

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98801910.8

C07D233/64
C07D249/12 C07D257/04
C07D277/40 C07D277/30
A61K 31/415 A61K 31/41
A61K 31/425

[43] 授权公告日 2003 年 1 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1098841C

[22] 申请日 1998.1.22 [21] 申请号 98801910.8

[30] 优先权

[32] 1997.1.23 [33] JP [31] 10360/1997

[86] 国际申请 PCT/JP98/00237 1998.1.22

[87] 国际公布 WO98/32742 日 1998.7.30

[85] 进入国家阶段日期 1999.7.19

[71] 专利权人 山之内制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 丸山龙也 恩田健一 早川昌彦

高桥工 铃木贵之 松井哲夫

审查员 耿文军

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

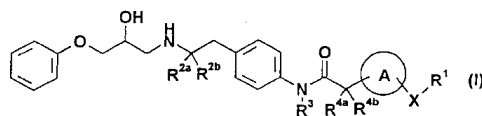
代理人 白益华

权利要求书 2 页 说明书 35 页

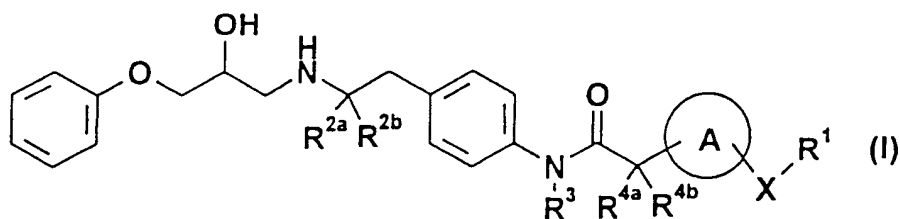
[54] 发明名称 新颖的酰胺衍生物及其医药组合物

[57] 摘要

本发明涉及以下通式(I)表示的酰胺衍生物或其盐,以及含有该衍生物和制药学上允许的载体的医药组合物。式中符号具有以下含义。A: 亚杂芳基, X: 键、O、S、-NH⁵-、-NR⁵CO-、-NR⁵CONH-、-NR⁵SO₂-或-NR⁵C(=NH)NH-, R¹: -H、-可取代的低级烷基、-可取代的芳基、-可取代的杂芳基或-可取代的环烷基, R^{2a}、R^{2b}: 可相同或互不相同,为-H或-低级烷基, R³: -H或-低级烷基, R^{4a}、R^{4b}: 可相同或互不相同,为-H、-OH、或R^{4a}和R^{4b}连成一体为=O或=N~O-低级烷基, R⁵: -H或低级烷基。本发明化合物兼具胰岛素分泌促进作用和胰岛素感性增强作用,作为糖尿病治疗剂有用。



1. 由以下通式(I)表示的酰胺衍生物或其盐,



5 式中, A: 亚杂芳基,

X: 键、O、S、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONH}-$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{NH})\text{NH}-$,

R^1 : $-\text{H}$ 、-可取代的低级烷基、-可取代的芳基、-可取代的杂芳基或-可取代的环烷基,

R^{2a} 、 R^{2b} : 可相同或互不相同, 为 $-\text{H}$ 或-低级烷基,

10 R^3 : $-\text{H}$ 或-低级烷基,

R^{4a} 、 R^{4b} : 可相同或互不相同, 为 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、或 R^{4a} 和 R^{4b} 连成一体为 $=\text{O}$ 或 $=\text{N}^{\sim}\text{O}$ -低级烷基,

R^5 : $-\text{H}$ 或低级烷基,

其中, 低级烷基为碳原子数1~6的烷基, 杂芳基为选自呋喃基、噻吩基、

15 咪唑基、噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、

苯并咪唑基、苯并噻唑基的杂芳基, 取代基为选自-卤原子、-低级烷基、-低级

链烯基、-低级炔基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-$ 低级烷基、 $-\text{COO}-$ 低级烷基、

$-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-$ 低级烷基、 $-\text{NH}-$ 低级烷基、 $-\text{N}(\text{低级烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}-$ 低级烷

基、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{低级烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 低级烷基、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{低级烷基})_2$ 、 $-\text{NHCO}-$

20 低级烷基、 $-\text{NHSO}_2-$ 低级烷基、 $-\text{NHCOO}-$ 低级烷基及 $-\text{NHCONH}-$ 低级烷基的取代基。

2. 如权利要求1所述的酰胺衍生物或其盐, 其中, A为亚噻唑基、亚咪唑基、亚三唑基、亚苯并咪唑基、亚苯并噻唑基、亚噻二唑基、亚咪唑并吡啶基或亚咪唑并噻唑基, X为键、O、S或 $-\text{NR}^5-$ 。

3. 如权利要求1或2所述的酰胺衍生物或其盐, 其中, A为亚噻唑基或亚咪唑基, X为 $-\text{NR}^5-$, R^1 为被可取代的芳基取代的碳原子数1~6的烷基或可取代的芳基。

4. 如权利要求1所述的酰胺衍生物或其盐, (S)-2-(2-苄氨基噻唑-4-基)-4'-[2-[(2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基]乙基]N-乙酰苯胺、(S)-2-[2-(3-氟苯基氨

基)噻唑-4-基]-4'-[2-[(2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基]乙基]N-乙酰苯胺、(S)-2-(2-苯基氨基噻唑-4-基)-4'-[2-[(2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基]丙基]N-乙酰苯胺、(S)-2-(2-苯基氨基噻唑-4-基)-4'-[2-[(2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基]乙基]N-乙酰苯胺以及它们的盐。

- 5 5. 含有权利要求 1 所述的酰胺衍生物和制药学上允许的载体的医药组合
物。
6. 如权利要求 5 所述的医药组合物，其特征还在于，是一种糖尿病治疗剂。

新颖的酰胺衍生物及其医药组合物

5 技术领域

本发明涉及医药，特别是新颖的酰胺衍生物或其盐及含有该衍生物和制药学上允许的载体的医药组合物。

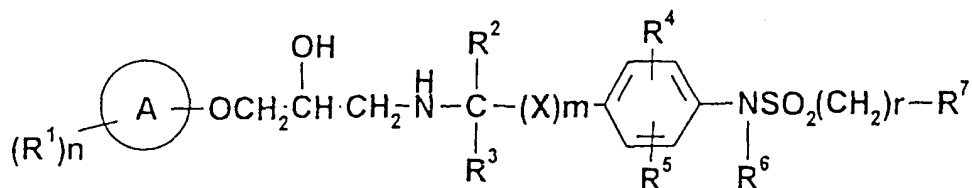
背景技术

10 糖尿病是伴有持续高血糖状态的疾病，大多数是环境因素和遗传因子共同作用的结果。血糖的主要调节因子是胰岛素，高血糖是因胰岛素缺乏或抑制其作用的各种因素过剩而造成的。

糖尿病主要可分为胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)和胰岛素非依赖性糖尿病(NIDDM)2种。日本糖尿病患者的95%以上为NIDDM，随着生活状况的变化，
15 存在患者人数增加的问题。

对于较轻的糖尿病的治疗主要采用饮食疗法、运动疗法及改善肥胖的方法；如果病情较重，则采用口服糖尿病药物(例如，磺酰脲剂等胰岛素分泌促进剂、增强胰岛素感应性的胰岛素感应性增强剂等)；如果病情严重，则服用胰岛素制剂。但是，上述胰岛素分泌作用和感应性增强作用都只是个别作用，如果发明出兼具
20 上述两种作用的化合物就可获得具备新的功能、作用极强、血糖控制更佳的糖尿病治疗剂。虽然对具备这两种作用的化合物 BRL35135[4-((2-(3-氯苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)苯氧基)乙酸甲酯]有所报道(例如，Br. J. Clin. Pharmacol., 42, 291-300, 1996)，但其效果并不明显，其作为医药品的开发也已终止。

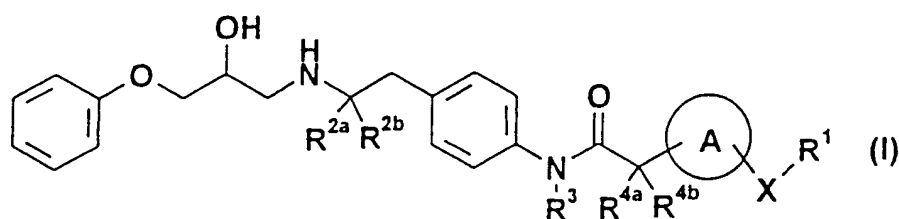
另一方面，EP 611003 号记载了由以下通式表示的苯基取代的磺酰胺衍生物，由于其在人体中对 β_3 肾上腺素受体具有选择性的刺激作用，所以，据报道对
25 肥胖症、高血糖症等有效。但是，对这些化合物的胰岛素分泌促进作用和胰岛素感应性增强作用没有任何揭示。



发明的揭示

本发明者们等对兼具胰岛素分泌促进作用和胰岛素感应性增强作用的化合物进行认真研究后发现, 新颖的酰胺衍生物同时具备良好的胰岛素分泌促进作用和胰岛素感应性增强作用, 从而完成了本发明。

- 5 即, 由于兼具胰岛素分泌促进作用和胰岛素感应性增强作用, 所以, 本发明涉及对糖尿病的治疗有效的以下通式(I)表示的酰胺衍生物或其盐, 还涉及含有该酰胺衍生物或其盐及制药学上允许的载体的医药组合物, 特别涉及作为糖尿病治疗剂的医药组合物。



- 10 (式中符号具备以下含义:

A: 亚杂芳基,

X: 键、O、S、-NR⁵-、-NR⁵CO-、-NR⁵CONH-、-NR⁵SO₂-或-NR⁵C(=NH)NH-,

R¹: -H、-可取代的低级烷基、-可取代的芳基、-可取代的杂芳基或-可取代的环烷基,

- 15 R^{2a}、R^{2b}: 可相同或互不相同, 为-H或-低级烷基,

R³: -H或-低级烷基,

R^{4a}、R^{4b}: 可相同或互不相同, 为-H、-OH、或 R^{4a}和 R^{4b}连成一体为=O或=N[~]O-低级烷基,

R⁵: -H或低级烷基, 以下相同)

- 20 本发明化合物(I)中, 特别好的化合物是 A 为亚噻唑基、亚咪唑基、亚三唑基、亚苯并咪唑基、亚苯并噻唑基、亚咪唑并吡啶基或亚咪唑并噻唑基, X 为键、O、S 或-NR⁵-的酰胺衍生物或其盐; A 为亚噻唑基或亚咪唑基, X 为-NR⁵-, 且 R¹为被可取代的芳基取代的低级烷基或可取代的芳基的酰胺衍生物或其盐。

- 25 特别好的化合物是 (S)-2-(2-苄氨基噻唑-4-基)-4'-[2-[(2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基]乙基]N-乙酰苯胺、(S)-2-[2-(3-氟苯基氨基)噻唑-4-基]-4'-[2-[(2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基]乙基]N-乙酰苯胺、(S)-2-(2-苯基氨基噻唑-4-基)-4'-[2-[(2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基]丙基]N-乙酰苯胺、(S)-2-(2-苯基氨基噻唑-4-基)-4'-[2-[(2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基]乙基]N-乙酰苯胺, 以及它

此外,本发明还涉及含有酰胺衍生物或其盐和制药学上允许的载体的医药组合物,特别涉及作为糖尿病治疗剂的医药组合物。

以下,对本发明化合物(I)进行详细说明。

对本说明书中的通式进行定义时,对“低级”一词没有特别的限定,一般是指碳原子数为1~6的直链或支链碳链。

“低级烷基”较好的是碳原子数为1~4的低级烷基,更好的是甲基、乙基、丙基。“低级链烯基”较好的是乙烯基。“低级炔基”较好的是乙炔基。

“芳基”是指碳原子数为6~14的芳香族烃类,较好的是苯基和萘基。“环烷基”是指碳原子数为3~8的饱和烃类,较好的是环己基。“杂芳基”是指5~6元单环杂芳基(较好的是呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基等),2个5~6元杂环缩合而成的二环杂芳基(较好的是咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基等)或与苯环缩合而成的二环杂芳基(较好的是苯并咪唑基、苯并噻唑基等)。

“亚杂芳基”是从前述“杂芳基”中任意除去氢原子后的2价基团,较好的是亚噻唑基、亚咪唑基、亚三唑基、亚苯并咪唑基、亚苯并噻唑基、亚噻二唑基、亚咪唑并吡啶基及亚咪唑并噻唑基。

“可取代的芳基”、“可取代的杂芳基”、“可取代的环烷基”及“可取代的苯基”的取代基只要是常用的取代基即可,可以是相同或互不相同的多个取代基。较好是选自-卤原子(F、Cl、Br、I)、-低级烷基、-低级链烯基、-低级炔基、-OH、-CN、-NO₂-、-CF₃、-O-低级烷基、-COO-低级烷基、-COOH、-CO-低级烷基、-NH-低级烷基、-N(低级烷基)₂、-CONH₂、-CONH-低级烷基、-CO-N(低级烷基)₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH-低级烷基、-SO₂-N(低级烷基)₂、-NHCO-低级烷基、-NHSO₂-低级烷基、-NHCOO-低级烷基及-NHCONH-低级烷基等的取代基。

“可取代的低级烷基”的取代基除了上述取代基之外,还可以是-可取代的芳基、-可取代的杂芳基及-可取代的环烷基。

“键”表示不存在基团,其前后的基团直接结合。

本发明的化合物(I)至少具有1个手性碳,存在以此为基础的(R)体、(S)体等旋光异构体、消旋体、非对映立体异构体等。此外,根据取代基的种类,有时还存在以双键为基础的(Z)体、(E)体等几何异构体,以共轭双键为基础的互变异构体。本发明包括这些异构体的分离体或混合物。本发明还包括化合物(I)的水合物、乙醇等溶剂合物和多晶型物质。

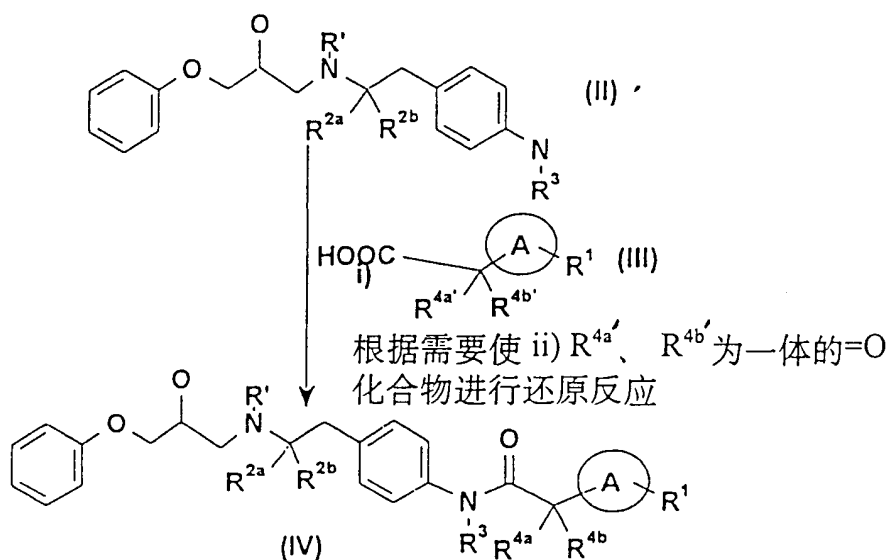
本发明的化合物(I)还可与酸形成盐。所示的盐是指与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、

