

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D267/14

C07D267/16

C07D281/10

A61K 31/55



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 98810134.3

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1213036C

[22] 申请日 1998.8.20 [21] 申请号 98810134.3

[30] 优先权

[32] 1997.8.22 [33] US [31] 08/916,575

[86] 国际申请 PCT/US1998/017232 1998.8.20

[87] 国际公布 WO1999/009991 英 1999.3.4

[85] 进入国家阶段日期 2000.4.13

[71] 专利权人 科研制药株式会社

地址 日本东京都

共同专利权人 分子研究所

[72] 发明人 船水英典 石山信雄 池上悟

奥野正 井口洁 P·黄

G·H·洛

审查员 曲 燕

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

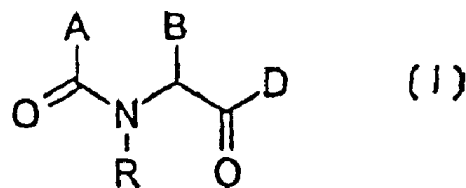
代理人 吴玉和 温宏艳

权利要求书 25 页 说明书 94 页

[54] 发明名称 新的酰胺类衍生物

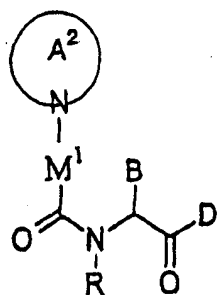
[57] 摘要

本申请公开了以结构式(I)表示的新的化合物及其药学上适用的盐和各个异构体, 在人或动物中它们具有释放生长激素作用, 其中 A 为包括脂族桥基的亲油基团, B 为亲油基团, D 为具有至少一个氨基或取代氨基的基团, R 为氢、烷基或环烷基。



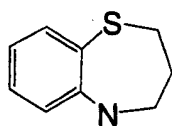
ISSN 1008-4274

1. 具有下式的化合物，

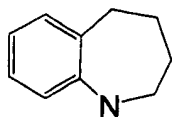


其中

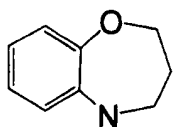
A² 选自



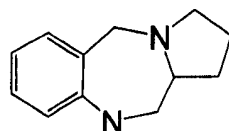
5 , 可以被氧代基、甲基、咪喃基、三氟甲基或氟取代，



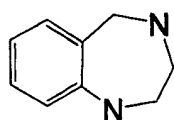
 , 可以被氧代基、甲氧基、甲基或乙酰氨基取代，



 , 可以被氧代基取代，

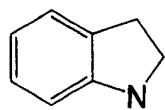


10 , 可以被氧代基或氟取代，

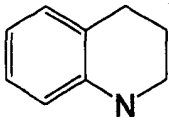
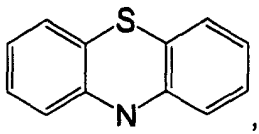


 , 可以被氧代基或甲基取代，

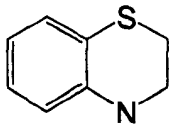
15



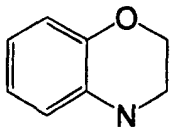
 , 可以被氧代基取代，



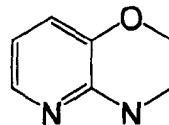
， 可以被氧代基取代，



， 可以被氧代基取代，

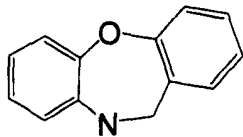


， 可以被氧代基取代，



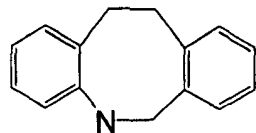
， 可以被氧代基取代，

5



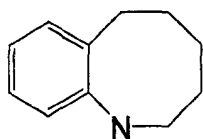
， 可以被氧代基取代，

10

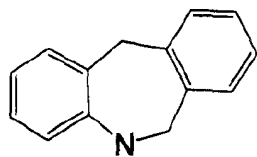


， 可以被氧代基取代，

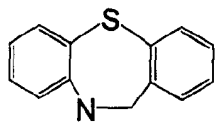
15



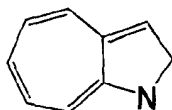
， 可以被氧代基或氟取代，



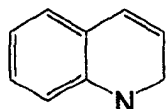
，可以被氧代基取代，



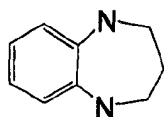
，可以被氧代基取代，



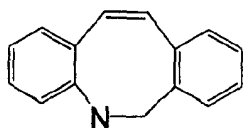
，可以被氧代基、异丙基或氰基取代，



，可以被氧代基、甲基、乙酰基、苯基、氯或乙氧羰基取代，

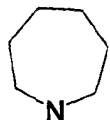


5 ，可以被氧代基、甲基、甲基磺酰基或乙酰基取代，



，可以被氧代基取代，

10

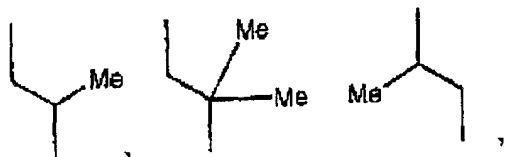


，可以被氧代基取代，

M¹ 是

15

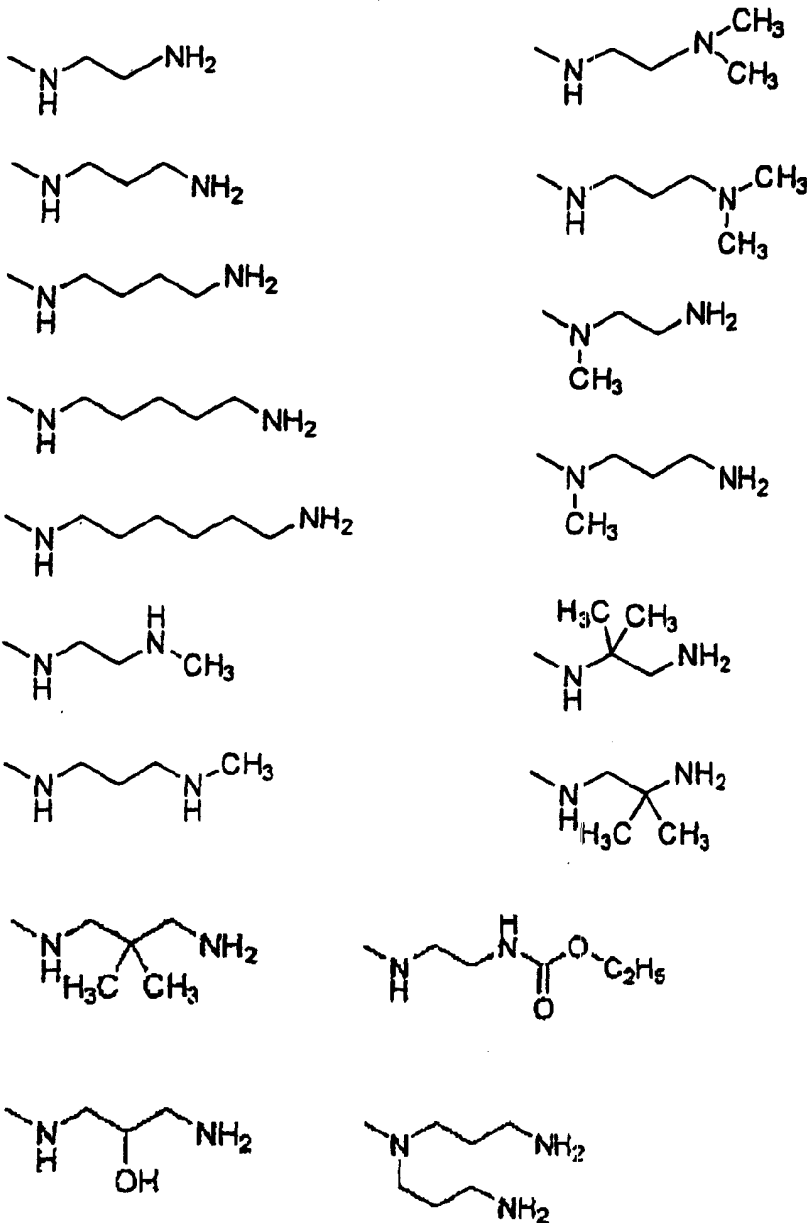
-CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-,

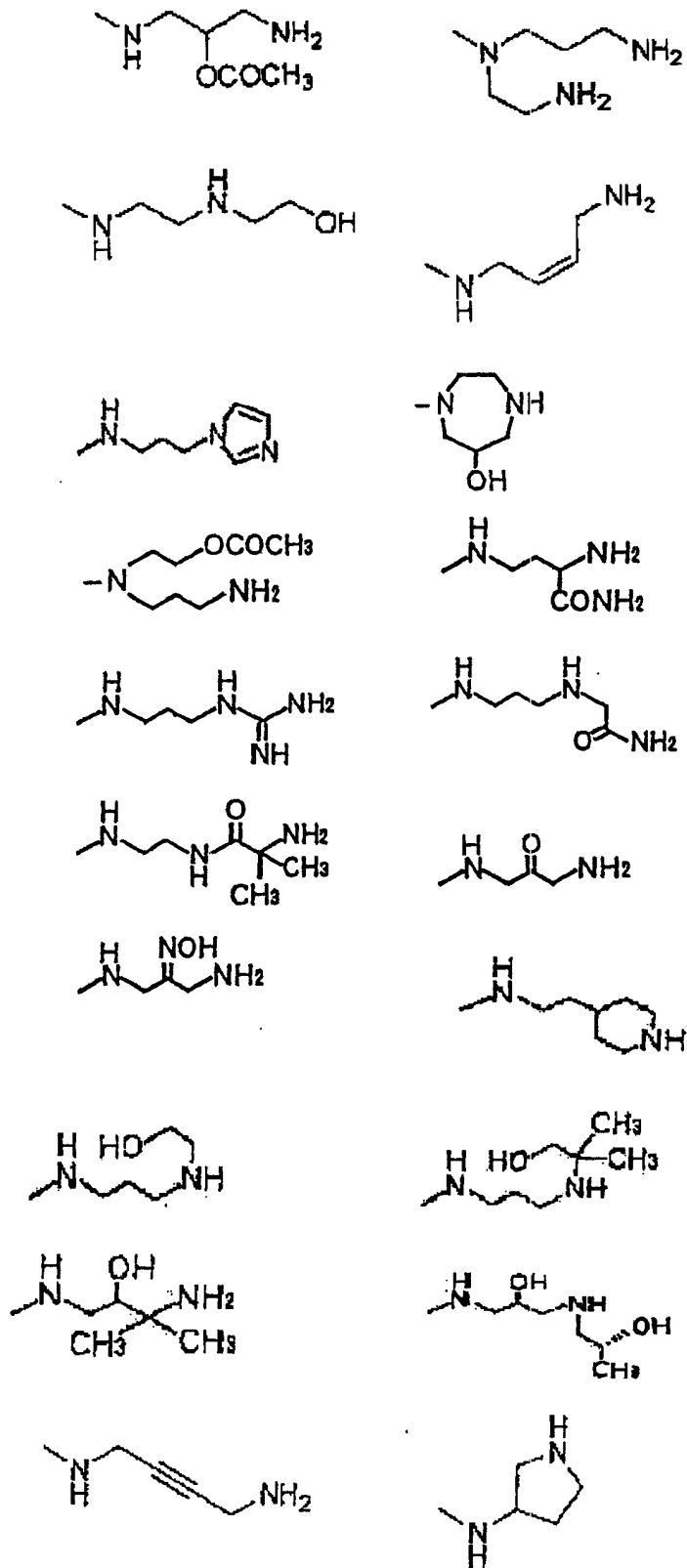


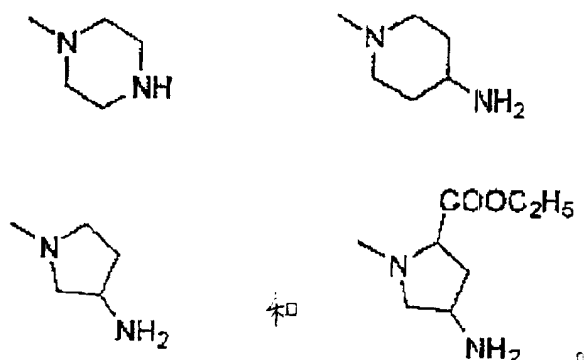
B 是苯甲基、萘甲基、苄氧基甲基、四氢萘甲基、吲哚基甲基或喹啉基甲基，其中的萘甲基上的萘环未被取代或被羟基取代，或者其中的苯甲基或苄氧基甲基上的苯环未被取代或被苯基羰基取代，

R 是氢或甲基，

5 D 选自：







2. 权利要求1所述化合物，该化合物系选自

N - (2-氨基乙基) - 3-苯基 - 2(R) - [2 - (1,1,4-三氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡庚因-5-基)乙酰氨基]丙酰胺;

N - [1(R) - (3-氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基)乙基] - 3 - (2-氧-2,3,4,5-四氢-苯并[b]吡庚因-1-基)丙酰胺;
3 - (3-乙酰氨基-2-氧-2,3,4,5-四氢-苯并[b]吡庚因-1-基) - N - [1(R) - (2-氨基乙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基)乙基]丙酰胺;

N - [1(R) - (2-氨基乙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基)乙基] - 3 - (6-氧-11,12-二氢-6H-二苯并[b,f]吡辛因-5-基)丙酰胺;

N - [1(R) - (3-氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基)乙基] - 3 - (6-氧-11,12-二氢-6H-二苯并[b,f]吡辛因-5-基)丙酰胺;

N - [1(R) - (3-氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基)乙基] - 3 - (4-氧-2,3-二氢[1,5]苯并硫杂吡庚因-5-基)丙酰胺;

N - [1(R) - (4-氨基丁基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基)乙基] - 3 - (4-氧-2,3-二氢[1,5]苯并硫杂吡庚因-5-基)丙酰胺;

N - (4-氨基-丁基) - 3 - (萘-2-基) - 2(R) - [2 - (4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡庚因-5-基)乙酰氨基]丙酰胺;

N - [1(R) - (3-氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基)乙基] - 3 - (11-氧-11H-二苯并[b,f][1,4]氧杂吡庚因-10-基)丙酰胺;

N - [1(R) - (3-氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基)乙

基]-3-(5,11-二氧-2,3-二氢-1H,(11aS)-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二吡啶因-10-基)丙酰胺;

5 N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(6-甲氧基-2-氧-2,3,4,5-四氢-苯并[b]吡啶因-1-基)丙酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-4-(4-氧-2,3-二氢[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丁酰胺;

0 N-[1(R)-(2-氨基乙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(3-氧-2,3-二氢苯并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基)丙酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(3-氧-2,3-二氢苯并[1,4]噁嗪-4-基)丙酰胺;

15 N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(2-氧-3,4,5,6-四氢-2H-苯并[b]吡啶因-1-基)丙酰胺;

N-(2-氨基-2-甲基丙基)-3-(萘-2-基)-2(R)-[3-(4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丙酰氨基]丙酰胺;

0 N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(2-甲基-4-氧-2,3-二氢[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丙酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-4-(6-氧-11,12-二氢-6H-二苯并[b,f]吡啶因-5-基)丁酰胺;

25 N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-4-(3-氧-2,3-二氢苯并[1,4]噁嗪-4-基)丁酰胺;

N-[1(R)-(3-甲氧基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丙酰胺;

30 N-[1(R)-(3-甲氧基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-4-(4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丁酰胺;

胺;

N-[1(R)-[(3-氨基丙基)-甲基氨基甲酰基]-2-(萘-2-基)乙基]-4-(4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丁酰胺;

5 N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-4-(4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丁酰胺;

N-[1(R)-(2-氨基乙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-4-(4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丁酰胺;

10 N-[1(R)-[二-(3-氨基丙基)-氨基甲酰基]-2-(萘-2-基)乙基]-4-(4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丁酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-4-(1,1,4-三氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丁酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-4-(11-氧-11H-二苯并[b,f][1,4]氧杂吡啶因-10-基)丁酰胺;

20 N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(吩噻嗪-10-基)丙酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(6-氧-11,12-二氢-6H-二苯并[b,f]吡辛因-5-基)丙酰胺;

25 N-(3-氨基-2-羟丙基)-2(R)-[3-(6-甲氧基-2-氧-2,3,4,5-四氢-苯并[b]吡啶因-1-基)-丙酰氨基]-3-(萘-2-基)丙酰胺;

N-(3-氨基-2-羟丙基)-3-(萘-2-基)-2(R)-[3-(2-氧-2,3,4,5-四氢-苯并[b]吡啶因-1-基)丙酰氨基]丙酰胺;

30 N-(3-氨基-2-羟丙基)-3-(萘-2-基)-2(R)-[3-

(2-氧-3,4,5,6-四氢-2H-苯并[b]吡啶-1-基)丙酰氨基]丙酰胺;

5 N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-5-(4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶-5-基)戊酰胺;

N-[1(R)-(2-氨基乙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-5-(4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶-5-基)戊酰胺;

10 N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-4-(4-氧-2,3-二氢-[1,5]-苯并硫杂吡啶-5-基)丁酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(5,6,7,8-四氢-萘-2-基)乙基]-4-(4-氧-2,3-二氢-[1,5]-苯并硫杂吡啶-5-基)丁酰胺;

15 N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(11-氧-11H-二苯并[b,f][1,4]氧杂吡啶-10-基)丙酰胺;

20 N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-4-(1,4-二氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶-5-基)丁酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-4-(4-氧-2,3-二氢-[1,5]-苯并氧杂吡啶-5-基)丁酰胺;

25 N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(2-甲基-4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶-5-基)丙酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(吩噻嗪-10-基)丙酰胺;

30 N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-4-(6-甲氧基-2-氧-2,3,4,5-四氢-苯并[b]吡啶-1-基)丁酰胺;

N-[1(R)-(2-氨基乙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(8-氟-4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丙酰胺;

5 N-(3-氨基-2-羟丙基)-3-(萘-2-基)-2(R)-[3-(4-氧-7-三氟甲基-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丙酰氨基]丙酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-4-(4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并氧杂吡啶因-5-基)丁酰胺;

10 N-(3-氨基-2-羟丙基)-3-(萘-2-基)-2(R)-[3-(4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并氧杂吡啶因-5-基)丙酰氨基]丙酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-4-(8-氟-4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丁酰胺;

15 N-(3-氨基-2-羟丙基)-2(R)-[3-(8-氟-4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丙酰氨基]-3-(萘-2-基)丙酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-4-(8-氟-4-氧-[1,5]-苯并硫杂吡啶因-5-基)丁酰胺;

20 N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(6-氧-6,11-二氢-二苯并[b,e]吡啶因-5-基)丙酰胺;

25 N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(6-氧-6,11-二氢-二苯并[b,e]-吡啶因-5-基)丙酰胺;

N-[1(R)-(2-氨基乙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(6,11-二氧-6,11-二氢-二苯并[b,e]吡啶因-5-基)丙酰胺;

30 N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(6,11-二氧-6,11-二氢-二苯并[b,e]吡啶因-5-基)丙酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(6,11-二氧-6,11-二氢-二苯并[b,e]-吡啶因-5-基)丙酰胺;

5 N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-5-(6-氧-6H-二苯并[b,f]吡啶因-5-基)戊酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-5-(6-氧-6H-二苯并[b,f]吡啶因-5-基)戊酰胺;

10 N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(11-氧-11H-二苯并[b,f][1,4]硫杂吡啶因-10-基)丙酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(11-氧-11H-二苯并[b,f][1,4]-硫杂吡啶因-10-基)丙酰胺;

15 N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-5-(5,11-二氧-5,11-二氢二苯并-[b,f][1,4]硫杂吡啶因-10-基)戊酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-5-(5,5,11-三氧-5,11-二氢-二苯并[b,f][1,4]硫杂吡啶因-10-基)戊酰胺;

20 N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(2,2-二甲基-4-氧-3,4-二氢-2H-苯并[1,5]硫杂吡啶因-5-基)丙酰胺;

25 N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(7-氧-5,11-二氧-2,3,11,11a-四氢-1H,5H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二吡啶因-10-基)丙酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(6,12-二氧-6,6a,7,8,9,10-六氢-12H-苯并[e]吡啶并[1,2-a][1,4]二吡啶因-5-基)丙酰胺;

30 N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(9-氧-2-氧-3,4,5,6-四氢-2H-苯并[b]吡啶因-1-基)丙酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-2-甲基-3-(4-氧-3,4-二氢-2H-苯并[1,5]-硫杂吡啶因-5-基)丙酰胺;

5 N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-2-甲基-3-(4-氧-3,4-二氢-2H-苯并[1,5]硫杂吡啶因-5-基)丙酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基-2(S)-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-4-(4-氧-3,4-二氢-[1,5]-苯并硫杂吡啶因-5-基)丁酰胺;

10 N-[1(R)-(3-氨基-2-羟基-丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-2-甲基-3-(5,11-二氧-2,3,11,11a-四氢-1H,5H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二吡啶因-10-基)丙酰胺;

15 N-[1(R)-(3-氨基-2(R)-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-4-(4-氧-3,4-二氢-[1,5]-苯并硫杂吡啶因-5-基)丁酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基-2-羟基-丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-2,2-二甲基-3-(5,11-二氧-2,3,11,11a-四氢-1H,5H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二吡啶因-10-基)丙酰胺;

20 N-[1(R)-(3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-2,2-二甲基-3-(1,1,4-三氧-苯并-[1,5]硫杂吡啶因-5-基)丙酰胺;

25 N-[1(R)-(3-氨基乙基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-2-甲基-3-(4-氧-3,4-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丙酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基-2-羟基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-4-(4-氧-3,4-二氢[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丁酰胺;

30 N-[1(R)-(3-氨基-2-羟基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(3-氨基-5-异丙基-2-氧-2H-环庚-4,6,8-三烯并[b]吡咯-1-基)丙酰胺;

N-[1(R)-(3-氨基-2-羟基氨基甲酰基)-2-(萘-2-基)乙基]-3-(5,11-二氧-2,3,11,11a-四氢-1H,5H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二吡啶因-10-基)丙酰胺和

5 N-[1(R)-[2-羟基-3-(2(R)-羟丙基氨基)丙基氨基甲酰基]-2-(萘-2-基)乙基]-4-(4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丁酰胺。

3. 一种组合物，含有一种惰性载体和权利要求1的化合物。

4. 根据权利要求3的组合物，所述组合物用于提高人或动物生长激素水平。

10 5. 有效剂量的权利要求1的化合物在制备用于提高人或动物内源生长激素的药物中的用途。

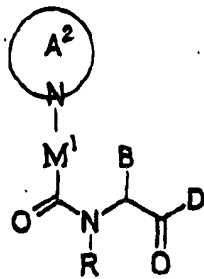
6. 有效剂量的权利要求1的化合物在制备用于治疗或预防可以用生长激素治疗或预防的疾病或病症的药物中的用途。

15 7. 权利要求6所述用途，其中所述疾病或病症系选自以下一组：骨质疏松；分解代谢疾病、免疫缺陷，包括具有受抑制的T4/T8细胞比率的病人；髌部骨折；老年人中肌肉骨骼损伤；成年人或儿童中生长激素缺乏；肥胖；由于慢性疾病引起的恶病质或蛋白质损失；较大外科手术、创伤或烧伤的恢复。

8. 权利要求7所述用途，其中所述慢性疾病是AIDS或癌症。

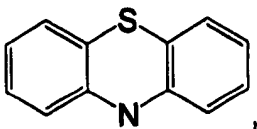
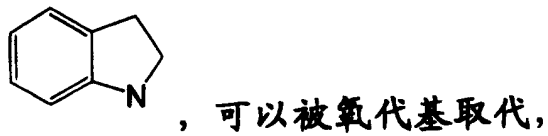
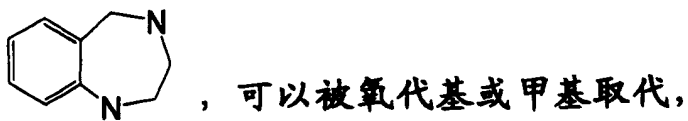
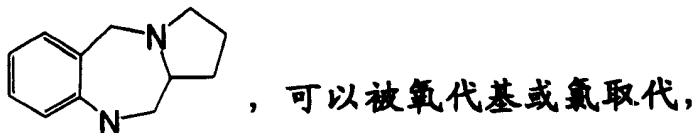
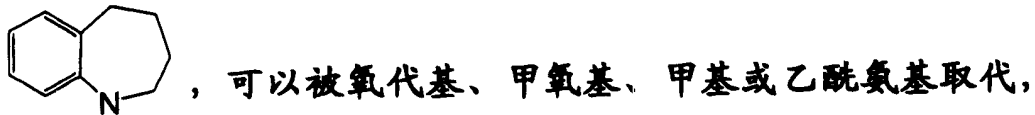
20 9. 有效剂量的权利要求1的化合物在制备用于提高动物生长速度和程度、增加奶或毛产量的药物中的用途。

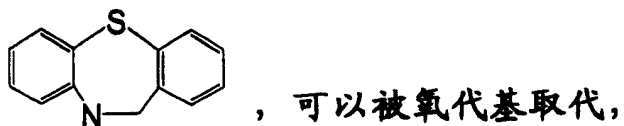
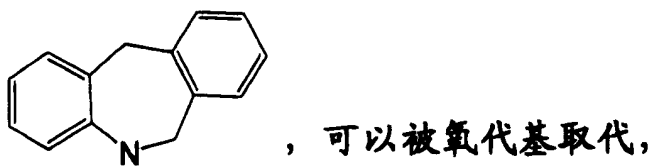
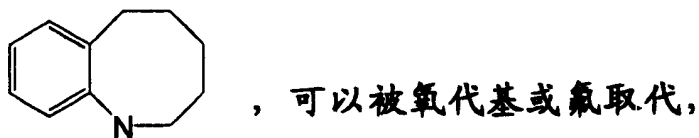
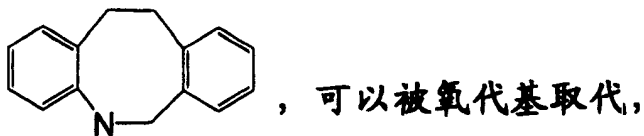
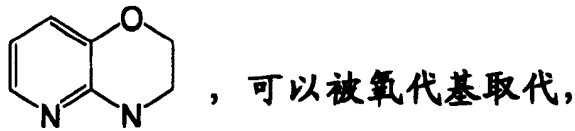
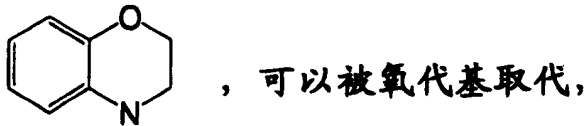
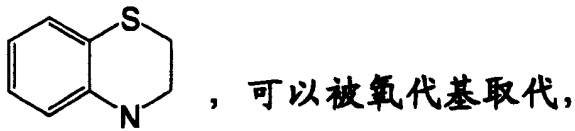
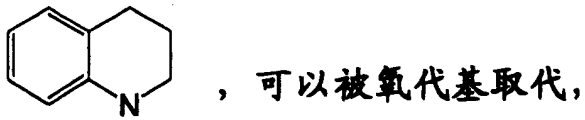
10. 制备下式化合物的方法，

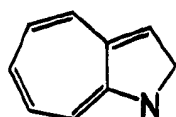


其中

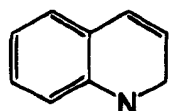
A²选自



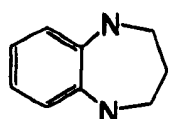




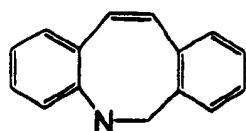
，可以被氧代基、异丙基或氰基取代，



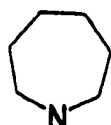
，可以被氧代基、甲基、乙酰基、苯基、氯或乙氧羰基取代，



，可以被氧代基、甲基、甲基磺酰基或乙酰基取代，

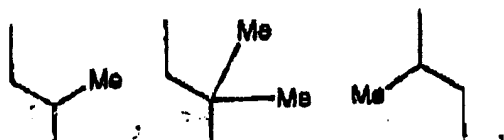


，可以被氧代基取代，



，可以被氧代基取代，

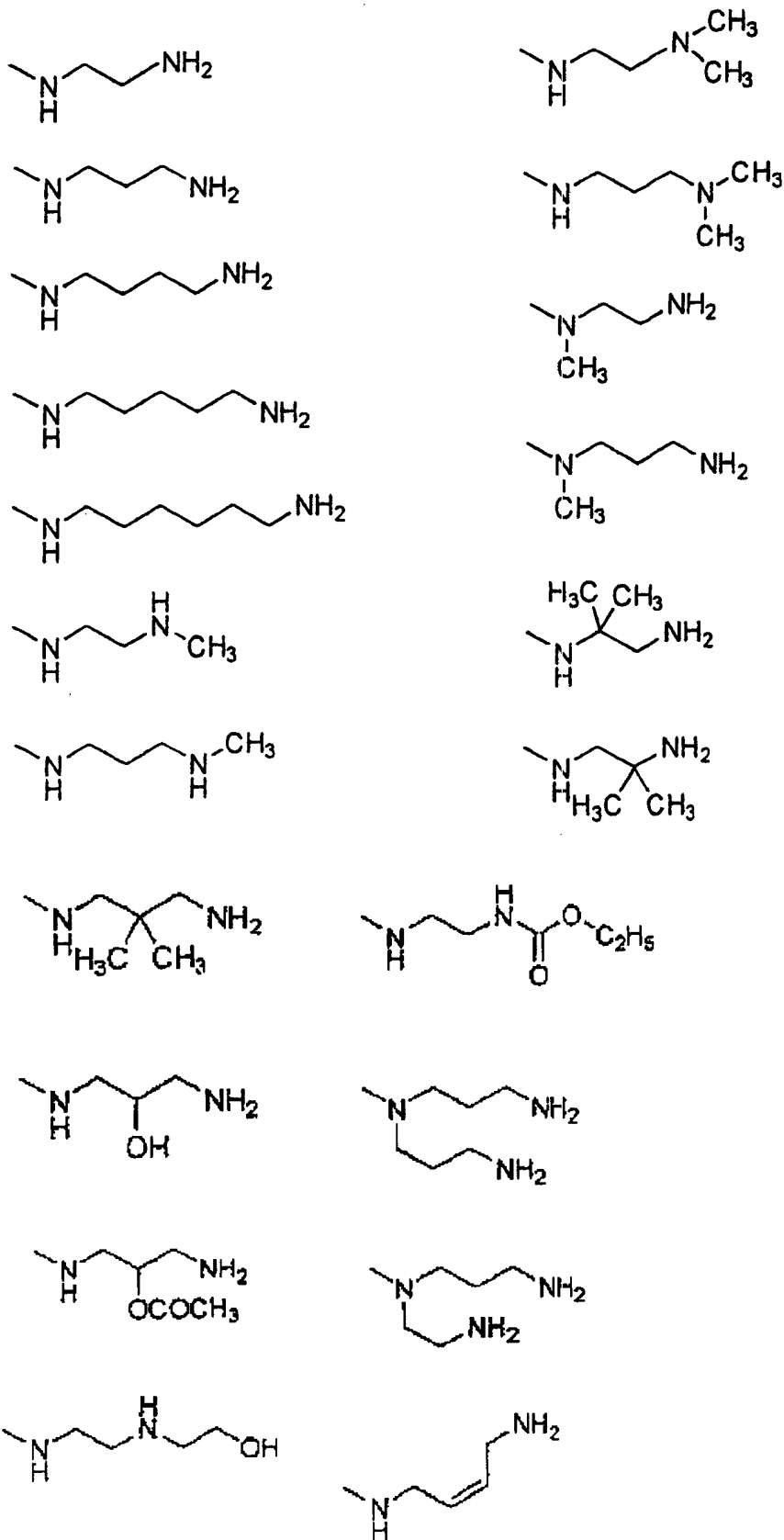
M^1 是 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$,

