为 s), 7.42-7.52(3H, m), 7.73-7.80 (1H, m), 7.81(3H, m)

编号	化学结构	性质 m.p.(°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl盐)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
134		无色结晶 (HCl 盐) 160-163 (MeOH/Et ₂ O)	2942, 2818, 1634, 1498, 1430, 1332, 1273, 1252, 1168, 1128, 1073, 1023, 816	1.45-1.88(4H, m), 2.12(3H, s), 2.17 & 2.18(3H, 各为 s), 2.25(3H, s), 2.77 & 2.89(3H, 各为 s), 3.17 & 4.47(1H, m), 3.38-3.85(4H, m), 3.71 & 3.75(2H, 各为 s), 4.79(2H, m), 6.72 & 6.74(1H, 各为 s), 7.59(2H, m), 7.69(2H, m)
135		浅黄色结晶 (HCl 盐) 156-158 (MeOH/Et ₂ O)	3440, 2954, 1618, 1576, 1448, 1371, 1323, 1280, 1129, 1115, 1021, 790	1.44-1.84(4H, m), 2.21(3H, s), 2.26(3H, s), 2.27(3H, s), 2.72-2.93(2H, m), 2.78 & 2.79(3H, 各为 s), 2.81(6H, s) 3.13 & 4.57(1H, m), 3.40-3.64(2H, brs), 3.68-3.93(2H, m), 4.78(2H, m), 6.78(1H, s), 7.41(5H, brs)
136		浅棕色无定形 (HCl 盐)	3426, 2940, 1654, 1514, 1454, 1415, 1390, 1310, 1246, 1221, 1101	HCl 盐在 DMSO-d ₆ : 1.71 & 1.90(2H, m), 2.09 & 2.11(3H, 各为 s), 2.18(3H, s), 2.28(2H, m), 2.79 & 2.93(3H, 各为 s), 3.07-3.17(4H, m), 3.26(2H, m), 3.57-3.63(2H, m), 3.97 & 4.08(2H, 各为 s), 4.60(1H, m), 6.65 & 6.69(1H, 各为 s), 7.03(1H, s), 7.27-7.35(5H, m)
137		浅棕色无定形 (HCl 盐)	3426, 2940, 1639, 1514, 1498, 1461, 1414, 1303, 1248, 1095, 1030	HCl 盐在 DMSO-d ₆ : 1.09-1.17(2H, m), 1.45(1H, m), 1.69 & 1.89(2H, m), 2.11(3H, s), 2.17 & 2.18(3H, 各为 s) 2.24-2.40(3H, m), 2.78 & 2.92(3H, 各为 s), 3.05-3.17 (4H, m), 3.54(2H, m), 3.96 & 4.07(2H, 各为 s), 4.58(1H, m), 6.65 & 6.68(1H, 各为 s), 7.01(1H, s), 7.17(3H, m), 7.28(2H, m)

编号	化学结构	性质 m.p.(°C) (溶剂)	IR (KBr): cm ⁻¹ (HCl 盐)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆): HCl 盐
138		浅黄色结晶 (HCl 盐) 206-210 (MeOH/Et ₂ O)	3378, 2936, 2630, 1641, 1518, 1413, 1308, 1202, 1098, 1074, 755.	1.67-1.97(2H, m), 2.20(2H, m), 2.78 & 2.90(3H, 各为 s), 3.08(4H, m), 3.28(2H, m), 3.40-3.57 & 4.56(1H, m), 3.65(2H, m), 3.95 & 4.05(2H, 各为 s), 6.79 & 6.84(1H, 各为 s), 7.14 & 7.15(1H, 各为 s), 7.21-7.41(5H, m), 10.43(1H, brs)
139		浅黄色粉末 (HCl 盐) 178-181 (MeOH/ iso-Pr ₂ O).	3444, 2942, 2598, 1692, 1637, 1556, 1488, 1448, 1405, 1346, 1302, 1153,	1.72 & 1.86(2H, m), 2.18(2H, m), 2.78 & 2.80(3H, 各为 s), 3.29(2H, m), 3.59(2H, m), 4.09 & 4.16(4H, 各为 s), 4.58 (1H, m), 7.08-7.15(3H, m), 7.36(2H, t), 7.62(2H, m)

通过以下生物试验方法评价式(I)氨基苯氧基乙酸衍生物的作用,例如使用大脑皮层的神经元抑制谷氨酸诱导细胞死亡的细胞保护作用、通过蛋白质印迹技术的钙结合蛋白 D28Kd 诱导作用和脑水肿抑制作用。

5 生物学试验 1: 抑制谷氨酸诱导细胞死亡的细胞保护作用

根据 M. P. Mattoson 的方法[M. P. Mattoson, *Brain Res. Rev.*, 13, 179 (1988)], 取出 18 天龄 Wistar 品系胎鼠的大脑。然后, 以 4×10^4 细胞/每孔的浓度把大脑皮层细胞(4×10^5 细胞/ml)接种在多-L-赖氨酸包衣的 96 孔平底板(Sumitomo Bakelite Co., Ltd.)上。孵育 48 小时后, 加入 $1 \mu\text{M}$ 的受试化合物, 然后在另一个 24 小时后, 进一步加入 1mM 谷氨酸以用于诱导细胞损伤。在加入谷氨酸 12 小时后, 加入 MTT[3-(4,5-二甲基噻唑)-2,5-二苯基溴化四唑鎓]并孵育 6 小时。