硫酸、硝酸、磷酸等无机酸，甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸、苦味酸、甲磺酸、乙磺酸、谷氨酸等有机酸形成的酸加成盐。

5 (制造方法)

利用化合物的基本骨架或以取代基的种类为基础的特征，通过各种合成方法可制得本发明的化合物及其盐。以下，对其具有代表性的制备方法进行说明。

步骤 1



(式中， $R^{4a'}$ 、 $R^{4b'}$ 表示氢原子或 $R^{4a'}$ 和 $R^{4b'}$ 连成一体为=O或=N~O-低级烷基， R' 表示氨基的保护基。以下相同)

本步骤是使 i) 化合物(II)和化合物(III)反应而酰胺化，以合成化合物(IV)的步骤。此外，i)的酰胺化后，还根据需要使 $R^{4a'}$ 和 $R^{4b'}$ 连成一体为=O的化合物发生还原反应，合成 $R^{4a} = H$ 、 $R^{4b} = OH$ 的化合物。

酰胺化可按照常用方法进行。例如，使化合物(II)和化合物(III)直接反应，或在极性溶剂中，在室温~加热条件下或加热~加热回流条件下，在缩合剂存在下进行反应。极性溶剂较好是使用四氢呋喃、二甲基甲酰胺或二甲亚砜。缩合剂较好是使用N,N'-二环己基碳化二亚胺、1-乙基-3-(3-(3-N,N-二甲基氨基)丙基)碳化二亚胺盐酸盐、羰基咪唑或二苯基磷酰基叠氮化物。

“氨基保护基” R' 是指本领域技术人员常用的氨基保护基，较好的是-酰基(乙酰基等)、-CO-O-低级烷基(叔丁氧基羰基等)、-苄氧基羰基、-苄基及-Si(低级烷基)₃。

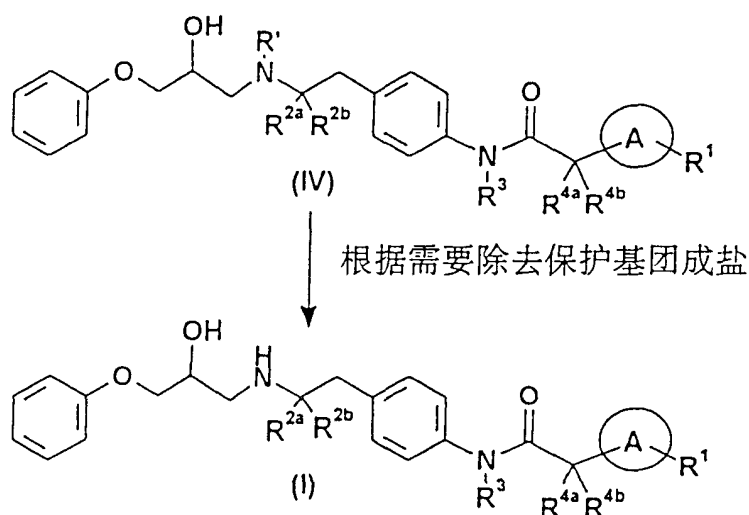
“低级亚烷基”是指从前述“低级烷基”除去任意氢原子后的2价基团，较好的是碳原子数为1~4的亚烷基，特别好的是亚甲基和亚乙基。

$R^{4a'}$ 和 $R^{4b'}$ 连成一体为=O的化合物时，可通过还原反应合成 $R^{4a} = H$ 、 $R^{4b} = OH$ 的化合物。还原反应可在还原剂存在下，在前述惰性溶剂中，一边搅拌一边进行。此外，也可在钨炭等存在下，在常压~加压条件下，通过催化加氢来进行反应。

还原剂较好是使用硼氢化钠、硼氢化氰基钠等。此外，惰性溶剂较好是使用甲醇、乙醇、二甲基咪唑啉酮、乙酸等以及它们的混合溶剂，可根据各种反应条件进行适当的选择。

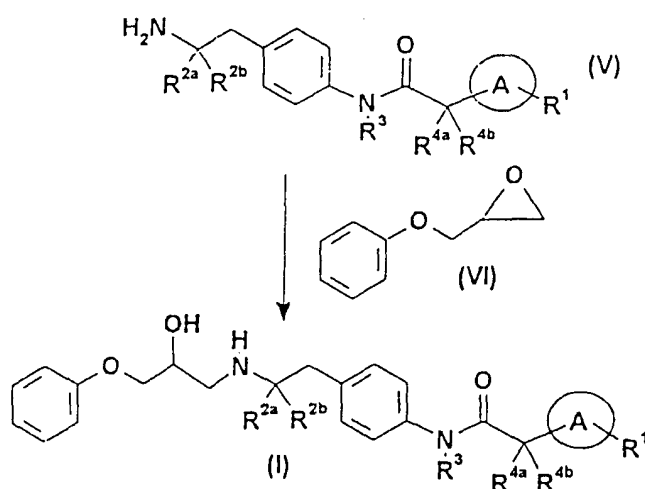
另外，可将化合物(II)的 R^3 为H的化合物通过常用的N-烷基化反应在 R^3 中引入低级烷基。具体来讲，就是在还原剂存在下，在惰性溶剂中，在冷却~加热条件下(回流下)在对 R^3 为H的化合物和醛化合物(甲醛、乙醛等)进行搅拌的同时使它们进行反应。或者，在钨炭、氧化铂等存在下，在常压~加压下，通过催化加氢来进行反应。

步骤 2



本步骤是通过除去化合物(IV)的保护基，合成本发明的化合物(I)的步骤。除去保护基可采用常法，除去氨基保护基较好的方法是 i) 为叔丁氧基羰基、甲酰基时，用三氟乙酸、盐酸-二噁烷的混合溶液等酸类进行处理； ii) 为苄基、苄氧基羰基时，用钨炭等催化还原； iii) 为-Si(低级烷基)₃时，用水进行处理，用氟化物阴离子(氟化四正丁基铵)等容易除去。

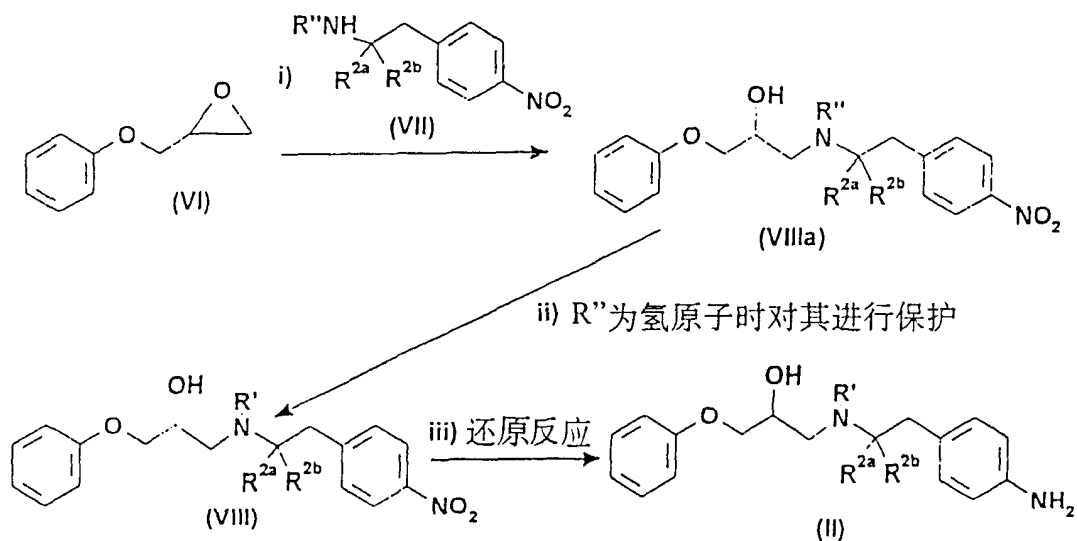
制备方法 2



本制备方法是使胺化合物(V)和环氧化合物(VI)反应, 合成本发明化合物(I)的方法。反应时可使胺化合物(V)和环氧化合物(VI)直接进行偶合反应, 也可在前述惰性溶剂中, 在加热~加热回流条件下, 较好是在 30 ~ 150 °C 的温度下, 加热 1 ~ 24 小时。另外, 还可使环氧化合物(VI)和胺化合物(V)的盐, 例如, 三氟乙酸盐或盐酸盐进行合成反应。此时, 还可在反应混合物中添加碳酸氢钠或二异丙基乙胺等碱。

此外, 上述各种制备方法中, 还可利用重结晶, 粉碎, 制备薄层色谱法、W. C. Still 等在 J.Org. Chem. 43, 2923 (1978)上记载的硅胶柱闪速色谱法、中压液体色谱法及 HPLC 除去不希望有的副产品, 对生成物进行精制。从通过 HPLC 获得的化合物可分离出相应的盐。

前述制备方法所用的原料化合物可通过本领域技术人员公知的方法容易地制得。原料化合物的具有代表性的制备方法如下。

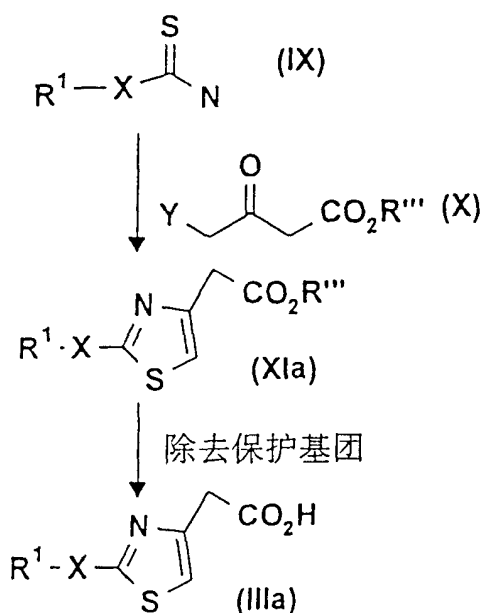


(式中, R'' 表示氢原子或芳烷基系的保护基(例如, -低级亚烷基-可取代的芳基), 以下相同)

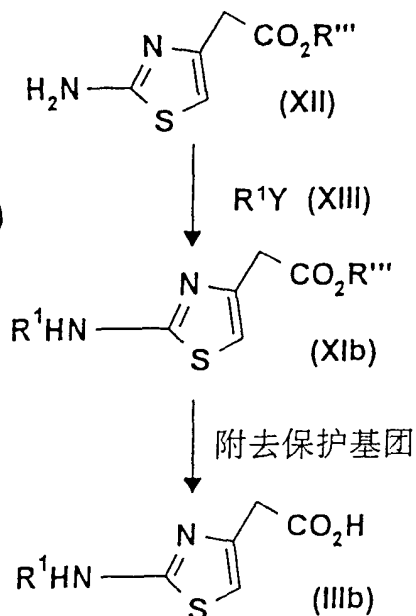
本制备方法是 i)使化合物(V)和化合物(VI)反应, 合成化合物(VIIIa), ii) R'' 为氢原子时, 对其进行保护, 然后, iii)使化合物(VIII)进行还原反应而合成化合物(II)的方法。

步骤 i)可与制备方法 2 同样进行, 它们的反应温度和所用溶剂等条件都相同。ii)的保护反应, 可按照常用的氨基保护反应进行, 较好是使用焦碳酸二叔丁酯等。iii)的还原反应可利用金属还原或催化还原方法等。

制法 A



制法 B



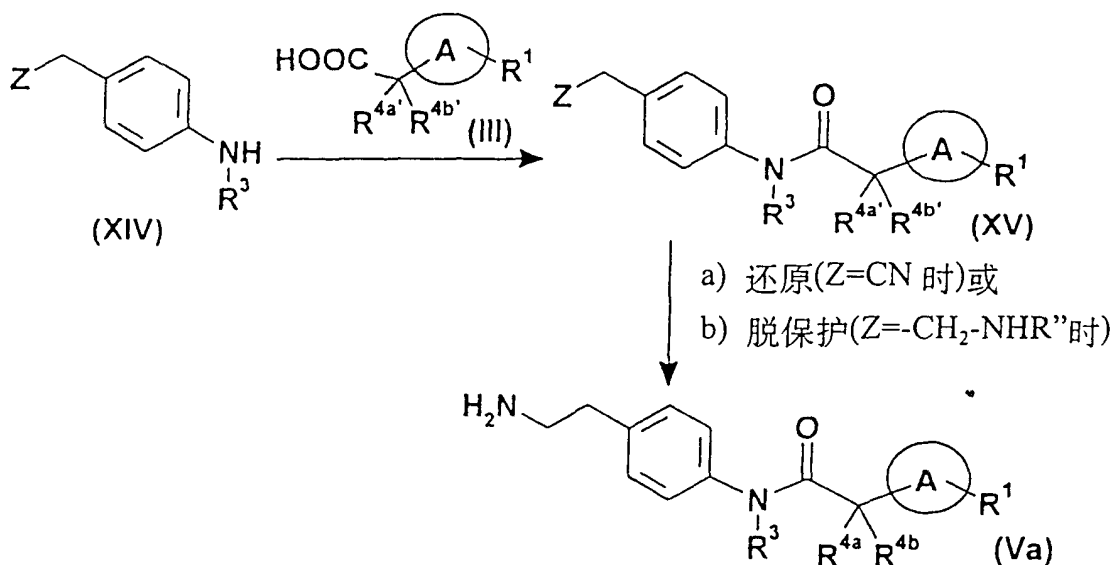
10 (式中, Y 表示卤原子, R'' 表示低级烷基、芳烷基系的保护基, 以下相同)

化合物(III)中, 取代的噻唑基甲基羧酸衍生物可按照以下方法制得。

制法 A: 使化合物(IX)和化合物(X)在前述惰性溶剂中, 在室温~加热回流条件下进行反应, 获得化合物(XIa)。然后, 使化合物(XIa)进行水解反应, 获得化合物(IIIa)。根据 X 及 R^1 的取代基的种类, 需要进行保护和脱保护反应, 该方法应

15 很容易被本领域的技术人员理解。

制法 B: 以公知的 2-氨基噻唑基-4-基羧酸酯(XII)为原料, 利用作为常规方法的 N-烷基化或酰基化反应, 经过化合物(XIb)可获得化合物(IIIb)。