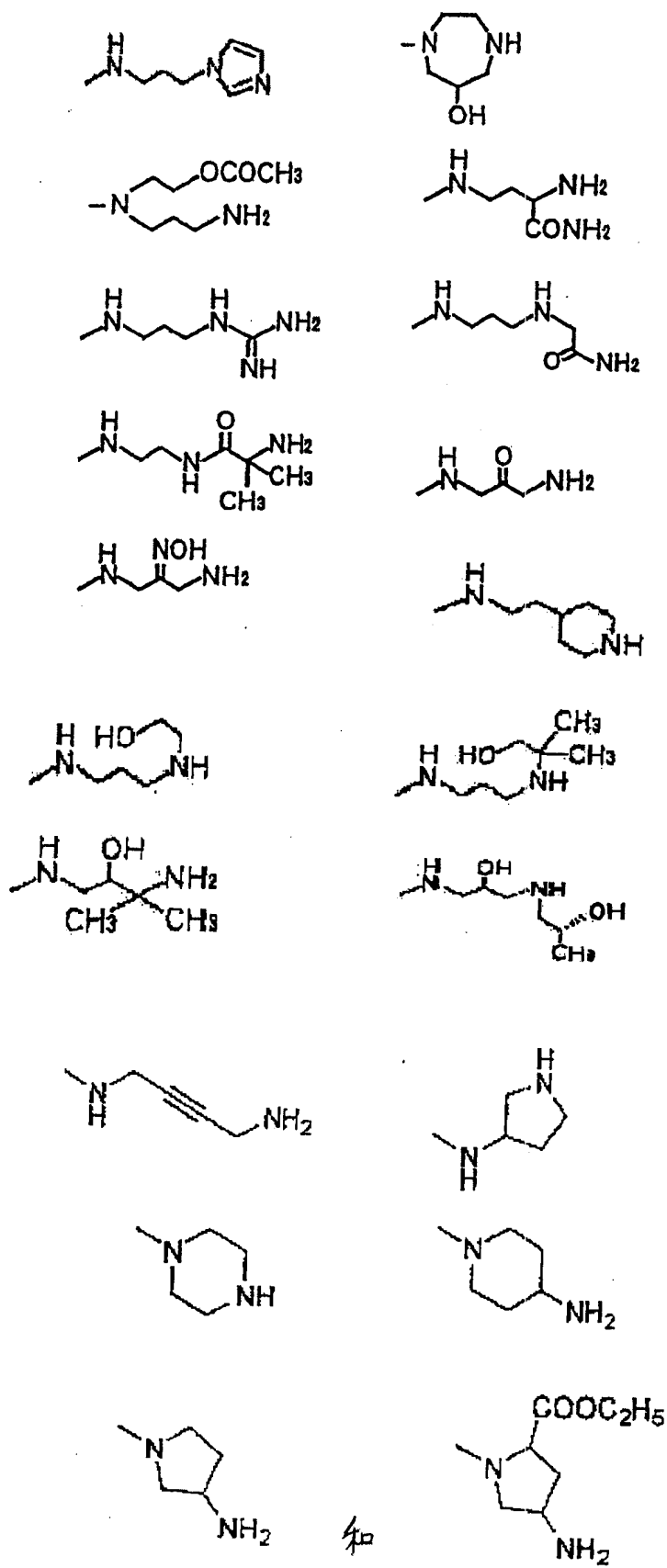


B 是苯甲基、萘甲基、苄氧基甲基、四氢萘甲基、吲哚基甲基或喹啉基甲基，其中的萘甲基上的萘环未被取代或被羟基取代，或者其中的苯甲基或苄氧基甲基上的苯环未被取代或被苯基羰基取代，

R 是氢或甲基，

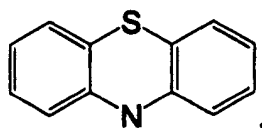
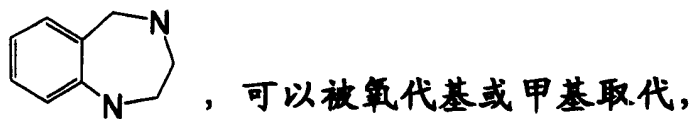
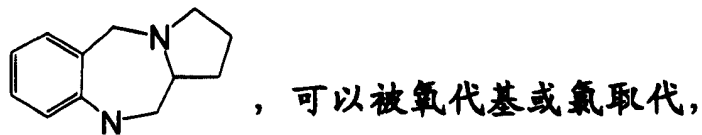
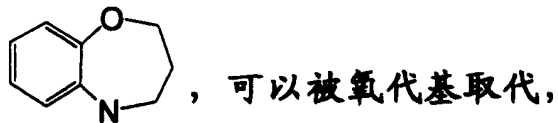
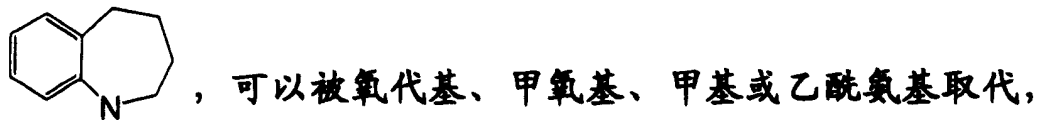
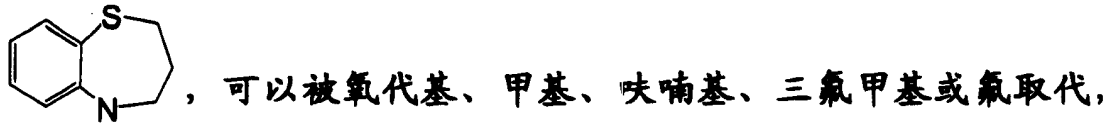
D 选自：

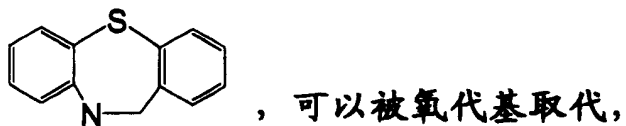
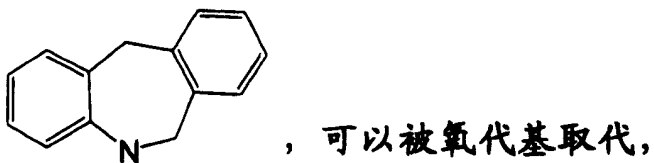
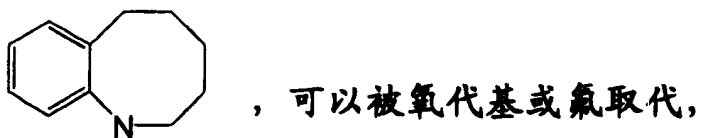
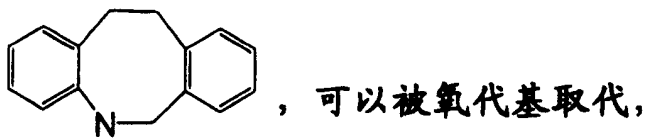
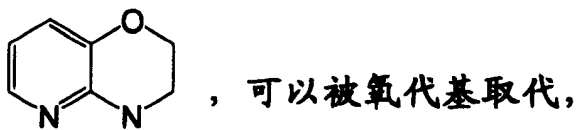
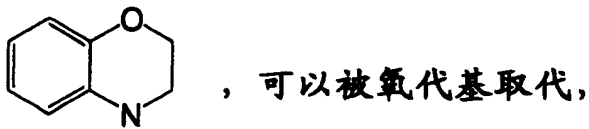
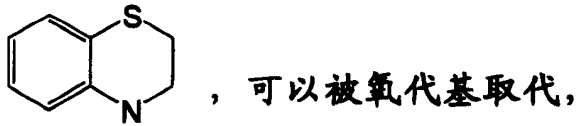
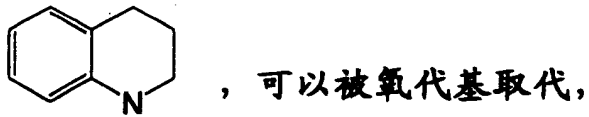


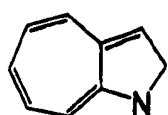


其中

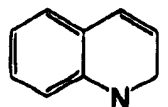
A²选自



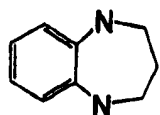




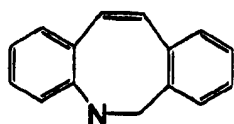
，可以被氧代基、异丙基或氩基取代，



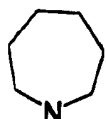
，可以被氧代基、甲基、乙酰基、苯基、氯或乙氧羰基取代，



，可以被氧代基、甲基、甲基磺酰基或乙酰基取代，



，可以被氧代基取代，



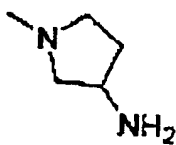
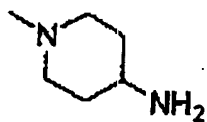
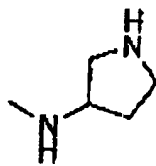
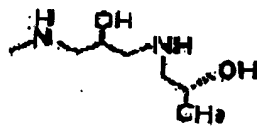
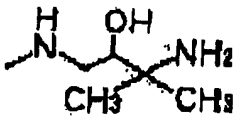
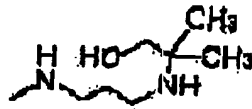
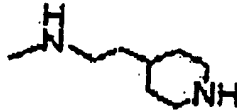
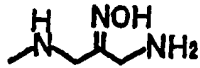
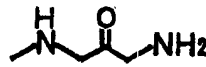
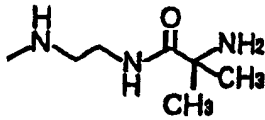
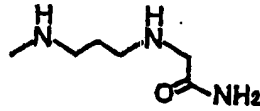
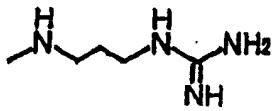
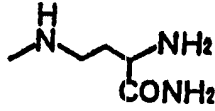
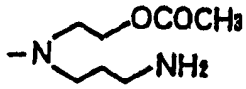
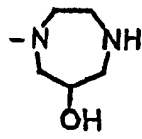
，可以被氧代基取代，

M^1 是 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$,

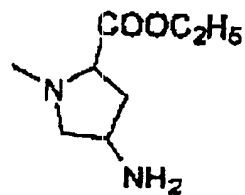


B 是苯甲基、萘甲基、苄氧基甲基、四氢萘甲基、吲哚基甲基或喹啉基甲基，其中的萘甲基上的萘环未被取代或被羟基取代，或者其中的苯甲基或苄氧基甲基上的苯环未被取代或被苯基羰基取代，
R 是氢或甲基，

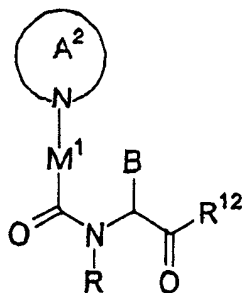
D 选自：



和



该方法包括使下式化合物



其中 R¹² 是离去基团，A²、M¹、B 和 R 的定义同上，
与式 H-D 化合物于惰性溶剂中反应，其中 D 的定义同上。

新的酰胺类衍生物

发明领域

- 5 本发明涉及对人或动物具有生长激素释放活性的合成肽类似物、它们在治疗人由于缺乏生长激素而引起的疾病中的应用、或用于动物加速生长和增进生长程度、或用于增加动物奶或毛产量、或用于治疗动物疾病。

发明背景

- 10 由垂体分泌的生长激素可以促进身体中有生长能力的所有组织的生长。此外，已知生长激素对身体的代谢过程还具有以下基本的作用：1) 增加身体细胞中蛋白质合成速度；2) 减少身体细胞中碳水化合物利用的速度；3) 增加脂肪酸的代谢作用和脂肪酸能量的利用。

- 人工控制生长激素水平已表明具有显著的治疗用途。补充人生长激素已表明可有效的治疗人生长激素缺乏症和与它们有关的疾病如矮个 (Robinson 和 Clark., Growth Hormone: Basic and Clinical Aspect, Isaksspn, Binder, Hall and Hokfelt 编辑, Amsterdam, p 109 - 127 (1987))。

- 除了上述应用之外，研究已揭开了生长激素新的和重要的性质，这些性质进一步提供了控制生长激素水平的重要性。例如，近期的临床研究表明，补充生长激素可用于人抗衰老。动物中升高的生长激素水平已表明可导致增加瘦肉。这方面的一个应用是可提供更多的瘦肉产品或更大和/或更强壮的动物。但是正如重组体生长激素情况一样，由于它们的高价格和缺乏口服效果，因此临床和动物方面的应用受到了限制 (Low, L. C. K., Neuroendocrinology, 1991, 53 (Supp. 1), 37 - 40; Thomer, M. O., Acta Pediatr 1993, 388 (Supp), 2 - 7)。

- 垂体释放生长激素受一种二级蛋白生长激素释放因子 (GRF) (在本技术领域通常称为生长介质)、生长激素释放激素 (GHRH) 生长释放激素 (GRH) 以及神经递质直接或间接的严格控制。生长激素释放受生长激素释放激素 (GHRH) 的促进并受生长介质抑制。在二种情况下，激素从下丘脑释放，但是它们的作用主要由位于垂体的特定受体传递。

因此，研制合成的生长激素释放药物，以及应用通过在脑中建立的神经传递系统作用的药物以促进生长激素释放，被认为可以替代高花费和缺乏口服疗效的生长激素治疗，恢复血清正常的生长激素水平（*Pharm. Rev.*, 46, 1 - 33（1994））。

- 5 在 1982 年发现内源的释放因子 GHRH 之前（Guillemin, R. 等, *Science*, 1982, 218: 585 - 587），Bowers 及其合作者已报道了从 Leu 和 Met 脑啡肽得到的一系列肽，它们是由垂体特别释放的生长激素（Bowers, C. Y. 等, *Molecular Endocrinology*. MacIntyne I（编辑）Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam 1977, 287 -
- 10 292）。后来发现，这些生长激素释放肽（GHRPs）通过不同的信号传导途径从 GHRH 直接作用在垂体上。为了释放生长激素，GHRH、GHRPs 在垂体上协同作用。GHRPs 的下丘脑结合位置已经确定，通过释放内源的 GHRH 它可以部分地决定在体内生长激素释放（Codd, E. E. 等, *Neuropharmacology*, 1989, 28, 1139 - 1144；Heward, D. H. 等,
- 15 *Science*, 1996, 273, 974 - 976）。Momany 和 Bowers 应用分子模型方法发现生长激素释放六肽 GHRP - 6，它是人体中非常有效和特殊的生长激素促分泌素。近来发现了更有效的 GHRP - 6 类似物并且目前在进行临床评价（Laron, A. *Drugs*, 1995, 50, 595 - 601）。与重组的生长激素或生长激素释放激素相比，虽然 GHRP - 6 是更小的肽，但是它在人体
- 20 中仍然具有低的口服生物利用度（0.3%）。但是，GHRP - 6 表明，具有较低价格和口服生物利用度优点的较小分子可能是替代皮下注射重组生长激素的有效替代品（Devita, R. J. 等, *Drugs of the Future*, 1996, 21 (3), 273 - 281）。

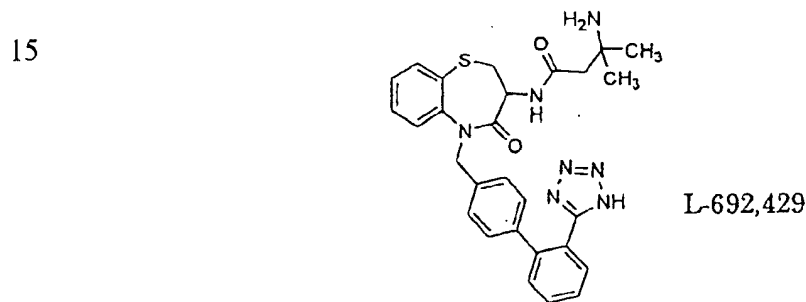
	His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH ₂	GHRP-6
25	Ala-His-D-β-Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH ₂	GHRP-1
	D-Ala-D-β-Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH ₂	GHRP-2 (KP-102)
	His-D-2-MeTrp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH ₂	Hexarelin

- 近年来，为了研制该系列化合物的非肽类似物已经进行了相当大的努力。称为生长激素促分泌素的该类化合物应该具有口服生物利用度、
- 30 能诱导产生或释放生长激素，并与生长激素释放激素能协同作用。具有代表性的生长激素促分泌素已在下列文献中公开：USP 3, 239, 345；

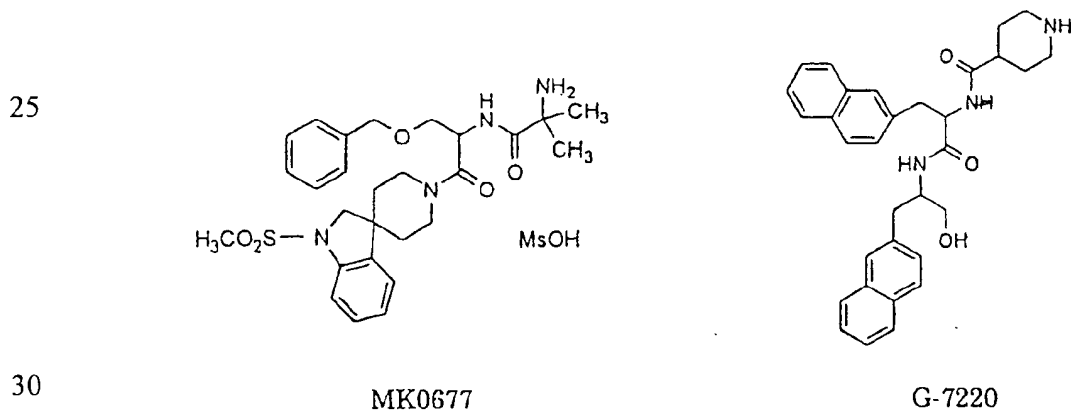
USP 4,036,979; USP 4,411,890; USP5,206,235 ; USP 5,248,841; USP 5,310,017;
 USP 5,310,737; USP 5,434,261; USP 5,552,385; USP 5,559,128; EP 144,230; EP
 513,974; WO 94/07486; WO 94/08583; WO 94/11012; WO 94/13696; WO 95/
 03290; WO 95/09633; WO 95/12598; WO 95/13069; WO 95/14666; WO 95/
 16692; WO 95/16675; WO 95/17422; WO 95/17423; WO 95/34311; WO 96/
 02530; WO 96/05195; WO 96/13265; WO 96/15148; WO 96/22997; WO 96/
 24587; WO 96/35713; WO 96/38471; WO 97/00894; WO 96/24580; WO 97/
 06803; WO 97/07117; WO 97/11697; WO 97/15191; WO 97/22620; WO 97/

23508 ; WO 97/24369 和 Science, 260, 1640 - 1643 (1993) , 全部收编
 在本申请中作为参考。

10 USP 5, 206, 235 (1993 年 4 月 27 日颁布) 公开了由下列结构式所
 代表的一系列苯并内酰胺化合物。已表明该类化合物具有升高人生长激
 素分泌水平的临床作用 (B. J. Gertz., Journal of Clinical Endocrinology
 and Metabolism, 77, 1393 - 1397 (1993)) 。



20 WO 94/13696、WO 96/15148 叙述了第二代生长激素促分泌素。该
 类化合物通常具有下列结构，



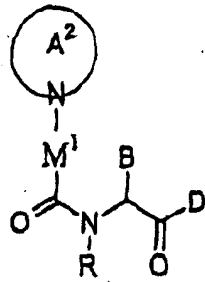
30

有报道称许多上述化合物是安全的并且在促进人内源生长激素释放方面是有效的，但是仍然存在口服生物利用度和作用专一性的问题。

发明概述

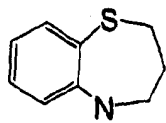
本发明涉及某些新的酰胺类化合物，它们具有促进天然或内源的生长激素释放的能力。本发明的另一目的是提供与已有的（尤其是“GHRP - 6”、“GHRP - 1”、“GHRP - 2 (KP - 102)”、“L - 692,429”、“L - 692,585”、“MK - 0677”和“G 07220”）相比较更有效的生长激素促分泌素。本发明的又一目的是提供专一的生长激素释放并且不引起其他激素（尤其是LH、FSH、TSH、ACTH、催乳激素、抗利尿激素、后叶催产激素、胰岛素和可的素）明显释放的生长激素促分泌素。因此，本发明化合物有能力用于治疗需要促进生长激素产生的疾病或用于促进动物的肉、毛和奶生产，这里促进动物生长激素分泌将产生大量的高产出的动物。因此，本发明的一个目的是叙述该类化合物。本发明的又一目的是叙述制备所述化合物和中间体的方法。另一目的是叙述应用所述化合物增加人和动物生长激素的分泌。再一目的是提供用于治疗人和动物以便增加生长激素分泌水平的含有本发明化合物的组合物。本发明的上述和其他目的可以从以下详细说明中明白。

综上所述，本发明主要提供了 具有下式的化合物，



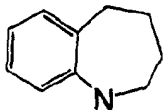
其中

A²选自

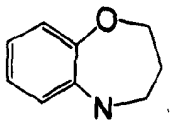


5

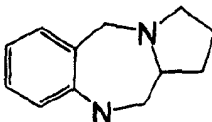
，可以被氧代基、甲基、呋喃基、三氟甲基或氟取代，



，可以被氧代基、甲氧基、甲基或乙酰氨基取代，

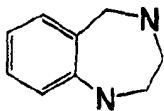


，可以被氧代基取代，



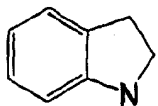
10

，可以被氧代基或氟取代，

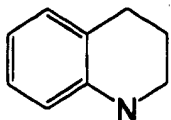
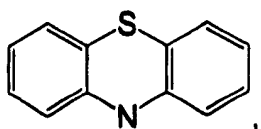


，可以被氧代基或甲基取代，

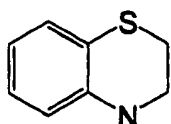
15



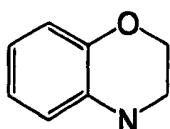
，可以被氧代基取代，



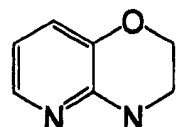
, 可以被氧代基取代,



, 可以被氧代基取代,

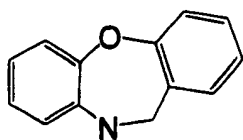


, 可以被氧代基取代,



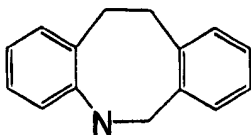
, 可以被氧代基取代,

5



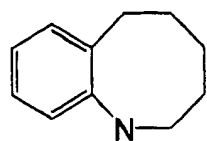
, 可以被氧代基取代,

10

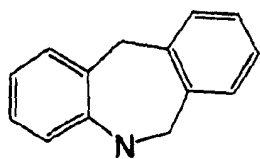


, 可以被氧代基取代,

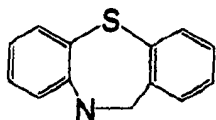
15



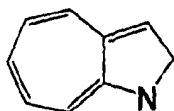
, 可以被氧代基或氟取代,



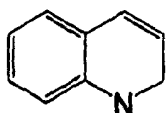
，可以被氧代基取代，



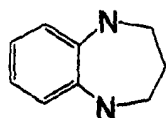
，可以被氧代基取代，



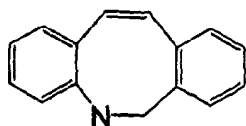
，可以被氧代基、异丙基或氰基取代，



，可以被氧代基、甲基、乙酰基、苯基、氯或乙氧羰基取代，

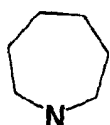


5 ，可以被氧代基、甲基、甲基磺酰基或乙酰基取代，



，可以被氧代基取代，

10

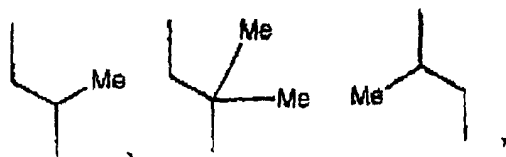


，可以被氧代基取代，

M^1 是

15

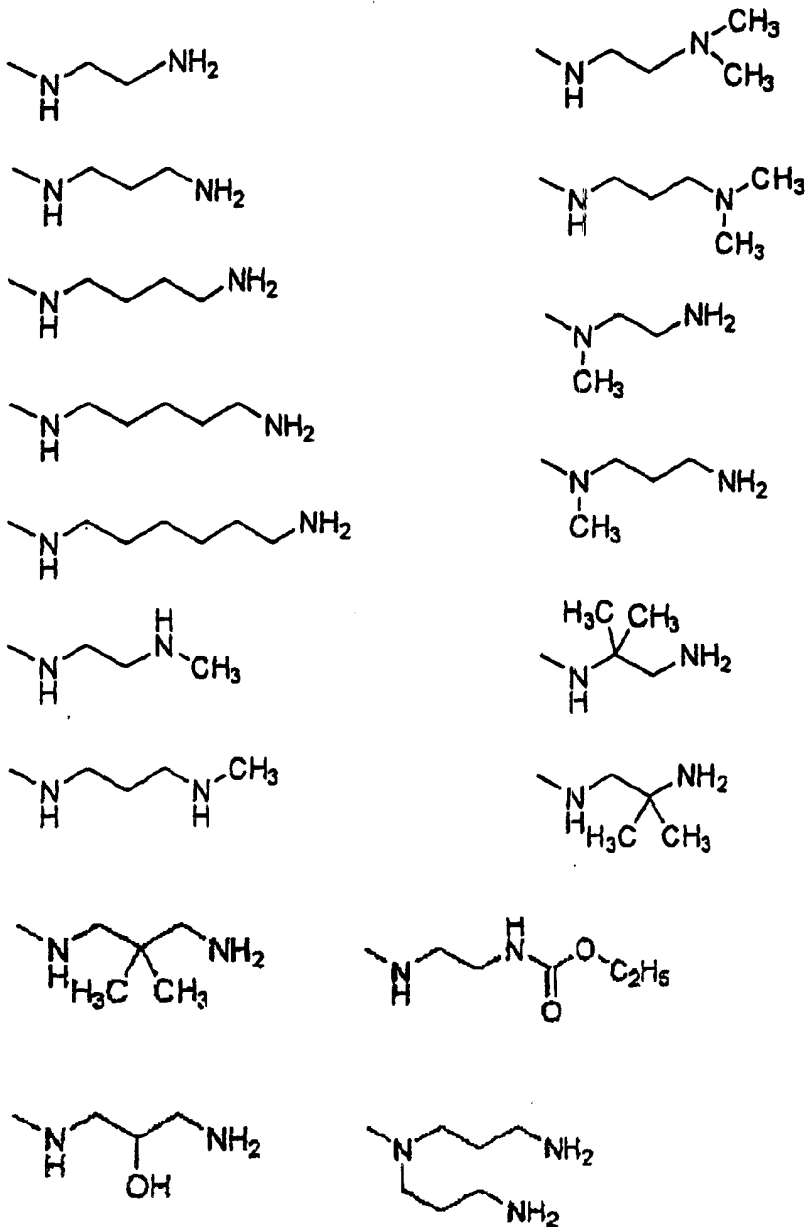
$-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

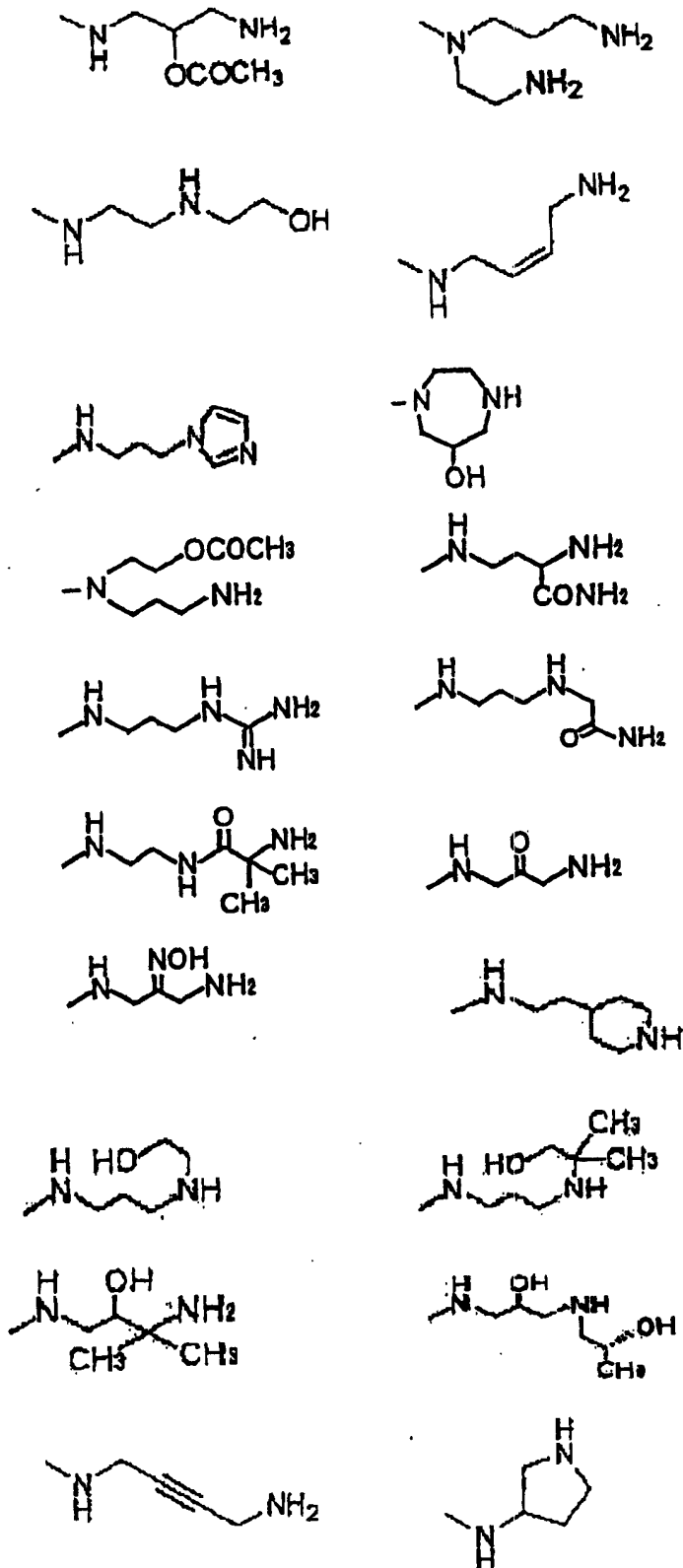


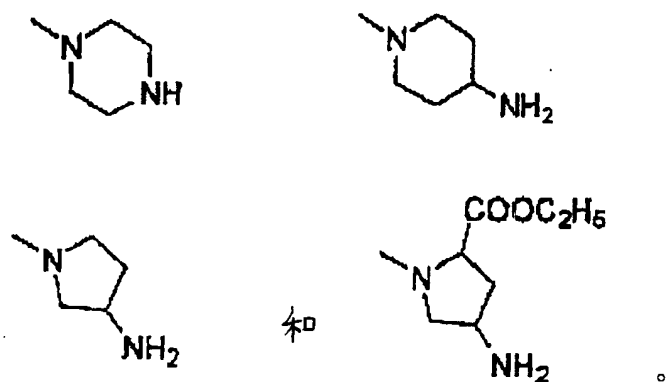
B 是苯甲基、萘甲基、苄氧基甲基、四氢萘甲基、吲哚基甲基或喹啉基甲基，其中的萘甲基上的萘环未被取代或被羟基取代，或者其中的苯甲基或苄氧基甲基上的苯环未被取代或被苯基羰基取代，