孵育后, 向每一个孔中加入 $200 \mu\text{l}$ 二甲基亚砜, 并使用 570 nm 主波长(main wavelength)和 650 nm 亚波长(sub-wavelength)通过 Micro ELISA 读数器比色分析还原的 MTT 的量。

按照以下等式以活细胞生存率(%)作为指标测定受试化合物的作用:

$$\text{活细胞生存率(\%)} = [(\text{受试化合物组} - \text{谷氨酸处理组}) \div (\text{对照组} - \text{谷氨酸处理组})] \times 100$$

即对照组孵育后的活细胞生存率转化为 100%, 并且受试化合物的活细胞生存率显示在表 II 中。

表 II

化合物 编 号	幸存率(%) (化合物:1 μ M)	化合物 编 号	幸存率(%) (化合物:1 μ M)
38	114	94	198
40	108	95	61
41	86	96	91
42	131	97	119
44	93	98	120
45	190	99	151
46	101	100	138
48	207	101	138
49	193	102	89
50	54	103	180
53	144	104	117
60	60	105	86
61	58	106	151
62	63	107	227
65	73	109	76
66	60	110	61
67	69	111	84
68	75	112	76
69	68	113	74
70	88	114	50
71	89	116	59
74	87	119	115
75	96	120	88
76	106	121	82
77	111	124	86
78	96	125	52
79	79	126	47
80	99	127	72

81	97	128	81
82	149	129	64
83	65	130	60
84	87	131	65
85	98	132	60
86	127	133	101
87	81	134	79
88	81	135	76
89	126	136	81
90	149	137	71
91	203	138	42
92	66	139	53
93	171		

生物试验 2：钙结合蛋白 D28Kd 诱导的作用

根据 M. P. Mattoson 的方法[M. P. Mattoson, *Brain Res. Rev.*, 13, 179 (1988)], 取出 18 天 Wistar 品系胎鼠的大脑。然后, 把大脑皮层
5 细胞(5,500 细胞/mm²)接种在多-L-赖氨酸包衣的 6 孔板(Falcon) (3.5 mm, Sumilon)上, 并孵育 7 天。

在培养 5 天时, 加入受试化合物, 并孵育 7 天后, 以均化缓冲溶液[含有 20 mM Tris-HCl (pH=7.4), 1mM EDTA 和 0.1 mM 苯基甲基磺酰氟]提取蛋白。

10 使用多克隆抗钙结合蛋白 D28K(Swant 有限公司)作为抗体, 通过蛋白质印迹技术测定受试化合物的作用。

表 III 显示了试验结果。在该表中, 对照组(未处理组)诱导钙结合蛋白 D28Kd 的量被表示为百分之百(100%)。

表 III

化合物 编 号	诱导钙结合蛋白 D28Kd 的量 (%相对于对照组) (化合物:1 μM)
29	122
40	150
111	167
128	171
对照组	100

生物试验 3：脑水肿抑制作用

5 使用 8 周龄 slc:Wistar 品系大鼠。经腹膜内注射 50 mg/kg 的 Nembutal (商品名)麻醉这些大鼠，然后，将动物固定在大脑固定器上。把无菌金属螺旋(长 3.75 mm/直径 1.0 mm/螺旋线长 0.75 mm)塞在该前囟右边的 1.5 mm 和后边 0.8 mm 以压迫前额顶骨皮层引起脑损害。

10 操作 6 天后，取出整个大脑并且分离右大脑半球(损害部位)。在测量了大脑半球湿重后，在铝铂上于 110℃下干燥 24 小时，通过使用以下公式计算水分：

水分含量(%)=[(半球的湿重-半球的干燥重量)/半球的湿重]×100
在所述操作后经这些大鼠尾静脉静脉内给予受试化合物。
表 IV 显示试验结果。

表 IV

化合物编号 (给药量)	脑水肿抑制率 (%)
29 (3 mg/kg)	30.9
40 (1 mg/kg)	31.1
40 (3 mg/kg)	20.5
42 (1 mg/kg)	24.5
42 (3 mg/kg)	31.0
104 (3 mg/kg)	18.9
105 (3 mg/kg)	23.2
108 (3 mg/kg)	20.3
109 (3 mg/kg)	24.7
111 (3 mg/kg)	25.0
112 (3 mg/kg)	20.7
113 (3 mg/kg)	20.0
119 (1 mg/kg)	21.6
128 (3 mg/kg)	20.3
132 (1 mg/kg)	30.4
134 (1 mg/kg)	27.9
134 (3 mg/kg)	35.0

工业应用

5 如上所述, 本发明提供了较低分子量的化合物, 特别是式(I)氨基苯氧基乙酸衍生物, 该类化合物能够诱导钙结合蛋白 D28Kd(Ca^{2+} -结合蛋白之一), 并且能够易于给药。因为通过给予本发明提供的化合物诱导钙结合蛋白 D28Kd 来引起神经保护作用 and 脑功能与器质性障碍的改善和治疗作用, 人们能够理解的是本发明的药物在制药领域是高度可应用的。