(式中, Z 表示-CN 或-CH₂-NHR'', 以下相同)

本制备方法是使化合物(XIV)和化合物(III)进行酰胺化反应, 获得化合物(XV), 然后, 进行 a)还原反应(Z = CN 时)或 b)脱保护(Z = -CH₂-NHR''时)反应而获得化合物(Va)的方法。

使化合物(XIV)和化合物(III)进行酰胺化反应的方法与前述制备方法 1 的步骤 1 相同。此外, 也可按照常规方法, 用化合物(III)的反应性衍生物低级烷基酯或芳烷基酯代替化合物(III)来进行酰胺化反应。从化合物(XV)到化合物(Va)的反应可采用 a)还原法, 如常用的催化还原或用氯化钴及硼氢化钠等进行还原的方法。进行反应时, 如果是 R^{4a'}和 R^{4b'}为一体的=O 化合物时, 可还原为 R^{4a} = H、R^{4b} = OH 的化合物。b)脱保护反应的方法, 与前述制备方法 1 的步骤 2 相同。

以上制得的本发明化合物(I)可作为游离化合物、经过常用的成盐处理而形成的盐、水合物、乙醇等各种溶剂合物或多晶型物质被分离而精制。分离而精制可采用萃取、浓缩、蒸馏、结晶、重结晶、各种色谱法等常用化学方法进行。

按照常用方法, 利用异构体间的物理化学差异, 可对各种异构体进行分离。例如, 消旋化合物可利用一般的消旋拆分法(例如, 与具有一般光学活性的酸(酒石酸等)形成非对映异构体盐的旋光拆分法等)获得立体化学上纯粹的异构体。另外, 非对映异构体的混合物还可按照常用方法, 例如, 分步结晶法或色谱法等进行分离。此外, 利用适当的具有光学活性的原料可制得具有光学活性的化合物。

产业上利用的可能性

本发明的通式(I)表示的酰胺衍生物或其盐由于兼具胰岛素分泌促进作用和胰岛素感应性增强作用, 所以, 作为糖尿病的治疗剂很有用。

本发明的化合物如后述的耐糖能力试验和胰岛素拮抗性动物模型的血糖降低试验所确认的那样，兼具良好的胰岛素分泌促进作用和胰岛素感应性增强作用，是一种对糖尿病很有用的化合物。

本发明化合物的效果可通过以下试验确认。

5 1. kk 小鼠(胰岛素拮抗性模型：肥胖、高血糖)的血糖降低试验[胰岛素感应性增强作用]

使用雄性 kk 小鼠(血糖值 200mg/dl 以上)，喂食后测定其血糖值，然后，随机分组。使小鼠强制口服受试药物，1 天 1 次共 4 天，比较最后给药后 15 ~ 18 小时后的血糖值和给药前的血糖值(n = 6)，求出血糖降低率(%)。用玻璃毛细管(用
10 肝素进行过处理)从小鼠尾静脉采血，经过除蛋白处理后，用葡萄糖氧化酶法对上清液中的葡萄糖量(mg/dl)进行比色定量，即可求出血糖值。

其结果是，不论是经口给药还是皮下给药，在服用了本发明的化合物后血糖值都比服用受试药物前有明显降低，经口服用 10mg/kg 药物的血糖降低率是实施例 1 的化合物为 47 % (P < 0.01)、实施例 2-b 的化合物为 52 % (P < 0.01)、实施例
15 2-c 的化合物为 50 % (P < 0.01)及实施例 4 的化合物为 56 % (P < 0.01)。从这些结果可看出，本发明的化合物具有良好的胰岛素感应性增强作用。

2. 正常大鼠的耐糖性能试验[胰岛素分泌促进作用]

使用 7 周龄的雄性 SD 系大鼠，使其禁食一昼夜后，随机分组，使其口服葡萄糖，进行耐糖量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)(n=4)。受试化合物在服用葡萄糖(2g/kg, 口服)前 30 分钟经口给药。在戊巴比妥(65mg/kg)麻醉下，用经过
20 肝素处理的玻璃毛细管从腹部大静脉采血，经过除蛋白处理后，利用葡萄糖氧化酶法对上清液中的葡萄糖量(mg/dl)进行比色定量，即可求出血糖值。用放射免疫测定法(RIA)对血浆中的胰岛素量(ng/ml)进行定量即可求出血中胰岛素值。其结果是，服用 10mg/kg 实施例 4 的化合物后，与未服用时的值相比，以 AUC 比
25 计，胰岛素分泌量上升 3 倍，血糖值降达 90 %。从上述结果可看出，本发明的化合物具有良好的胰岛素分泌促进作用。

此外，本发明的化合物作为减肥药物或降脂剂也可能有效。

利用一般制药学上允许的载体可调制出以 1 种或 2 种以上本发明的化合物或其盐为有效成分的医药组合物。服用本发明的医药组合物时，可经口给药也可采用注射剂、栓剂、经皮剂、吸入剂或膀胱注入等非经口给药方式。
30

给药量可考虑症状、给药对象年龄、性别等，根据个别情况作适当选择，一般经口给药时，成人 1 天 0.01mg/kg ~ 100mg/kg，可 1 次给药也可分 2 ~ 4 次给

药。此外，根据病情由静脉给药时，一般成人 1 天 0.001mg/kg ~ 10mg/kg，可在 1 天内 1 次也可分多次给药。

制剂用载体可采用固体或液体状非毒性医药用物质。

5 本发明的经口给药的固体组合物可采用片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂等形式。这些固体组合物中混合了 1 种或 1 种以上的活性物质和至少 1 种惰性稀释剂，例如，乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、羟丙基纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、果胶、硅铝酸镁、铝酸镁。还可按照常用方法使组合物中含有除了惰性稀释剂之外的添加剂，例如，硬脂酸镁等润滑剂、纤维素乙醇酸钙等崩解剂、乳糖等稳定剂、谷氨酸或天冬氨酸等助溶剂。如是片剂或丸剂，还可
10 根据需要，在其外部包裹上蔗糖、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯等糖衣或胃溶性、肠溶性薄膜。

经口给药的液体组合物包括药剂上允许的乳浊剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂、酏剂等，通常使用的惰性稀释剂包括精制水、乙醇。该组合物中除了惰性稀释剂之外，还可包含湿润剂、悬浮剂等助剂，甜味剂、矫味剂、芳香剂和防腐剂。

15 非经口给药的注射剂包括无菌水性或非水性溶液剂、悬浮剂和乳浊剂。水性溶液剂和悬浮剂中包含注射剂用蒸馏水及生理盐水。非水溶性溶液剂和悬浮剂中包含丙二醇，聚乙二醇，可可脂、橄榄油、蓖麻油等植物油，乙醇等醇类，阿拉伯胶、吐温 80(商品名)等。这些组合物中还可包含等渗剂、防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂、稳定剂(例如，乳糖)、助溶剂(例如，谷氨酸、天冬氨酸)。用滤菌膜过滤上述组合物，再配合使用灭菌剂就可达到无菌的目的。然后，利用上述组
20 合物制得无菌的固体组合物，在使用前用水或无菌注射用溶剂溶解就可加以利用。

实施发明的最佳状态

25 以下，以实施例为基础对本发明进行更为详细的说明。本发明的化合物并不仅限于以下实施例记载的化合物。还包括前述通式(I)表示的化合物、其盐、其水合物、其几何及旋光异构体、同质多晶型物质。此外，本发明所用的原料化合物的制备方法如参考例所示。

30 参考例 1

使 N-苄基脲 1.87g 和 4-氯乙酰乙酸甲酯 1.82g 进行成环反应，获得 3.10g(2-苄基氨基噻唑-4-基)乙酸甲酯。

参考例 2

使 3.05g(2-苄基氨基噻唑-4-基)乙酸甲酯进行水解反应, 获得 1.12g(2-苄基氨基噻唑-4-基)乙酸。

5 参考例 3

使 2-(3-对氨基苯磺酰基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙酸甲酯 0.8g 和苄基溴 0.79g 进行烷基化反应, 获得 2-(3-苄基对氨基苯磺酰基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙酸乙酯 0.79g。

10 参考例 4

使 1-苄基咪唑-2-基乙酸乙酯盐酸盐 8.72g 进行脱苄基反应, 获得咪唑-2-基乙酸乙酯盐酸盐 4.74g。

参考例 5

15 使咪唑-2-基乙酸乙酯盐酸盐 1.07g 和 4-氯苄基溴 1.69g 进行烷基化反应, 获得 1-(4-氯苄基)咪唑-2-基乙酸乙酯 0.75g。

参考例 6

20 使 2-甲基咪唑 15.2g 和 4-硝基苄基咪唑 40.7g 进行烷基化反应, 获得 2-甲基-1-(4-硝基苄基)咪唑 24.8g。

参考例 7

在 32ml 三乙胺的存在下, 使 2-甲基-1-(4-硝基苄基)咪唑 24.8g 和 22ml 氯甲酸乙酯反应, 获得 1-(4-硝基苄基)咪唑-2-基乙酸乙酯 13.9g。

25

参考例 8

在 5.20g 三乙胺存在下, 使(S)-2-苯氧基甲基环氧乙烷 7.71g 和 2-(4-硝基苯基)乙胺盐酸盐 10.34g 进行开环反应, 获得(S)-1-苯氧基-3-[[2-(4-硝基苯基)乙基]氨基]-2-丙醇 6.35g。

30

参考例 9

使(S)-1-苯氧基-3-[[2-(4-硝基苯基)乙基]氨基]-2-丙醇 6.35g 和焦碳酸二叔丁

酯 4g 进行酰基化反应, 获得(S)-N-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-N-[2-(4-硝基苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯 7.94g。

参考例 10

- 5 使 7.94g(S)-N-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-N-[2-(4-硝基苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯进行还原反应, 获得 5.15g (S)-N-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-N-[2-(4-氨基苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯。

参考例 11

- 10 使(S)-1-氨基-3-苯氧基-2-丙醇 4.90g 和 4-硝基苯基丙酮 5.20g 脱水缩合, 然后进行还原反应, 获得 8.63g (S)-1-[2-[3-[4-硝基苯基]丙基]氨基]-3-苯氧基-2-丙醇。

参考例 12

- 15 使 621mg (S)-N-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-N-[2-(4-氨基苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯和 403mg 2-(2-甲基噻唑-4-基)乙酸进行酰胺化反应, 获得 765mg (S)-N-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-N-[2-[4-[2-(2-甲基噻唑-4-基)乙酰]氨基]苯基]乙基]氨基甲酸叔丁酯。

20 参考例 13

在 4ml 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液存在下, 使 2.15g (S)-N-[(2-羟基-3-苯氧基)乙基]-N-[2-[4-[2-[1-(4-硝基苄基)咪唑-2-基]乙酰氨基]苯基]乙基]氨基甲酸叔丁酯进行还原反应, 获得 960mg (S)-N-[(2-羟基-3-苯氧基)乙基]-N-[2-[4-[2-(咪唑-2-基)乙酰氨基]苯基]乙基]氨基甲酸叔丁酯。

25

参考例 14

使 340mg (S)-N-[(2-羟基-3-苯氧基)乙基]-N-[2-[4-[2-(咪唑-2-基)乙酰氨基]苯基]乙基]氨基甲酸叔丁酯和 4-甲氧基苄基氯 110mg 进行烷基化反应, 获得 160mg (S)-N-[(2-羟基-3-苯氧基)乙基]-N-[2-[4-[2-[1-(4-甲氧基苄基)咪唑-2-基]乙酰氨基]苯基]乙基]氨基甲酸叔丁酯。

30

参考例 15

使 370mg (S)-N-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-N-[2-[4-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羰基乙酰]氨基]苯基]乙基]氨基甲酸叔丁酯进行还原反应, 获得 290mg (S)-N-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-N-[2-[4-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基乙酰]氨基]苯基]乙基]氨基甲酸叔丁酯。

参考例 16

使 2-(4-氨基苯基)乙基氨基甲酸叔丁酯 960mg 和(2-苄基氨基噻唑-4-基)乙酸进行酰胺化反应, 获得 500mg [2-[4-[2-(2-苄基氨基噻唑-4-基)乙酰氨基]苯基]乙基]氨基甲酸叔丁酯。

参考例 17

使 1.00g [2-[4-[2-(2-苄基氨基噻唑-4-基)乙酰氨基]苯基]乙基]氨基甲酸叔丁酯进行脱保护反应, 获得 690mg N-[4-(2-氨基乙基)苯基]-2-(2-苄基氨基噻唑-4-基)乙酰胺。

参考例 18

使 N-甲基-4-氰基甲基苯胺进行还原反应, 获得 2-(4-甲基氨基苯基)乙胺 4.61g。

参考例 19

使 2-(4-甲基氨基苯基)乙胺 2.03g 和碳酸二叔丁酯 3.20g 进行酰基化反应, 获得 2-(4-甲基氨基苯基)乙基氨基甲酸叔丁酯 3.20g。

参考例 20

使 2-(1-甲基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯 1.14g 和 4-氨基苄基氰 970mg 进行缩合反应, 获得 4'-氰基甲基-2-(1-甲基苯并咪唑-2-基)乙酰苯胺 1.19g。

参考例 21

使 4'-氰基甲基-2-(1-甲基苯并咪唑-2-基)乙酰苯胺 1.15g 进行还原反应, 获得 4'-(2-氨基乙基)-2-(1-甲基苯并咪唑-2-基)乙酰苯胺 1.11g。

参考例 22

使(S)-N-[2-(4-氨基苯基)乙基]-N-(2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基甲酸叔丁酯 1.52g 和丙醛 0.23g 进行还原胺化反应, 获得 1.69g (S)-N-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-N-[2-(4-丙基氨基苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯。

- 5 与前述参考例 1~21 同样操作, 可获得以下表 1~20 所示的参考例 1-a~21-a 的化合物。表中, 参考例 1-a ~ 1-n、参考例 2-a ~ 2-y、参考例 5-a~ 5-f、参考例 7-a、参考例 9-a(低极性体)及 9-b(高极性体)、参考例 10-a(低极性体)及 10-b(高极性体)、参考例 12-a ~ 12-m1、参考例 16-a 和 16-b、参考例 17-a 和 17-b、参考例 20-a、参考例 21-a 的制备方法分别与参考例 1、参考例 2、参
10 考例 5、参考例 7、参考例 9、参考例 10、参考例 12、参考例 16、参考例 17、参考例 20 和参考例 21 相同。

实施例 1

- 使 N-[4-(2-氨基乙基)苯基]-2-(2-苄基氨基噻唑-4-基)乙酰胺 670mg 和
15 (S)-2-[(苯氧基)甲基]环氧乙烷 300mg 的 2-丙醇 20ml 的溶液加热回流 3 小时。减压蒸去溶剂后, 残渣用硅胶柱色谱法(洗脱液: 氯仿/甲醇=10/1)精制, 然后, 用甲醇对所得固体进行重结晶, 获得 250mg (S)-2-(2-苄基氨基噻唑-4-基)-4'-[2-[(2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基]乙基]乙酰胺。