R 是氢或甲基，

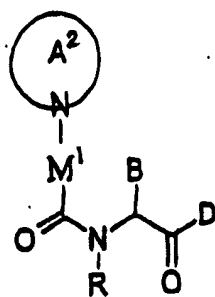
5 D 选自：





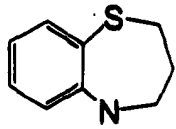


本发明还提供了制备下式化合物的方法，

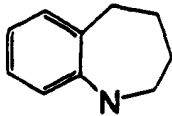


其中

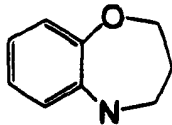
A²选自



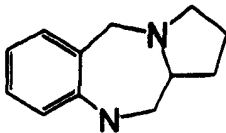
, 可以被氧代基、甲基、咪喃基、三氟甲基或氟取代,



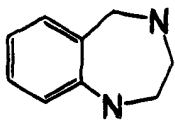
, 可以被氧代基、甲氧基、甲基或乙酰氨基取代,



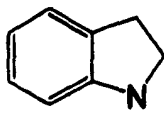
, 可以被氧代基取代,



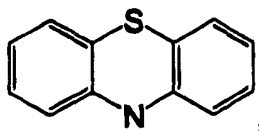
, 可以被氧代基或氟取代,

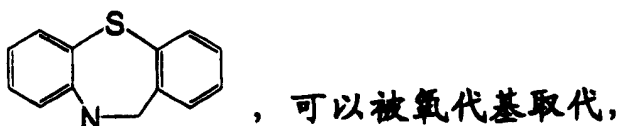
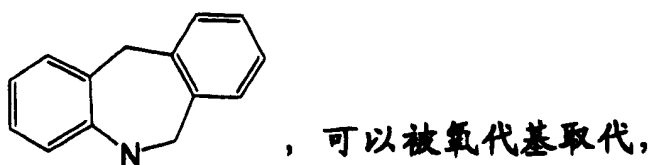
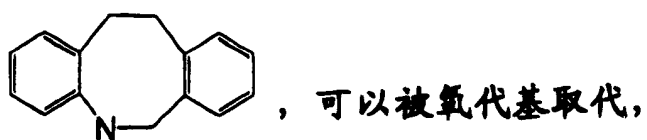
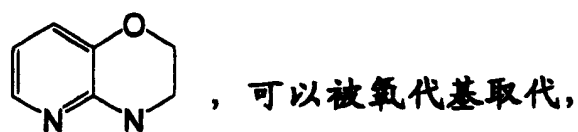
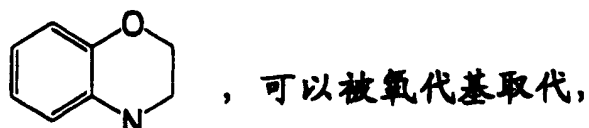
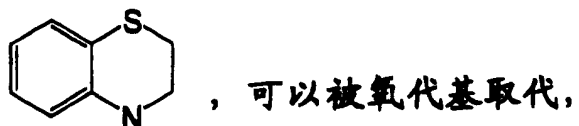
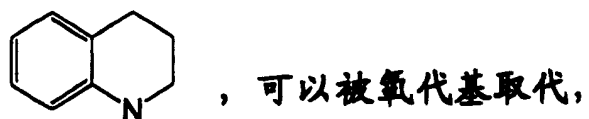


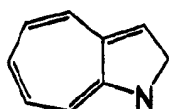
, 可以被氧代基或甲基取代,



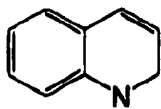
, 可以被氧代基取代,



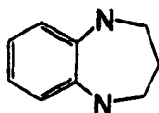




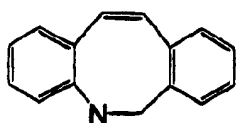
，可以被氧代基、异丙基或氨基取代，



，可以被氧代基、甲基、乙酰基、苯基、氯或乙氧羰基取代，



，可以被氧代基、甲基、甲基磺酰基或乙酰基取代，

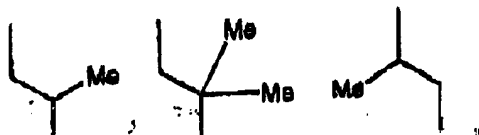


，可以被氧代基取代，



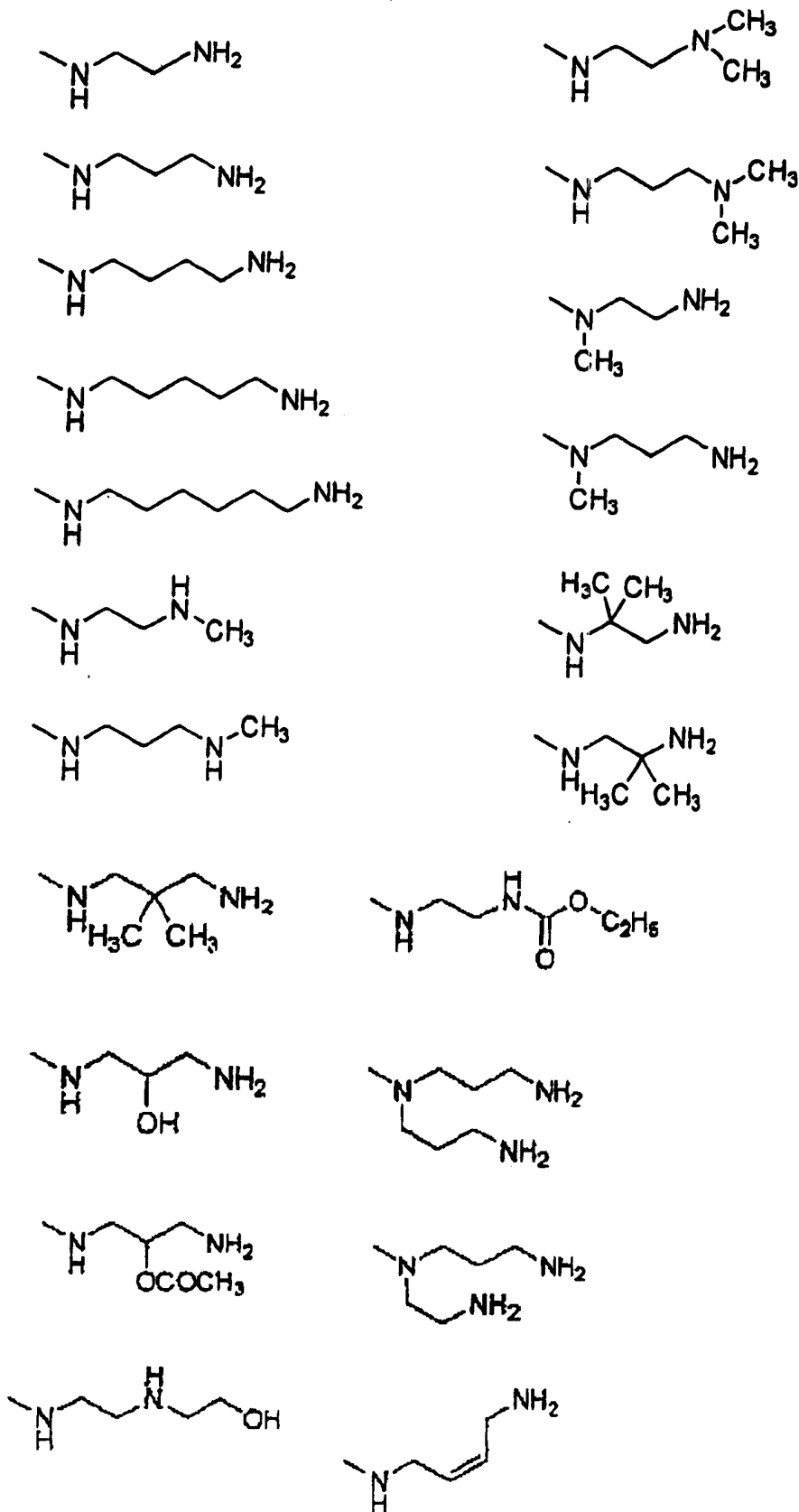
，可以被氧代基取代，

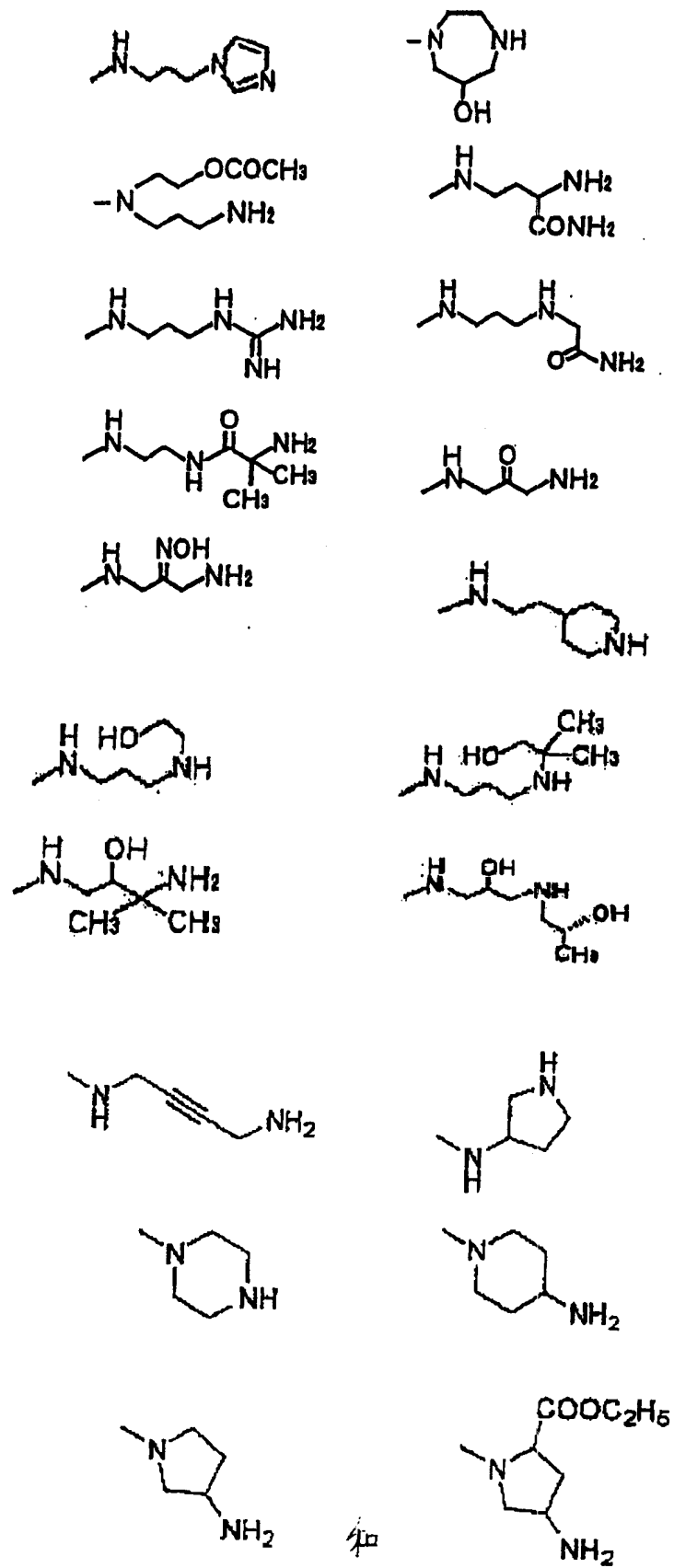
M^1 是 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,



B 是苯甲基、萘甲基、苄氧基甲基、四氢萘甲基、吲哚基甲基或喹啉基甲基，其中的萘甲基上的萘环未被取代或被羟基取代，或者其中的苯甲基或苄氧基甲基上的苯环未被取代或被苯基羰基取代，
 R 是氢或甲基，

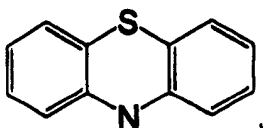
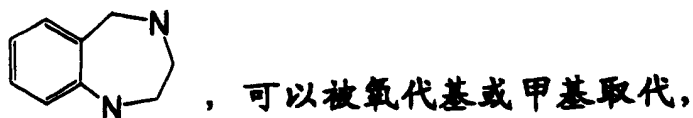
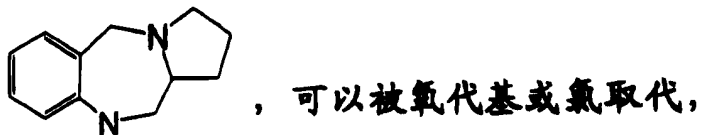
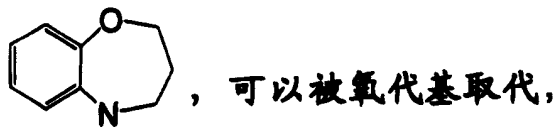
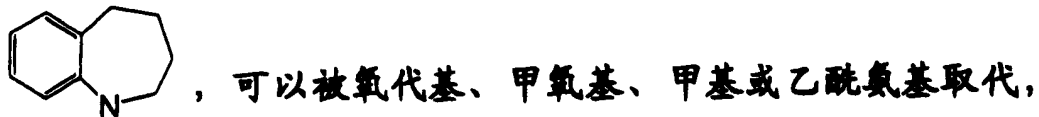
D 选自：

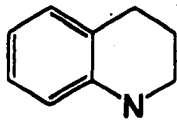




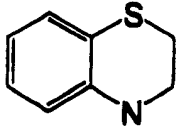
其中

A²选自

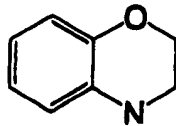




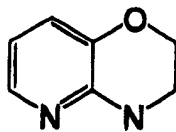
, 可以被氧代基取代,



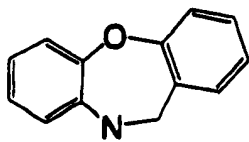
, 可以被氧代基取代,



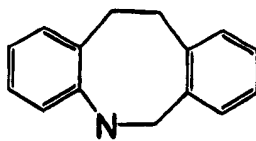
, 可以被氧代基取代,



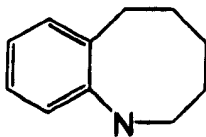
, 可以被氧代基取代,



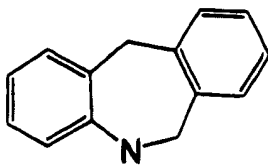
, 可以被氧代基取代,



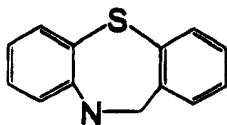
, 可以被氧代基取代,



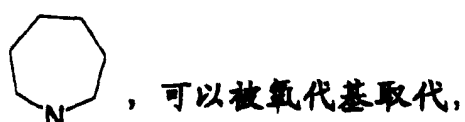
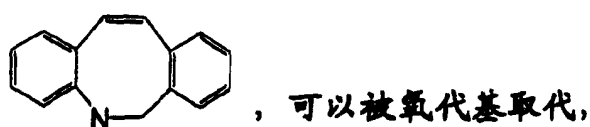
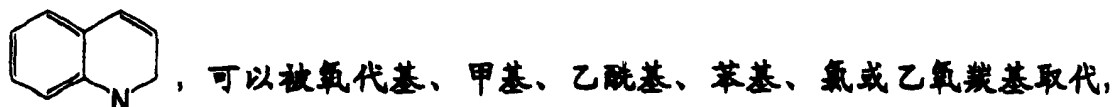
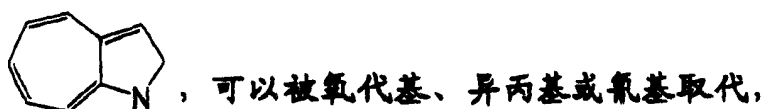
, 可以被氧代基或氟取代,



, 可以被氧代基取代,



, 可以被氧代基取代,

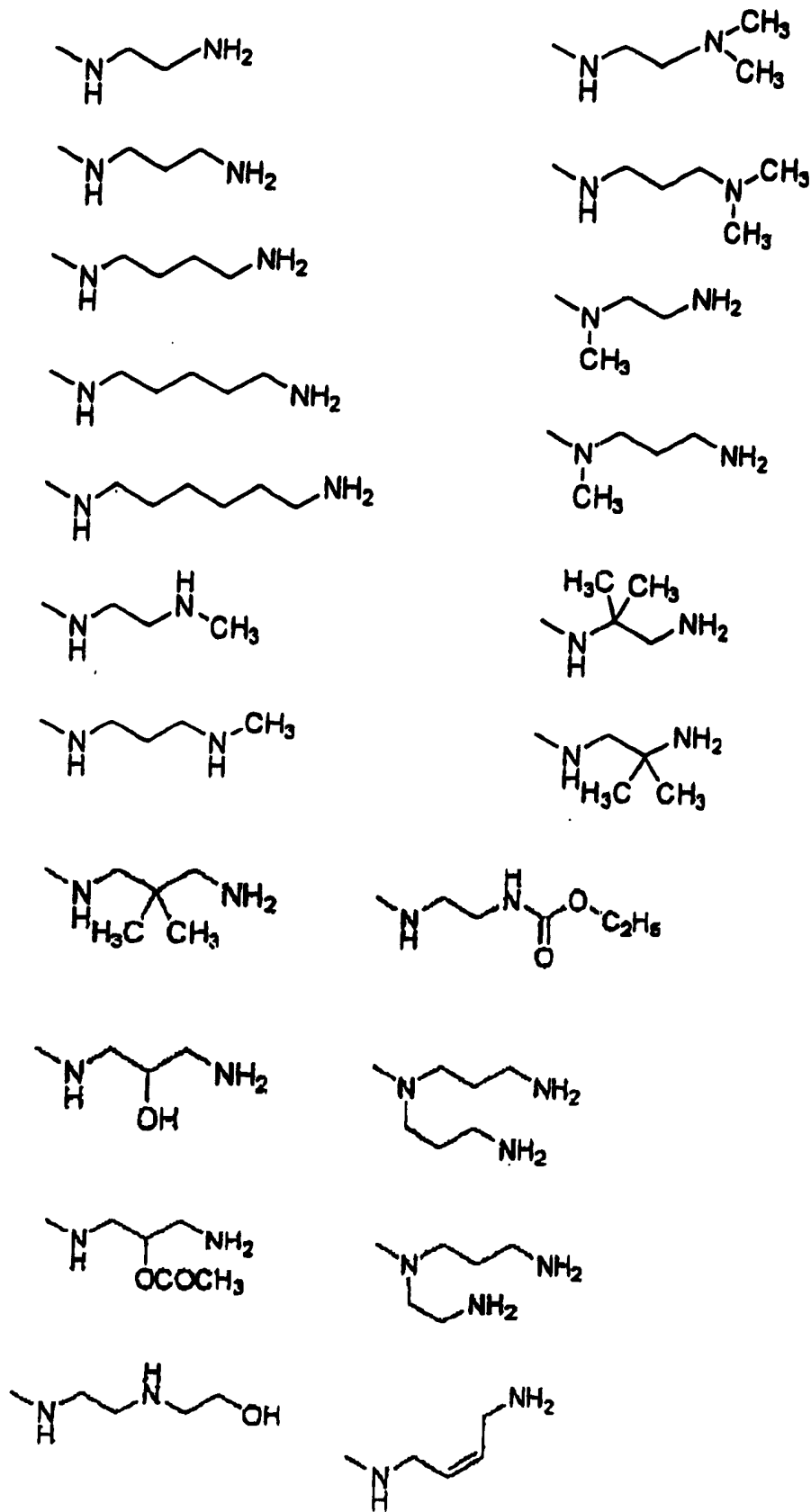


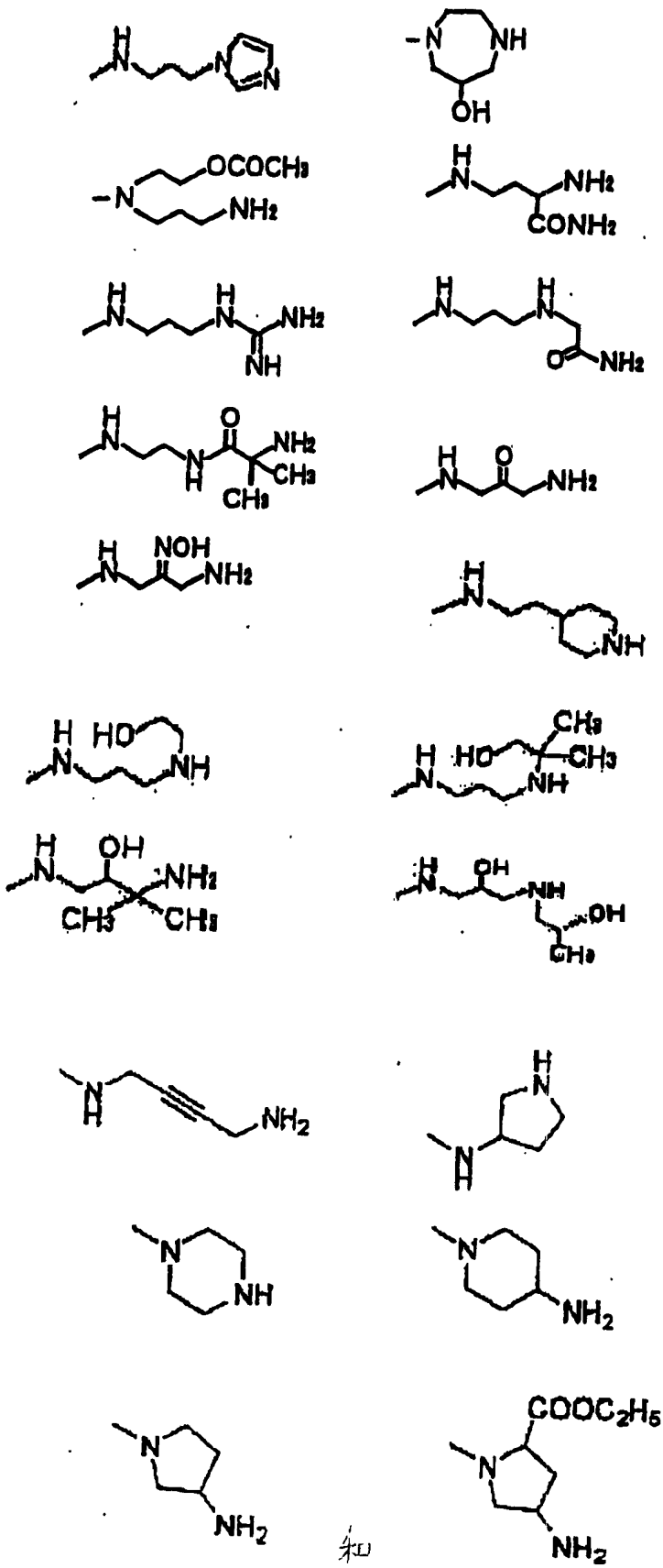
M^1 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ，



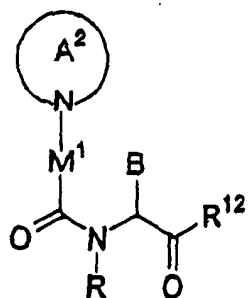
B 是苯甲基、萘甲基、苄氧基甲基、四氢萘甲基、吲哚基甲基或喹啉基甲基，其中的萘甲基上的萘环未被取代或被羟基取代，或者其中的苯甲基或苄氧基甲基上的苯环未被取代或被苯基羰基取代，
R 是氢或甲基，

D 选自：





该方法包括使下式化合物



其中 R¹² 是离去基团，A²、M¹、B 和 R 的定义同上，
与式 H-D 化合物于惰性溶剂中反应，其中 D 的定义同上。

先导化合物发现和先导物优化的策略

本发明的目的是利用计算机辅助推理的药物设计和发现的方法提供一类新的非肽生长激素促分泌素。下面叙述的计算策略展现了在发现先导化合物中 3D 基本数据研究的 3D 药效结构，并且提供了在先导化合物优化中改进基团特性的与位置有关的定量结构活性关系（QSAR），结果研制出了新的有效的生长激素促分泌素。在本发明中该计算策略通过 3 个阶段完成：

- （1）设计阶段 - 3D - 药效结构的产生和确认；
- （2）发现阶段 - 基本数据研究和化合物修饰；
- 10 （3）优化阶段 - 改进的 QSAR 研究。

（1）设计阶段 - 药效结构研究

生长激素释放肽（GHRPs）和非肽衍生物的结构组成对于它们的生长激素释放能力是重要的。因此，在合理设计时，从具有已知活性、类

似作用机理和在体内类似性质的许多化合物中,研究 3D 药效结构是关键
的步骤, 3D 药效结构代表了对活性来说是必不可少的官能团的三维排
列。本发明选择作为药效结构研究的 7 个有效肽包括“GHRP - 6”、
“[D - Lys⁶]GHRP - 6”、“KP 102 (GHRP - 2)”以及它的 4
5 个肽类似物。选择作为药效结构研究的非肽类似物包括“L -
692,429”、“L - 692, 585”、“MK - 0677”和“L - 164, 080”。
此外, 1 个无活性的肽“[Val³]GHRP - 6”和 1 个无活性的非肽“L -
692, 428”用作为对照。用高 (900 °K) 和低 (300 °K) 温度分子动
力学重复循环以及分子结构的能量最小化的方法得到每个所述化合物的
10 构象。该方法的详细情况已由 Chew, C. 等叙述 (Mol. Pharm., 1991, 39,
502)。用 Quanta/CHARMm 4.0 (Molecular Simulation, Inc. USA)
进行计算。寻找其中柔性分子 (如与肽结合的受体) 形式是复杂的任务,
因为许多低能量构象是容易受影响的, 并且它们以平衡状态共存。如果
包括了几个不同类别的柔性分子, 那么复杂性大大地增加了, 并且目的
15 是鉴别确定受体识别或活化的通用几何排列的部分, 因为每个分子所有
低能量的构象均应包括在分析中。为了进行不同化合物中分子构象系统
的和自动的比较以确定 3D 药效结构, 研制了新的计算机程序 Dist Comp
(Huang, P. 等, J. Computer - Aided Molecular Design., 1997, 11, 21 -
28)。Dist Comp 提供了确定所选某组分子中通用的空间排列程序。不
20 需要先假设活性构象。还需要严格的样板。然而, 该程序的中心是选择
认为对识别或活化是重要的通用官能团部分。然后通过以下步骤评价所
选化合物识别或活化位置的正确性: 选择每组假定的识别和活化部分,
该步骤系统地确定在它们之中通用的 3D 关系是否存在于活性类似物中
而不存在于无活性的类似物中。符合上述要求的每组假定的化学部分与
25 确定的主体排列一起构成化合物的 3D 药效基团。

应用程序 Dist Comp 成功地研究了所有 7 个肽和 2 个非肽 (“L -
692, 429”, “L - 692, 585”) 的称为“药效结构 I”的衰减模型。
然后用 2 个新的有效的生长激素促分泌素 (“G - 7220”、“G - 7134”)
证实“药效结构 I”, 在 Genentech 研究的结果表明这 2 个化合物完全
30 符合该药效结构。在 Merch 报道“MK - 0677”和“L - 164, 080”
是有效的生长激素促分泌素时, 研究了称为“药效结构 II”的另一衰减

模型。“药效结构 II”对所有的 7 个肽和 2 个非肽（“MK - 0677”和“L - 164, 080”）均是通用的。药效结构 I 和 II 具有通用的特征，但是两者的组成不同。

(2) 发现阶段 - 基本数据研究和化合物修饰

5 成功的研究 3D 药效结构为本发明设计和发现新的生长激素促分泌素提供了合理的范围。应用上述 3D 药效结构，3D 基本数据研究完成了许多基本数据（包括 MDDR, Chapman & Hall Database of Organic
10 Compounds, Maybridge, CAS30K 和 NCI Database）。也应用 3D 刚性和柔性研究方法。当刚性研究与存有基本数据的具有药效结构化合物的 3D 结构进行固定比较时，柔性研究考虑分子柔韧性。然后用直观的结构和化学知识将从基本数据研究得到的化合物进行筛选和修饰，着重于化合物的骨架要新颖，构象刚性，最少的额外成分以及化学方面的考虑，
15 例如不包括聚合物、笼形物、分子复合物、金属复合物、有毒物或肽类。化合物的修饰主要在具有新颖骨架的化合物上进行。然后用从柔性研究修改或得到的基本数据对化合物进行计算机模拟研究，以便确定它们与药效结构 I 或 II 相符的程度。选择已找到的、与药效结构一致并容易合成的候选化合物进行合成和药理学试验。应用以上策略，成功的设计和发现了本发明中最初的先导化合物。

(3) 优化阶段 - 改进的 QSAR 研究

20 该阶段的目的是提高最初先导化合物的活性，通常从微摩尔到毫微摩尔范围。当试验集中在各种先导化合物类似物的 SAR 研究时，计算机计算的作用主要在于以合适的程序表达与位置有关的 QSAR（定量结构活性关系）方法研究，以便改进先导化合物。除了改进化合物之外，就官能团的三维排列/位置来说，该新方法药效结构更一致。

25 进行的初步研究表明，在生长激素释放肽的整个分子性质与它们的活性之间没有明显的关系。显然，生长激素分泌活性不能用上述分子描述信息简单地叙述。关于这方面情况可能的解释是，全部的分子描述信息明显地由对药物 - 受体相互作用是不重要的分子区域进行调节的。正如在许多情况中我们已试验过的一样，复杂的药物相互作用不能用分子
30 的全部描述信息简单地描述。

因此，研究了新的与位置有关的 QSAR 方法，以便专门地确定构成

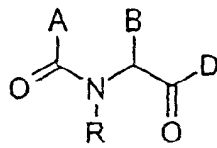
3D 药效结构的各个药效结构的作用。补充与位置有关特性的要求用作为在 3D 药效结构基础上进行优化和改进新化合物的依据。该任务最复杂的问题是确定和计算各个药效结构位置相关的特性（即与位置有关的特性），而不是整个分子的特性。所述特性可以应用于回归分析以确定调节活性的特性。每个位置在特性信息库中可以计算的特性有 1）区域的基本原子电荷；2）极化度；3）溶剂化作用的自由能；4）范德瓦耳斯体积；5）疏水性；6）供质子能力；7）接受质子能力；8）分子柔韧性。应用该与位置有关的 QSAR 方法的前提是确定药效结构位置或含有已确定的 3D 药效结构的碎片。分子中的药效结构位置定义为由药效结构原子（中心部分）（它是 3D 药效结构中的成分）与分子或封端原子中直接相邻原子一起组成的碎片。在包括“GHRP - 6”、“[D-Lys⁶] GHRP - 6”、“G - 7134”、“KP - 102”和其 4 个肽类似物的 8 个肽上进行了所述与位置有关的 QSAR 研究。结果清楚地表明，在所述分子中某些特定区域内一些碎片的特性（尤其是疏水性）与其生长激素分泌活性的关系。该结果为修饰特定的药效结构位置使活性增强提供了有用的指导。

（4）总结

应用本申请所述计算策略对少量已知肽和非肽类似物进行的广泛构象研究和 Distcomp 分析，导致成功的研究了生长激素促分泌素激动剂的 3D 药效结构的活化。该活化的 3D 药效结构为本发明设计和发现新的非肽生长激素促分泌素提供了基本的和启动的基础。应用 3D 药效结构的基本数据研究以及对化合物筛选与修饰的策略导致发现了最初的先导化合物。碎片特性改进的与位置有关的 QSAR 研究提供了对先导化合物优化的指导。上述三步药效结构研究导致本发明所述新的有效的生长激素促分泌素的发现、优化和研制。

本发明的详细说明

本发明提供了以结构式 I 表示的新的化合物及其药学上适用的盐和各个异构体



I

5

其中

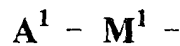
A 为包括脂族桥基的亲油基团, 和

B 为亲油基团, 和

D 为具有至少一个氨基或取代氨基的基团, 和

10 R 为氢、烷基、或环烷基。

式 I 中, A 优选为



其中

A¹ 为可以有至少一个杂原子的脂族或芳族环, 和15 M¹ 为取代或未取代的亚烷基。A¹ 优选为

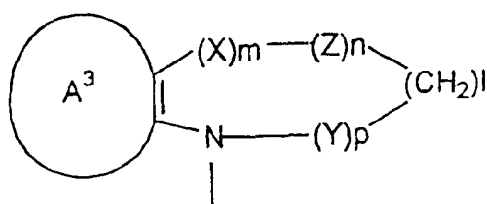
20

其中

A² 为单环或稠合环, 构成 A² 的每个环为具有至少一个杂原子的脂族或芳族环, 构成 A² 的每个环可由至少一个选自下述的基团取代: 卤素、羟基、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、烷氧基、取代的烷氧基、

25 全氟烷基、全氟烷氧基、氰基、硝基、取代的磺酰基、取代的次磺酰基 (sulfenyl)、取代的亚磺酰基、巯基、取代的羰基、氨基、取代的氨基、芳基和取代的芳基, 和

M¹ 为可以由卤素、羟基、(C₁ - C₅) 烷基、和/或 (C₁ - C₅) 烷氧基取代的亚烷基。30 A¹ 更优选为



5

其中

A³是可以含有至少一个杂原子的五、六或七元芳环，该芳环可由选自以下的基团取代：卤素、羟基、(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、(C₁-C₅)全氟烷基、(C₁-C₅)全氟烷氧基、硝基、氰基、取代的磺酰基、取代的次磺酰基、取代的亚磺酰基、巯基、氨基、取代的氨基、取代的羰基、苯基和/或取代的苯基，和

A³可以与至少有一个杂原子的五~八元脂族或芳族环稠合，和

l为0，1或2，和

X为-CH₂-、-O-、-S(O)_r-、-C(O)-、-C(S)-、-CH=CH-、-CH(OH)-或-NR⁴-，和

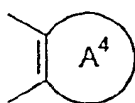
R⁴为氢、(C₁-C₅)烷基、(C₃-C₈)环烷基、酰基、或烷氧基羰基，和

m为0，1或2，和

Y为-C(O)-、-C(S)-、或由(C₁-C₅)烷基取代的(C₁-C₅)亚烷基，

p为0，1或2，和

Z为取代的或未取代的(C₁-C₅)亚烷基、-NR⁴-或下式基团



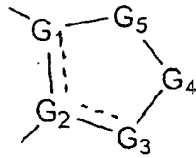
25

其中

A⁴为可以含有至少一个杂原子的五或六元芳环，和

A⁴可由选自下述的基团取代：卤素、羟基、(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、(C₁-C₅)全氟烷基、(C₁-C₅)全氟烷氧基、硝基、氰基、氨基、取代的氨基、苯基和/或取代的苯基，或下式基团

30



5

其中

G_1 和 G_2 独立地为碳或氮, 和

当 G_1 和 G_2 或者 G_2 和 G_3 是碳时, --- 中之一可为双键, 和

G_3 , G_4 和 G_5 独立地为 -O-, -S(O) r -, -C(O)-, -C(S)-, -CH=CH-,
10 -CH(OH)-, -NR ^{n} - 或 (C₁ - C₅) 亚烷基,

r 为 0, 1 或 2, 和

n 为 0 或 1.