20 实施例 2

- 室温下, 在(S)-N-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-N-[2-[4-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基乙酰]氨基]苯基]乙基]氨基甲酸叔丁酯 285mg 的甲醇 10ml 的溶液中加入 4N 的氯化氢-乙酸乙酯溶液 10ml。室温下对反应溶液搅拌 4 小时。蒸去溶剂, 所得残渣用硅胶柱色谱法(洗脱液: 氯仿/甲醇=7/1)精制, 获得 222mg (S)-4'-
25 [2-[(2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基]乙基]-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基乙酰苯胺·2 盐酸盐。

实施例 3

- (S)-N-[2-[4-[2-(3-氰基苯基氨基噻唑-4-基)乙酰氨基]苯基]乙基]-N-
30 (2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基甲酸叔丁酯 0.40g 的乙醇 10ml 的溶液中加入 4N 的氯化氢-乙酸乙酯溶液 10ml。室温下对混合物搅拌一夜后, 减压蒸去溶剂。在所得结晶中加入 5ml 甲醇-乙醇(4: 1)溶液后加热洗涤。冷却后过滤, 获得 0.18g (S)-

4'-[2-[(2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基]乙基]-2-[2-(3-氰基苯基氨基)噻唑-4-基]]乙酰苯胺·2 盐酸盐。

实施例 4

在 470mg (S)-N-[(2-羟基-3-苯氧基)丙基]-N-[2-[4-[2-(2-苯基氨基噻唑-4-基)乙酰氨基]苯基]乙基]氨基甲酸叔丁酯中加入 20ml 甲醇和 10ml 4N 的氯化氢-乙酸乙酯, 室温搅拌 4.5 小时。减压蒸去溶剂后, 用乙醇-乙酸乙酯对所得粗结晶进行重结晶, 获得 150mg (S)-2-(2-苯基氨基噻唑-4-基)-4'-[2-[(2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基]乙基]乙酰苯胺·2 盐酸盐。

与前述实施例 1~4 同样操作, 能够获得以下表 21~27 所示的实施例 1~4-d1 的化合物。表中, 实施例 1-a~1-e、实施例 2-a~2-s、实施例 3-a~3-i、实施例 4-a~4-d1 的制备方法分别与实施例 1、实施例 2、实施例 3、实施例 4 相同。

以下表 1~20、表 21~27 分别记载了参考例 1~22 的化学结构式和物理化学性质和实施例 1~4-d1 的化学结构式和物理化学性质。

15

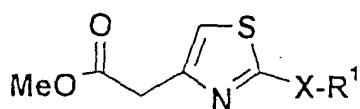
表中符号的含义如下。

Rf: 参考例编号, Ex: 实施例编号, sal: 盐, DATA: 物理化学性质, Str: 结构式, mp: 熔点, NMR: 核磁共振光谱[TMS 为内标, 溶剂如无特别限定为 DMSO-d₆], MS(m/z): 质量分析值(m/z), Me: 甲基, Et: 乙基, nPr: 正丙基, iPr: 异丙基, nHex: 正己基, Ph: 苯基, Naph: 萘基, cHex: 环己基, Py: 吡啶基, Th: 噻吩基, Fu: 呋喃基, Boc: 叔丁氧基羰基, 1-Me-1H-Bzim-2-yl: 1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基, 1-Bn-1H-Bzim-2-yl: 1-苄基-1H-苯并咪唑-2-基, 1H-Impy-2-yl: 1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基-2-基, 3-Su-1H-Traz-5-yl: 3-对氨基苯磺酰基-1H-1,2,4-三唑-5-基, 3-BnSu-1H-Traz-5-yl: 3-苄基对氨基苯磺酰基-1H-1,2,4-三唑-5-基, 2-Me-Thdiaz-5-yl: 2-甲基-1,3,4-噻二唑-5-基, 1H-Bzim-2-yl: 1H-苯并咪唑-2-基, 1-Bn-1H-Im-4-yl: 1-苄基-1H-咪唑-4-基, Imthz-6-yl: 咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基, Bzthz-2-yl: 苯并噻唑-2-基, 2-(Ph-NH)-Thz-4-yl: 2-苯基氨基噻唑-4-基及 1-Bn-1H-Im-2-yl: 1-苄基-1H-咪唑-2-基。

20

25

表 1

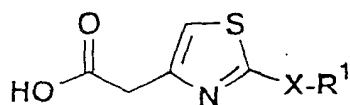


Rf	X	-R¹	sal	D A T A
1	NH	-CH₂-Ph	·HCl	NMR δ: 3.55(2H,s), 3.61(3H,s), 4.42(2H,d,J=4.8Hz), 6.45(1H,s), 7.24-7.36(5H,m), 8.42(1H,brs)
1-b	NH	-(CH₂)₂-Ph	·HCl	NMR δ: 2.91(2H,t,J=7.0Hz), 3.64(3H,s), 3.50-3.85(4H,m), 6.70(1H,s), 7.20-7.50(5H,m)
1-c	NH	-CH₂-(3-OMe-Ph)	·HCl	NMR δ: 3.64(3H,s), 3.70(2H,s), 3.74(3H,s), 6.57-6.63(1H,m), 6.73-6.75(1H,m), 7.02-7.05(1H,m), 7.22-7.26(1H,m), 7.29-7.30(1H,m), 10.80(1H,brs)
1-d	NMe	-Me	·HCl	NMR δ: 3.22(6H,s), 3.65(3H,s), 3.82(2H,s), 6.81(1H,s)
1-e	NH	-(2-OMe-Ph)	·HCl	NMR (CDCl₃) δ: 3.77(2H,s), 3.82(3H,s), 3.92(3H,s), 6.53(1H,s), 6.93-7.05(2H,m), 7.25-7.38(2H,m), 11.15(1H,m)
1-f	NH	-(3-CF₃-Ph)	·HCl	NMR (CDCl₃) δ: 3.77-3.86(5H,s), 6.62(1H,s), 7.53-7.67(4H,m)
1-g	NH	-(4-CN-Ph)	—	NMR (CDCl₃) δ: 3.72(2H,s), 3.76(3H,s), 6.62(1H,s), 7.42-7.50(2H,m), 7.54-7.70(1H,m)
1-h	NH	-(3-OH-Ph)	—	NMR (CDCl₃) δ: 3.67(2H,s), 3.74(3H,s), 6.48(1H,s), 6.54(1H,dd,J=2.4, 7.6Hz), 6.77(1H,dd,J=2.8, 7.6Hz), 6.92(1H,t,J=2.0Hz)
1-i	NH	-(3,4-diCl-Ph)	—	NMR (CDCl₃) δ: 3.69(2H,s), 3.75(3H,s), 6.53(1H,s), 7.17(1H,dd,J=2.8, 8.8Hz), 7.35(1H,d,J=8.8Hz), 7.40(1H,brs), 7.76(1H,s)
1-j	NH	-cHex	—	NMR (CDCl₃) δ: 1.14-1.44(5H,m), 1.54-1.66(1H,m), 1.68-1.80(2H,m), 1.98-2.10(2H,m), 3.15-3.30(1H,m), 3.57(2H,s), 3.72(3H,s), 5.10-5.27(1H,br), 6.30(1H,s)
1-k	NH	-(2-Cl-Ph)	·HCl	NMR (CDCl₃) δ: 3.63(3H,s), 3.65(2H,s), 6.73(1H,s), 7.03-7.11(1H,m), 7.21-7.36(1H,m), 7.45-7.50(1H,m), 8.13-8.20(1H,m)
1-l	NH	-(3-Cl-Ph)	·HCl	NMR (CDCl₃) δ: 3.65(3H,s), 3.68(2H,s), 6.75(1H,s), 6.94-7.00(1H,m), 7.31(1H,t,J=8.1Hz), 7.39-7.45(1H,m), 7.84(1H,t,J=1.8Hz), 10.49(1H,brs)
1-m	NH	-(3-CN-Ph)	·HCl	NMR (CDCl₃) δ: 3.66(3H,s), 3.70(2H,s), 6.78(1H,s), 7.35-7.39(1H,m), 7.50(1H,t,J=7.8Hz), 7.76-7.82(1H,m), 8.16-8.19(1H,m), 10.73(1H,brs)

表2

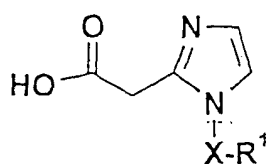
Rf	Str	D A T A
1-a		NMR (CDCl₃) δ: 1.34(3H,t,J=7.2Hz), 3.77(2H,s), 4.28(2H,q,J=7.2Hz), 6.59(1H,s), 6.98-7.22(3H,m), 7.39-7.49(1H,m)

表 3



Rf	X	-X-R ¹	sal	D A T A
2	NH	-CH ₂ -Ph	·HCl	NMR δ: 3.40(2H,s), 4.39(2H,d,J=6.0Hz), 6.35(1H,s), 7.23-7.35(5H,m), 8.00(1H,t,J=5.6Hz), 12.23(1H,brs)
2-a	NH	-(3-F-Ph)	—	NMR δ: 3.58(2H,s), 6.72(1H,s), 6.73-6.79(1H,m), 7.22-7.37(2H,m), 7.64-7.71(1H,m), 10.59(1H,brs)
2-b	NMe	-Me	—	NMR δ: 3.26(6H,s), 3.77(2H,s), 6.83(1H,s), 11.90-12.50(2H,m), 10.00(1H,brs)
2-c	NH	-(CH ₂) ₂ -Ph	—	NMR δ: 2.83(2H,t,J=7.0Hz), 3.20-3.60(4H,m), 6.34(1H,s), 7.15-7.40(5H,m)
2-d	NH	-CH ₂ -(3-OMe-Ph)	—	NMR δ: 3.54(2H,s), 3.73(3H,s), 6.46-6.57(1H,m), 6.64(1H,s), 7.07-7.35(2H,m), 7.38(1H,t,J=2.3Hz), 10.15(1H,brs), 12.30(1H,brs)
2-e	NH	-(2-OMe-Ph)	·HCl	NMR δ: 3.58(2H,s), 3.84(3H,s), 6.68(1H,s), 6.93-7.00(1H,m), 7.06-7.12(2H,m), 7.93-8.01(1H,m), 10.20(1H,brs)
2-f	NH	-(3-CF ₃ -Ph)	·HCl	NMR δ: 3.58(2H,s), 6.74(1H,s), 7.25(1H,m), 7.52(1H,t,J=8.0Hz), 7.76-7.84(1H,m), 8.32(1H,m), 10.53(1H,brs)
2-g	NH	-(3,4-diCl-Ph)	—	NMR δ: 3.57(2H,s), 6.73(1H,s), 7.40-7.55(), 8.05(2H,d,J=2.4Hz), 10.50(1H,brs)
2-h	NH	-(4-CN-Ph)	—	NMR δ: 3.60(2H,s), 6.81(1H,s), 7.70-7.80(4H,m), 10.73(1H,m), 12.38(1H,brs)
2-i	NH	-(3-OH-Ph)	—	NMR δ: 3.53(2H,s), 6.30-6.38(1H,m), 6.61(1H,s), 6.92-7.08(3H,m), 9.33(1H,m), 10.00(1H,brs), 12.32(1H,brs)
2-j	NH	-cHex	—	NMR δ: 3.58(2H,s), 6.74(1H,s), 7.25(1H,m), 7.52(1H,t,J=8.0Hz), 7.76-7.84(1H,m), 8.32(1H,m), 10.53(1H,brs)
2-k	NH	-(2-Cl-Ph)	·HCl	NMR δ: 3.58(2H,s), 6.75(1H,s), 7.15(1H,dt,J=1.5, 8.1Hz), 7.36(1H,dt,J=1.5, 8.1Hz), 7.52(2H,dd,J=1.5, 8.1Hz), 8.09(2H,d,J=8.1Hz)
2-l	NH	-(3-Cl-Ph)	·HCl	NMR δ: 3.58(2H,s), 6.72(1H,s), 6.94-7.01(1H,s), 7.30(1H,t,J=8.1Hz), 7.43-7.48(1H,m), 8.33(1H,t,J=1.8Hz), 10.58(1H,brs)
2-m	NH	-(3-CN-Ph)	—	NMR δ: 3.59(2H,s), 6.75(1H,s), 7.34-7.39(1H,m), 7.50(1H,t,J=7.8Hz), 7.75-7.82(1H,m), 8.13-8.17(1H,m), 10.53(1H,brs), 12.37(1H,brs)

表 4

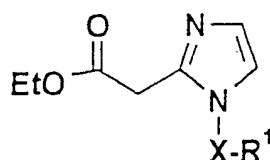


Rf	X	-R¹	sal	D A T A
2-q	—	-CH₂-(4-Cl-Ph)	·HCl	NMR δ: 4.32(2H,s), 5.45(2H,s), 7.39(2H,d,J=8.8Hz), 7.46(2H,d,J=8.8Hz), 7.70(2H,s), 14.00(1H,brs)
2-r	—	-CH₂-(4-CF₃-Ph)	·HCl	NMR δ: 4.32(2H,s), 5.57(2H,s), 7.54(2H,d,J=8.0Hz), 7.70-7.75(2H,m), 7.77(2H,d,J=8.0Hz)
2-s	—	-CH₂-(4-Br-Ph)	·HCl	NMR δ: 4.31(2H,s), 5.43(2H,s), 7.32(2H,d,J=8.4Hz), 7.61(2H,d,J=8.4Hz), 7.70(2H,s)
2-t	—	-CH₂-(2-Naph)	·HCl	NMR δ: 4.37(2H,s), 5.61(2H,s), 7.45-7.50(1H,m), 7.52-7.60(2H,m), 7.70-7.76(2H,m), 7.8-7.90(4H,m)
2-u	—	-CH₂-(4-F-Ph)	·HCl	NMR δ: 4.33(2H,s), 5.43(2H,s), 7.21-7.27(2H,m), 7.42-7.47(2H,m), 7.68-7.69(2H,m)
2-v	—	-CH₂-(4-I-Ph)	·HCl	NMR δ: 4.31(2H,s), 5.41(2H,s), 7.16(2H,d,J=8.3Hz), 7.55-7.61(2H,m), 7.76(2H,d,J=8.3Hz)
2-w	—	-CH₂-(4-iPr-Ph)	·HCl	NMR δ: 1.18(6H,d,J=6.6Hz), 2.88(1H,sep,6.6Hz), 4.32(2H,s), 5.38(2H,s), 7.27(2H,s), 7.66-7.68(4H,m)
2-x	—	-CH₂-(4-NO₂-Ph)	·HCl	NMR δ: 4.32(2H,s), 5.64(2H,s), 7.58(2H,d,J=8.9Hz), 7.73-7.78(2H,m), 8.25(2H,d,J=8.9Hz), 14.00(1H,brs)
2-y	—	-Ph	·HCl	NMR δ: 4.16(2H,s), 7.55-7.70(5H,m), 7.88-7.91(1H,m), 7.98-8.00(1H,m)