A¹ 较好的实例包括:

- 10, 11 - 二氢二苯并 [b, f] [1, 4] 氧杂吡啶因 - 11 - 酮,
15 3, 4 - 二氢 - 2H - 喹啉,
2 - 氧 - 3, 4, 5, 6 - 四氢 - 2H - 苯并 [b] 吡啶因,
2, 3 - 二氧 - 2, 3 - 二氢 - 吡啶,
2 - 氧 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 喹啉,
3 - 氧 - 2, 3 - 二氢 - 吡啶并 [3, 2 - b] [1, 4] 噻嗪,
20 4 - 甲基 - 2, 5 - 二氧 - 2, 3, 4, 5 - 四氢 - 苯并 [c] [1, 4] 二吡啶
因,
2, 3 - 二氢 - 1H - 吡咯并 [2, 1 - c] [1, 4] 苯并二吡啶因 - 5, 11
(10H, 11aH) - 二酮,
3 - 氧 - 2, 3 - 二氢 - 苯并 [1, 4] 噻嗪,
25 6 - 氧 - 11, 12 - 二氢 - 6H - 二苯并 [b, f] 吡啶因,
2 - 氧 - 2, 3, 4, 5 - 四氢苯并 [b] 吡啶因,
1, 1, 4 - 三氧 - 2, 3 - 二氢 - 苯并 [1, 5] 硫杂吡啶因,
4 - 氧 - 2, 3 - 二氢 - 1, 5 - 苯并硫杂吡啶因,
5, 11 - 二氢 - 二苯并 [b, e] 吡啶因,
30 5H - 二苯并 [b, e] 吡啶因 - 6, 11 - 二酮,
5H - 二苯并 [b, f] 吡啶因 - 6 - 酮,

10H - 二苯并 [b, f] [1, 4] 硫杂吲庚因 - 11 - 酮,
 5 - 氧 - 5, 10H - 二苯并 [b, f] [1, 4] 硫杂吲庚因 - 11 - 酮,
 5, 5 - 二氧 - 5, 10H - 二苯并 - [b, f] [1, 4] 硫杂吲庚因 - 11 -
 酮,

5 4 - 氧 - 2, 3 - 二氢 - [1, 5] 苯并氧杂吲庚因,
 6, 2 - 二氧 - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - 六氢 - 12H - 苯并 [c] 吡啶并 [1,
 2 - a] [1, 4] 二吲庚因,
 2 - 氧 - 2H - 环庚 - 4, 6, 8 - 三烯并 [b] 吡咯,
 可取代的吩噻嗪,

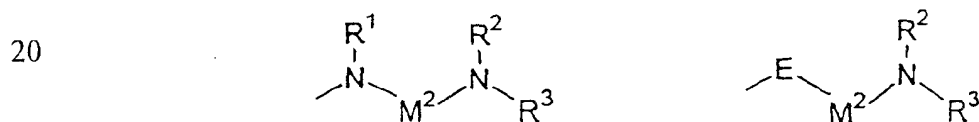
10 式 I 中 B 为下述基团较好:

B 为烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、或为在芳环上可
 被取代的芳基、芳烷基或芳基烷氧基烷基。

B 为下述基团更好:

15 B 为取代或未取代的 (C₆ - C₂₀) 烷基、苯基烷基、萘基烷基、5, 6,
 7, 8 - 四氢 - 萘基烷基、吲哚基烷基、喹啉基烷基、或苯基烷氧基烷基,
 其可被选自下述的基团取代: 卤素、羟基、(C₁ - C₅) 烷基、(C₁ -
 C₅) 烷氧基、硝基、氰基、氨基、取代的氨基、苯基或取代的苯基。

式 I 中, D 为下式较好,

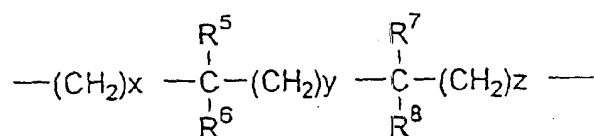


或

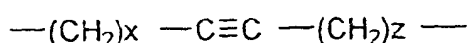
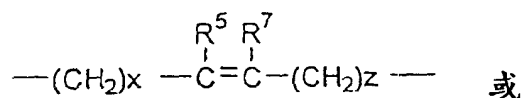
其中

25 R¹ 为氢、烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基, 和
 R² 和 R³ 独立地为氢、烷基、取代的烷基、酰基、脞基、烷氧基羰基, 或
 R² 或 R³ 中之一可与 R¹ 一起形成亚烷基, 以及
 R² 和 R³ 可以一起形成亚烷基, 或杂环, 和
 M² 为:

30



5



其中 x , y 和 z 独立地为整数 0 ~ 4, 和

10 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为氢、卤素、烷基、取代的烷基、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OCOR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、或可与 R^1 或 R^2 一起形成亚烷基或杂环,

R^9 和 R^{10} 独立地为氢、烷基、取代的烷基, 和

R^9 可与 R^1 或 R^2 一起形成亚烷基,

15 R^5 和 R^7 或 R^6 和 R^8 可一起形成亚烷基或杂环, 或

R^5 和 R^6 或 R^7 和 R^8 可与 R^5 和 R^6 或 R^7 和 R^8 分别连接的碳原子一起形成羰基或硫代羰基或亚氨基, 和

E 为氧原子或硫原子。

较好的组合为:

20 R^1 为氢、($\text{C}_1 - \text{C}_5$) 烷基、($\text{C}_3 - \text{C}_8$) 环烷基、($\text{C}_1 - \text{C}_5$) 羟烷基、或 ($\text{C}_1 - \text{C}_5$) 氨基烷基, 以及

R^2 和 R^3 独立地为氢、($\text{C}_1 - \text{C}_5$) 烷基、取代的 ($\text{C}_1 - \text{C}_5$) 烷基、($\text{C}_1 - \text{C}_6$) 酰基、或 ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) 烷氧基羰基, 以及

R^1 和 R^2 或 R^2 和 R^3 可一起形成亚烷基,

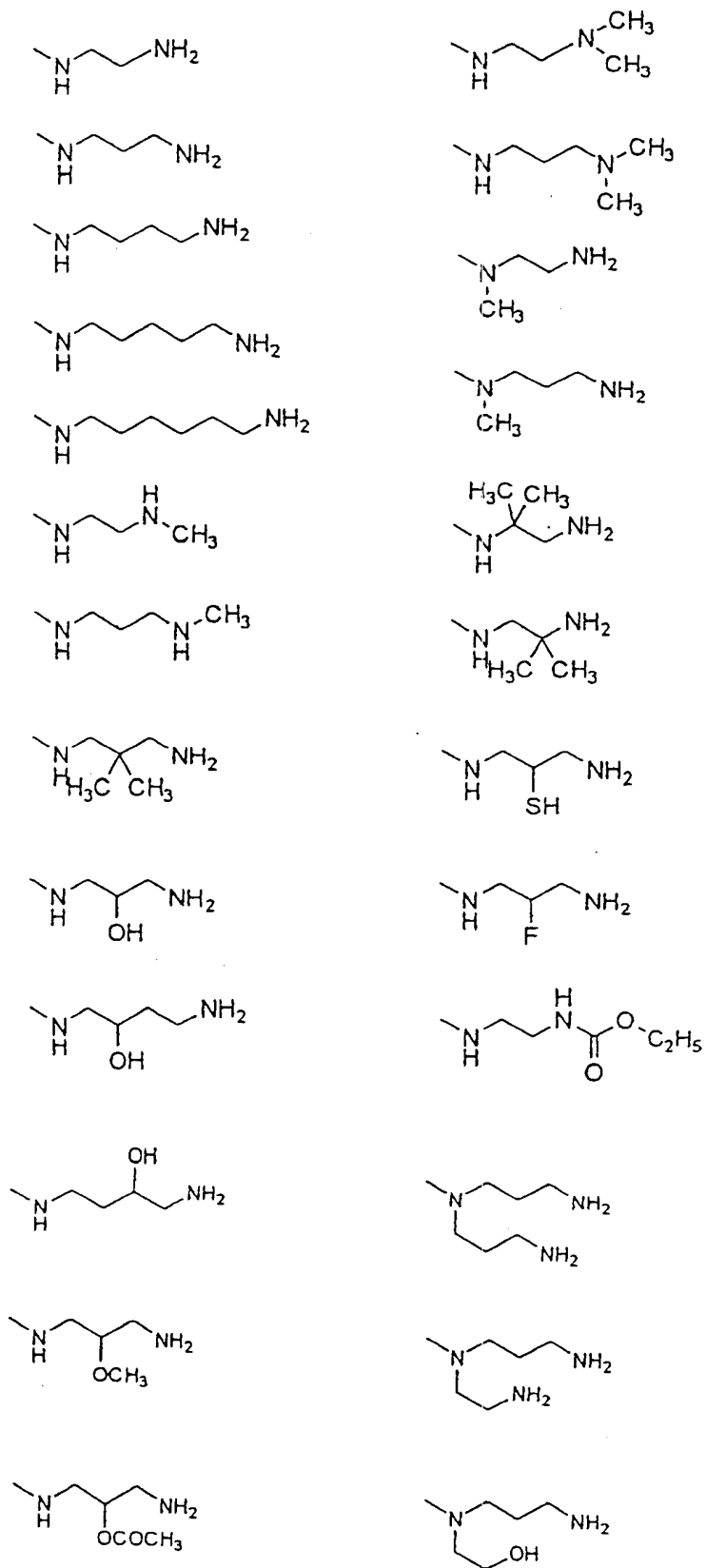
25 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为氢、卤素、($\text{C}_1 - \text{C}_5$) 烷基、取代的 ($\text{C}_1 - \text{C}_5$) 烷基、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, 以及

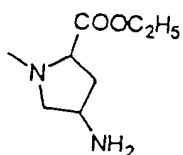
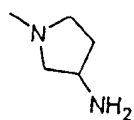
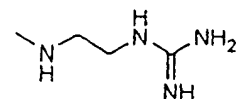
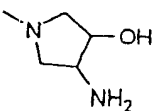
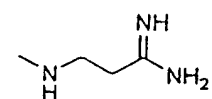
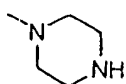
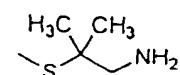
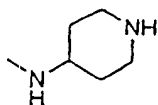
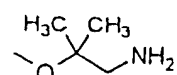
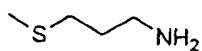
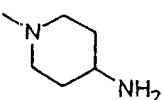
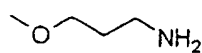
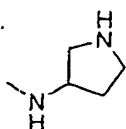
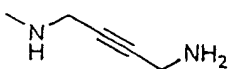
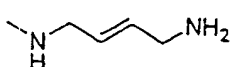
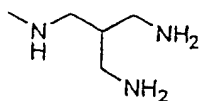
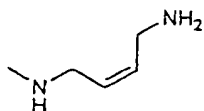
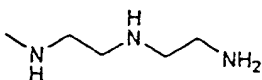
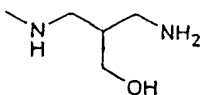
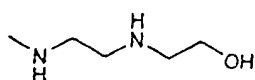
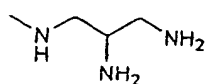
R^5 与 R^1 或 R^2 一起形成亚烷基,

R^9 和 R^{10} 独立地为氢、($\text{C}_1 - \text{C}_5$) 烷基, 以及

30 R^9 与 R^1 或 R^2 一起形成亚烷基。

有关 D 的实例包括





式 I 化合物较好的实例包括

N - (2 - 氨基乙基) - 3 - 苯基 - 2 (R) - [2 - (1,1,4 - 三氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 乙酰氨基] 丙酰胺;

5 N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (2 - 氧 - 2,3,4,5 - 四氢 - 苯并 [b] 吡啶因 - 1 - 基) 丙酰胺;

3 - (3 - 乙酰氨基 - 2 - 氧 - 2,3,4,5 - 四氢 - 苯并 [b] 吡啶因 - 1 - 基) - N - [1 (R) - (2 - 氨基乙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] 丙酰胺;

10 N - [1 (R) - (2 - 氨基乙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (6 - 氧 - 11,12 - 二氢 - 6H - 二苯并 [b,f] 吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

15 N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (6 - 氧 - 11,12 - 二氢 - 6H - 二苯并 [b,f] 吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (4 - 氧 - 2,3 - 二氢 [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

20 N - [1 (R) - (4 - 氨基丁基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (4 - 氧 - 2,3 - 二氢 [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

25 N - (4 - 氨基 - 丁基) - 3 - (萘 - 2 - 基) - 2 (R) - [2 - (4 - 氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 乙酰氨基] 丙酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (11 - 氧 - 11H - 二苯并 [b,f] [1,4] 氧杂吡啶因 - 10 - 基) 丙酰胺;

30 N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (5,11 - 二氧 - 2,3 - 二氢 - 1H, (11aS) - 吡咯并 [2,1 - c] [1,4] 苯并二吡啶因 - 10 - 基) 丙酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基) 乙基] - 3 - (6 - 甲氧基 - 2 - 氧 - 2,3,4,5 - 四氢 - 苯并 [b] 吡啶因 - 1 - 基) 丙酰胺;

5 N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基) 乙基] - 4 - (4 - 氧 - 2,3 - 二氢 [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丁酰胺;

N - [1 (R) - (4 - 氨基丁基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基) 乙基] - 3 - (4 - 甲基 - 2,5 - 二氧 - 2,3,4,5 - 四氢 - 苯并 [e] [1,4] 二吡啶因 - 1 - 基) 丙酰胺;

10 N - [1 (R) - (2 - 氨基乙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基) 乙基] - 3 - (3 - 氧 - 2,3 - 二氢苯并 [3,2-b] [1,4] 噁嗪 - 4 - 基) 丙酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基) 乙基] - 3 - (3 - 氧 - 2,3 - 二氢苯并 [1,4] 噁嗪 - 4 - 基) 丙酰胺;

15 N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基) 乙基] - 3 - (2 - 氧 - 3,4,5,6 - 四氢 - 2H - 苯并 [b] 吡啶因 - 1 - 基) 丙酰胺;

N - (2 - 氨基 - 2 - 甲基丙基) - 3 - (萘-2-基) - 2 (R) - [3 - (4 - 氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丙酰氨基] 丙酰胺;

20 N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基) 乙基] - 3 - (2 - 甲基 - 4 - 氧 - 2,3 - 二氢 [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

25 N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基) 乙基] - 4 - (6 - 氧 - 11,12 - 二氢 - 6H - 二苯并 [b,f] 吡啶因 - 5 - 基) 丁酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基) 乙基] - 4 - (3 - 氧 - 2,3 - 二氢苯并 [1,4] 噁嗪 - 4 - 基) 丁酰胺;

30 N - [1 (R) - (3 - 甲氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基) 乙基] - 3 - (4 - 氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 4 - (4 - 氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丁酰胺;

5 N - [1 (R) - [(3 - 氨基丙基) - 甲基氨基甲酰基] - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 4 - (4 - 氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丁酰胺;

N - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基) - 3 - (萘 - 2 - 基) - 2 (R) - [3 - (4 - 氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丙酰氨基]丁酰胺;

10 N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 4 - (4 - 氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丁酰胺;

15 N - [1 (R) - (2 - 氨基乙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 4 - (4 - 氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丁酰胺;

N - [1 (R) - [二 - (3 - 氨基丙基) - 氨基甲酰基] - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 4 - (4 - 氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丁酰胺;

20 N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 4 - (1,1,4 - 三氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丁酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 4 - (11 - 氧 - 11H - 二苯并 [b, f] [1,4] 氧杂吡啶因 - 10 - 基) 丁酰胺;

25 N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (吩噻嗪 - 10 - 基) 丙酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (6 - 氧 - 11,12 - 二氢 - 6H - 二苯并 [b, f] 吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

30 N - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基) - 2 (R) - [3 - (6 - 甲氧基 - 2 - 氧 - 2,3,4,5 - 四氢 - 苯并 [b] 吡啶因 - 1 - 基) - 丙酰氨基] - 3

- (萘-2-基)丙酰胺;

N - (3-氨基-2-羟丙基) - 3 - (萘-2-基) - 2 (R) - [3 - (2-氧-2,3,4,5-四氢-苯并[b]吡啶因-1-基)丙酰氨基]丙酰胺;

5 N - (3-氨基-2-羟丙基) - 3 - (萘-2-基) - 2 (R) - [3 - (2-氧-3,4,5,6-四氢-2H-苯并[b]吡啶因-1-基)丙酰氨基]丙酰胺;

10 N - [1 (R) - (3-氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基)乙基] - 5 - (4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)戊酰胺;

N - [1 (R) - (2-氨基乙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基)乙基] - 5 - (4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)戊酰胺;

15 N - [1 (R) - (3-氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (1H-吡啶-3-基)乙基] - 4 - (4-氧-2,3-二氢-[1,5]-苯并硫杂吡啶因-5-基)丁酰胺;

N - [1 (R) - (3-氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (5,6,7,8-四氢-萘-2-基)乙基] - 4 - (4-氧-2,3-二氢-[1,5]-苯并硫杂吡啶因-5-基)丁酰胺;

20 N - [1 (R) - (3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基)乙基] - 3 - (11-氧-11H-二苯并[b,f][1,4]氧杂吡啶因-10-基)丙酰胺;

25 N - [1 (R) - (3-氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基)乙基] - 4 - (1,4-二氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丁酰胺;

N - [1 (R) - (3-氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基)乙基] - 4 - (4-氧-2,3-二氢-[1,5]-苯并氧杂吡啶因-5-基)丁酰胺;

30 N - [1 (R) - (3-氨基-2-羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘-2-基)乙基] - 3 - (2-甲基-4-氧-2,3-二氢-[1,5]苯并硫杂吡啶因-5-基)丙酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (7 - 氟 - 4 - 氧 - [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

5 N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (5,11 - 二氧 - 2,3 - 二氢 - 1H, (11aS) - 吡咯并 [2,1-c] [1,4] 二吡啶因 - 10 基) 丙酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (吩噻嗪 - 10 - 基) 丙酰胺;

10 N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 4 - (6 - 甲氧基 - 2 - 氧 - 2,3,4,5 - 四氢 - 苯并 [b] 吡啶因 - 1 - 基) 丁酰胺;

N - [1 (R) - (2 - 氨基乙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (8 - 氟 - 4 - 氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

15 N - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基) - 3 - (萘 - 2 - 基) - 2 (R) - [3 - (4 - 氧 - 7 - 三氟甲基 - 2,3 - 二氢 - [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丙酰氨基]丙酰胺;

20 N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 4 - (4 - 氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] 苯并氧杂吡啶因 - 5 - 基) 丁酰胺;

N - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基) - 3 - (萘 - 2 - 基) - 2 (R) - [3 - (4 - 氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] 苯并氧杂吡啶因 - 5 - 基) 丙酰氨基]丙酰胺;

25 N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 4 - (8 - 氟 - 4 - 氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丁酰胺;

N - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基) - 2 (R) - [3 - (8 - 氟 - 4 - 氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丙酰氨基] - 3 - (萘 - 2 - 基) 丙酰胺;

30 N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 4 - (8 - 氟 - 4 - 氧 - [1,5] - 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丁

酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (6 - 氧 - 6, 11 - 二氢 - 二苯并 [b, e] 吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

5 N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (6 - 氧 - 6, 11 - 二氢 - 二苯并 [b, e] - 吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

10 N - [1 (R) - (2 - 氨基乙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (6, 11 - 二氧 - 6, 11 - 二氢 - 二苯并 [b, e] 吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (6, 11 - 二氧 - 6, 11 - 二氢 - 二苯并 [b, e] 吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

15 N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (6, 11 - 二氧 - 6, 11 - 二氢 - 二苯并 [b, e] - 吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 5 - (6 - 氧 - 6H - 二苯并 [b, f] 吡啶因 - 5 - 基) 戊酰胺;

20 N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 5 - (6 - 氧 - 6H - 二苯并 [b, f] 吡啶因 - 5 - 基) 戊酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (11 - 氧 - 11H - 二苯并 [b, f] [1, 4] 硫杂吡啶因 - 10 - 基) 丙酰胺;

25 N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (11 - 氧 - 11H - 二苯并 [b, f] [1, 4] - 硫杂吡啶因 - 10 - 基) 丙酰胺;

30 N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 5 - (5, 11 - 二氧 - 5, 11 - 二氢二苯并 - [b, f] [1, 4] 硫杂吡啶因 - 10 - 基) 戊酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘

- 2 - 基) 乙基] - 5 - (5, 5, 11 - 三氧 - 5, 11 - 二氢 - 二苯并 [b, f] [1, 4] 硫杂吡啶因 - 10 - 基) 戊酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (2, 2 - 二甲基 - 4 - 氧 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 5 苯并 [1, 5] 硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (7 - 氟 - 5, 11 - 二氧 - 2, 3, 11, 11a - 四氢 - 1H, 5H - 苯并 [e] 吡咯并 [1, 2 - a] [1, 4] 二吡啶因 - 10 - 基) 丙酰胺;

10 N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (6, 12 - 二氧 - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - 六氢 - 12H - 苯并 [e] 吡啶并 [1, 2 - a] [1, 4] 二吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (9 - 氟 - 2 - 氧 - 3, 4, 5, 6 - 四氢 - 2H - 苯并 [b] 吡啶因 - 1 - 基) 丙酰胺;

15 N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 2 - 甲基 - 3 - (4 - 氧 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 苯并 [1, 5] - 硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 2 - 甲基 - 3 - (4 - 氧 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 苯并 [1, 5] 硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 (S) - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 4 - (4 - 氧 - 3, 4 - 二氢 - [1, 5] - 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丁酰胺;

25 N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟基 - 丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 2 - 甲基 - 3 - (5, 11 - 二氧 - 2, 3, 11, 11a - 四氢 - 1H, 5H - 苯并 [e] 吡咯并 [1, 2 - a] [1, 4] 二吡啶因 - 10 - 基) 丙酰胺;

30 N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 (R) - 羟丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 4 - (4 - 氧 - 3, 4 - 二氢 - [1, 5] - 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丁酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟基 - 丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 2, 2 - 二甲基 - 3 - (5, 11 - 二氧 - 2, 3, 11, 11a - 四氢 - 1H, 5H - 苯并 [e] 吡咯并 [1, 2 - a] [1, 4] 二吡啶因 - 10 - 基) 丙酰胺;

5 N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 2, 2 - 二甲基 - 3 - (1, 1, 4 - 三氧 - 苯并 - [1, 5] 硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

10 N - [1 (R) - (3 - 氨基乙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 2 - 甲基 - 3 - (4 - 氧 - 3, 4 - 二氢 - [1, 5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (4 - 氧 - 3, 4 - 二氢 [1, 5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丁酰胺;

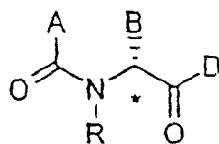
15 N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (3 - 氨基 - 5 - 异丙基 - 2 - 氧 - 2H - 环庚 - 4, 6, 8 - 三烯并 [b] 吡咯 - 1 - 基) 丙酰胺;

N - [1 (R) - (3 - 氨基 - 2 - 羟基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (5, 11 - 二氧 - 2, 3, 11, 11a - 四氢 - 1H, 5H - 苯并 [e] 吡咯并 [1, 2 - a] [1, 4] 二吡啶因 - 10 - 基) 丙酰胺和

20 N - [1 (R) - [2 - 羟基 - 3 - (2 (R) - 羟基丙基氨基) 丙基氨基甲酰基] - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 4 - (4 - 氧 - 2, 3 - 二氢 - [1, 5] 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丁酰胺。

本发明化合物至少有如结构式 Ia 中以星号表示的 1 个不对称中心。根据分子中不同取代基的情况可能存在另外的不对称中心。

25



I a

30 由于所述手性中心的存在, 因此本发明化合物可以有外消旋物、对映体混合物或各个对映体, 以及非对映体和非对映体混合物。每个所述

不对称中心产生 2 个旋光异构体，所有的旋光异构体（当进行分离时得到纯的或部分纯的旋光异构体），或旋光异构体的混合物均包括在本发明的范围内。

这里所用的术语“R”和“S”在有机化学中经常应用，它表示手性中心的具体构型。术语“R”（拉丁字 *rectus* 缩写，意为“右”）是指当沿着键对着最低排列顺序的基团进行观察时，基团优先顺序排列为顺时针方向排列（最高→最低）的手性中心的构型。术语“S”（拉丁字 *Sinsister* 缩写，意为“左”）是指当沿着键对着最低排列顺序的基团进行观察时，基团优先顺序排列为逆时针方向排列（最高→最低）的手性中心的构型。基团的优先顺序是根据它们的原子序数进行排列的（以由大到小的顺序排列）。

在以式 Ia 中星号表示的不对称中心的情况下，我们发现其中 B 取代基处于该结构平面下方（参见式 Ia）的化合物更有效，因此与其中 B 取代基处于该结构平面上方的化合物相比，它是更优选的。

本发明包括式 I 所述化合物的药学上适用的盐。本发明化合物可以具有充分的酸性、充分的碱性或酸性和碱性二者基团，因此可以与多种任一有机酸或无机酸、有机碱或无机碱反应，生成药学上适用的盐。这里应用的术语“药学上适用的盐”是指对活的有机体实质上无毒的上述式 I 化合物的盐。药学上适用的盐通常包括由本发明化合物与药学上适用的无机酸或有机酸或者有机碱或无机碱反应制得的盐。所述盐是酸加成盐或碱加成盐。

本发明化合物通常以其药学上适用的酸加成盐（如应用无机酸或有机酸得到的盐）的形式进行分离。所述无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸等。所述有机酸的实例包括乙酸、三氟乙酸、丙酸、马来酸、琥珀酸、草酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等。优选的药学上适用的酸加成盐为与无机酸（如盐酸和氢溴酸）以及与有机酸（如甲磺酸、三氟乙酸、马来酸）形成的盐。

本发明化合物通常也以其药学上适用的碱加成盐（如应用无机碱或有机碱得到的盐）的形式进行分离。用于制备本发明盐的碱包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钙等。尤其优选钠盐和钾盐。

应该明白，形成本发明任何盐部分的具体抗衡离子通常不是决定性的，只要该盐作为一个整体是药学上适用的和只要该抗衡离子对作为一个整体的盐不提供不希望的性质。

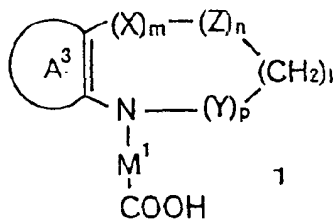
5 本发明还包括式 I 化合物的药学上适用的溶剂合物。大多数式 I 化合物可以与溶剂如水、甲醇、乙醇和乙腈结合，形成药学上适用的溶剂合物如相应的水合物、甲醇合物、乙醇合物和乙腈合物。

本发明应用的缩写具有以下的意思：

- BOC：叔丁氧羰基
 BOP：苯并三唑-1-基氧基-三(二甲氨基)-六氟磷酸铯
 10 CBZ：苄氧羰基
 DCC：二环己基碳化二亚胺
 DMF：N,N-二甲基甲酰胺
 EDC：1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐
 FAB-MASS：FAB 质谱
 15 Fmoc：9-芴基甲氧基羰基
 HOBt：1-羟基苯并三唑
 MHz：兆赫
 NMM：N-甲基吗啡
 NMR：核磁共振谱
 20 Ser：丝氨酸
 Nal：萘基丙氨酸
 TFA：三氟乙酸

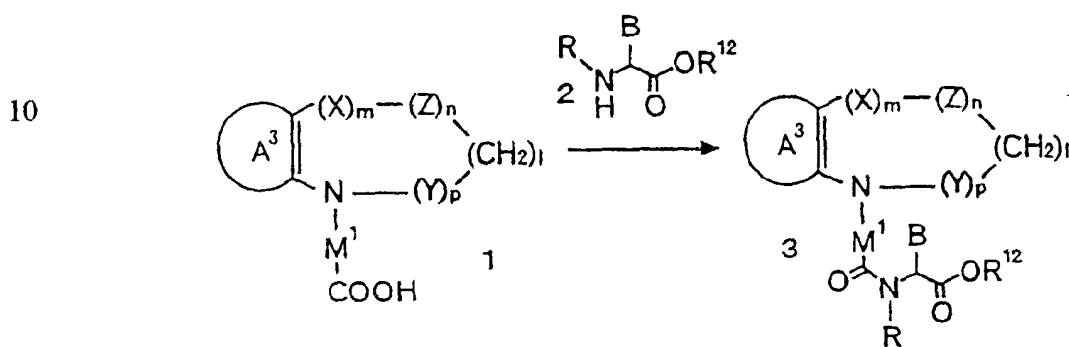
本发明式 I 化合物的制备可以按所示顺序或会集的合成路线进行。按所示顺序制备式 I 化合物的合成方法见下面合成路线 1、2 或 3。

25 从下述中间体(如 1)制备式 I 化合物：



30

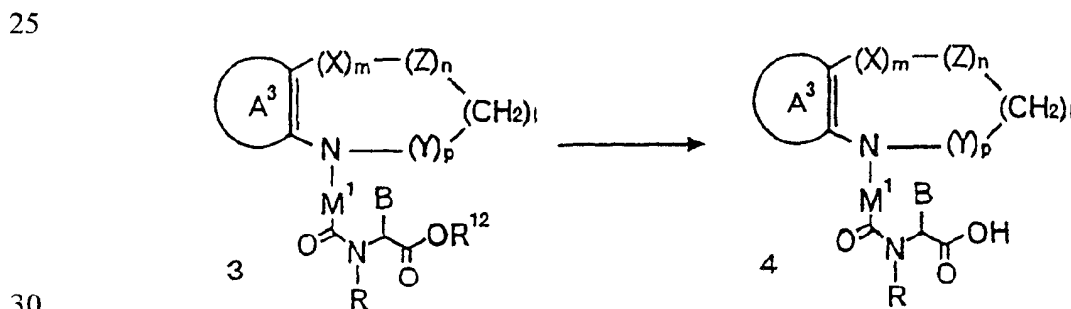
典型的中间体 3 可以按合成路线 1 合成。在一些情况下酯衍生物 2 是市场上可以买得到的, 或者可以按本技术领域熟知的多种方法制备。按一般的肽偶合反应条件, 用酸活化剂如 EDC、DCC 和 BOP, 在惰性溶剂如二氯甲烷或 DMF 中, 在有或没有催化剂(如 HOBt)的存在下
5 进行中间体 1 和酯衍生物 2 的偶合。进行该反应和纯化反应产物所需要的技术对本技术领域专业人员来说是已知的。纯化的方法包括结晶和/或层析。



合成路线 1

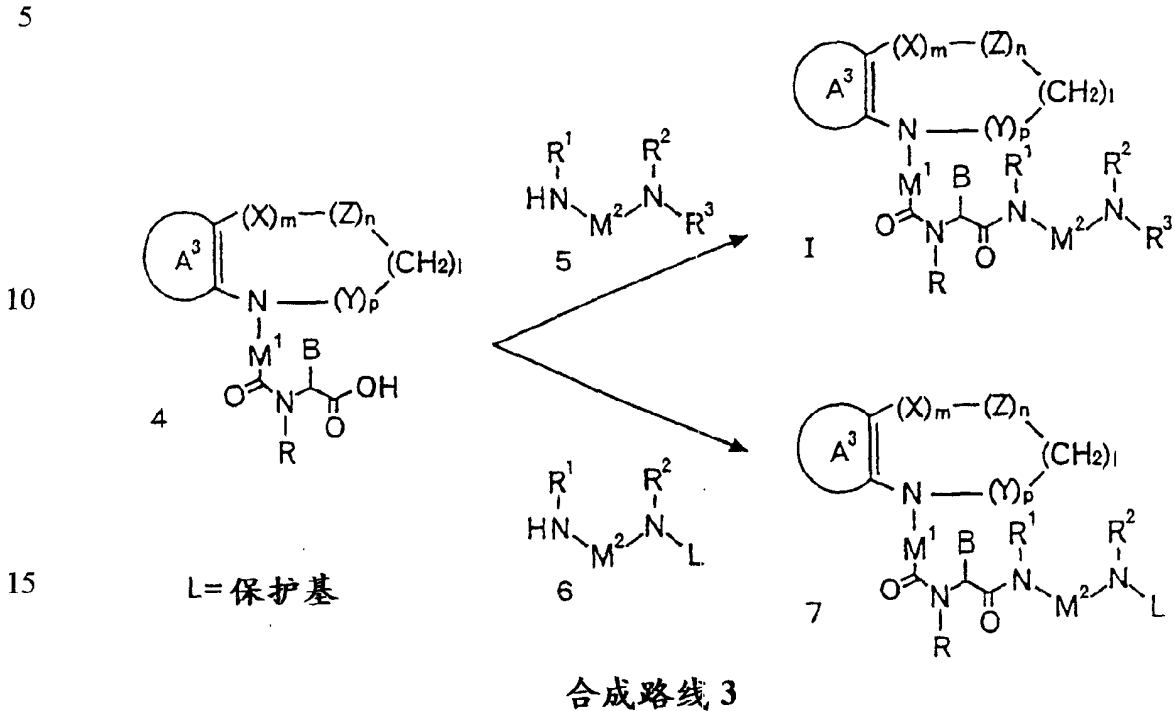
(其中 R^{12} 代表离去基团)

按反应路线 2 所示, 通过多种已知方法可以将典型的中间体 3 转变为中间体酸 4, 例如甲酯和乙酯可以用氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂在质子活泼的溶剂(例如含水甲醇、乙醇、二噁烷)中进行水解。此外,
20 通过多种还原方法, 包括在钨催化剂存在下在质子活泼的溶剂如甲醇中进行氢化, 可以脱去苄基酯。用四-三苯基磷钨催化剂在 2-乙基己酸存在下, 于多种溶剂(包括乙酸乙酯和二氯甲烷)中可以将烯丙基酯裂解。用酸如氯化氢、TFA 在多种溶剂(包括二噁烷和二氯甲烷)中可以脱去叔丁基酯。



合成路线 2

二氨基衍生物 5, 6 或者是市场上可以买得到的, 或者可以按一般的方法合成。式 I 化合物和中间体 7 可以按下述合成路线 3 合成。用酸活化剂如 EDC、DCC 和 BOP 在溶剂如二氯甲烷或 DMF 中, 在没有或有例如 HOBt 存在下使羧酸 4 与胺 5 或 6 进行偶合。

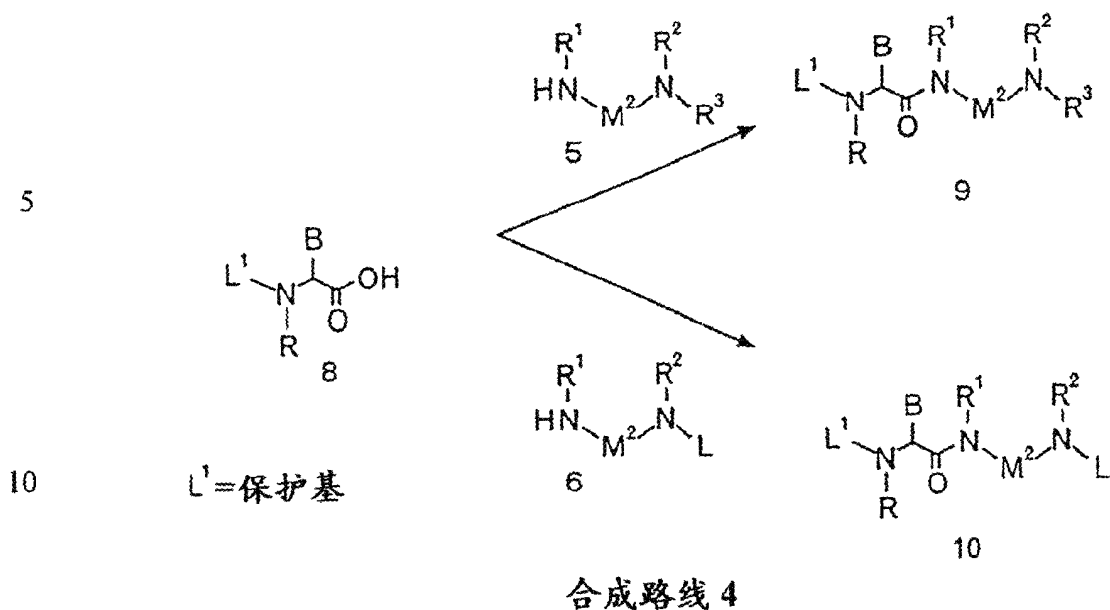


其中

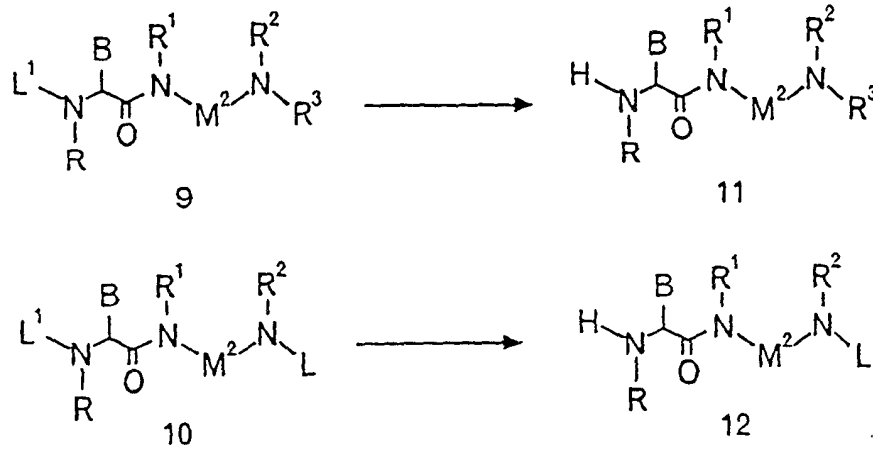
20 R^1 是氢、烷基、取代烷基、环烷基或取代环烷基, R^2 和 R^3 独立地是氢、烷基、取代烷基、酰基、脞基、烷氧基羰基, 或者 R^2 或 R^3 与 R^1 一起形成亚烷基, 并且 R^2 和 R^3 可以与相连的氮原子一起形成碳环或杂环。

生成的反应产物的纯化方法对本技术领域专业人员是已知的。纯化的方法包括结晶和/或用如硅胶作为载体进行层析。

25 制备式 I 化合物和中间体 7 的方法还可以按会集的合成路线 4、5、6、7 所示进行。受保护的氨基酸衍生物 8 有些是市场上可以买得到的, 这里保护基 L^1 为例如 BOG 或 CBZ 或 Fmoc 基团。其他受保护的氨基酸衍生物 8 可以按文献中已知的多种方法制备。中间体 9 或 10 是由受保护的氨基酸衍生物 8 与二氨基衍生物 5 或 6 偶合制得的。

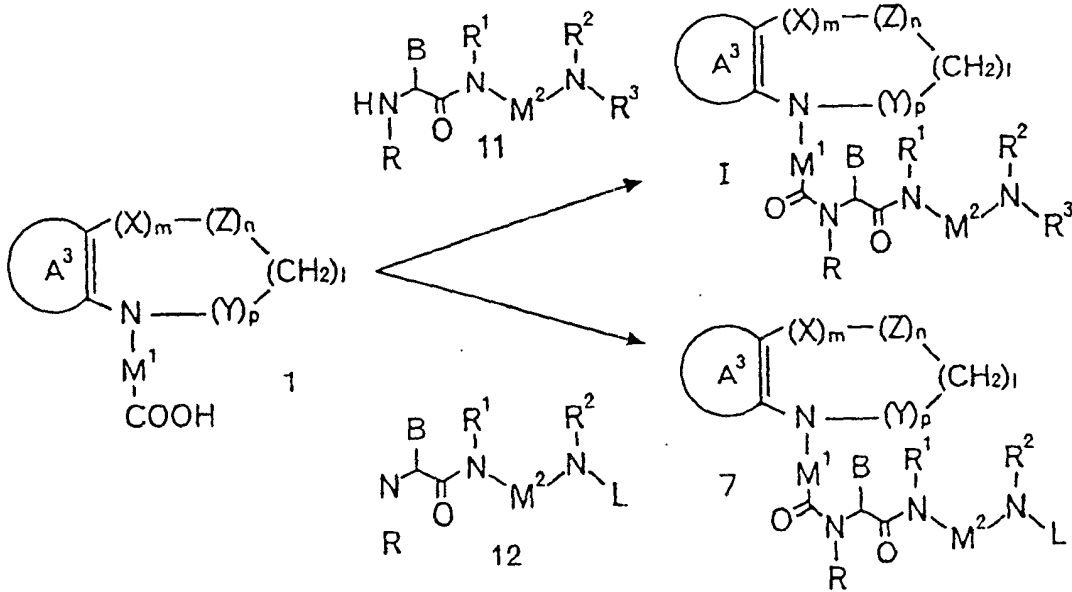


按合成路线 5 所示脱去保护基 L^1 (CBZ、BOC、Fmoc、甲酰基、
 15 邻苯二甲酰基等), 可以将化合物 9、10 转变为中间体 11、12。CBZ
 和 BOC 广泛地用于合成中, 并且脱去它们的条件是本技术领域专业人员
 熟知的。例如, 脱去 CBZ 基团可以按本技术领域已知的多种方法进行,
 如在贵金属或它的氧化物如钨/炭存在下, 于活泼质子溶剂如乙醇中, 用
 氢进行催化氢化。在由于存在其他可能活泼的官能团因而催化氢化受禁
 20 忌的情况下, 脱去 CBZ 保护基也可以通过用溴化氢的乙酸溶液进行处
 理, 或用 TFA 和二甲硫的混合物进行处理来完成。脱去 BOC 保护基可
 在溶剂 (如乙酸乙酯或二噁烷或二氯甲烷或甲醇) 中用强酸 (如 TFA 或
 盐酸或氯化氢气体等) 来完成。脱去 Fmoc 保护基可用有机碱 (如二甲
 胺或哌啶) 来完成。脱去甲酰基可在溶剂 (如水或甲醇) 中用酸 (如盐
 25 酸或胍-乙酸) 来完成。脱去邻苯二甲酰基可在溶剂 (如甲醇或乙醇或
 二噁烷) 中用胍来完成。需脱去其他可能存在的保护基的条件见 Green,
 T 和 Wuts, P. G. M., *Protective Group in Organic Synthesis*, John Wiley
 & Sons, Inc., New York, NY 1991。应该明白, L 不同于 L^1 , 并且 L 对
 L^1 的脱去条件是稳定的。例如, 当 L^1 为 CBZ 或 Fmoc 时, 优选 BOC
 30 作为 L 。



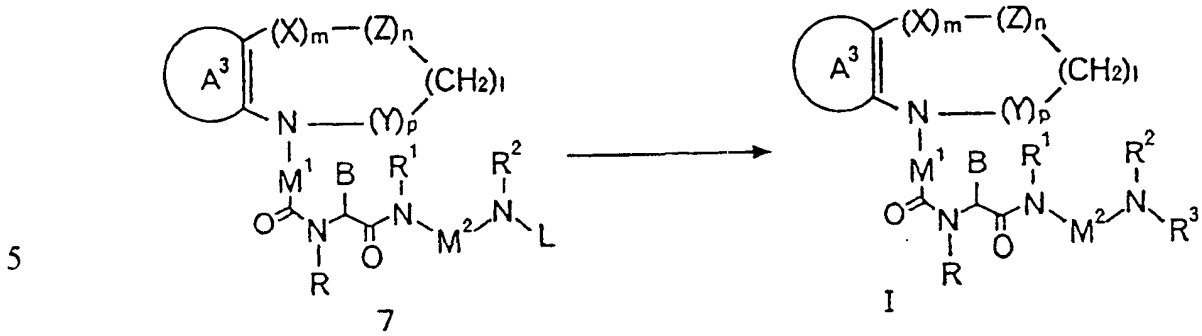
合成路线 5

10 本发明式 I 化合物和中间体 7 可以按合成路线 6 所示合成。应用上述条件，使羧酸 1 和胺 11 或 12 进行偶合。



合成路线 6

25 转变中间体 7 为式 I 化合物可以按反应路线 7 所示进行。可以按上述不同条件脱去保护基 L。



合成路线 7

释放生长激素的式 I 化合物可用作为推断在体外如何调节垂体生长
 10 激素分泌的独特工具。这包括用于评价设想的或已知的影响生长激素分
 泌的许多因素，如年龄、性别、营养因素、葡萄糖、氨基酸、脂肪酸以
 及禁食和非禁食状态。此外，本发明化合物还可用于评价其他激素如何
 改变生长激素释放活性。例如，现已确定生长抑制因子可抑制生长激素
 15 释放，生长激素释放因子（GRF）可促进生长激素释放。就对生长激素
 释放的影响而论，重要的和需要研究的其他激素包括性激素如睾丸激
 素、雌二醇和孕酮；肾上腺激素如皮质甾醇和其他类皮质激素如肾上腺
 素和去甲肾上腺素；胰激素和胃肠道激素如胰岛素、胰高血糖素、促胃
 20 液素、分泌素；血管活性肽如蛙皮素、神经激肽；以及甲状腺激素如甲
 状腺素和三碘甲状腺素。式 I 化合物也可用于研究某些垂体激素（如生
 长激素和内啡肽）对改变生长激素释放的垂体可能的负反馈作用和正反
 25 馈作用。特别重要的一项是应用所述化合物解释传递生长激素释放的亚
 细胞的机制。

可以给动物（包括人）服用式 I 化合物以便在体内释放生长激素。
 例如可以将所述化合物给商业上重要的动物如猪、羊、牛等服用，以便
 25 加速和增加这些动物生长的速度和程度、提高饲料效率和增加牛奶产
 量。此外，所述化合物可以给人体内服用作为直接确定下丘脑垂体系统
 是否能释放生长激素的诊断工具。例如式 I 化合物可以给人服用。采集
 服用前后的血清标本进行生长激素的测定。比较所述每一标本中生长激
 素的量，是直接确定人的下丘脑-垂体系统释放生长激素能力的方法。

30 因此，本发明的范围包括含有作为有效成分的至少 1 个式 I 化合物
 以及药学上适用载体或稀释剂的药用组合物。除了含有至少 1 个式 I 化

合物之外，所述组合物的有效成分还可以任选包括同化剂或具有不同作用的其他成分、antibiotic growth permittant、或治疗骨质疏松剂，或与皮质类甾醇并用，以便使分解代谢的副作用减至最小，或与其他药学上有效的物质并用，这里并用可以提高效果并且使副作用减至最小。

5 生长促进剂和同化剂包括（但不限于）THR、己烯雌酚、氨基酸、雌激素、 β -激动剂、茶碱、同化甾类、脑啡呋、E系列前列腺素、维生素A酸、在US专利No. 3, 239, 345中公开的化合物（如zeranol）、在US专利No. 4, 036, 979中公开的化合物（如sulbenox）或在US专利No. 4, 411, 890中公开的肽。

10 本发明化合物的另一用途是与其他生长激素促分泌素如在US专利No. 4, 411, 890和WO 89/07110、WO 89/07111中所述生长激素释放肽例如GHRP-6、GHRP-1，在WO 93/04081中所述B-HT 920以及hexarelin和GHRP-2，或生长激素释放激素（GHRH也称为GRF）及其类似物、或生长激素及其类似物、或生长激素调节因子（包括IGF-1和IGF-2）、或 α -肾上腺素能激动剂如可乐定、或5-羟色胺5HT_{1D}激动剂如sumitriptan、或抑制生长抑制因子或其释放物如毒扁豆碱和吡啶斯的明一起并用。尤其是，本发明化合物可以用于与生长激素释放因子、生长激素释放因子的类似物、IGF-1或IGF-2一起并用。例如本发明化合物可以用于与IGF-1并用治疗或预防肥胖。此外，本发明化合物还可以用于与维生素A酸一起并用以改善由于内源剂而产生的肌肉系统和皮肤疾病。

本发明还涉及促进人或动物中生长激素释放的药物的制备方法，该方法包括将本发明化合物与药学上适用的载体或稀释剂组合在一起。

25 如本技术领域专业人员所熟知，生长激素已知的和可能的用途是不同的，并且是非常多的。因此，对于促进内源生长激素来说，服用本发明化合物具有与生长激素本身相同的作用或用途。所述各种各样的用途可以归纳如下：促进老年人的生长激素释放；治疗成年人的生长激素缺乏；预防糖皮质激素的分解代谢副作用；治疗骨质疏松、促进免疫系统、加速伤口愈合；加速骨折修复；治疗生长迟缓；治疗急性或慢性肾衰竭或机能不全；治疗生理个矮，包括生长激素缺乏的儿童；治疗与慢性疾病有关的个矮；治疗肥胖和与肥胖有关的生长迟缓；治疗与Prader-

Willi 综合征和特纳综合征有关的发育迟缓; 加速烧伤病人或较大外科手术如胃肠外科手术病人的恢复和减少住院期; 治疗子宫内生长迟缓和骨骼发育异常; 治疗肾上腺皮质机能亢进和库欣综合征; 治疗外周神经炎; 替代受压抑病人的生长激素; 治疗骨软骨营养不良、Noonans 综合征、

5 睡眠疾病、精神分裂症、抑郁症、阿耳茨海默氏病、延迟的伤口愈合和社交心理丧失、治疗肺机能异常和通风器依赖; 在较大手术之后减弱蛋白质分解代谢的反应; 治疗吸收障碍综合征; 减少由于慢性疾病如癌或 AIDS 所引起的恶病质和蛋白质损失; 加速体重增加和病人中 TPN (全胃肠外营养) 的蛋白质增积; 治疗血胰岛素过多, 包括胰岛细胞增殖症;

10 诱发排卵的辅助治疗和预防与治疗胃和十二指肠溃疡; 促进胸腺发育和预防与年龄有关的胸腺功能下降; 慢性血液透析病人的辅助治疗; 治疗免疫受抑制的病人和注射疫苗后增加抗体反应; 增加人总的淋巴细胞数量, 尤其是增加由于例如感染如细菌或病毒 (特别是人免疫缺陷病毒) 感染所引起的受抑制的人 T4/T8 细胞比率; 治疗由非促恢复的睡眠和肌肉骨骼疼痛所显示的综合征, 包括纤维疼痛综合征或慢性疲劳综合征;

15 改进虚弱老年人中的肌肉强度、可动性、保持皮肤厚度、代谢的体内平衡; 促进成骨细胞、骨骼改型和软骨生长; 治疗男性和女性不孕; 促进同伴动物免疫系统和治疗同伴动物老化疾病; 促进家畜的生长; 以及促进羊的羊毛生长。此外, 本发明化合物还可用于提高饲料效率、促进生长、增加奶产量和改进家畜的躯体品级。同样, 本发明化合物也可用于

20 治疗疾病或病症的方法, 该方法包括服用本发明化合物而产生的得益于增加生长激素水平的同化作用。

尤其是, 本发明化合物可用于预防或治疗选自以下一组的疾病: 骨质疏松症; 分解代谢疾病; 免疫缺陷, 包括受抑制的 T4/T8 细胞比率;

25 髌部骨折; 老年人的肌肉骨骼损伤; 成年人和儿童的生长激素缺乏; 肥胖症; 睡眠疾病; 由于慢性疾病如 AIDS 或癌所引起的恶病质和蛋白质损失; 较大外科手术、创作或烧伤的患者的恢复。

此外, 本发明化合物还可用于治疗由促皮质素释放因子所引起或促使的疾病或与压抑和焦虑有关的病症, 包括压抑引起的抑郁症、头疼、

30 腹部肠综合征、免疫抑制、HIV 感染、阿耳茨海默氏疾病、胃肠疾病、神经性食欲缺乏、出血的应激反应、药物或酒精脱瘾症状、药瘾和生育

问题。

熟悉本技术领域的专业人员明白，现在有许多化合物可用于治疗上述疾病或治疗适应症。将上面提到的一些药物与本发明的生长激素促分泌素合并应用可产生另外的互补作用和协同作用，以提高上述各种治疗药物的生长促进、同化和所需的性质。在所述合并应用中，治疗药物和本发明的生长激素促分泌素可以独立地存在，其剂量范围可以为当这些化合物和促分泌素单独应用时剂量的 1/100 ~ 1 倍。

抑制骨骼重吸收、预防骨质疏松和提高骨骼折断愈合的合并治疗可以通过合并应用二磷酸盐和本发明生长激素促分泌素来说明。作为该用途的二磷酸盐的应用已由 Hamdy, N. A. T. 综述 (" Role of Bisphosphonates in Metabolic Bone Diseases " , Trends in Endocrinol. Metab., 4, 19 - 25 (1993)) 。应用的二磷酸盐包括 alendronate 、 tiludronate 、二乙基 - APD 、 risedronate 、羟乙二磷酸盐、 YM - 175 、氯甲双磷酸盐、 pamidronate 和 BM - 210995 。按照它们的效果，为了获得骨质疏松的治疗效果，给患者服用该二磷酸盐每天的口服剂量为 0.1mg ~ 5g ，本发明生长激素促分泌素每天剂量为 0.01mg/kg 体重 ~ 20mg/kg 体重。

为了有效的治疗骨质疏松，在 alendronate 情况下，将每天口服剂量 0.1mg ~ 50mg 的 alendronate 与 0.01mg/kg 体重 ~ 20mg/kg 体重本发明的生长激素促分泌素合并应用。

提高骨折、创伤和烧伤愈合的合并治疗可以通过合并应用生长因子 [尤其是 bFGF (基本成纤维细胞生长因子)] 与本发明生长激素促分泌素来说明 (Canalis, E. Clin. Orthop., 1985, 193, 246 - 263 ; Kawaguchi, H. Endocrinology, 1994, 135, 774 - 781 ; Nakamura, T. 等, Endocrinology, 1995, 136, 1276 - 1284 ; Shida, J. 等, Journal of Orthopaedic Research, 1996, 14, 265 - 272) 。

提高骨折、创伤和烧伤愈合的合并治疗也可以通过合并应用生长因子 [尤其是 PDGF (血小板衍生生长因子)] 与本发明生长激素促分泌素来说明 (Stile, C. D. 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1979, 76, 1279 - 1283 ; Chen, Y. 等, J. Cell Physiol., 1989, 140, 59 - 67) 。

骨质疏松和其他的骨疾病也可以合并应用本发明化合物与降钙素、

雌激素、雷洛昔芬和钙补充剂如柠檬酸钙或碳酸钙进行治疗。

尤其是在治疗老年男性病人中的同化作用可以通过合并应用本发明化合物和同化激素如羟甲烯龙、甲睾酮、氟甲睾酮和司坦唑得到。

从以下参考文献可以了解本发明化合物的其他用途：

- 5 Amato 等人, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 77 (6) : 1671 - 1676 (1993) ,
- Bengtsson 等人, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 76 (2) : 309 - 317 (1993) ,
- Binnerts 等人, *Clinical Endocrinology* 37 : 79 - 87 (1992) ,
- 10 Bowers 等人, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 76 (4) : 817 - 823 (1993) ,
- Cuneo 等人, *Journal of Applied Physiology* 70 (2) : 688 - 694 (1991) ,
- Cuneo 等人, *Journal of Applied Physiology* 70 (2) : 695 - 700
- 15 (1991) ,
- Degerblad 等人, *Acta Endocrinologica* 126 : 387 - 393 (1992) ,
- Eden 等人, *Arteriosclerosis and Thrombosis* 13829 : 296 - 301 (1993) ,
- Hartman 等人, *Horm Research* 40 : 37 - 47 (1993) ,
- 20 Ho 等人, *Horm Research* 40 : 80 - 86 (1993) ,
- Jogensen 等人, *Acta Endocrinologica* 125 : 449 - 453 (1991) ,
- Jogensen 等人, *The Lancet* June 3 : 1221 - 1224 (1989) ,
- Lambert 等人, *Clinical Endocrinology* 37 : 111 - 115 (1992) ,
- McGauley 等人, *Horm Research* 33 : 52 - 54 (1990) ,
- 25 Moller 等人, *Clinical Endocrinology* 39 : 403 - 408 (1993) ,
- O'Halloran 等人, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 76 (5) : 1344 - 1348 (1993) ,
- Orme 等人, *Clinical Endocrinology* 37 : 453 - 459 (1992) ,
- Rodriguez - Amao 等人, *Horm Research* 39 : 87 - 88 (1993) ,
- 30 Rosen 等人, *Clinical Endocrinology* 40 : 111 - 116 (1994) ,
- Rosen 等人, *Acta Endocrinologica* 129 : 195 - 200 (1993) ,

Rudman 等人, *The New England Journal of Medicine* 323 (1):
1 - 6 (1990),

Salmon 等人, *The New England Journal of Medicine* 321 (26):
1797 - 1803 (1989),

5 Shibasaki 等人, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*
58 (1): 212 - 214 (1984),

Sonksen 等人, *Acta Paediatr Scand [Suppl]* 379: 139 - 146 (1991),

Tauber 等人, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 76
(5): 1135 - 1139 (1993),

10 Vandeweghe 等人, *Clinical Endocrinology* 39: 409 - 415 (1993),

Whitehead 等人, *Clinical Endocrinology* 36: 45 - 52 (1992),

Bercu 等人, U. S. patent No. 5, 246, 920 .

此外, 本发明大多数有效的化合物可以用作为 GH 拮抗剂。已知为
优良激动剂的丘脑激素也可以用作拮抗剂。例如, 促性腺激素释放激
15 素 (GnRH) 的优良激动剂 (例如促性腺激素释放因子和 Leuprolide),
根据给药方法, 它们或者可以作为激动剂, 或者可以作为拮抗剂。 GnRH
优良激动剂的作用总结在 Goodman and Gilman's, *The Pharmacological*
Basis of Therapeutics, 第 8 版, McGraw Hill Inc., p 1353 (1993) 中。
同样, 据信连续地服用本发明式 I 化合物将会导致向下调节生长反应。
20 因此, 所述分子可用作为垂体 GH 分泌的功能性拮抗剂, 拮抗 GH 或 ICF
- 1 .