表5

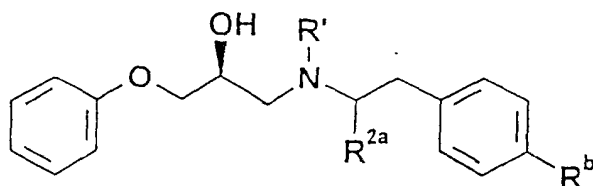
Rf	Str	D A T A
2-n		NMR δ: 3.78(2H,s), 5.42(2H,s), 7.38-7.44(6H,m), 7.58(1H,brs), 9.26(1H,brs)
2-o		NMR δ: 3.63(2H,s), 12.92(1H,brs), 13.15(1H,brs), 13.32(1H,brs)
2-p		NMR δ: 3.74(2H,s), 4.33(2H,s), 7.20-7.39(5H,m)
3		NMR (CDCl₃) δ: 3.78(3H,s), 3.91(2H,s), 4.34(2H,s), 7.20-7.39(5H,m)
4		NMR δ: 1.22(3H,t,J=6.9Hz), 4.16(2H,q,J=6.9Hz), 4.26(2H,s), 7.62(2H,s)
6		NMR (CDCl₃) δ: 2.32(3H,s), 5.19(2H,s), 6.88(1H,d,J=1.4Hz), 6.98(1H,d,J=1.4Hz), 7.20(2H,d,J=8.8Hz), 8.20(2H,d,J=8.8Hz)

表 6



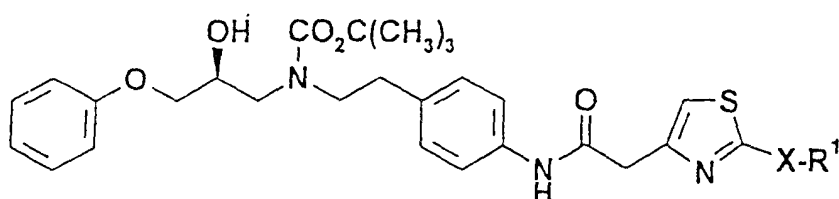
Rf	X	-R ¹	sal	D A T A
5	—	-CH ₂ -(4-Cl-Ph)	—	NMR (CDCl ₃) δ: 1.23(3H,t,J=7.3Hz), 3.73(2H,s), 4.12(2H,q,J=7.3Hz), 5.11(2H,s), 6.84(1H,d,J=1.4Hz), 7.02-7.06(3H,m), 7.30-7.34(2H,m)
5-a	—	-CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	—	NMR (CDCl ₃) δ: 1.22(3H,t,J=7.0Hz), 3.74(2H,s), 4.10(2H,q,J=7.0Hz), 5.21(2H,s), 6.86(1H,d,J=1.4Hz), 7.05(1H,d,J=1.4Hz), 7.20(2H,d,J=9.5Hz), 7.60(2H,d,J=9.5Hz)
5-b	—	-CH ₂ -(4-Br-Ph)	—	NMR (CDCl ₃) δ: 1.13(3H,t,J=6.7Hz), 4.01(2H,q,J=6.7Hz), 4.42(2H,s), 5.46(2H,s), 7.31(2H,d,J=8.4Hz), 7.60(2H,d,J=8.4Hz), 7.73(1H,d,J=1.5Hz), 7.77(1H,d,J=1.5Hz)
5-c	—	-CH ₂ -(2-Naph)	—	NMR (CDCl ₃) δ: 1.20(3H,t,J=7.3Hz), 3.76(2H,s), 4.09(2H,q,J=7.3Hz), 5.29(2H,s), 6.92(1H,d,J=1.4Hz), 7.05(1H,d,J=1.4Hz), 7.21-7.26(1H,m), 7.46-7.52(3H,m), 7.75-7.85(3H,m)
5-d	—	-CH ₂ -(4-F-Ph)	—	NMR (CDCl ₃) δ: 1.23(3H,t,J=7.2Hz), 3.75(2H,s), 4.13(2H,q,J=7.2Hz), 5.10(2H,s), 6.84(1H,d,J=1.2Hz), 7.00-7.12(5H,m)
5-e	—	-CH ₂ -(4-I-Ph)	—	NMR (CDCl ₃) δ: 1.23(3H,t,J=6.9Hz), 3.73(2H,s), 4.12(2H,q,J=6.9Hz), 5.08(2H,s), 6.83-6.86(3H,m), 7.02(1H,d,J=1.5Hz), 7.67(2H,d,J=8.4Hz)
5-f	—	-CH ₂ -(4-iPr-Ph)	—	NMR (CDCl ₃) δ: 1.20-1.26(9H,m), 2.89(1H,sep,J=7.2Hz), 3.75(2H,s), 4.11(2H,q,J=6.9Hz), 5.09(2H,s), 6.86(1H,d,J=1.2Hz), 7.02(2H,d,J=7.2Hz), 7.19(2H,d,J=7.2Hz), 7.26(1H,d,J=1.2Hz)
7	—	-CH ₂ -(4-NO ₂ -Ph)	—	NMR (CDCl ₃) δ: 1.23(3H,t,J=6.8Hz), 3.75(2H,s), 4.12(2H,q,J=6.8Hz), 5.28(2H,s), 6.87(1H,d,J=1.2Hz), 7.08(1H,d,J=1.2Hz), 7.26(2H,d,J=8.4Hz), 8.22(2H,d,J=8.4Hz)
7-a	—	-Ph	—	NMR (CDCl ₃) δ: 1.19(3H,t,J=7.3Hz), 3.75(2H,s), 4.12(2H,q,J=7.3Hz), 7.06(1H,d,J=1.5Hz), 7.12(1H,d,J=1.5Hz), 7.32-7.52(5H,m)

表 7



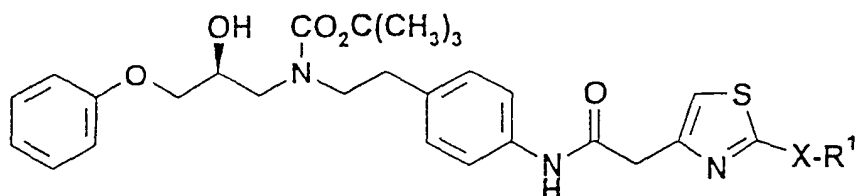
Rf	-R'	-R2a	-Rb	D A T A
8	H	H	-NO ₂	NMR (CDCl ₃) δ: 2.78-3.01(6H,m), 3.97(2H,d,J=4.9Hz), 4.01-4.05(1H,m), 6.89(2H,d,J=7.9Hz), 6.96(1H,t,J=7.3Hz), 7.27(2H,d,J=7.3Hz), 7.37(2H,d,J=9.2Hz), 8.15(2H,d,J=8.6Hz)
9	Boc	H	-NO ₂	NMR (CDCl ₃) δ: 1.44(9H,s), 2.91-3.05(2H,m), 3.40-3.60(4H,m), 3.85-4.00(2H,m), 4.10-4.20(1H,m), 6.90(2H,d,J=8.0Hz), 6.98(1H,t,J=7.0Hz), 7.09-7.32(4H,m), 8.15(2H,d,J=8.8Hz)
9-a	Boc	-Me	-NO ₂	NMR (CDCl ₃) δ: 1.24-1.30(3H,m), 1.35(9H,s), 2.75-3.50(4H,m), 3.80-3.90(1H,m), 3.95-4.30(3H,m), 6.89-7.00(3H,m), 7.23-7.35(4H,m), 8.15(2H,d,J=8.3Hz)
9-b	Boc	-Me	-NO ₂	NMR (CDCl ₃) δ: 1.25-1.28(3H,m), 1.44(9H,s), 2.80-3.40(2H,m), 3.80-3.90(1H,m), 3.95-4.40(3H,m), 6.85-7.00(3H,m), 7.26-7.35(4H,m), 8.12(2H,d,J=8.3Hz)
10	Boc	H	-NH ₂	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.67-2.80(2H,m), 3.30-3.48(4H,m), 3.57(2H,brs), 3.82-4.00(2H,m), 4.06-4.20(2H,m), 6.61(2H,d,J=8.0Hz), 6.87-7.00(5H,m), 7.25-7.32(2H,m)
10-a	Boc	-Me	-NH ₂	NMR (CDCl ₃) δ: 1.18-1.25(3H,m), 1.38(9H,s), 2.50-2.75(2H,m), 3.30-3.60(4H,m), 3.80-4.20(4H,m), 6.57(2H,d,J=8.3Hz), 6.85-7.00(5H,m), 7.25-7.35(2H,m)
10-b	Boc	-Me	-NH ₂	NMR (CDCl ₃) δ: 1.15-1.25(3H,m), 1.45(9H,s), 2.55-4.10(8H,m), 6.55(2H,d,J=8.3Hz), 6.85-7.00(5H,m), 7.26-7.32(2H,m)
11	H	-Me	-NO ₂	NMR (CDCl ₃) δ: 1.10(3H,d,J=6.4Hz), 2.68-3.02(5H,m), 3.91-4.02(3H,m), 6.86-6.98(3H,m), 7.28-7.52(4H,m), 8.13-8.18(2H,m)

表 8



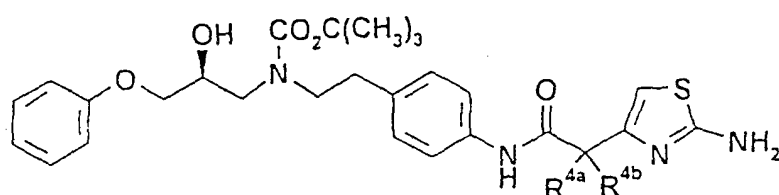
Rf	X	-R ¹	D A T A
12	—	-Me	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.65-2.80(5H,m), 3.30-3.55(4H,m), 3.79(2H,s), 3.85-4.00(2H,m), 4.05-4.20(2H,m), 6.85-7.00(4H,m), 7.05-7.15(2H,m), 7.25-7.30(2H,m), 7.44(2H,d,J=8.4Hz), 9.07(1H,brs)
12-a	NH	-Boc	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 1.57(9H,s), 2.75-2.86(2H,m), 3.30-3.50(4H,m), 3.71(2H,s), 3.82-4.00(2H,m), 4.09(2H,brs), 6.73(1H,s), 6.89(2H,d,J=7.6Hz), 6.96(1H,t,J=8.0Hz), 7.03-7.15(2H,m), 7.29(2H,d,J=7.6Hz), 7.41(2H,d,J=7.6Hz), 8.64(1H,brs)
12-b	NH	-Ph	NMR (CDCl ₃) δ: 1.49(9H,s), 2.70-2.90(2H,m), 3.30-3.50(4H,m), 3.69(2H,s), 3.80-4.00(2H,m), 4.11(1H,brs), 6.44(2H,s), 6.89(2H,d,J=8.0Hz), 6.95(1H,t,J=7.2Hz), 7.02-7.14(3H,m), 7.24-7.32(2H,m), 7.37-7.44(6H,m), 9.13(1H,s)
12-c	NH	-(3-F-Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.45(9H,s), 2.71-2.82(2H,m), 3.34-3.48(4H,m), 3.68(2H,s), 3.83-3.97(2H,m), 4.07-4.16(1H,m), 6.42(1H,s), 6.65-7.45(13H,m), 9.09-9.17(1H,s)
12-h	NH	-Me	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.65-3.10(5H,m), 3.30-4.25(7H,m), 3.61(2H,s), 6.30(1H,s), 6.80-7.55(9H,m)
12-i	NMe	-Me	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.70-2.88(2H,m), 3.16(6H,s), 3.30-3.52(4H,m), 3.62(2H,s), 3.80-4.00(2H,m), 4.05-4.16(2H,m), 6.28(1H,s), 6.89(2H,d,J=8.0Hz), 6.96(1H,t,J=7.2Hz), 7.03-7.16(2H,m), 7.27-7.30(2H,m), 7.44(2H,d,J=8.8Hz), 9.77(1H,s)
12-j	NH	-(CH ₂) ₂ -Ph	NMR δ: 1.35(9H,s), 2.72(2H,t,J=7.0Hz), 2.84(2H,t,J=7.0Hz), 3.30-3.45(6H,m), 3.49(2H,s), 3.78-4.00(3H,m), 6.35(1H,s), 6.88-7.30(11H,m), 7.51(2H,d,J=8.0Hz), 7.64(1H,t,J=6.0Hz)
12-k	NH	-(3-OMe-Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.70-2.88(2H,m), 3.30-3.52(4H,m), 3.69(2H,s), 3.82(3H,m), 3.82-4.00(2H,m), 4.05-4.17(2H,m), 6.45(1H,s), 6.67(1H,dd,J1=4.8Hz,J2=8.0Hz), 6.89(2H,d,J=8.4Hz), 6.94-6.96(2H,m), 7.02-7.12(3H,m), 7.21-7.30(3H,m), 7.43(2H,d,J=8.4Hz), 9.08(1H,s)
12-l	NH	-(2-OMe-Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.45(9H,s), 2.70-2.82(2H,m), 3.32-3.50(4H,m), 3.75(2H,s), 3.82-3.90(2H,m), 3.92(3H,s), 4.07-4.15(1H,m), 6.44(1H,s), 6.77-7.90(13H,m), 9.24(1H,brs)
12-m	NH	-(2-Cl-Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.65-2.80(2H,m), 3.28-3.50(4H,m), 3.72(2H,s), 3.80-3.95(2H,m), 4.10(1H,brs), 6.54(1H,brs), 6.83-7.50(12H,m), 8.12-8.18(1H,m), 8.99(1H,s)