所述 GH 分泌拮抗剂的应用包括 (但不限于) 治疗肢端肥大症或巨
人症中过量 GH 分泌; 用于乳房癌、结肠癌和前列腺癌; 用于治疗糖尿
病, 尤其是 I 型青少年患者消解初期现象; 用于 I 型和 II 型患者以便直
25 接控制血糖和控制糖尿病的长期影响 (例如视网膜病) 。

本发明化合物可以口服, 非经胃肠道给药 (如肌内、腹内、静脉或
皮下注射或输注, 或植入)、经鼻、肺、阴道、直肠、舌下给药、或局
部给药, 并且可以配制成适合各种给药途径的剂型。

因此, 本发明范围包括含有作为有效成分的至少 1 个式 I 化合物以
30 及药学上适用载体的药用组合物。除了含有至少 1 个式 I 化合物以外,
所述药用组合物的有效成分可以任选包括固化剂或具有不同作用的其他

成分，如 antibiotic growth permittant 或治疗骨质疏松症，或与皮质类甾醇并用以便使分解代谢副作用减至最小，或与生长因子如 bFGF（基本成纤维细胞生长因子）并用，促使较大的外科手术、骨折裂、创伤、烧伤病人的恢复，或其他药学上有效的物质并用，这里并用可以提高效果并使副作用减至最小。

本发明化合物可以口服，非经胃肠道给药（如腹内、肌内、静脉或皮下注射，或植入），经鼻、阴道、直肠、舌下给药、或其他局部途径给药，并且可以与药学上适用的载体一起配制，以便提供适合各种途径的剂型。

口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、小丸剂、粉剂和颗粒剂。在所述固体剂型中，将有效化合物与至少 1 种惰性的药学上适用的载体如蔗糖、乳糖或淀粉混合。所述剂型还可以含有除该惰性稀释剂以外的其他物质如润滑剂例如硬脂酸镁。在胶囊剂、片剂和小丸剂的情况下，所述剂型还可以含有缓冲剂。此外，片剂和小丸剂也可以制成肠包衣。

口服给药的液体剂型包括药学上适用的乳剂、溶剂剂、混悬液剂、糖浆剂、酏剂、它们通常含有本技术领域常用的稀释剂如水。除了所述惰性稀释剂之外，组合物还可以含有辅助剂如湿润剂、乳化剂和分散剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

本发明的非肠道给药的制剂包括无菌的水溶液剂或非水溶液剂、混悬液剂或乳剂。非水溶剂或载体的实例为丙二醇。

经鼻或舌下给药的组合物也可以用本技术领域熟知的一般赋形剂进行制备。

本发明组合物中有效成分的剂量是可以改变的，但是有效成分的量必须是这样的，以致于最终得到合适的剂型。所选择的剂量取决于所需的治疗效果、给药途径、治疗的时间。例如为了得到 GH 有效的释放，每天给患者和动物服用的剂量通常为 0.0001 ~ 100 mg/kg 体重。

优选的剂量范围为每天 0.01 ~ 10.0 mg/kg 体重。

实施例

[实施例 1] (顺序方法)

N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (4 - 氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] - 苯并硫杂吡庚因 - 5 - 基)

丙酰胺盐酸盐

步骤 1:

[3 - (2 (R) - 氨基 - 3 - 萘 - 2 - 基 - 丙酰氨基) 丙基] 氨基甲酸叔丁基酯

- 5 在冰 - 水冷却下向 CBZ - D - Nal - OH (1.1 g) 和 N - (3 - 氨基丙基) 氨基甲酸叔丁基酯 (500 mg) 的 DMF (15 ml) 溶液中加入 HOBt (530 mg), EDC (720 mg), 然后于室温下连续搅拌过夜。反应混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液 (150 ml) 中, 过滤收集生成的沉淀, 然后干燥得到白色粉末 (1.43 g)。于 35 °C, 4.3 atm 下将所得白色粉
- 10 末 (1.43 g) 在 DMF (15 ml) 中用 10 % Pd - C (400 mg) 氢化 4 天。滤除催化剂后, 滤液蒸发至干, 然后用正己烷 : 乙酸乙酯结晶。收集结晶, 然后干燥, 得到 640 mg 产物。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ: 1.34(2H,s), 1.43(9H,s), 1.59(2H,m), 2.90(1H,dd),
3.05(2H,q), 3.32(2H,q), 3.41(1H,dd), 3.70(1H,bs),
5.02(1H,bs), 7.38(1H,d), 4.40-7.55(3H,m), 7.66(1H,s),
7.75-7.85(3H,m)

15

FAB-MSS : m/z 370(M+H)⁺

步骤 2:

- N - [1 (R) - (3 - 氨基丙基氨基甲酰基) - 2 - (萘 - 2 - 基) 乙基] - 3 - (4 - 氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] - 苯并硫杂吡庚因 - 5 - 基) 丙酰胺盐酸盐
- 20

- 在冰 - 水冷却下向 3 - (4 - 氧 - 2,3 - 二氢 - [1,5] - 苯并硫杂吡庚因 - 5 - 基) - 丙酸 (100 mg) 和 [3 - (2 (R) - 氨基 - 3 - 萘 - 2 - 基 - 丙酰氨基) - 丙基] - 氨基甲酸叔丁基酯 (134 mg) 的 DMF (2 ml) 溶液中加入 EDC (90 mg) 和 HOBt (66 mg), 然后于室温下继续搅拌过夜。反应混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液 (20 ml) 中, 过滤收集生成的沉淀, 然后干燥, 得到白色粉末 (217 mg)。在冰 - 水冷却下将所得白色粉末 (80 mg) 溶于乙酸乙酯 (2 ml) 后, 加入 4N 氯化氢/乙酸乙酯溶液, 然后于室温下继续搅拌 3 小时。反应混合物在减压下浓缩。向油状残余物中加入乙醚。过滤收集固化的油状残余物, 然后干燥, 得到 69 mg 产物。
- 25
- 30

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- d_6) δ : 1.30-1.65(2H,m), 2.00-2.20(2H,m), 2.20-2.45(2H,m),
2.70-3.00(3H,m), 3.00-3.60(6H,m), 3.98(1H,bs),
4.51(1H,m), 7.25(1H,t), 7.35-7.65(6H,m), 7.66-
8.05(6H,m),
8.17(1H,d), 8.25(1H,t)

FAB-MSS : m/z 505(M+H)⁺

5

实施例 2 ~ 147, 164 ~ 166, 169, 171, 174, 175, 177, 179, 187 ~ 190, 193 ~ 196, 199 ~ 273 的化合物用实施例 1 类似的方法合成。

实施例 34 ~ 37, 40 ~ 45, 102 ~ 103, 112, 136 ~ 137, 177 的化合物为游离碱, 并在 CDCl_3 中测定 NMR 谱。

实施例 2 ~ 33, 38 ~ 39, 46 ~ 101, 104 ~ 111, 113 ~ 135, 138 ~ 147, 164, 176, 179, 187 ~ 190, 193 ~ 196, 199 ~ 273 的化合物为盐酸盐, 并在 DMSO - d_6 中测定 NMR 谱。

[实施例 148] (会聚方法)

15 N - [1 (R) - (2 - 氨基 - 乙基氨基甲酰基) - 2 - 苄氧基乙基] - 3 - (4 - 氧 - 2, 3 - 二氢 - 1, 5 - 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丙酰胺盐酸盐

步骤 1:

20 3 - 苄氧基 - 2 - [3 - (4 - 氧 - 2, 3 - 二氢 - 1, 5 - 硫杂吡啶因 - 5 - 基) 丙酰氨基] 丙酸甲酯

在冰 - 水冷却下向 D - Ser (Bzl) - OMe 盐酸盐 (141 mg) 和 3 - (4 - 氧 - 2, 3 - 二氢 - 1, 5 - 苯并硫杂吡啶因 - 5 - 基) - 丙酸 (138 mg) 的 DMF (2 ml) 溶液中加入 N - 甲基吗啉 (61 mg)、HOBt (92 mg) 和 EDC (125 mg), 然后于室温下继续搅拌过夜。
25 反应后, 反应混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液 (20 ml) 中, 然后用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层无水硫酸钠干燥, 然后蒸发至干。用硅胶色谱 (CHCl₃ : MeOH = 100 : 1) 分离出标题化合物 (270 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 2.35-2.60(3H,m), 2.65-2.80(1H,m), 3.20-3.40(2H,m),
3.45-3.90(3H,m), 3.71(3H,s), 4.49(3H,m), 4.64(1H,d),
6.56(1H,d), 7.15-7.50(8H,m), 7.59(1H,d)

30

FAB-MSS : m/z 443(M+H)⁺

步骤 2:

N - [1 (R) - (2 - 氨基 - 乙基氨基甲酰基) - 2 - 苄氧基乙基]
- 3 - (4 - 氧 - 2, 3 - 二氢 - 1, 5 - 苯并硫杂吡庚因 - 5 - 基) 丙酰
胺盐酸盐

- 5 在冰 - 水冷却下向 3 - 苄氧基 - 2 - [3 - (4 - 氧 - 2, 3 - 二氢 -
1, 5 - 苯并硫杂吡庚因 - 5 - 基) 丙酰氨基]丙酸甲基酯 (260 mg) 的甲
醇溶液 (5 ml) 中加入 1N 氢氧化钠溶液 (0.62 ml), 继续搅拌 3 小时。
用 1N 盐酸将反应混合物调至 pH 2, 然后蒸发至干。向残余物中加入水,
用乙酸乙酯萃取, 然后经无水硫酸钠干燥。蒸除乙酸乙酯得到油状残余物
10 物 (210 mg)。在冰 - 水冷却下向上述油状残余物和 N - (2 - 氨基乙
基) 氨基甲酸叔丁基酯 (79 mg) 的 DMF 溶液中加入 HOBt (92 mg)
和 EDC (120 mg), 然后于室温下继续搅拌过夜。反应混合物倒入饱
和碳酸氢钠溶液 (40 ml) 中, 过滤收集生成的沉淀, 然后溶于乙酸乙
酯中, 并经无水硫酸钠干燥。蒸除乙酸乙酯后, 白色粉末 (180 mg) 用
15 硅胶色谱 (CHCl₃ : MeOH = 100 : 1) 进行分离。按以下方法制备所需
产物的盐酸盐: 在冰 - 水冷却下向所得白色粉末 (70 mg) 的乙酸乙酯
溶液 (2 ml) 中加入 4N 氯化氢乙酸乙酯溶液 (2 ml), 然后于室温下
继续搅拌 3 小时。蒸除溶剂后, 向油状残余物中加入乙醚。过滤收集固
化的油状残余物, 然后干燥得到 48 mg 产物。

- 20 ¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆) δ : 2.20-2.65(4H,m),2.70-2.90(2H,m),3.20-3.75(7H,m),
4.15-4.55(4H,m),7.20-7.40(6H,m),7.50-7.75(3H,m),
7.95(2H,bs),8.10-8.25(2H,m)
FAB-MSS : m/z 471(M+H)⁺

- 25 实施例 149 ~ 163, 167, 168, 170, 172, 173, 176, 178,
180 ~ 186, 191, 192, 197, 198 的化合物用实施例 148 类似的方法
合成。

实施例 168, 180 的化合物为游离碱, 并在 CDCl₃ 中测定 NMR 谱。

- 30 实施例 149 ~ 163, 167, 170, 172, 173, 176, 178, 181 ~
186, 191, 192, 197, 198 的化合物为盐酸盐, 并在 DMSO - d₆ 中
测定 NMR 谱。

[试验实施例]

用大鼠的垂体前叶细胞评价式 I 化合物体外对释放生长激素 (GH) 的效果和能力。基本上按照以前所述方法 (Chen 等, Endocrinology, 1989, 124, 2791 - 2798 和 Chen 等, Endocrinology, 5 1991, 129, 3337 - 3342) 制备大鼠垂体前叶细胞。简单地说, 将大鼠断头处死。迅速地取出垂体。垂体前叶用 0.2 % 胶原蛋白酶、0.2 % 透明质酸酶、和 200 U/ml DNase I 的汉格氏平衡的盐溶液浸提。将细胞再次混悬在含有 7.5 % 马血清、5.0 % 小牛血清、1 % 非必需氨基酸、100 U/ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素的 Dulbecco 氏改良的伊格氏培养基中, 10 并调节至 1.0×10^5 细胞/ml。将 0.5 ml 该混悬液置于 48 孔盘中的每一孔内, 并在进行释放试验之前放置 3 天。

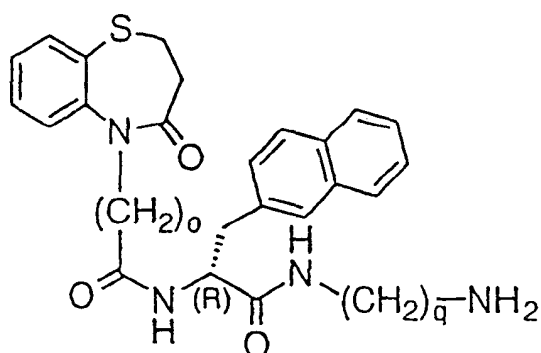
试验当天将细胞用上述含有 20 mM HEPES, pH 7.4 的培养基洗涤 2 次。通过加入含有 20 mM HEPES 的培养基和试验化合物启动生长激素释放。于 37 $^{\circ}$ C 保温 15 分钟。保温之后用标准的放射免疫测定 15 (RIA) 法测定释放到培养基中的 GH。

实施例 1、9、10、14、15、19、64、68、79、94、96、107、112、115、121、126、129、134、135、140、144、145、159、160、164、165、181、182、200、205、206、212、216、236、241、242、244、249、252、253、254、255、257、258、20 259、262、263、264 化合物在低于 10^{-8} M 时已具有生长激素 (GH) 释放活性。

大鼠经口服给药释放 GH 的作用评价如下。

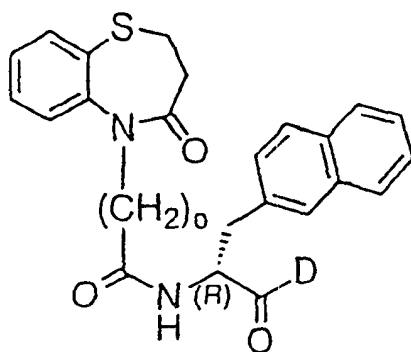
雄性 Sprague - Dawley 大鼠 (4 周龄, 每组 6 只) 禁食过夜, 经口给予试验化合物 (10 mg/kg)。在给药后 30 分钟大鼠断头处死, 将动脉血液收集在含有肝素的试管内。离心后, 在按上述 RIA 方法测定 GH 之前将血浆于 -20 $^{\circ}$ C 贮存。将测得的血浆 GH 值转换成对数并进行方差分析 (ANOVA)。用 LSD 方法测试差别的显著性。 25

实施例 165、206、253、257、259、262、264 化合物具有的血浆 GH 值为 10 ng/ml 以上。



实施例号	o	q	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS(M+H) ⁺
2	1	2	2.30-2.45(2H,m),2.80-3.50(8H,m),3.55-4.10(1H,m),4.68(2H,bs),7.17(1H,bs),7.40-7.60(5H,m),7.65-8.10(7H,m),8.30-8.50(2H,m)	477
3	1	3	1.60-1.80(2H,m),2.30-2.55(2H,m),2.60-4.20(9H,m),4.66(2H,bs),7.16(1H,bs),7.35-7.60(6H,m),7.65-8.00(7H,m),8.25(1H,bs),8.41(1H,bs)	491
4	1	4	1.30-1.65(4H,m),2.30-2.55(2H,m),2.60-2.80(2H,m),2.90-4.15(7H,m),4.50-4.80(2H,m),7.16(1H,bs),7.35-7.6(5H,m),7.65-8.00(7H,m),8.16(1H,bs),8.40(1H,bs)	505
5	2	2	2.05-2.45(3H,m),2.75-3.00(3H,m),3.10-3.65(6H,m),3.90-4.25(1H,m),4.50(1H,dd),7.26(1H,t),7.35-7.55(5H,m),7.58(1H,d),7.69(1H,s),7.75-7.95(3H,m),8.07(2H,bs),8.25-8.40(2H,m)	491
6	2	4	1.30-1.55(4H,m),2.00-2.55(4H,m),2.60-2.75(2H,m),2.80-4.30(8H,m),4.49(1H,dd),7.26(1H,t),7.30-7.65(5H,m),7.65-7.90(7H,m),8.03(1H,t),8.24(1H,d)	519
7	2	5	1.10-1.40(4H,m),1.40-1.60(2H,m),2.00-3.65(13H,m),3.90-4.25(1H,m),4.48(1H,dd),7.26(1H,t),7.30-7.55(5H,m),7.58(1H,d),7.67(1H,d),7.70-8.00(6H,m),8.22(1H,d)	533
8	2	6	1.00-1.60(8H,m),2.00-3.65(13H,m),3.90-4.25(1H,m),4.48(1H,dd),7.15-8.00(14H,m),8.21(1H,d)	547
9	3	2	1.30-1.65(2H,m),2.00-2.20(2H,m),2.20-2.45(2H,m),2.70-3.00(3H,m),3.00-3.60(6H,m),3.98(1H,bs),4.51(1H,dd),7.25(1H,t),7.35-7.65(6H,m),7.65-8.05(6H,m),8.17(1H,d),8.25(1H,t)	505
10	3	3	1.30-1.75(4H,m),2.00-2.15(2H,m),2.20-2.45(2H,m),2.60-2.80(2H,m),2.89(1H,dd),3.05-3.45(6H,m),3.95(1H,bs),4.50(1H,dd),7.28(1H,t),7.30-7.65(6H,m),7.65-7.95(6H,m),8.10-8.20(2H,m)	519
11	3	4	1.30-1.70(6H,m),1.95-2.75(2H,m),2.20-2.50(2H,m),2.60-2.80(2H,m),2.80-3.45(7H,m),3.85-4.10(1H,m),4.52(1H,dd),7.24(1H,t),7.30-7.55(5H,m),7.58(1H,d),7.65-7.95(6H,m),8.00-8.20(2H,m)	533
12	3	5	1.10-1.65(8H,m),1.95-2.15(2H,m),2.20-2.45(2H,m),2.55-2.80(2H,m),2.85-3.50(7H,m),3.80-4.10(1H,m),4.40-4.60(1H,m),7.24(1H,t),7.30-7.50(5H,m),7.58(1H,d),7.65-7.90(6H,m),7.95(1H,t),8.09(1H,d)	547

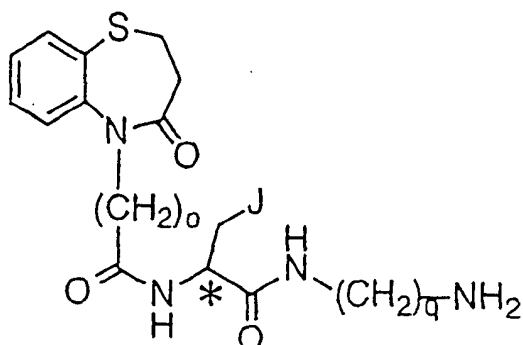
实施例号	o	q	$^1\text{H-NMR}(\delta \text{ ppm}) :$	FAB-MS(M+H) $^+$
13	3	6	1.00-1.60(10H,m),1.95-2.15(2H,m),2.20-2.50(2H,m),2.60-2.85(2H,m), 2.85-3.55(7H,m),3.80-4.10(1H,m),4.51(1H,dd),7.15-8.00(14H,m),8.08 (1H,d)	561
14	4	2	1.05-1.40(4H,m),1.85-2.10(2H,m),2.20-2.45(2H,m),2.70-3.00(3H,m), 3.05-3.40(4H,m),3.50-3.80(2H,m),3.85-4.10(1H,m),4.52(1H,dd),7.25 (1H,s),7.30-7.65((6H,m),7.65-8.00(6H,m),8.10(1H,d),8.21(1H,t)	519
15	4	3	1.00-1.50(4H,m),1.55-1.80(2H,m),1.90-2.10(2H,m),2.25-2.45(2H,m), 2.60-2.80(2H,m),2.91(1H,dd),3.00-3.50(6H,m),3.85-4.10(1H,m),4.51 (1H,dd),7.25(1H,t),7.30-7.65(6H,m),7.65-7.95(5H,m),8.00-8.25(2H,m)	533



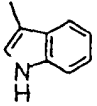
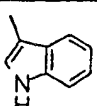
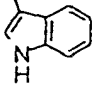
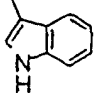




实施 例号	o	D	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
16	1		2.35-2.60(5H,m),3.85-3.10(3H,m),3.10-3.50(5H,m),3.55-4.05(1H,m),4.70(2H,bs),7.16(1H,bs),7.40-7.60(5H,m),7.65-7.95(5H,m),8.20-8.55(2H,m),8.80(2H,bs)	491
17	2		2.00-2.65(7H,m),2.75-3.00(3H,m),3.10-3.60(6H,m),3.90-4.25(1H,m),4.49(1H,dd),7.27(1H,t),7.30-7.65(6H,m),7.65-7.90(4H,m),8.20-8.35(1H,m),8.75(2H,bs)	505
18	1		1.60-1.80(2H,m),2.35-2.60(5H,m),2.70-3.45(8H,m),3.45-4.20(1H,m),4.65(2H,bs),7.15(1H,bs),7.40-7.60(5H,m),7.72(1H,s),7.75-7.95(4H,m),8.25(1H,bs),8.42(1H,bs),8.63(2H,bs)	505
19	2		1.55-1.75(2H,m),2.00-2.65(7H,m),2.65-2.80(2H,m),2.89(1H,dd),3.00-3.60(6H,m),3.95-4.40(1H,m),4.46(1H,dd),7.26(1H,t),7.35-7.65(6H,m),7.65-7.90(4H,m),8.15(1H,t),8.28(1H,d),8.59(2H,bs)	519
20	3		1.30-1.85(4H,m),1.95-2.20(2H,m),2.20-3.00(7H,m),3.00-3.70(6H,m),4.00(1H,bs),4.49(1H,bs),7.15-8.00(11H,m),8.17(2H,bs),8.56(2H,bs)	533
21	1		1.25(6H,s),2.35-2.50(2H,m),2.85-3.45(6H,m),3.55-4.20(1H,m),4.71(2H,bs),7.27(1H,t),7.35-7.60(6H,m),7.65-8.10(7H,m),8.36(1H,φ)	505
22	2		1.15(6H,s),2.05-2.60(4H,m),2.80-3.00(2H,m),3.05-3.80(5H,m),3.95-4.40(1H,bs),4.49(1H,dd),7.20-7.30(1H,m),7.35-7.60(6H,m),7.65-8.00(7H,m),8.26(1H,d)	519

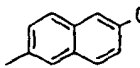
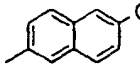
实施例号	o	D	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
23	2		0.75(3H,s),0.80(3H,s),2.00-2.65(6H,m),2.85-3.00(3H,m),3.00-3.60(4H,m),4.10(1H,bs),4.53(1H,dd),7.26(1H,t),7.35-7.60(6H,m),7.65-7.90(6H,m),8.25-8.45(2H,m)	533
24	3		0.75(3H,s),0.80(3H,s),1.30-1.70(2H,m),2.00-2.20(2H,m),2.20-2.60(4H,m),2.85-3.05(3H,m),3.05-3.50(4H,m),3.90-4.10(1H,m),4.55(1H,dd),7.24(1H,t),7.35-7.56(6H,m),7.65-7.95(6H,m),8.19(1H,d),8.36(1H,t)	547
25	2		1.55(2H,m),2.00-2.60(4H,m),2.60-4.30(14H,m),4.85(1H,dd),7.28(1H,t),7.35-7.55(5H,m),7.60(1H,d),7.65-8.20(9H,m)	548
26	3		1.30-1.90(4H,m),2.00-2.15(2H,m),2.20-2.50(2H,m),2.50-4.15(14H,m),4.86(1H,dd),7.25(1H,t),7.30-7.55(4H,m),7.59(1H,d),7.65-8.20(9H,m)	562
27	2		1.60-1.95(4H,m),2.00-2.55(4H,m),2.60-2.85(3H,m),2.85-3.60(10H,m),3.95-4.25(1H,m),4.85(1H,dd),7.28(1H,t),7.35-7.55(5H,m),7.60(1H,d),7.65-8.10(6H,m),8.50(1H,d)	562
28	3		1.30-1.65(2H,m),1.65-1.95(4H,m),2.00-2.15(2H,m),2.20-2.50(2H,m),2.60-2.85(3H,m),2.85-3.45(10H,m),3.99(1H,bs),4.87(1H,dd),7.25(1H,t),7.35-7.55(5H,m),7.59(1H,d),7.70-8.10(6H,m),8.37(1H,d)	576
29	2		2.00-2.60(4H,m),2.89(1H,dd),3.05-3.60(6H,m),3.65-3.80(2H,m),3.90-4.25(1H,m),4.50(1H,dd),5.45-5.60(2H,m),7.24(1H,t),7.35-7.55(5H,m),7.58(1H,d),7.67(1H,s),7.75-7.90(3H,m),8.01(2H,bs),8.20-8.35(2H,m)	517
30	3		1.30-1.60(2H,m),1.95-2.15(2H,m),2.20-2.50(2H,m),2.90(1H,dd),3.05-3.60(6H,m),3.05-4.10(3H,m),4.51(1H,dd),5.40-5.65(2H,m),7.24(1H,t),7.30-7.50(5H,m),7.58(1H,d),7.65-8.05(6H,m),8.12(1H,d),8.27(1H,t)	531
31	2		1.20-1.50(2H,m),1.75-1.95(2H,m),2.00-2.60(4H,m),2.75-3.60(8H,m),3.90-4.40(3H,bs),4.97(1H,dd),7.20-7.90(11H,m),8.00-8.20(2H,m),8.41(1H,dd)	531
32	2		2.10-2.65(4H,m),2.80-3.80(13H,m),4.10(1H,bs),4.95(1H,dd),7.27(1H,t),7.35-7.65(6H,m),7.65-7.85(4H,m)	517
33	2		1.50-1.90(2H,m),1.90-2.70(6H,m),2.75-3.00(2H,m),3.0-3.60(5H,m),3.90-4.35(2H,m),4.48(1H,dd),7.20-7.90(11H,m),8.20-8.50(2H,m),9.12(1H,bs)	517

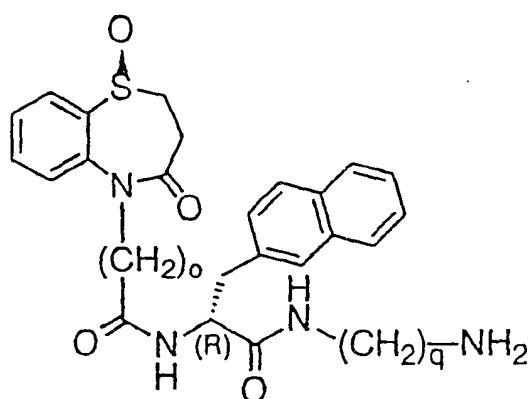
实施 例号	o	D	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
34	1		1.70-2.65(10H,m),3.05-3.50(6H,m),4.05-4.40(1H,m),4.45-4.70(1H,m),4.75-4.95(1H,m),7.05-7.90(13H,m)	505
35	2		1.85(6H,s),1.90-2.05(1H,m),2.10-2.20(1H,m),2.30-2.75(4H,m),3.00-3.40(6H,m),3.60-3.80(1H,m),4.40-4.65(2H,m),7.15-7.50(6H,m),7.55-7.70(2H,m),7.70-7.85(3H,m)	519
36	2		1.40-1.65(2H,m),1.90-2.80(12H,m),3.00-3.40(6H,m),3.55-3.80(1H,m),4.35-4.65(2H,m),6.60-6.80(1H,m),7.05-7.85(12H,m)	533
37	3		1.35-1.95(4H,m),2.05-2.70(10H,m),2.85-3.60(9H,m),3.95-4.45(1H,m),4.60-4.80(1H,m),7.00-7.90(13H,m)	547
38	1		1.45(2H,bs),2.15-2.80(7H,m),3.05-3.50(6H,m),4.00-4.95(3H,m),7.05-7.85(11H,m)	491
39	2		1.35(2H,bs),2.10(2H,d),2.30-2.75(7H,m),2.95-3.45(6H,m),3.55-3.80(1H,m),4.40-4.70(2H,m),7.15-7.50(6H,m),7.5-7.85(5H,m)	505
40	1		1.35-1.75(4H,m),2.30-3.50(13H,m),4.15-4.75(2H,m),5.10-5.40(1H,m),7.10-7.90(12H,m)	505
41	2		1.20-1.75(4H,m),2.25-2.75(9H,m),2.90-3.45(6H,m),3.60-3.80(1H,m),4.40-4.60(1H,m),5.05-5.25(1H,m),6.70-6.90(1H,m),7.15-7.50(6H,m),7.50-7.85(5H,m)	519
42	3		1.30-2.75(14H,m),2.75-3.55(8H,m),4.20-4.55(1H,m),5.10-5.35(1H,m),6.85-7.5(7H,m),7.55-7.90(5H,m)	533
43	1		0.90(3H,s),1.05(3H,s),2.25-2.65(4H,m),2.95-3.50(6H,m),4.05-4.60(2H,m),4.75-5.00(1H,m),7.00-7.85(13H,m)	505
44	2		0.85(3H,s),0.90(3H,s),1.85(2H,bs),2.30-2.70(4H,m),2.95-3.40(6H,m),3.55-3.75(1H,m),4.35-4.60(1H,m),4.65-4.80(1H,dd),7.15-7.50(6H,m),7.55(1H,d),7.65-7.85(4H,m)	519
45	2		1.05-1.55(4H,m),2.35-2.80(5H,m),2.90-2.85(9H,m),4.45-4.65(1H,m),4.75-4.95(1H,m),6.80-6.95(1H,m),7.15-8.50(11H,m)	517



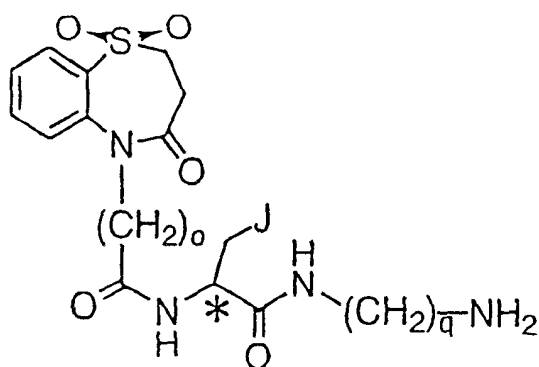
实施例号	o	q	*	J	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
46	1	2	(S)		2.35-2.45(2H,m),2.80-3.50(8H,m),3.55-4.10(1H,m),4.69(1H,bs),7.16(1H,bs),7.40-7.60(5H,m),7.65-8.10(7H,m),8.30-8.50(2H,m)	477
47	2	2	(S)		2.05-2.60(4H,m),2.70-2.95(3H,m),3.10-3.60(6H,m),3.85-4.25(1H,m),4.47(1H,dd),7.26(1H,t),7.30-7.50(5H,m),7.58(1H,d),7.60-8.00(6H,m),8.15-8.35(2H,m)	491
48	2	3	(S)		1.55-1.75(2H,m),2.00-2.95(7H,m),3.00-3.65(6H,m),3.90-4.35(1H,m),4.46(1H,dd),7.20-7.65(7H,m),7.65-7.95(6H,m),8.15(1H,t),8.27(1H,d)	505
49	3	3	(S)		1.30-1.75(4H,m),1.90-2.15(2H,m),2.20-2.45(2H,m),2.65-2.80(2H,m),2.91(1H,dd),3.00-3.55(6H,m),3.85-4.10(1H,m),4.49(1H,dd),7.15-7.65(7H,m),7.65-7.95(6H,m),8.05-8.25(2H,m)	519
50	1	2	(R)		2.35-2.55(2H,m),2.75-2.95(3H,m),3.09(1H,dd),3.20-3.50(4H,m),3.55-4.15(1H,m),4.56(2H,bs),7.15-7.35(7H,m),7.35-7.45(1H,m),7.58(1H,d),7.99(2H,bs),8.20-8.45(2H,m)	427
51	2	2	(R)		2.10-2.45(4H,m),2.65-2.85(3H,m),2.85-3.85(6H,m),4.10(1H,bs),4.38(1H,dd),7.10-7.35(6H,m),7.40-7.65(3H,m),8.10-8.25(2H,m)	441
52	1	2	(S)		2.35-2.50(2H,m),2.70-2.95(3H,m),3.09(1H,dd),3.15-3.50(4H,m),3.60-4.10(2H,m),4.57(2H,bs),7.15-7.30(7H,m),7.35-7.45(1H,m),7.59(1H,d),7.97(2H,bs),8.20-8.45(2H,m)	427
53	2	2	(S)		2.10-2.45(4H,m),2.65-2.85(3H,m),2.85-3.85(6H,m),4.10(1H,bs),4.38(1H,dd),7.10-7.35(6H,m),7.40-7.65(3H,m),8.10-8.25(2H,m)	441
54	3	2	(S)		1.35-1.65(2H,m),1.95-2.20(2H,m),2.25-2.50(2H,m),2.70-2.90(3H,m),3.02(1H,dd),3.85-4.15(1H,m),4.40(1H,d),7.05-7.30(6H,m),7.35-7.55(2H,m),7.61(1H,d),7.86(2H,bs),8.05-8.25(2H,m)	455