表 9



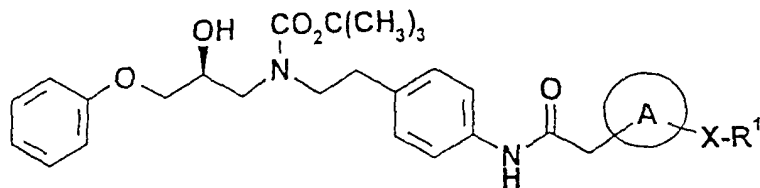
Rf	X	-R ¹	D A T A
12-n	NH	-(3-Cl-Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.45(9H,s), 2.72-2.84(2H,m), 3.30-3.50(4H,m), 3.70(2H,s), 3.82-3.99(2H,m), 4.05-4.16(1H,m), 6.47(1H,s), 6.85-7.43(12H,m), 7.58(1H,s), 8.02(1H,brs), 9.11(1H,brs)
12-o	NH	-(3-CN-Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.45(9H,s), 2.73-2.85(2H,m), 3.35-3.46(4H,m), 3.73(2H,s), 3.82-3.95(2H,m), 4.05-4.16(1H,m), 6.54(1H,s), 6.80-7.84(13H,m), 8.76(1H,s)
12-p	NH	-(3-CF ₃ -Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.45(9H,m), 2.67-2.88(2H,m), 3.28-3.52(4H,m), 3.71(2H,s), 3.80-4.00(2H,m), 4.03-4.15(1H,m), 6.51(1H,s), 6.80-7.10(5H,m), 7.20-7.76(8H,m), 8.86(1H,brs)
12-q	NH	-(3,4-diCl-Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,m), 2.70-2.90(2H,m), 3.20-3.50(4H,m), 3.71(2H,s), 3.80-4.00(2H,m), 4.05-4.15(1H,m), 6.51(1H,s), 6.80-7.20(5H,m), 7.25-7.50(6H,m), 7.71(1H,d,J=2.4Hz), 8.88(1H,brs)
12-r	NH	-(4-CN-Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,m), 2.70-2.90(2H,m), 3.20-3.50(4H,m), 3.74(2H,s), 3.80-4.00(2H,m), 4.03-4.15(1H,m), 6.61(1H,s), 6.80-7.70(13H,m), 8.68(1H,brs)
12-s	NH	-(3-OH-Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.45(9H,m), 2.70-2.90(2H,m), 3.20-3.50(4H,m), 3.65(2H,s), 3.80-4.00(2H,m), 4.05-4.15(1H,m), 6.40(1H,s), 6.55-6.63(1H,m), 6.80-7.50(12H,m), 9.12(1H,brs)
12-t	NH	-cHex	NMR (CDCl ₃) δ: 1.25-1.50(14H,m), 1.60-1.70(1H,m), 1.75-1.85(2H,m), 2.00-2.20(2H,m), 2.70-2.90(2H,m), 3.20-3.50(5H,m), 3.65(2H,s), 3.80-4.00(2H,m), 4.05-4.15(1H,m), 6.34(1H,s), 6.80-7.90(9H,m), 7.25-7.50(6H,s), 7.71(1H,d,J=2.4Hz), 9.30(1H,brs)
12-u	NMe	-Ph	NMR (CDCl ₃) δ: 1.45(9H,m), 2.70-2.90(2H,m), 3.20-3.50(4H,m), 3.65(2H,s), 3.80-4.00(2H,m), 4.05-4.15(1H,m), 6.40(1H,s), 6.55-6.63(1H,m), 6.80-7.50(12H,m), 9.12(1H,brs)
12-v	—	-CH ₂ -(4-OH-Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.60(9H,s), 2.70-2.85(4H,m), 3.28-3.38(2H,m), 3.78(2H,s), 3.82-3.97(2H,m), 4.15-4.20(1H,m), 4.24(2H,s), 4.61(1H,brs), 6.77(2H,d,J=8.3Hz), 6.88(2H,d,J=8.8Hz), 6.94-7.30(10H,m), 7.53(1H,brs), 9.34(1H,brs)

表 10



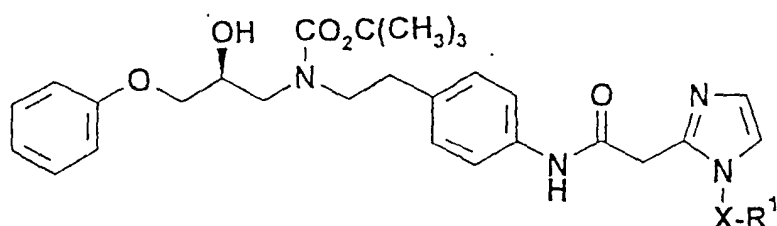
Rf	-R ^{4a}	-R ^{4b}	D A T A
12-w	=O		NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.75-2.95(2H,m), 3.35-3.55(4H,m), 3.75-4.00(2H,m), 4.00-4.15(1H,m), 5.46(2H,s), 6.90(2H,d,J=8.4 Hz), 6.96(1H,t,J=7.6Hz), 7.15-7.31(5H,m), 7.60(2H,d,J=8.4Hz), 8.80(1H,s), 9.11(1H,s)
15	-H	-OH	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.70-2.90(2H,m), 3.30-3.55(4H,m), 3.80-4.00(2H,m), 4.03-4.17(2H,m), 4.29(1H,brs), 4.99(2H,brs), 5.12(1H,d,J=1.2Hz), 6.66(1H,d,J=1.2Hz), 6.85-7.00(3H,m), 7.05-7.15(2H,m), 7.25-7.31(2H,m), 7.47(2H,d,J=8.4Hz), 9.11(1H,brs)

表 11



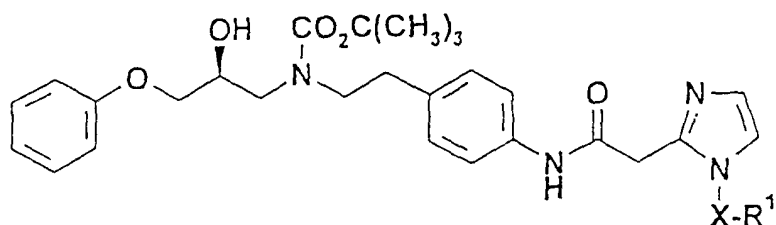
Rf	-A-X-R ¹	D A T A
12-x	2-Me-Thdiaz-5-yl	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.79(3H,s), 2.79-2.85(2H,m), 3.35-3.52(3H,m), 3.75-4.00(2H,m), 4.05-4.15(2H,m), 4.34(2H,s), 6.89(2H,d,J=7.6Hz), 6.96(1H,t,J=7.2Hz), 7.06-7.16(2H,m), 7.27-7.30(2H,m), 7.46(2H,d,J=8.4Hz), 8.79(1H,brs)
12-y	1H-Bzim-2-yl	NMR (CDCl ₃) δ: 1.45(9H,s), 2.75-2.80(2H,m), 3.30-3.55(4H,m), 3.82(2H,s), 3.82-4.00(2H,m), 4.09-4.11(2H,m), 6.88(2H,d,J=8.0Hz), 6.90-7.00(1H,m), 7.00-7.20(2H,m), 7.20-7.75(8H,m), 9.75-10.05(2H,m)
12-z	1mthz-6-yl	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,m), 2.70-2.90(2H,m), 3.20-3.50(4H,m), 3.75(2H,s), 3.80-4.00(2H,m), 4.03-4.15(1H,m), 6.51(1H,s), 6.80-7.50(12H,m), 9.28(1H,brs)
12-a1	3-Su-1H-Traz-5-yl	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.70-2.88(2H,m), 3.30-3.56(4H,m), 3.75(2H,s), 3.80-3.98(2H,m), 4.05-4.15(1H,m), 6.85-7.50(9H,m), 9.14(1H,s), 12.56(2H,brs)
12-b1	3-BnSu-1H-Traz-5-yl	NMR (CDCl ₃) δ: 1.44(9H,s), 2.68-2.82(2H,m), 3.35-3.50(4H,m), 3.84-3.95(4H,m), 4.07-4.16(1H,m), 4.34(2H,s), 6.83-7.48(14H,m), 9.61(1H,s)
12-c1	1-Bn-1H-1m-4-yl	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.78(2H,brs), 3.43(4H,m), 3.62(2H,s), 3.89-3.94(2H,m), 4.11(1H,brs), 5.09(2H,s), 6.80(1H,s), 6.89(2H,d,J=8.3Hz), 6.98(1H,t,J=7.2Hz), 7.07(2H,brs), 7.18(2H,dd,J=2.1, 7.2Hz), 7.26-7.31(2H,m), 7.36-7.40(3H,m), 7.46(2H,d,J=8.3Hz), 7.56(1H,s), 9.44(1H,brs)

表 12



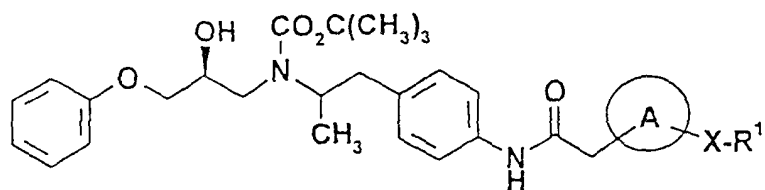
Rf	X	-R ¹	D A T A
12-d1	—	-CH ₂ -(4-Cl-Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.75-2.87(2H,m), 3.30-3.50(4H,m), 3.71(2H,s), 3.80-4.00(2H,m), 4.05-4.10(1H,m), 5.21(2H,s), 6.89-7.20(10H,m), 7.25-7.30(3H,m), 7.45(2H,d, J=8.3Hz), 10.15(1H,brs)
12-e1	—	-CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.75-2.90(2H,m), 3.30-3.50(4H,m), 3.72(2H,s), 3.80-4.00(2H,m), 4.05-4.10(1H,m), 5.25(2H,s), 6.89-6.97(4H,m), 7.09-7.30(7H,m), 7.45(2H,d, J=8.8Hz), 7.60(2H,d, J=8.3Hz), 10.05(1H,brs)
12-f1	—	-CH ₂ -(4-Br-Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.75-2.85(2H,m), 3.30-3.50(4H,m), 3.70(2H,s), 3.80-4.00(2H,m), 4.05-4.15(1H,m), 5.11(2H,s), 6.89-6.98(6H,m), 7.00-7.15(3H,m), 7.20-7.35(2H,m), 7.40-7.50(4H,m), 10.14(1H,brs)
12-g1	—	-CH ₂ -(2-Naph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.75-2.85(2H,m), 3.30-3.50(4H,m), 3.76(2H,s), 3.80-4.00(2H,m), 4.00-4.05(1H,m), 5.30(2H,s), 6.89-7.12(7H,m), 7.20-7.30(3H,m), 7.44-7.50(5H,m), 7.74-7.83(3H,m), 10.30(1H,brs)
12-h1	—	-CH ₂ -(4-F-Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.75-2.85(2H,m), 3.30-3.50(4H,m), 3.80-4.00(4H,m), 4.05-4.10(1H,m), 5.32(2H,s), 6.88-7.16(11H,m), 7.26-7.36(2H,m), 7.59(2H,d, J=8.3Hz), 9.97(1H,brs)
12-i1	—	-CH ₂ -(4-I-Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.75-2.80(2H,m), 3.30-3.50(4H,m), 3.30-3.50(4H,m), 3.72(2H,s), 3.80-4.00(4H,m), 4.05-4.15(1H,m), 5.12(2H,s), 6.82(2H,d, J=8.3Hz), 6.87-6.98(4H,m), 7.05-7.12(3H,m), 7.28-7.31(2H,m), 7.46(2H,d, J=8.3Hz), 7.66(2H,d, J=8.3Hz), 10.08(1H,brs)
12-j1	—	-CH ₂ -(4-iPr-Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.22(6H,d, J=6.9Hz), 1.46(9H,s), 2.75-2.85(2H,m), 2.88(1H,sep, J=6.9Hz), 3.30-3.50(4H,m), 3.80(2H,s), 3.85-4.00(2H,m), 4.05-4.15(1H,m), 5.18(2H,s), 6.89-7.09(9H,m), 7.19(2H,d, J=7.8Hz), 7.25-7.30(2H,m), 7.53(2H,d, J=8.3Hz), 10.26(1H,brs)
12-k1	—	-CH ₂ -(4-NO ₂ -Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.75-2.85(2H,m), 3.30-3.50(4H,m), 3.80-4.00(4H,m), 4.05-4.10(2H,m), 5.50(2H,s), 6.88-6.98(4H,m), 7.05-7.15(3H,m), 7.25-7.75(4H,m), 8.19(2H,d, J=8.8Hz), 9.78(1H,brs)
12-l1	—	-Ph	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.75-2.85(2H,m), 3.35-4.00(4H,m), 3.73(2H,s), 3.80-4.00(2H,m), 4.05-4.10(1H,m), 6.89-7.00(3H,m), 7.10-7.18(4H,m), 7.28-7.30(4H,m), 7.47-7.53(5H,m), 10.44(1H,brs)

表 13



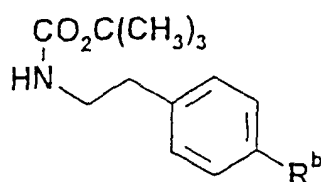
Rf	X	-R ¹	D A T A
13	—	-H	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.75-2.85(2H,m), 3.30-3.55(4H,m), 3.80-4.00(2H,m), 3.90(2H,s), 4.05-4.15(1H,m), 6.88-6.98(3H,m), 7.00-7.20(4H,m), 7.30-7.40(2H,m), 7.50(2H,d, J=7.8Hz), 10.027(1H,brs)
14	—	-CH ₂ -(4-OMe-Ph)	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.75-2.80(2H,m), 3.30-4.00(4H,m), 3.74(2H,s), 3.78(3H,s), 3.80-4.00(2H,m), 4.05-4.15(1H,m), 5.07(2H,s), 6.85-7.00(6H,m), 7.00-7.20(5H,m), 7.25-7.30(2H,m), 7.47(2H,d, J=8.8Hz), 10.34(1H,brs)

表14



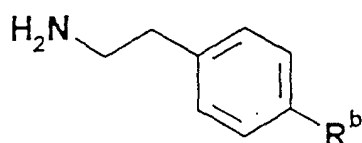
Rf	-A-X-R ¹	D A T A
12-d	2-(Ph-NH)-Thz-4-yl	NMR (CDCl ₃) δ: 1.13-1.25(3H,m), 1.39(9H,s), 2.55-2.80(2H,m), 3.30-3.40(1H,m), 3.60-4.20(5H,m), 3.69(2H,s), 6.44(1H,s), 6.80-7.31(8H,m), 7.36-7.43(6H,m), 9.11(1H,s)
12-e	1-Bn-1H-Im-2-yl	NMR (CDCl ₃) δ: 1.15-1.25(3H,m), 1.39(9H,s), 2.60-4.20(8H,m), 3.75(2H,s), 5.14(2H,s), 6.85-7.00(4H,m), 7.03-7.12(5H,m), 7.26-7.37(5H,m), 7.45-7.50(2H,m), 10.35(1H,s)
12-f	2-(Ph-NH)-Thz-4-yl	NMR (CDCl ₃) δ: 1.13-1.24(3H,m), 1.45(9H,s), 2.60-2.70(1H,m), 3.00-4.20(7H,m), 3.68(2H,s), 6.43(1H,s), 6.80-7.00(4H,m), 7.05-7.15(4H,m), 7.25-7.32(4H,m), 7.36-7.45(6H,m), 9.12(1H,s)
12-g	1-Bn-1H-Im-2-yl	NMR (CDCl ₃) δ: 1.15-1.25(3H,m), 1.46(9H,s), 2.60-4.20(8H,m), 3.71(2H,s), 5.14(2H,s), 6.85-7.00(4H,m), 7.05-7.14(5H,m), 7.26-7.37(5H,m), 7.44-7.48(2H,m), 10.31(1H,s)