实施例号	o	q	*	J	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
55	2	2	(R)		2.05-2.60(4H,m),2.75-2.95(3H,m),3.00-3.70(6H,m),4.15(1H,bs), 4.39(1H,dd),6.90-7.15(3H,m),7.25-7.35(2H,m),7.45-7.65(4H,m), 7.88(2H,bs),8.05-8.20(2H,m),10.80(1H,s)	480
56	2	3	(R)		1.55-1.70(2H,m),2.00-2.60(4H,m),2.60-2.75(2H,m),2.87(1H,dd), 2.95-3.15(3H,m),3.15-3.65(3H,m),3.95-4.30(1H,m),4.37(1H,dd), 6.85-7.10(3H,m),7.20-7.35(2H,m),7.40-7.65(4H,m),7.82(2H,bs), 8.00-8.20(2H,m),10.80(1H,s)	494
57	3	2	(R)		1.35-1.70(2H,m),2.00-2.25(2H,m),2.25-2.50(2H,m),2.70-3.00(3H, m),3.00-3.60(6H,m),3.90-4.20(1H,m),4.42(1H,dd),6.90-7.15(3H, m),7.20-7.65(6H,m),7.75-8.10(3H,m),8.16(1H,t),10.80(1H,s)	494
58	3	3	(R)		1.35-1.75(4H,m),2.05-2.20(2H,m),2.30-2.45(2H,m),2.60-2.80(2H, m),2.91(1H,dd),3.00-3.15(3H,m),3.15-3.55(3H,m),3.95-4.15(1H, m),4.36(1H,dd),6.90-7.15(3H,m),7.20-7.65(6H,m),7.80(2H,bs), 8.01(1H,d),8.11(1H,t),10.81(1H,s)	508
59	1	2	(S)		2.35-2.45(2H,m),2.70-3.50(8H,m),3.60-4.20(1H,m),4.58(2H,bs), 6.90-7.45(7H,m),7.57(2H,t),7.98(3H,bs),8.20-8.40(2H,m),10.86 (1H,s)	466
60	2	3	(R)		1.55-1.75(2H,m),2.00-2.80(6H,m),3.00-3.70(7H,m),3.90-4.30(1H, m),4.49(1H,dd),7.20-7.65(9H,m),7.70-8.00(4H,m),8.05-8.25(2H, m),8.25-8.40(1H,m)	505
61	3	3	(R)		1.30-1.75(4H,m),1.95-2.20(2H,m),2.25-2.50(2H,m),2.60-2.80(2H, m),3.05-3.80(7H,m),3.90-4.10(1H,m),4.51(1H,dd),7.20-7.65(9H, m),7.65-8.00(4H,m),8.05-8.25(3H,m)	519
62	3	3	(R)		1.35-1.55(2H,m),1.65-1.80(2H,m),2.00-2.20(2H,m),2.25-2.45(2H, m),3.10-3.50(6H,m),3.67(1H,dd),3.80-4.10(1H,m),4.81(1H,dd), 7.25(1H,t),7.35-7.50(1H,m),7.58(1H,d),7.75-8.10(6H,m),8.15- 8.45(4H,m),8.75-8.95(1H,m)	520
63	2	3	(R)		1.60-1.75(6H,m),2.10-2.90(12H,m),3.05-3.35(4H,m),3.40-3.65 (1H,m),3.95-4.10(1H,m),4.10-4.35(2H,m),6.85(3H,d),7.25-7.30 (1H,m),7.45-7.50(2H,m),7.60(1H,d),7.80(3H,bs),8.05(1H,t),8.15 (1H,d)	509
64	3	3	(R)		1.45-1.80(10H,m),2.15(2H,bs),2.45(2H,bs),2.65-3.00(8H,m),3.15 -3.25(2H,m),3.25-3.40(1H,m),4.10(1H,bs),4.35-4.45(1H,m),6.95 (3H,bs),7.35(2H,t),7.55(2H,bs),7.70(1H,d),7.98(2H,bs),8.15(1H, d),8.25(1H,t)	523

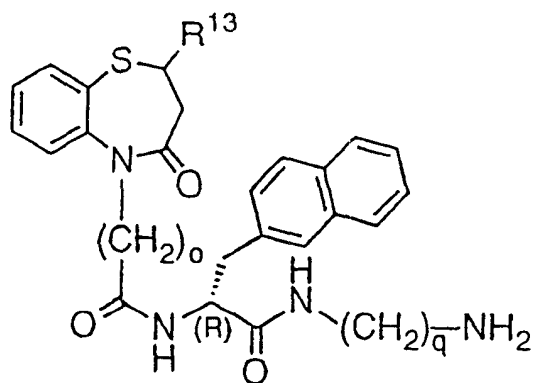
实施例号	o	q	*	J	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS(M+H) ⁺
65	2	3	(RS)		1.55-1.70(2H,m),2.10-2.50(4H,m),2.65-2.85(4H,m),2.95-3.15(4H,m),3.30-3.40(1H,m),4.00-4.10(1H,m),4.35-4.45(1H,m),7.00-7.05(2H,m),7.20-7.30(2H,m),7.35-7.65(6H,m),7.80(3H,bs),8.10(1H,t),8.25(1H,d),9.50(1H,bs)	521
66	3	3	(RS)		1.40-1.55(2H,m),1.60-1.70(2H,m),2.00-2.10(2H,m),2.00-2.10(2H,m),2.25-2.40(2H,m),2.65-2.90(4H,m),3.00-3.15(4H,m),3.35-3.45(1H,m),3.90-4.00(1H,m),4.35-4.45(1H,m),7.00-7.05(2H,m),7.20-7.25(2H,m),7.45(1H,bs),7.50-7.65(4H,m),7.75(3H,bs),8.05-8.15(2H,m),9.50(1H,bs)	535



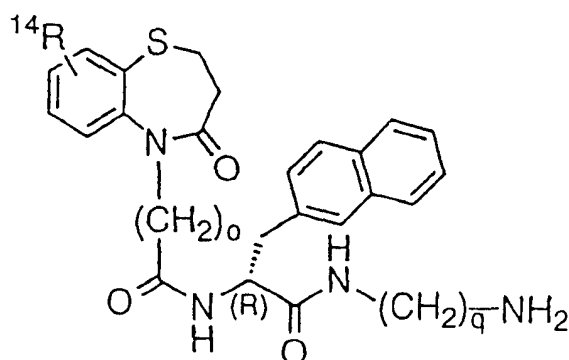
实施例号	o	q	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS(M+H) ⁺
67	3	2	1.30-1.55(2H,m),1.95-2.15(2H,m),2.25-2.45(2H,m),2.75-3.00(3H,m),3.10-3.45(3H,m),3.50-4.25(4H,m),4.52(1H,dd),7.30-8.10(13H,m),8.10-8.35(2H,m)	521
68	3	3	1.30-1.55(2H,m),1.55-1.75(2H,m),1.95-2.10(2H,m),2.25-2.45(2H,m),2.60-2.80(2H,m),2.85-3.25(4H,m),3.25-4.20(4H,m),4.49(1H,dd),7.30-7.95(13H,m),8.05-8.25(2H,m)	535



实施例号	o	q	*	J	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
69	1	2	(R)		2.35-2.70(2H,m),2.80-4.20(9H,m),4.50-4.85(2H,m),7.10-8.15(13H,m),8.25-8.50(1H,m),8.60(1H,d)	509
70	2	2	(R)		2.05-2.60(4H,m),2.70-3.00(3H,m),3.00-4.20(7H,m),4.49(1H,dd),7.35-7.60(7H,m),7.60-7.95(6H,m),8.31(2H,bs)	523
71	3	2	(R)		1.35-1.70(2H,m),2.00-2.10(2H,m),2.45-2.55(2H,m),2.65-3.00(3H,m),3.05-3.50(5H,m),3.60-3.90(2H,m),4.53(1H,dd),7.35-7.55(5H,m),7.65-8.00(8H,m),8.17(1H,d),8.26(1H,t)	537
72	3	3	(R)		1.30-1.80(4H,m),1.95-2.15(2H,m),2.40-2.60(2H,m),2.60-2.80(2H,m),2.91(1H,dd),3.00-3.20(4H,m),3.45-3.95(3H,m),4.51(1H,dd),7.30-7.55(5H,m),7.65-7.95(8H,m),8.05-8.25(2H,m)	551
73	1	2	(R)		2.35-2.55(1H,m),2.55-2.65(1H,m),2.70-2.95(3H,m),3.11(1H,dd),3.20-3.45(3H,m),3.50-4.15(2H,m),4.25-4.85(2H,m),7.27(6H,s),7.50-7.65(1H,m),7.75(1H,t),7.90(1H,d),7.98(2H,bs),8.26(1H,bs),8.52(1H,d)	459
74	2	2	(R)		2.05-2.60(4H,m),2.70-2.85(2H,m),3.02(1H,dd),3.10-3.45(3H,m),3.55-4.25(3H,m),4.38(1H,dd),7.10-7.30(5H,m),7.56(1H,t),7.67(1H,d),7.80-8.10(4H,m),8.15-8.30(2H,m)	473
75	1	2	(S)		2.35-2.55(1H,m),2.55-2.70(1H,m),2.70-2.95(3H,m),3.12(1H,dd),3.20-3.45(3H,m),3.50-4.20(2H,m),4.25-4.85(2H,m),7.27(6H,s),7.45-7.60(1H,m),7.75(1H,t),7.89(1H,d),7.96(2H,bs),8.26(1H,bs),8.53(1H,d)	459
76	2	2	(S)		2.05-2.60(4H,m),2.70-2.85(2H,m),3.02(1H,dd),3.10-3.45(3H,m),3.55-4.25(3H,m),4.38(1H,dd),7.10-7.30(5H,m),7.56(1H,t),7.67(1H,d),7.80-8.10(4H,m),8.15-8.30(2H,m)	473
77	3	2	(S)		1.40-1.75(2H,m),1.95-2.15(2H,m),2.30-2.60(2H,m),2.70-2.90(3H,m),3.00(1H,dd),3.15-4.30(6H,m),4.40(1H,dd),7.05-7.25(5H,m),7.45-7.80(3H,m),7.80-8.00(3H,m),8.05-8.25(2H,m)	487
78	3	3	(R)		1.45-1.75(4H,m),2.00-2.15(2H,m),2.40-2.60(2H,m),2.60-2.75(2H,m),2.89(1H,dd),3.00-3.15(3H,m),3.25-3.95(4H,m),4.41(1H,dd),6.90-7.15(3H,m),7.31(1H,d),7.45-7.60(3H,m),7.65-7.95(4H,m),8.01(1H,d),8.10(1H,t),10.80(1H,s)	540

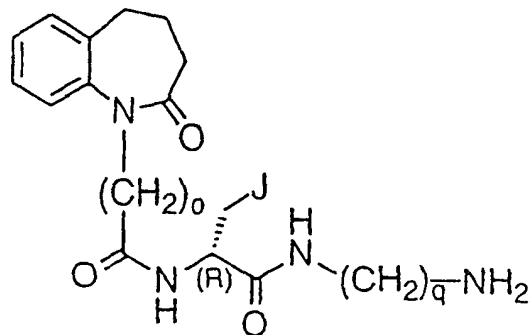


实施例号	o	q	R ¹³	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
79	2	3	CH ₃	1.15(2H,d),1.35(1H,d),1.65(2H,t)1.80-2.30(2H,m),2.48(2H,m),2.71(2H,t),2.90(1H,m),3.12(3H,m),3.25-4.30(3H,m),4.45(1H,m),7.20-7.60(7H,m),7.65-8.00(6H,m),8.15(1H,m),8.27(1H,m)	519
80	3	2	CH ₃	1.17(2H,m),1.25-1.60(3H,m),1.85-2.25(3H,m),2.45(1H,m),2.60-3.05(3H,m),3.05-3.45(3H,m),3.60-4.10(3H,m),4.52(1H,m),7.00-7.60(7H,m),7.65-7.90(4H,m),8.00-8.30(3H,m),8.34(1H,bs)	519
81	3	3	CH ₃	1.18(2H,m),1.25-1.60(3H,m),1.69(2H,t),1.90-2.35(3H,m),2.50(1H,m),2.73(2H,m),2.90(1H,m),3.17(3H,m),3.30-4.10(3H,m),4.50(1H,m),7.00-7.60(7H,m),7.65-7.90(4H,m),7.96(2H,bs),8.10-8.30(2H,m)	533
82	2	3		1.65(2H,t),2.15(1H,m),2.35-3.00(5H,m),3.10(3H,m),3.25-3.65(2H,m),4.00-4.30(1H,m),4.47(1H,m),4.89(1H,m),6.10(1H,s),6.34(1H,s),7.20-7.60(8H,m),7.65-7.95(6H,m),8.16(1H,bs),8.29(1H,t)	571

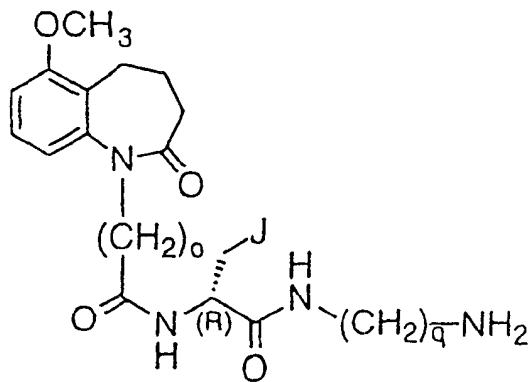


实施例号	o	q	R ¹⁴	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
83	2	2	7-CF ₃	2.05-2.60(4H,m),2.70-2.95(3H,m),3.10-3.70(6H,m),3.90-4.25(1H,m),4.49(1H,dd),7.30-7.50(3H,m),7.60(1H,d),7.62(1H,s),7.70-8.10(7H,m),8.20-8.35(2H,m)	559
84	3	2	7-CF ₃	1.30-1.60(2H,m),1.95-2.20(2H,m),2.25-2.50(2H,m),2.70-3.00(3H,m),3.15-3.60(6H,m),3.75-4.15(1H,m),4.51(1H,dd),7.30-7.50(3H,m),7.59(1H,d),7.65-8.10(8H,m),8.16(1H,d),8.25(1H,t)	573

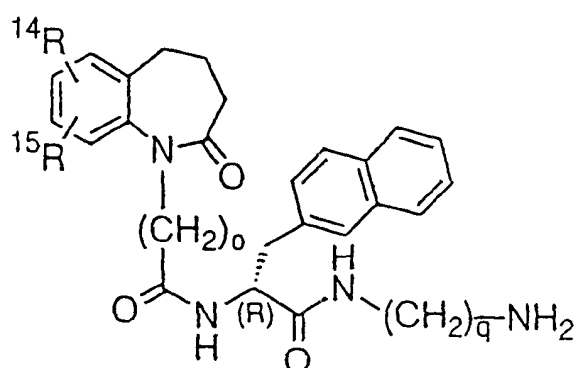
实施例号	o	q	R ¹⁴	¹ H-NMR (δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
85	2	3	7-CF ₃	1.50-1.75(2H,m),2.05-2.80(6H,m),2.88(1H,dd),3.00-3.20(3H,m),3.20-3.70(3H,m),3.95-4.35(1H,m),4.46(1H,dd),7.30-7.50(3H,m),7.60(1H,d),7.67(1H,s),7.70-7.95(7H,m),8.14(1H,t),8.26(1H,d)	573
86	3	3	7-CF ₃	1.30-1.75(4H,m),1.95-2.15(2H,m),2.25-2.50(2H,m),2.65-2.80(2H,m),2.91(1H,dd),3.00-3.50(6H,m),3.80-4.15(1H,m),4.50(1H,dd),7.30-7.50(3H,m),7.58(1H,d),7.65-7.95(9H,m),8.05-8.25(2H,m)	587
87	2	4	7-CF ₃	1.25-1.55(4H,m),2.00-2.60(4H,m),2.60-2.80(2H,m),2.80-3.80(7H,m),3.85-4.25(1H,m),4.40-4.60(1H,m),7.25-7.95(12H,m),8.03(1H,t),8.23(1H,d)	587
88	3	4	7-CF ₃	1.25-1.60(6H,m),2.05(2H,t),2.25-2.55(2H,m),2.60-2.80(2H,m),2.80-3.50(7H,m),3.95(1H,bs),4.45-4.60(1H,m),7.30-7.95(12H,m),8.00-8.15(2H,m)	601
89	2	2	8-F	2.00-2.65(4H,m),2.70-3.00(3H,m),3.10-3.65(6H,m),3.85-4.25(1H,m),4.40-4.60(1H,m),7.20-7.55(5H,m),7.65-8.10(6H,m),8.15-8.35(2H,m)	509
90	3	2	8-F	1.25-1.60(2H,m),1.95-2.20(2H,m),2.25-2.55(2H,m),2.70-3.70(9H,m),3.85-4.10(1H,m),4.40-4.60(1H,m),7.20-7.50(5H,m),7.65-8.10(7H,m),8.17(1H,d),8.26(1H,t)	523
91	2	3	8-F	1.55-1.75(2H,m),2.00-2.55(4H,m),2.55-2.80(2H,m),2.89(1H,dd),3.00-3.60(6H,m),3.90-4.35(1H,m),4.35-4.55(1H,m),7.20-7.50(5H,m),7.65-7.95(6H,m),8.15(1H,t),8.26(1H,d)	523
92	3	3	8-F	1.25-1.80(4H,m),1.95-2.15(2H,m),2.20-2.50(2H,m),2.60-2.80(2H,m),2.92(1H,dd),3.00-3.65(6H,m),3.85-4.10(1H,m),4.40-4.60(1H,m),7.20-7.55(5H,m),7.60-8.00(7H,m),8.05-8.25(2H,m)	537



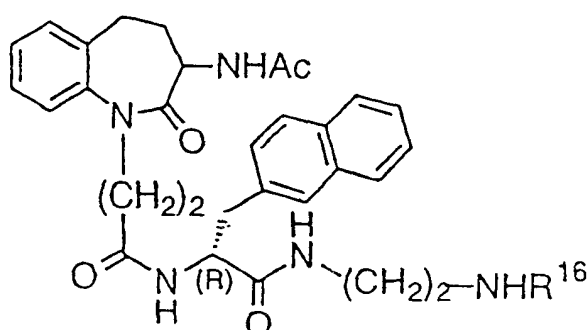
实施 例号	o	q	J	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
93	2	2		1.85-2.10(4H,m),2.30(2H,m),2.70-2.95(3H,m),3.10-3.40(3H,m),3.75-3.95(2H,bs),4.50(1H,dd),7.10-7.55(7H,m),7.68(1H,s),7.75-8.10(5H,m),8.20-8.30(2H,m)	473
94	2	3		1.65(2H,m),1.90-2.10(4H,m),2.30(2H,m),2.65-2.75(2H,m),2.86(1H,dd),3.05-3.15(3H,m),3.70-3.90(2H,bs),4.44(1H,dd),7.10-7.50(7H,m),7.68(1H,s),7.75-7.95(5H,m),8.16(1H,t),8.27(1H,d)	487
95	2	2		2.05(4H,m),2.32(2H,m),2.58(2H,m),2.76(2H,m),2.84(1H,dd),3.09(1H,dd),3.26(2H,m),3.85(2H,bs),4.38(1H,m),6.90-7.40(8H,m),7.53(1H,d),7.89(2H,bs),8.16(2H,m),10.89(1H,s)	462



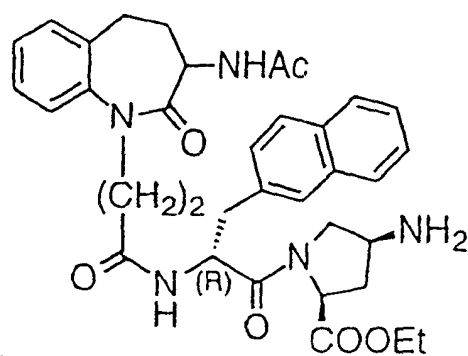
实施 例号	o	q	J	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
96	2	3		1.65(2H,m),2.03(2H,m),2.30(2H,m),2.70(2H,m),2.89(1H,dd),3.10(3H,m),3.78(3H,s),4.45(1H,dd),7.87(2H,d),7.22(1H,t),7.38(1H,d),7.46(2H,m),7.68(1H,s),7.75-7.95(5H,m),8.16(1H,t),8.26(1H,d)	517
97	3	3		1.45(2H,m),1.59(2H,m),2.01(6H,m),2.72(2H,m),2.90(1H,dd),3.14(3H,m),3.80(3H,s),4.50(1H,m),6.73(1H,bs),6.87(1H,d),7.19(1H,t),7.35-7.55(3H,m),7.69(1H,s),7.75-7.95(5H,m),8.21(2H,m)	531
98	2	3		1.60-1.80(6H,m),1.90-2.10(4H,m),2.30(2H,bs),2.55-2.85(7H,m),3.05-3.15(2H,m),3.80(3H,s),4.25(1H,dd),6.85-6.95(5H,m),7.25(1H,t),7.80(3H,bs),8.05-8.15(2H,m)	521



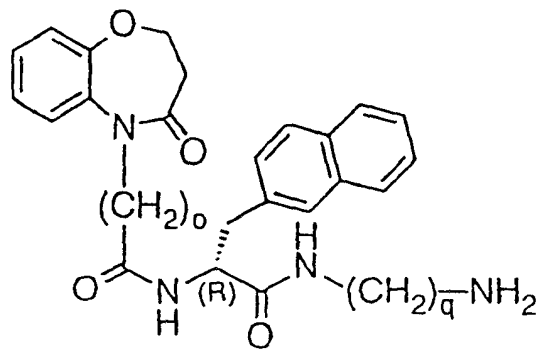
实施 例号	o	q	R ¹⁴	R ¹⁵	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
99	2	3	8-OMe	H	1.65(2H,m),1.80-2.15(4H,m),2.31(2H,m),2.70(2H,t),2.87(1H,dd), 3.10(3H,m),3.74(3H,s),3.85(2H,bs),6.75(1H,d),6.86(1H,s),7.10(1H,d), 7.38(1H,d),7.46(2H,m),7.68(1H,s),7.70-7.95(5H,m),8.15(1H,t),8.26 (1H,d)	517
100	3	3	6-Me	8-Me	1.46(2H,bs),1.68(2H,m),2.02(4H,m),2.22(3H,s),2.25(3H,s),2.73(2H, m),2.91(1H,dd),3.12(3H,m),4.51(1H,m),6.87(2H,s),7.43(3H,m),7.70 (1H,s),7.75-7.95(5H,m),8.20(2H,m)	529



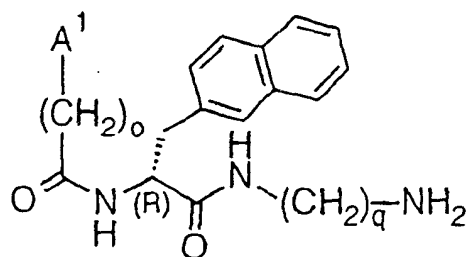
实施 例号	R ¹⁶	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
101	H	1.79(3H,s),1.85-2.70(4H,m),2.70-2.95(3H,m),3.10-3.35(3H,m),4.14(2H,m), 4.46(1H,m),7.15-7.55(7H,m),7.67(1H,s),7.70-8.00(5H,m),8.10(1H,d),8.23 (1H,m),8.28(1H,m)	530
102		1.18(3H,t),1.90(3H,s),2.20-3.50(13H,m),3.85-4.45(5H,m),7.05-7.40(5H,m), 7.47(2H,m),7.63(1H,s),7.77(3H,m)	602



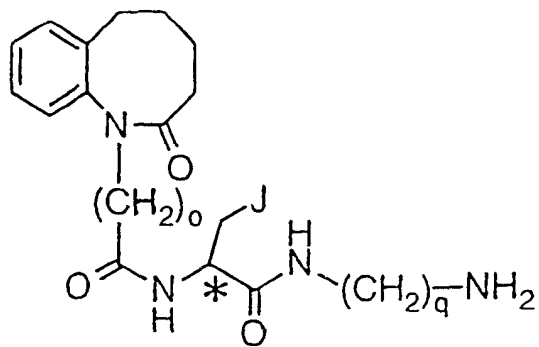
实施例号	$^1\text{H-NMR}(\delta \text{ ppm})$:	FAB-MS (M+H) $^+$
103	1.26(3H,t),1.90-2.35(6H,m),2.40-2.80(5H,m),3.00-3.20(3H,m),4.94(1H,m),6.64(1H,d),7.00-7.40(5H,m),7.45(2H,m),7.67(1H,s),7.75(3H,m)	571



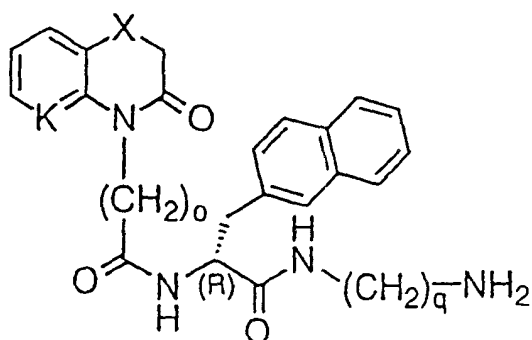
实施例号	o	q	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS(M+H) ⁺
104	2	2	2.20-2.35(2H,m),2.44(2H,t),2.70-3.00(3H,m),3.10-3.35(3H,m),3.60-3.90(2H,m),4.35-4.55(3H,m),7.05-7.25(3H,m),7.30-7.50(4H,m),3.68(1H,s),7.70-8.00(5H,m),8.23(1H,t),8.30(1H,d)	475
105	2	3	1.55-1.75(2H,m),2.20-2.35(2H,m),2.43(2H,t),2.60-2.80(2H,m),2.89(1H,dd),3.00-3.20(3H,m),3.60-3.90(2H,m),4.35-4.55(3H,m),7.05-7.25(3H,m),7.30-7.50(4H,m),7.68(1H,s),7.70-7.95(5H,m),8.15(1H,t),8.29(1H,d)	489
106	3	2	1.35-1.55(2H,m),1.95-2.20(2H,m),2.40-2.55(2H,m),2.75-3.00(3H,m),3.15-3.45(3H,m),3.50-3.70(2H,m),4.35-4.60(3H,m),7.05-7.25(4H,m),7.35-7.50(3H,m),7.69(1H,s),7.75-8.05(5H,m),8.15-8.30(2H,m)	489
107	3	3	1.35-1.55(2H,m),1.55-1.75(2H,m),2.40-2.55(2H,m),2.65-2.80(2H,m),2.92(1H,dd),3.05-3.20(3H,m),3.45-3.75(2H,m),4.40-4.55(3H,m),7.05-7.25(4H,m),7.35-7.50(3H,m),7.70(1H,s),7.75-7.90(5H,m),8.10-8.25(2H,m)	503



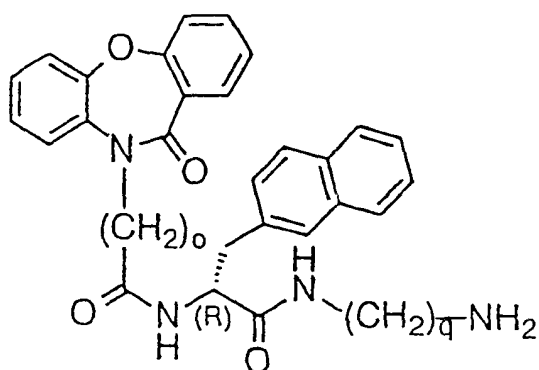
实施例号	o	q	A ¹	¹ H-NMR(δ ppm)	FAB-MS (M+H) ⁺
108	2	3		1.64(2H,m),2.27(2H,t),2.42(1H,bs),2.73(2H,m),2.40(1H,dd),3.00(3H,m),5.40(1H,m),3.73(1H,m),4.04(1H,m),4.20(1H,m),4.43(1H,dd),7.30-7.60(6H,m),7.65-7.95(7H,m),8.15(1H,t),8.30(1H,d)	542
109	2	4		1.39(4H,m),2.29(2H,m),2.68(2H,m),2.89(1H,m),3.06(3H,m),3.09(3H,s),3.55-3.80(2H,m),3.90-4.25(2H,m),4.49(1H,m),7.25-7.60(6H,m),7.60-7.90(7H,m),8.01(1H,bs),8.25(1H,t)	530
110	2	3		1.09(3H,m),1.75(4H,m),2.10-2.65(3H,m),2.81(4H,m),3.00-3.40(3H,m),4.00-4.40(2H,m),4.53(1H,m),7.20-7.55(9H,m),7.65-7.90(6H,m)	545
111	2	2		2.45(2H,m),2.78(2H,m),2.90(1H,dd),3.15(1H,dd),3.28(2H,m),3.74(2H,m),4.53(1H,dd),7.09(2H,m),7.35-7.55(4H,m),7.59(1H,t),7.68(1H,s),7.78(3H,m),8.02(2H,bs),8.31(1H,t),8.48(1H,t)	459
112	2	3		1.28(2H,m),2.42(2H,m),2.67(2H,m),3.15(4H,m),4.15(2H,m),4.62(1H,dd),6.51(1H,d),6.87(3H,m),6.96(2H,t),7.10-7.25(5H,m),7.40-7.55(3H,m),7.68-7.85(3H,m)	525
113	3	3		1.50-1.85(6H,m),2.10(2H,m),2.55-2.80(3H,m),2.80-3.20(7H,m),4.58(1H,m),6.59(2H,m),6.89(2H,m),7.44(3H,m),7.60-8.00(6H,m),8.28(2H,m)	473



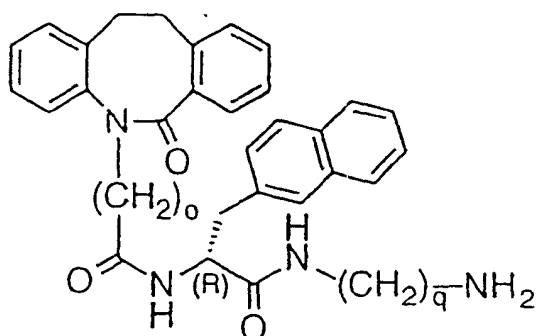
实施例号	o	q	*	J	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ :	FAB-MS (M+H) ⁺
114	2	2	(R)		1.20(1H,m),1.51(1H,m),1.73(2H,m),2.25-3.00(9H,m),3.10-3.50(4H,m),4.15(1H,m),4.47(1H,m),7.27(4H,m),7.35-7.55(3H,m),7.69(1H,s),7.75-8.10(5H,m),8.27(2H,m)	487
115	2	3	(R)		1.20(1H,m),1.35-2.65(11H,m),2.70(2H,m),2.88(1H,m),3.10(3H,m),4.15(1H,m),4.45(1H,m),7.25(4H,m),7.35-7.55(3H,m),7.69(1H,s),7.75-7.95(5H,m),8.17(1H,t),8.27(1H,d)	501
116	2	3	(RS)		1.55-1.80(4H,m),1.95-2.20(4H,m),2.30-2.45(1H,m),2.55-2.85(5H,m),2.95-3.15(4H,m),3.30-3.45(1H,m),4.10-4.20(1H,m),4.35-4.45(1H,m),7.00-7.05(2H,m),7.20-7.30(5H,m),7.55-7.60(2H,m),7.65(1H,d),7.80(3H,bs),8.10(1H,t),8.25(1H,d),9.50(1H,s)	517