表 15



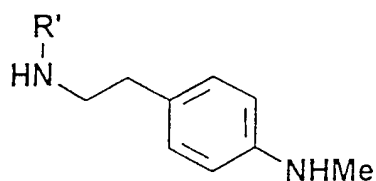
Rf	-R ^b	D A T A
16		NMR δ : 1.36(9H,s), 2.62(2H,t,J=6.8Hz), 3.07-3.21(2H,m), 3.48(2H,s), 4.41(2H,d,J=6.0Hz), 6.36(1H,s), 6.84(1H,t,J=5.6Hz), 7.09(2H,d,J=8.8Hz), 7.22-7.35(5H,m), 7.46(2H,d,J=8.4Hz), 8.06(1H,t,J=6.0Hz), 9.97(1H,s)
16-a		NMR (CDCl ₃) δ : 1.48(9H,s), 2.75(2H,t,J=6.8Hz), 3.25-3.40(2H,m), 3.74(2H,s), 4.53(1H,brs), 5.16(2H,s), 6.94(1H,d,J=1.6Hz), 7.06-7.14(5H,m), 7.29-7.37(3H,m), 7.47(2H,d,J=8.4Hz), 10.44(1H,s)
16-b		NMR (CDCl ₃) δ : 1.44(9H,s), 2.80(2H,t,J=6.8Hz), 3.26(3H,s), 3.36-3.38(2H,m), 3.50(2H,s), 5.17(2H,s), 6.81(1H,s), 6.95(1H,s), 7.05(2H,d,J=6.8Hz), 7.14(2H,d,J=8.0Hz), 7.22(2H,d,J=8.0Hz), 7.27-7.33(4H,m)

表16



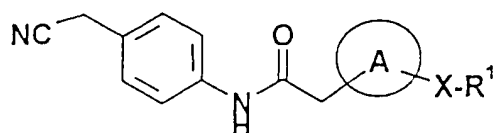
Rf	-R ^b	D A T A
17		NMR δ : 1.34(1H,brs), 2.57(2H,t,J=6.8Hz), 2.72(2H,t,J=6.8Hz), 3.32(1H,brs), 3.48(2H,s), 4.41(2H,d,J=6.0Hz), 6.36(1H,s), 7.10(2H,d,J=8.4Hz), 7.21-7.35(5H,m), 7.46(2H,d,J=8.4Hz), 8.06(1H,t,J=6.0Hz), 9.96(1H,s)
17-a		NMR (CDCl ₃) δ : 1.20(2H,brs), 2.70(2H,t,J=6.8Hz), 2.93(2H,t,J=6.8Hz), 3.74(2H,s), 5.15(2H,s), 6.94(2H,d,J=1.2Hz), 7.07-7.08(3H,m), 7.13(2H,d,J=8.4Hz), 7.29-7.36(3H,m), 7.47(2H,d,J=8.4Hz), 10.36(1H,s)
17-b		NMR (CDCl ₃) δ : 1.53(2H,brs), 2.76(2H,d,J=6.8Hz), 2.98(2H,t,J=6.8Hz), 3.26(3H,s), 3.50(2H,s), 5.18(2H,s), 6.81(1H,s), 6.95(1H,s), 7.06(2H,d,J=6.0Hz), 7.14(2H,d,J=8.0Hz), 7.22-7.33(5H,m)

表 17



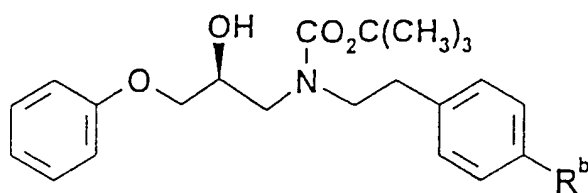
Rf	-R'	D A T A
18	-H	NMR (CDCl ₃) δ : 1.38(2H,brs), 2.63(2H,t,J=6.8Hz), 2.81(3H,s), 2.89(2H,t,J=6.8Hz), 3.50(1H,brs), 6.57(2H,d,J=8.0Hz), 7.02(2H,d,J=8.0Hz)
19	Boc	NMR (CDCl ₃) δ : 1.43(9H,s), 2.68(2H,t,J=7.6Hz), 2.83(3H,s), 3.25-3.40(2H,m), 3.64(1H,brs), 4.52(1H,brs), 6.57(2H,d,J=8.4Hz), 7.03(2H,d,J=8.4Hz)

表18



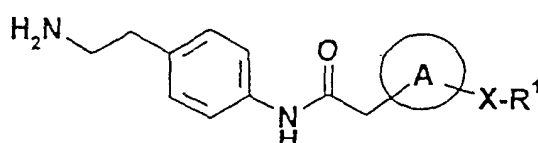
Rf	-A-X-R ¹	D A T A
20	1-Me-1H-Bzim-2-yl	NMR (CDCl ₃) δ : 3.71(2H,s), 3.83(3H,s), 4.04(2H,s), 7.25-7.40(5H,m), 7.60-7.66(2H,m), 7.74-7.80(1H,m), 10.77(1H,brs)
20-a	1-Bn-1H-Bzim-2-yl	NMR (CDCl ₃) δ : 3.71(2H,s), 3.96(2H,s), 5.43(2H,s), 7.03-7.10(2H,m), 7.24-7.38(8H,m), 7.60(2H,d,J=8.8Hz), 7.78-7.84(1H,m), 10.80(1H,brs)

表19



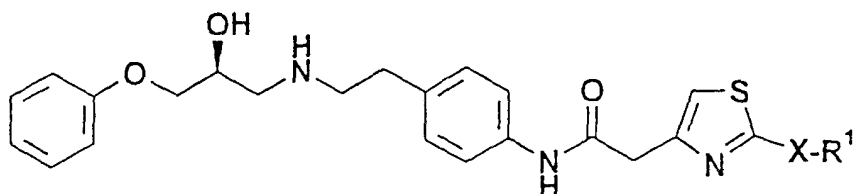
Rf	-R ^b	D A T A
12-m1		NMR δ : 0.81(3H,t,J=7.0Hz), 1.32(9H,s), 1.30-1.45(2H,m), 2.81(2H,t,J=7.0Hz), 3.00-3.50(4H,m), 3.26(2H,s), 3.55(2H,t,J=7.0Hz), 3.75-4.05(3H,m), 5.04(2H,s), 6.50-7.52(16H,m)
22	-NH-nPr	NMR δ : 0.92(3H,t,J=7.0Hz), 1.37(9H,s), 1.45-1.75(2H,m), 2.60(2H,t,J=7.0Hz), 2.91(2H,q,J=7.0Hz), 2.98-3.40(4H,m), 3.78-4.00(3H,m), 6.80-7.32(7H,m)

表 20



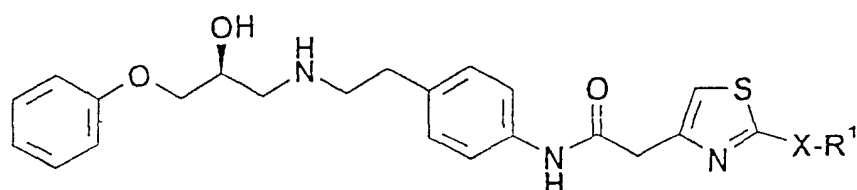
Rf	-A-X-R ¹	D A T A
21	1-Me-1H-Bzim-2-yl	NMR (CDCl ₃) δ: 2.71(2H,t,J=6.8Hz), 2.93(2H,t,J=6.8Hz), 3.83(3H,s), 4.02(2H,s), 7.16(2H,d,J=8.4Hz), 7.30-7.40(3H,m), 7.50-7.54(2H,m), 7.73-7.80(1H,m), 10.30(1H,brs)
21-a	1-Bn-1H-Bzim-2-yl	NMR (CDCl ₃) δ: 2.70(2H,t,J=6.8Hz), 2.94(2H,t,J=6.8Hz), 3.95(2H,s), 5.44(2H,s), 7.00-7.37(10H,m), 7.45-7.53(2H,m), 7.76-7.84(1H,m), 10.37(1H,brs)

表21



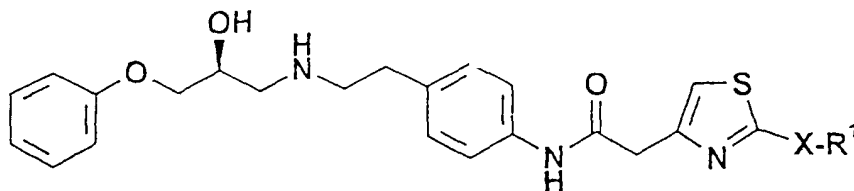
Ex	X	-R ¹	sal	D A T A
1	NH	-CH ₂ -Ph	—	mp: 146-148°C NMR δ: 2.57-2.75(6H,m), 3.48(2H,s), 3.82-3.94(3H,m), 4.41(2H,d, J=5.6Hz), 4.94(1H,s), 6.36(1H,s), 6.98-6.93(3H,m), 7.12(2H,d,J=8.4Hz), 7.21-7.34(8H,m), 7.45(2H,d,J=8.0Hz), 8.06(1H,t,J=8.0Hz), 9.96(1H,s)
2-a	NH	-H	2HCl	mp: 162-165°C NMR δ: 2.70-3.50(6H,m), 3.65(2H,s), 3.94-4.01(2H,m), 4.23-4.25(1H,m), 5.91(1H,brs), 6.56(1H,s), 6.94-6.97(3H,m), 7.20(2H,d,J=8.0Hz), 7.28-7.32(2H,m), 7.58(2H,d,J=8.0Hz), 8.35(1H,brs), 8.91(1H,brs), 9.16(1H,brs), 10.38(1H,s)
2-b	NH	-(3-F-Ph)	2HCl	NMR δ: 2.96-3.30(6H,m), 3.65(2H,s), 3.92-4.01(2H,m), 4.12-4.23(1H,m), 5.84-5.92(1H,m), 6.72(1H,s), 6.91-6.98(4H,m), 7.19(2H,d,J=8.8Hz), 7.24-7.45(4H,m), 7.59(2H,d,J=8.3Hz), 7.90(1H,t,J=2.0Hz), 8.60-8.80(2H,m), 10.18(1H,s), 10.40(1H,s)
2-g	NMe	-Me	2HCl	NMR δ: 2.93-3.07(3H,m), 3.12-3.24(3H,m), 3.17(6H,s), 3.72(2H,s), 3.94-4.01(2H,m), 4.21-4.24(1H,m), 6.72(1H,s), 6.94-6.97(3H,m), 7.19(2H,d,J=8.8Hz), 7.31(2H,t,J=8.4Hz), 7.58(2H,d,J=8.4Hz), 8.67(1H,brs), 9.09(1H,brs), 10.39(1H,brs)
2-i	NH	-(2-OMe-Ph)	HCl	NMR δ: 2.88-2.98(2H,m), 2.99-3.08(1H,m), 3.11-3.25(2H,m), 3.61(2H,s), 3.85(3H,s), 3.92-4.01(2H,m), 4.16-4.25(1H,m), 5.89(1H,brs), 6.60(1H,s), 6.81-7.03(6H,m), 7.20(2H,d,J=8.6Hz), 7.27-7.34(2H,m), 7.58(2H,d,J=8.0Hz), 8.29(1H,d,J=8.0Hz), 8.75(1H,brs), 8.86(1H,brs), 9.45(1H,brs), 10.18(1H,s)

表 22



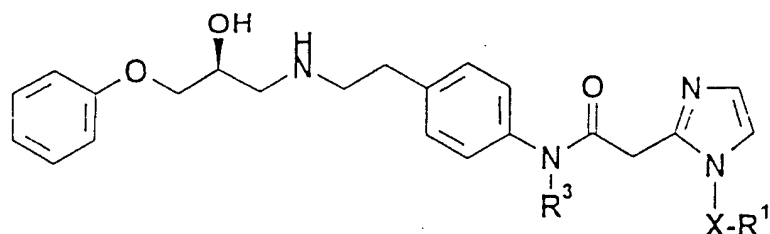
Ex	X	-R ¹	sal	D A T A
2-j	NH	-(2-Cl-Ph)	HCl	NMR δ : 2.88-3.30(6H,m), 3.62(2H,s), 3.93-4.01(2H,m), 5.89(1H,d,J=5.4Hz), 6.70(1H,s), 6.93-7.05(4H,m), 7.16-7.59(8H,m), 8.25-8.30(1H,m), 8.60-8.90(2H,m), 9.56(1H,s), 10.15(1H,s)
2-k	NMe	-Ph	HCl	NMR δ : 2.80-3.50(9H,m), 3.59(2H,s), 3.91-4.02(2H,m), 4.13-4.24(1H,m), 5.89(1H,brs), 6.53(1H,s), 6.92-6.99(3H,m), 7.16-7.70(11H,m), 8.60-8.90(1H.br), 10.13(1H,brs)
2-l	NH	-cHex	HCl	NMR δ : 1.10-1.40(5H,m), 1.45-1.70(3H,m), 1.80-2.00(2H,m), 2.80-3.55(9H,m), 3.91-4.03(2H,m), 4.17-4.28(1H,m), 5.91(1H,d,J=4.8Hz), 6.33(1H,s), 6.80-7.00(3H,m), 7.10-7.70(6H,m), 8.88(1H,brs), 9.10(1H,brs), 10.15(1H,brs)
2-m	NH	-(trans-4-OH-cHex)	2HCl	NMR δ : 1.20-1.45(4H,m), 1.75-2.00(4H,m), 2.90-4.05(12H,m), 4.20-4.30(1H,m), 6.71(1H,s), 6.92-6.98(3H,m), 7.16-7.24(2H,m), 7.26-7.34(2H,s), 7.56-7.63(2H,m), 8.95(1H,brs), 9.22(1H,brs), 10.59(1H,brs)
2-q	NH	-(4-Cl-Ph)	HCl	NMR δ : 2.86-3.24(6H,m), 3.64(2H,s), 3.92-4.01(2H,m), 4.13-4.22(1H,m), 5.88(1H,d,J=5.4Hz), 6.68(1H,s), 6.93-6.99(3H,m), 7.20(2H,d,J=8.0Hz), 7.20(2H,d,J=8.0Hz), 7.26-7.34(4H,m), 7.58(2H,d,J=8.6Hz), 7.65(2H,d,J=9.1Hz), 8.69(1H,brs), 10.16(1H,s), 10.33(1H,s)
2-r	NH	-(4-OMe-Ph)	HCl	NMR δ : 2.85-3.25(6H,m), 3.63(2H,s), 3.70(3H,s), 3.92-4.01(2H,m), 4.13-4.23(1H,m), 5.88(1H,d,J=4.9Hz), 6.56(1H,s), 6.85(2H,d,J=9.1Hz), 6.93-6.99(3H,m), 7.20(2H,d,J=8.6Hz), 7.28-7.34(3H,m), 7.50(2H,d,J=9.1Hz), 7.58(2H,d,J=8.6Hz), 8.70-8.90(2H,m), 9.94(1H,s), 10.15(1H,s)
2-s	NH	-(3-Cl-Ph)	HCl	NMR δ : 2.88-3.23(6H,m), 3.90-4.01(2H,m), 4.16-4.26(1H,m), 6.68-6.75(2H,m), 6.93-6.98(3H,m), 7.17-7.35(6H,m), 7.59(2H,d,J=8.3Hz), 7.75(1H,dt,J=2.4, 12.2Hz), 8.77(1H,brs), 8.91(1H,brs), 10.21(1H,s), 10.49(1H,s)
3-a	NH	-(3-OMe-Ph)	2HCl	NMR δ : 2.93-3.10(3H,m), 3.10-3.26(3H,m), 3.66(2H,s), 3.67(3H,s), 3.94-4.01(2H,m), 4.22-4.24(1H,m), 5.71(1H,brs), 6.53(1H,dd,J1=8Hz,J2=2Hz), 6.68(1H,s), 6.94-6.97(3H,m), 7.03-7.06(1H,m), 7.15-7.21(3H,m), 7.28-7.40(3H,m), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 8.87(1H,brs), 9.09(1H,brs), 10.26(1H,s), 10.42(1H,brs)
4	NH	-Ph	2HCl	mp: 154-159°C NMR δ : 2.93-3.04(3H,m), 3.15-3.20(3H,m), 3.66(2H,s), 3.93-4.01(2H,m), 4.20-4.27(1H,m), 6.68(1H,s), 6.94-6.98(4H,m), 7.20(2H,d,J=8.8Hz), 7.26-7.61(4H,m), 8.87(1H,brs), 9.08(1H,brs), 10.25(1H,s), 10.45(1H,brs)

表 23



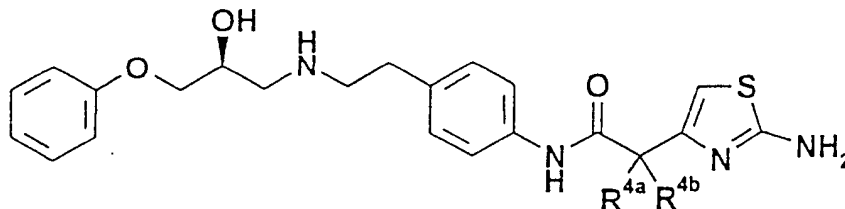
Ex	X	-R ¹	sal	D A T A
2-o	NH	-(2-Py)	HCl	mp: 240-245°C
3	NH	-(3-CN-Ph)	2HCl	mp: 166-171°C
3-f	NH	-(4-NO ₂ -Ph)	HCl	mp: 195-197°C
3-g	NH	-(4-CF ₃ -Ph)	2HCl	mp: 227-229°C
3-h	NH-C(=NH) -NH	-H	2HCl	mp: >220°C(decmp.)
3-i	NH-SO ₂	-Me	HCl	mp: 249-254°C
4-a	—	-Me	2HCl	mp: 208-209°C(EtOH-Et ₂ O)
4-b	NH	-Me	2HCl	mp: 203-204°C
4-c	NH	-(CH ₂) ₂ -Ph	2HCl	mp: 214-215°C
4-h	NH	-(3-CF ₃ -Ph)	2HCl	mp: 161-163°C(EtOH-EtOAc)
4-i	NH	-(4-CN-Ph)	2HCl	mp: 224-225°C(MeOH-EtOAc)
4-j	NH	-(3-OH-Ph)	2HCl	mp: 130-134°C(EtOH-Et ₂ O)
4-k	NH	-(3,4-diCl-Ph)	2HCl	mp: 190-192°C(MeOH-EtOAc)
4-t	NH-CO	-Me	HCl	mp: 227-231°C
4-u	NH-CO	-Ph	HCl	mp: 246-249°C
4-v	NH-CO-NH	-nHex	2HCl	mp: 212-213°C(MeOH-EtOH)
4-x	NH	-(4-iPr-Ph)	2HCl	mp: 171-173°C(EtOH-Et ₂ O)
4-y	NH	-(3-Py)	2HCl	mp: 232-234°C(MeOH-EtOH-EtOAc)
4-z	NH	-CH ₂ -(2-Fu)	2HCl	mp: 184-189°C(EtOH-EtOAc)
4-a1	NH	-CH ₂ -(2-Th)	2HCl	mp: 204-207°C(MeOH-EtOH-EtOAc)
4-b1	NH	-CH ₂ -(2-Py)	2HCl	mp: 129-132°C(EtOH-EtOAc)
4-c1	—	-CH ₂ -(4-OH-Ph)	2HCl	mp: 190-193°C(EtOH-EtOAc)

表 24



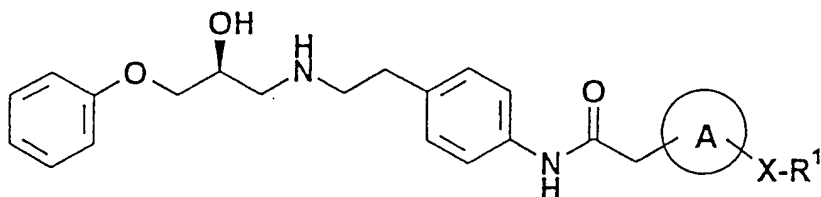
Ex	-R ³	X	-R ¹	sal	D A T A
1-a	-H	—	-CH ₂ -Ph	HCl	mp: 175-178°C
1-d	-CH ₃	—	-CH ₂ -Ph	2HCl	NMR δ: 3.07-3.11(3H,m), 3.18-3.26(3H,m), 3.16(3H,s), 3.96-4.03(4H,m), 4.28(1H,brs), 5.34(2H,s), 5.95(1H,brs), 6.92-6.97(3H,m), 7.28-7.45(11H,m), 7.57(1H,d,J=1.6Hz), 7.63(1H,d,J=1.6Hz), 9.07(1H,brs), 9.42(1H,brs), 14.66(1H,brs)
2-h	-nPr	—	-CH ₂ -Ph	2HCl	NMR δ: 0.82(3H,t,J=7.0Hz), 1.36-1.46(2H,m), 3.00-4.35(9H,m), 3.56(2H,t,J=7.0Hz), 3.95(2H,s), 5.34(2H,s), 6.92-7.66(16H,m)
2-n	-H	—	-Ph	2HCl	NMR δ: 2.90-3.05(3H,m), 3.05-3.25(3H,m), 3.97(2H,t,J=5.4Hz), 4.10-4.25(3H,m), 5.92(1H,brs), 6.93-6.98(3H,m), 7.18(2H,d,J=8.6Hz), 7.30(2H,t,J=8.0Hz), 7.44(2H,d,J=8.0Hz), 7.60-7.63(5H,m), 7.85(1H,d,J=1.6Hz), 7.97(1H,d,J=2.2Hz), 8.90(1H,brs), 9.16(1H,brs), 10.62(1H,s)
3-b	-H	—	-CH ₂ -(4-OMe-Ph)	2HCl	mp: 182-190°C
4-ℓ	-H	—	-CH ₂ -(4-Cl-Ph)	2HCl	mp: 200-205°C(EtOH-EtOAc)
4-m	-H	—	-CH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	2HCl	mp: 200-204°C(EtOH-EtOAc)
4-n	-H	—	-CH ₂ -(4-NO ₂ -Ph)	2HCl	mp: 217-223°C(EtOH-EtOAc)
4-o	-H	—	-CH ₂ -(4-Br-Ph)	2HCl	mp: 207-210°C(EtOH-EtOAc)
4-p	-H	—	-CH ₂ -(2-Naph)	2HCl	mp: 215-218°C(EtOH-EtOAc)
4-q	-H	—	-CH ₂ -(4-F-Ph)	2HCl	mp: 215-219°C(EtOH-EtOAc)
4-r	-H	—	-CH ₂ -(4-I-Ph)	2HCl	mp: 219-222°C(EtOH-EtOAc)
4-s	-H	—	-CH ₂ -(4-iPr-Ph)	2HCl	mp: 192-194°C(EtOH-EtOAc)
4-d1	-H	—	-H	2HCl	mp: 195-201°C(EtOH-EtOAc)

表 25



Ex	-R ^{4a}	-R ^{4b}	sal	D A T A
2	-H	-OH	2HCl	NMR δ : 2.88-3.26(6H,m), 3.93-4.10(2H,m), 4.17-4.26(1H,m), 5.11(1H,s), 6.70(1H,s), 6.92-6.99(3H,m), 7.22(2H,d,J=8.8Hz), 7.31(2H,t,J=8.0Hz), 7.68(2H,d,J=8.8Hz), 8.91(1H,brs), 9.15(1H,brs), 10.08(1H,brs)
2-p	=N-OMe		HCl	NMR δ : 2.91-3.09(3H,m), 3.10-3.26(3H,m), 3.88(3H,s), 3.94-4.03(2H,m), 4.20-4.28(1H,m), 6.88(1H,s), 6.92-6.98(3H,m), 7.23(2H,d), 7.31(2H,t), 7.62(2H,d), 8.89(1H,brs), 9.12(1H,brs), 10.63(1H,brs)
3-e	=O		2HCl	mp: 229-233°C

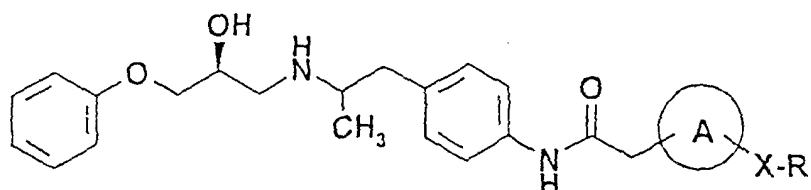
表26



Ex	-A-X-R ¹	sal	D A T A
1-b	1-Me-1H-Bzim-2-yl	HCl	mp: 225-226°C(MeOH-EtOH)
1-c	1-Bn-1H-Bzim-2-yl	HCl	mp: 226-227°C (MeOH-EtOH-Et ₂ O)
1-e	1H-ImPy-2-yl	—	mp: 148-152°C
3-c	3-Su-1H-Traz-5-yl	HCl	mp: 178-182°C
3-d	3-BnSu-1H-Traz-5-yl	2HCl	mp: 216-219°C
4-d	2-Me-Thdiaz-5-yl	2HCl	mp: 215-219°C
4-e	1H-Bzim-2-yl	2HCl	mp: 240-245°C
4-f	1-Bn-1H-Im-4-yl	2HCl	mp: 121-123°C (EtOH-EtOAc)
4-g	Imthz-6-yl	2HCl	mp: 137-138°C(MeOH-EtOH-Et ₂ O)
4-w	Bzthz-2-yl	HCl	mp: 238-240°C

表 27

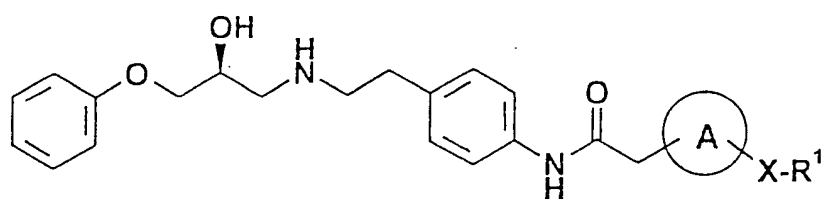
表27



Ex	-A-X-R ¹	sal	D A T A
2-c	2-(Ph-NH)-Thz-4-yl	2HCl	MS (m/z) : 517 [(M+H) ⁺] NMR δ: 1.11(3H,d,J=6.2Hz), 2.58-2.67(1H,m), 3.07-3.23(3H,m), 3.41-3.63(3H,m), 3.95-4.03(2H,m), 4.20-4.25(1H,m), 6.65(1H,s), 6.90-6.98(4H,m), 7.17-7.33(6H,m), 7.25-7.62(4H,m), 8.67(1H,s), 8.79(1H,s), 10.18(1H,s), 10.22(1H,s)
2-d	1-Bn-1H-lm-2-yl	2HCl	NMR δ: 1.11(3H,d,J=6.2Hz), 2.60-2.66(1H,m), 3.00-4.00(4H,m), 3.96-4.04(2H,m), 4.28-4.30(1H,m), 4.44(2H,s), 5.46(2H,s), 6.94-6.98(3H,m), 7.21(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.38(7H,m), 7.54(2H,d,J=8.8Hz), 7.67-7.74(2H,m), 8.85(1H,s), 9.22(1H,s), 10.90(1H,s)
2-e	2-(Ph-NH)-Thz-4-yl	2HCl	NMR δ: 1.14(3H,d,J=6.4Hz), 2.58-2.65(1H,m), 3.00-3.14(1H,m), 3.20-3.30(2H,m), 3.40-3.50(1H,m), 3.69(2H,s), 3.90-4.10(2H,m), 4.24-4.32(1H,m), 6.71(1H,s), 6.93-7.03(4H,m), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.28-7.33(4H,m), 7.58-7.62(4H,m), 8.81(1H,s), 9.25(1H,s), 10.32(1H,s), 10.69(1H,s)
2-f	1-Bn-1H-lm-2-yl	2HCl	NMR δ: 1.13(3H,d,J=6.9Hz), 2.58-2.67(1H,m), 3.07-3.10(1H,m), 3.24-3.47(3H,m), 3.98-4.02(2H,m), 4.23-4.32(1H,m), 4.43(2H,s), 5.46(2H,s), 6.94-6.98(3H,m), 7.21(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.37(7H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 7.67-7.70(2H,m), 8.78(1H,s), 9.20(1H,s), 10.87(1H,s)

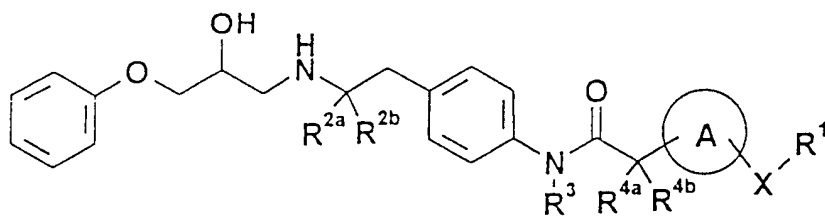
以下的表 28 - 29 记载了上述以外的化合物。利用上述制备方法和实施例中记载的方法，以及本领域一般技术人员公知的由上述方法演变而来的方法能够制得以下化合物，对实验条件没有特别的限定。

表 28



No.	-A-X-R ¹	No.	-A-X-R ¹
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

表 29



No.	-R ^{2a}	-R ^{2b}	-R ^{4a}	-R ^{4b}	-R ³	-A-X-R ¹
21	H	H	=O		H	
22	H	H	OH	H	H	
23	H	H	H	H	Me	
24	H	H	H	H	Me	
25	H	H	=O		H	
26	H	H	=O		Me	