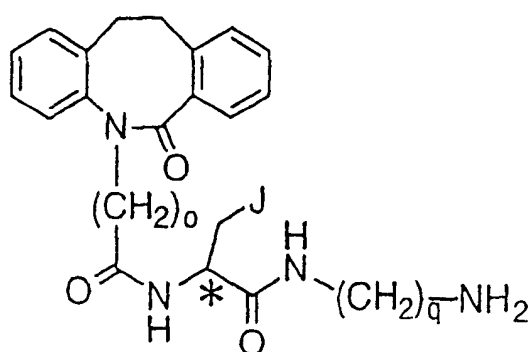
实施例号	o	q	X	K	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ :	FAB-MS (M+H) ⁺
117	2	2	CH ₂	CH	2.30-2.55(4H,m),2.80(4H,m),2.95(1H,dd),2.95(1H,dd),3.25(1H,dd),3.88(1H,m),3.96(1H,m),4.55(1H,dd),7.00(2H,m),7.18(2H,m),7.46(3H,m),7.72(1H,s),7.75-7.95(3H,m),8.00(2H,bs),8.30(1H,t),8.43(1H,d)	459
118	2	3	CH ₂	CH	1.68(2H,m),2.25-2.50(4H,m),2.77(4H,m),2.92(1H,dd),3.13(3H,m),3.87(1H,m),3.97(1H,m),4.56(1H,dd),7.08(2H,m),7.18(2H,m),7.45(3H,m),7.72(1H,s),7.75-7.95(5H,m),8.22(1H,t),8.41(1H,d)	473
119	2	3	S	CH	1.64(2H,m),2.75(2H,m),2.94(1H,m),3.13(3H,m),3.90(1H,m),4.54(1H,m),7.04(1H,m),7.23(2H,m),7.35-7.50(4H,m),7.60-7.90(6H,m),8.32(1H,t),8.41(1H,d)	491
120	3	2	S	CH	1.58(2H,m),2.09(2H,m),2.82(2H,m),2.93(1H,dd),3.23(1H,dd),3.43(2H,s),3.53(1H,m),3.77(1H,m),4.58(1H,m),7.03(1H,t),7.19(2H,m),7.40(4H,m),7.72(4H,m),7.98(2H,bs),8.27(1H,d),8.32(1H,t)	491
121	3	3	S	CH	1.50-1.75(4H,m),2.10(2H,t),2.74(2H,m),2.91(1H,dd),3.13(3H,m),3.43(2H,s),3.52(1H,m),3.77(1H,m),4.57(1H,m),7.03(1H,t),7.10-7.25(2H,m),7.41(4H,m),7.65-7.95(6H,m),8.25(2H,m)	505
122	2	2	O	CH	2.41(2H,m),2.82(2H,m),2.94(1H,dd),3.22(1H,dd),3.87(1H,m),4.00(1H,m),4.54(1H,m),4.55(2H,s),6.99(3H,s),7.11(1H,d),7.35-7.50(3H,m),7.71(1H,s),7.82(3H,m),7.95(2H,bs),8.30(1H,t),8.49(1H,t)	461
123	2	3	O	CH	1.68(2H,m),2.41(2H,m),2.72(2H,m),2.91(1H,dd),3.13(3H,m),4.53(1H,m),4.57(2H,s),6.99(3H,m),7.13(1H,m),7.44(3H,m),7.72(1H,s),7.75-8.00(5H,m),8.24(1H,t),8.46(1H,d)	475
124	2	2	O	N	2.45(2H,m),2.81(2H,m),2.92(1H,dd),3.19(1H,dd),3.30(2H,m),4.12(2H,t),4.53(1H,dd),4.72(2H,s),7.03(3H,dd),7.38(1H,d),7.47(3H,m),7.72(1H,s),7.82(3H,m),7.97(1H,d),7.97(2H,bs),8.29(1H,t),8.37(1H,d)	462
125	2	3	O	N	1.67(2H,m),2.44(2H,m),2.72(2H,m),2.93(1H,dd),3.11(3H,m),4.12(2H,t),4.51(1H,m),4.72(2H,s),7.04(1H,dd),7.37(1H,d),7.47(3H,m),7.72(1H,s),7.75-7.95(5H,m),7.97(1H,d),8.22(1H,t),8.36(1H,d)	476



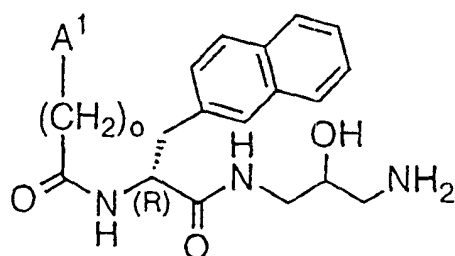
实施例号	o	q	$^1H-NMR(\delta \text{ ppm}) :$	FAB-MS(M+H) ⁺
126	2	3	1.65(2H,m),2.55(2H,m),2.73(2H,m),2.90(1H,dd),3.10-3.20(3H,m),4.10(2H,bs),4.50(1H,dd),7.20-7.65(9H,m),7.65-7.90(7H,m),8.20(1H,t),8.39(1H,d)	537
127	3	3	1.67(4H,m),2.11(2H,t),2.75(2H,m),2.90(1H,dd),3.13(3H,m),3.83(1H,m),3.93(1H,m),4.52(1H,m),7.15-7.50(9H,m),7.57(1H,t),7.65-7.95(7H,m),8.22(2H,m)	551



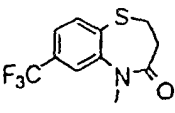
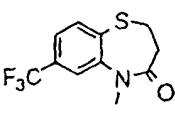
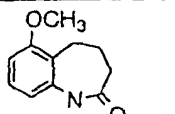
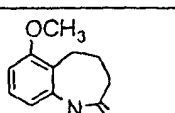
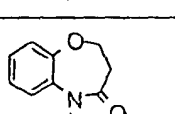
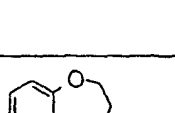
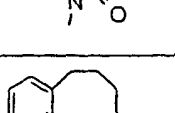
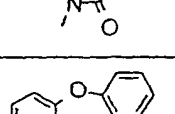
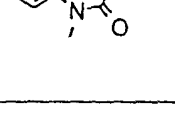
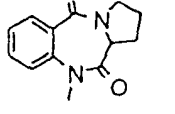
实施例号	o	q	$^1H-NMR(\delta \text{ ppm}) :$	FAB-MS(M+H) ⁺
128	3	2	1.30-1.75(2H,m),2.14(2H,t),2.70-3.50(11H,m),3.89(1H,m),4.55(1H,m),6.90-7.15(8H,m),7.47(3H,m),7.70-7.90(4H,m),8.01(2H,bs),8.30(2H,m)	549
129	3	3	1.45-1.75(4H,m),2.13(2H,t),2.65-3.35(10H,m),3.89(1H,m),4.54(1H,m),6.90-7.15(8H,m),7.47(3H,m),7.70-7.95(6H,m),8.24(2H,m)	563
130	4	3	1.15-1.50(4H,m),1.66(2H,t),2.08(2H,t),2.71(2H,m),2.91(3H,m),3.52(1H,m),3.91(1H,m),4.53(1H,dd),6.90-7.15(8H,m),7.49(3H,m),7.71(1H,s),7.75-7.95(5H,m),8.19(2H,m)	577
131	4	4	1.20-1.55(8H,m),2.07(2H,t),2.70(2H,m),2.80-3.20(8H,m),3.90(1H,m),4.56(1H,dd),6.96(1H,d),7.07(7H,m),7.45(3H,m),7.70(1H,s),7.75-7.90(5H,m),8.07(1H,t),8.13(1H,d)	591

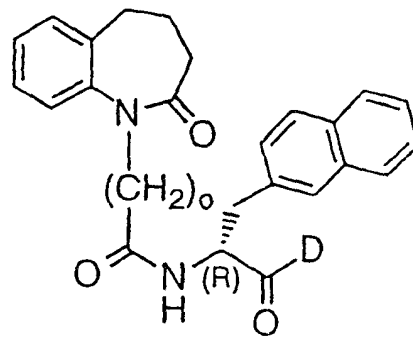


实施例号	o	q	*	J	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
132	2	3	(R)		1.60-1.75(6H,m),2.30-2.50(2H,m),2.60-2.90(10H,m),3.05-3.20(4H,m),3.50-3.60(1H,m),4.20-4.40(2H,m),6.85-7.15(11H,m),7.75-7.90(3H,bs),8.15(1H,t),8.25(1H,d)	553
133	2	3	(RS)		1.55-1.75(2H,m),2.30-2.50(2H,m),2.60-2.90(5H,m),2.90-3.20(5H,m),3.40-3.55(1H,m),4.20-4.30(1H,m),4.40-4.50(1H,m),6.90-7.20(10H,m),7.25-7.30(1H,m),7.55-7.65(3H,m),7.75(3H,bs),8.15(1H,t),8.30-8.35(1H,m),9.65(1H,s)	565

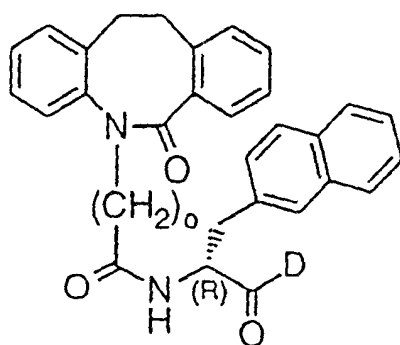


实施例号	o	A'	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
134	2		2.00-2.70(5H,m),2.70-2.95(2H,m),3.00-3.60(6H,m),3.65-3.80(1H,m),3.73(1H,bs),4.50(1H,bs),5.54(1H,bs),7.26(1H,t),7.30-7.50(5H,m),7.57(1H,d),7.60-7.95(6H,m),8.15-8.35(2H,m)	521
135	3		1.25-1.60(2H,m),1.95-2.15(2H,m),2.15-2.70(3H,m),2.70-3.00(2H,m),3.00-3.45(6H,m),3.72(1H,bs),4.00(1H,bs),4.55(1H,dd),5.55(1H,bs),7.24(1H,t),7.30-7.50(5H,m),7.58(1H,d),7.65-7.95(6H,m),8.14(1H,d),8.23(1H,t)	535
136	2		1.95-2.70(4H,m),2.70-2.95(2H,m),3.00-3.55(7H,m),3.65-3.80(1H,m),3.85-4.25(1H,m),4.40-4.60(1H,m),7.20-7.50(6H,m),7.60-7.95(6H,m),8.10-8.35(2H,m)	539
137	3		1.25-1.60(2H,m),1.95-2.15(2H,m),2.25-2.60(4H,m),2.60-3.55(7H,m),3.65-3.80(1H,m),3.85-4.10(1H,m),4.53(1H,dd),7.20-7.50(6H,m),7.65-7.95(6H,m),8.13(1H,d),8.22(1H,t)	553

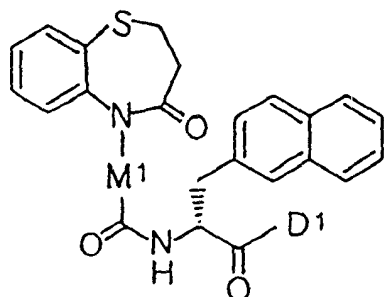
实施例号	o	A ¹	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
138	2		2.00-2.70(5H,m),2.70-2.95(2H,m),3.00-3.80(7H,m),3.90-4.35(1H,m), 4.50(1H,bs),5.54(1H,bs),7.30-7.50(3H,m),7.59(1H,d),7.68(1H,s),7.70 -8.00(7H,m),8.15-8.40(2H,m)	589
139	3		1.25-1.60(2H,m),1.90-2.15(2H,m),2.20-2.70(3H,m),2.70-3.50(8H,m), 3.73(1H,bs),3.95(1H,bs),4.54(1H,dd),5.54(1H,d),7.30-7.95(12H,m), 8.13(1H,d),8.23(1H,t)	603
140	2		1.85-2.10(4H,m),2.28(2H,bs),2.56(2H,m),2.70-2.95(2H,m),3.05-3.30 (3H,m),3.73(2H,m),3.78(3H,s),4.50(1H,m),5.60(1H,bs),6.84(2H,m), 7.22(1H,t),7.45-7.55(3H,m),7.69(1H,s),7.75-7.95(5H,m),8.25(2H,m)	533
141	3		1.44(2H,m),2.02(4H,m),2.40-3.85(12H,m),4.54(1H,m),6.73(1H,bs), 6.86(1H,d),7.18(1H,t),7.46(3H,m),7.70-7.95(6H,m),8.20(1H,d),8.25(1H,t)	547
142	2		2.15-2.35(2H,m),2.43(2H,t),2.50-2.70(1H,m),2.70-2.95(2H,m),3.00- 3.25(3H,m),3.60-3.90(3H,m),4.41(2H,t),4.45-4.60(1H,m),5.56(1H, bs),7.05-7.25(3H,m),7.25-7.35(1H,m),7.35-7.50(3H,m),7.69(1H,s), 7.70-8.00(5H,m),8.23(1H,t),8.31(1H,d)	505
143	3		1.35-1.55(2H,m),1.90-2.10(2H,m),2.35-2.70(3H,m),2.70-3.00(2H,m), 3.00-3.85(6H,m),4.35-4.60(3H,m),5.55(1H,bs),7.05-7.25(4H,m),7.35 -7.50(3H,m),7.60-7.95(6H,m),8.17(1H,d),8.23(1H,t)	519
144	2		1.23(1H,m),1.50(1H,m),1.74(2H,m),1.95-3.60(15H,m),3.73(1H,m), 4.12(1H,m),4.48(1H,m),5.54(1H,bs),7.24(4H,m),7.46(3H,m),7.70(1H s),7.75-7.90(5H,m),8.25(2H,m)	517
145	2		2.55(2H,m),2.70-3.00(3H,m),3.15(3H,m),3.75(1H,m),4.06(2H,m), 4.55(1H,m),7.15-7.50(10H,m),7.55-7.95(7H,m),8.25(1H,t),8.38(1H, m)	553
146	2		1.90(2H,m),2.25(2H,m),2.40-2.65(3H,m),2.70-2.95(2H,m),3.16(3H, m),3.41(1H,m),3.53(1H,m),3.71(2H,m),4.04(2H,m),4.16(1H,m) ,4.47(1H,m),5.53(1H,d),7.25-7.60(6H,m),7.65-7.95(7H,m),8.19(1H,t) ,8.26(1H,d)	558
147	2		2.40-2.70(2H,m),2.70-3.00(2H,m),3.05-3.45(4H,m),3.70-3.90(3H,m), 4.64(1H,m),5.58(1H,bs),6.90(4H,m),7.11(4H,m),7.45(3H,m),7.73(1H s),7.75-7.95(5H,m),8.31(1H,t),8.39(1H,d)	541




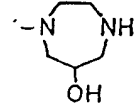

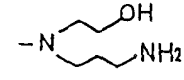

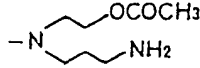

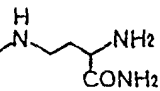

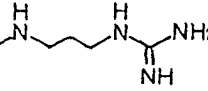

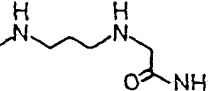

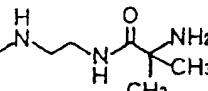

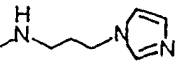

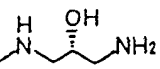

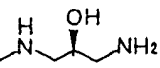
实施例号	o	D	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
154	2		1.30-1.50(4H,m),1.90-2.10(4H,m),2.30(2H,m),2.68(2H,m),2.86(1H,dd),3.07(3H,m),3.80(1H,bs),4.48(1H,dd),7.10-7.30(4H,m),7.30-7.50(3H,m),7.67(1H,s),7.75-7.90(5H,m),8.04(1H,t),8.23(1H,d)	501
155	2		2.01(4H,m),2.29(2H,m),2.70-2.90(2H,m),3.12(3H,m),3.38(2H,m),3.74(2H,m),4.49(1H,m),5.55(1H,bs),7.10-7.30(4H,m),7.35-7.55(3H,m),7.69(1H,s),7.75-7.95(5H,m),8.23(2H,m)	503
156	2		2.00(4H,m),2.30(2H,m),2.86(1H,m),3.07(1H,m),3.45-4.00(6H,m),4.49(1H,m),5.50(2H,m),7.10-7.30(4H,m),7.30-7.50(3H,m),7.67(1H,s),7.75-7.95(3H,m),8.04(2H,b),8.25(2H,m)	499
157	2		2.02(4H,m),2.29(2H,m),2.86(1H,dd),3.12(1H,dd),3.71(2H,s),3.60-4.10(2H,m),3.95(2H,d),4.52(1H,m),7.10-7.30(4H,m),7.35-7.50(3H,m),7.68(1H,s),7.70-7.90(3H,m),8.26(1H,d),8.34(2H,bs),8.54(1H,t)	497

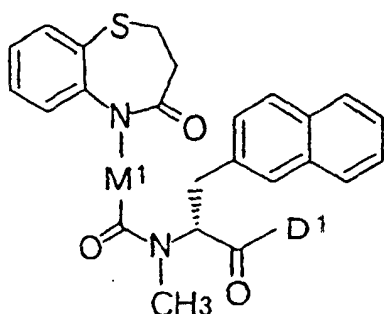


实施例号	α	D	$^1\text{H-NMR}(\delta \text{ ppm}) :$	FAB-MS (M+H) $^+$
158	2		2.25-3.60(13H,m),4.20(1H,m),4.35(1H,m),6.85-7.15(8H,m),7.35-7.50(3H,m),7.72(1H,s),7.80-8.00(5H,m),8.29(1H,t),8.38(1H,d)	535
159	2		1.66(2H,m),2.30-3.55(13H,m),4.24(1H,m),4.51(1H,m),6.85-7.15(8H,m),7.40-7.55(3H,m),7.71(1H,s),7.80-7.95(5H,m),8.22(1H,t),8.36(1H,d)	549
160	2		2.25-3.60(13H,m),3.73(1H,m),4.22(1H,m),4.57(1H,m),5.55(1H,bs),6.85-7.15(8H,m),7.47(3H,m),7.73(1H,s),7.80-7.95(m,5H),8.27(1H,t),8.34(1H,m)	565
161	2		2.42(2H,m),2.70(2H,m),2.85-3.20(4H,m),3.50(3H,m),3.75(2H,m),4.15-4.65(2H,m),5.51(2H,m),6.85-7.15(8H,m),7.46(3H,m),7.71(1H,s),7.75-7.90(3H,m),8.08(2H,bs),8.35(2H,m)	561
162	2		2.41(2H,m),2.69(2H,m),2.85-3.25(4H,m),3.34(2H,m),4.22(1H,m),4.59(1H,m),5.55(1H,m),5.70(1H,m),6.85-7.15(8H,m),7.48(3H,m),7.73(1H,s),7.83(3H,m),8.02(2H,bs),8.34(2H,m)	561
163	2		2.40(2H,m),2.67(2H,m),2.80-3.20(4H,m),3.50(1H,m),3.71(2H,m),3.99(2H,m),4.21(1H,m),4.58(1H,m),6.85-7.15(8H,m),7.48(3H,m),7.72(1H,s),7.82(3H,m),8.35(3H,m),8.60(1H,t)	559

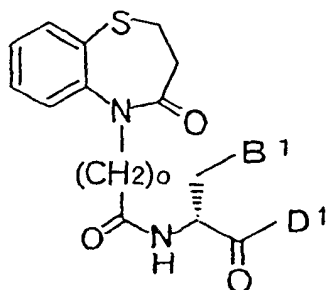


实施例号	M ¹	D ¹	¹ H-NMR(δ ppm):	FAB-MS (M+H) ⁺
164			0.50-1.05(3H,m),2.35(2H,m),2.84(3H,m),3.10-3.60(8H,m),3.60-4.65(1H,m),7.23(1H,m),7.45(6H,m),7.68(1H,s),7.75-8.10(5H,m),8.10-8.45(2H,m)	505
165			0.45-1.15(3H,m),1.15-1.80(2H,m),2.15-2.45(2H,m),2.50-3.00(4H,m),3.00-3.75(7H,m),3.85-4.65(1H,m),7.10-8.35(15H,m)	519
166			1.10(6H,s),1.30-1.65(2H,m),1.95-2.20(2H,m),2.20-2.45(2H,m),2.95(1H,dd),3.99(1H,bs),4.57(1H,m),7.25(1H,t),7.30-7.55(4H,m),7.59(1H,d),7.65,8.05(7H,m),8.22(1H,d),8.33(1H,t)	533
167			1.26(2H,m),1.95-2.72(6H,m),2.73-3.10(3H,m),3.11-3.75(6H,m),4.10(2H,m),4.50(1H,m),4.89(1H,m),7.20-7.40(2H,m),7.45(4H,m),7.60(2H,m),7.75(3H,m),8.22(1H,t),8.37(1H,d)	545
168			2.25-2.75(8H,m),3.05-3.40(6H,m),3.51(2H,m),4.30-4.70(2H,m),6.96(1H,m),7.10-7.50(7H,m),7.50-7.85(5H,m)	535
169			1.30-1.60(2H,m),1.60-1.80(2H,m),1.95-2.15(2H,m),2.15-2.45(2H,m),2.70-2.95(4H,m),3.55-3.70(2H,m),3.97(1H,bs),3.47(1H,m),5.27(1H,bs),7.24(1H,t),7.30-7.50(5H,m),7.58(1H,d),7.65-7.90(4H,m),8.10-8.25(2H,m),8.61(1H,bs)	563
170			1.15(6H,s),1.35-1.60(2H,m),1.65-1.85(2H,m),2.00-2.15(2H,m),2.20-2.45(2H,m),2.65-2.85(2H,m),2.92(1H,dd),3.05-3.45(7H,m),3.95(1H,bs),4.48(1H,m),5.58(1H,s),7.24(1H,t),7.35-7.50(4H,m),7.58(1H,d),7.65-7.90(4H,m),8.10-8.45(4H,m)	591
171			1.16(3H,d),1.22(3H,s),1.30-1.60(2H,m),1.95-2.15(2H,m),2.20-2.45(2H,m),2.80-3.60(8H,m),3.94(1H,bs),4.50-4.70(1H,m),7.24(1H,t),7.30-7.50(5H,m),7.58(1H,d),7.65-7.95(6H,m),8.05-8.30(2H,m)	563
172			1.80(3H,d),1.30-1.60(2H,m),1.95-2.15(2H,m),2.20-2.45(2H,m),2.60-2.80(2H,m),2.80-3.65(9H,m),3.75-4.10(3H,m),4.45-4.60(1H,m),5.30(1H,bs),5.60(1H,bs),7.24(1H,bs),7.30-7.50(5H,m),7.58(1H,d),7.65-7.90(5H,m),8.10-8.35(2H,m)	593

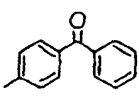
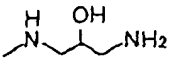
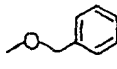
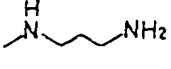
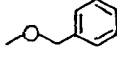
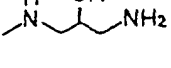
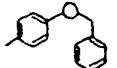
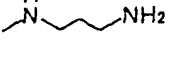
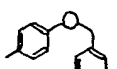
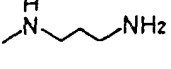
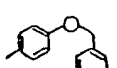
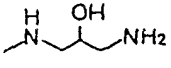
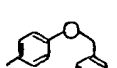
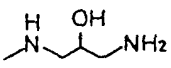
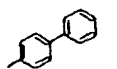
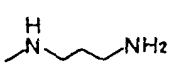
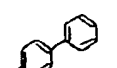
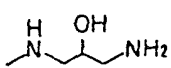
实施例号	M ¹	D ¹	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
173			2.00-2.55(4H,m),2.65-4.30(16H,m),7.26(1H,m),7.45(5H,m),7.70(1H,s),7.75-7.90(3H,m),8.52(1H,d)	547
174			1.22-1.65(2H,m),1.65-1.85(2H,m),1.95-2.15(2H,m),2.20-2.45(2H,m),3.95(1H,bs),4.98(1H,bs),7.24(1H,t),7.30-7.50(4H,m),7.58(1H,d),7.65-8.05(5H,m),8.32(1H,t)	563
175			1.30-1.65(2H,m),1.65-1.80(2H,m),1.90(3H,s),1.95-2.15(2H,m),2.20-2.50(2H,m),2.60-2.85(2H,m),2.85-3.75(10H,m),3.90-4.15(2H,m),4.85-5.05(1H,m),7.24(1H,t),7.30-7.55(4H,m),7.58(1H,d),7.65-8.05(5H,m),8.25-8.45(1H,m)	605
176			1.40-1.60(2H,m),1.75-1.90(2H,m),2.00-2.15(2H,m),2.30-2.45(2H,m),2.95(2H,bs),3.15(4H,bs),3.90-4.00(1H,m),4.40-4.50(1H,m),7.1(1H,bs),7.25(1H,bs),7.35-7.50(4H,m),7.55-7.90(7H,m),8.15(1H,s),8.20-8.30(5H,m)	-
177			1.35-1.95(4H,m),2.00-2.55(4H,m),2.64(1H,m),2.90-3.55(8H,m),3.85-4.60(1H,m),4.73(1H,m),6.92(1H,m),7.00-7.50(6H,m),7.52(1H,d),7.69(4H,m),8.18(1H,m)	561
178			1.30-1.60(2H,m),1.65-1.85(2H,m),2.00-2.15(2H,m),2.20-2.45(2H,m),2.70-3.00(3H,m),3.20-3.70(8H,m),3.85-4.10(1H,m),4.40-4.55(1H,m),7.24(1H,t),7.35-7.65(6H,m),7.65-7.95(9H,m),8.10-8.30(2H,m),8.88(2H,bs)	576
179			0.45-1.10(3H,m),1.46(6H,m),2.35(2H,m),2.89(1H,m),3.05-3.75(10H,m),3.80-4.65(1H,m),7.15-7.62(7H,m),7.69(1H,s),7.76(3H,m),8.22(5H,m)	590
180			1.70-1.95(2H,m),2.30-2.65(4H,m),3.03(2H,m),3.15-3.40(4H,m),3.64(2H,m),3.74(2H,t),4.40-4.75(2H,m),6.81(1H,s),6.97(1H,s),7.20-7.55(7H,m),7.56-7.90(5H,m)	556
181			1.35-1.60(2H,m),2.00-2.10(2H,m),2.25-2.45(3H,m),2.55-2.70(1H,m),2.75-3.00(3H,m),3.00-3.40(4H,m),3.70-3.80(1H,m),3.90-4.00(1H,m),4.45-4.55(1H,m),7.25(2H,t),7.35-7.50(5H,m),7.55(1H,d),7.70(1H,s),7.65-7.90(6H,m),8.15(1H,d),8.20-8.35(1H,m)	535
182			1.35-1.60(2H,m),2.0-2.10(2H,m),2.25-2.45(2H,m),2.55-2.70(1H,m),2.80-2.95(2H,m),3.0-3.4(6H,m),3.70-3.80(1H,m),3.90-4.00(1H,m),4.45-4.55(1H,m),7.25(1H,bs),7.40-7.50(4H,m),7.60(1H,d),7.85-8.00(6H,m),8.05-8.10(1H,m),8.15(1H,d),8.25(1H,bs)	535

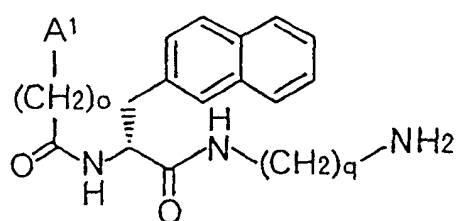


实施例号	M1	D1	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
183			1.25-1.55(2H,m),1.60-1.80(2H,m),2.05-2.45(4H,m), 2.65-3.50(12H,m),3.90-4.10(1H,m),5.05-5.35(1H,m), 7.15-8.15(14H,m)	533
184			2.05-2.45(3H,m),2.50-2.95(6H,m),2.95-3.55(7H,m), 3.65-3.90(1H,m),3.95-4.20(1H,m),5.15(1H,m),5.55 (1H,bs),7.15-8.15(14H,m)	535
185			1.25-1.55(2H,m),1.95-2.45(4H,m),2.50-2.65(1H,m), 2.78(3H,s),2.75-2.90(1H,m),2.95-3.50(7H,m),3.65- 3.85(1H,m),3.85-4.05(1H,m),5.05-5.40(1H,m),5.56 (1H,bs),7.10-8.10(14H,m)	549



实施例号	o	B1	D1	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
186	3			1.30-1.65(2H,m),1.95-2.20(2H,m),2.25-2.65(3H,m), 2.70-2.95(2H,m),3.00-3.45(5H,m),3.50-3.85(2H,m), 3.90-4.15(1H,m),4.42(1H,m),5.50(1H,bs),6.85-7.15 (3H,m),7.15-7.65(6H,m),7.83(2H,s),8.01(1H,d),8.16 (1H,t),10.81(1H,s)	524
187	2			1.55-1.75(2H,m),2.05-2.45(3H,m),2.60-2.90(3H,m), 3.00-3.65(7H,m),3.90-4.30(1H,m),4.35-4.55(1H,m), 7.20-7.75(13H,m),7.86(2H,s),8.20(1H,t),8.30(1H,d)	559
188	3			1.35-1.75(4H,m),2.00-2.15(2H,m),2.25-2.45(2H,m), 2.65-2.95(3H,m),3.00-3.45(6H,m),4.22(1H,bs),4.46 (1H,m),7.22(1H,t),7.30-7.75(12H,m),7.86(2H,s),8.10- 8.30(2H,m)	573
189	2			2.00-2.70(4H,m),2.75-2.95(2H,m),3.00-3.65(7H,m), 3.65-3.85(1H,m),3.95-4.30(1H,m),4.35-4.60(1H,m), 5.55(1H,bs),7.20-7.75(13H,m),7.85(2H,s),8.15-8.40 (2H,m)	575

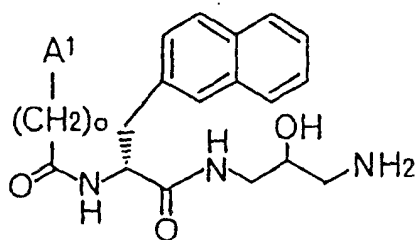
实施例号	o	B ¹	D ¹	¹ H-NMR(δ ppm):	FAB-MS (M+H) ⁺
190	3			1.35-1.60(2H,m),2.00-2.20(2H,m),2.25-2.45(2H,m), 2.55-2.70(1H,m),2.75-2.95(2H,m),3.00-3.65(6H,m), 3.65-3.85(1H,m),3.90-4.15(1H,m),4.40-4.60(1H,m), 5.55(1H,bs),7.22(1H,t),7.30-7.75(12H,m),7.89(2H,s), 8.17(1H,d),8.28(1H,t)	589
191	3			1.50-1.75(4H,m),2.10-2.25(2H,m),2.30-2.45(2H,m), 2.75(2H,q),3.14(2H,q),3.20-3.50(3H,m),3.56(2H,d), 4.11(1H,bs),4.41(1H,q),4.47(2H,s),7.22-7.35(6H,m), 7.45-7.55(2H,m),7.61(1H,d),7.08(2H,s),2.05(1H,d), 8.18(1H,t)	499
192	3			1.50-1.75(2H,m),2.10-2.25(2H,m),2.30-2.45(2H,m), 2.50-2.70(1H,m),2.75-2.90(1H,m),3.00-3.65(7H,m), 3.75(1H,bs),4.12(1H,bs),4.35-4.50(3H,m),7.15-7.35 (6H,m),7.40-4.55(2H,m),7.61(1H,d),7.86(2H,s),8.07(1H, d),8.19(1H,t)	515
193	2			1.65(2H,m),2.00-2.50(3H,m),2.55-2.75(3H,m),2.85 (1H,dd),3.09(2H,q),3.15-3.60(3H,m),4.02(1H,bs),4.28 (1H,bs),5.03(2H,s),6.87(2H,d),7.10(2H,bd),7.25-7.55 (8H,m),7.60(1H,d),7.85(2H,bs),8.12(1H,t),8.19(1H,d)	561
194	3			1.52(2H,bs),1.66(2H,m),2.07(2H,bs),2.60-2.80(3H,m), 2.89(1H,dd),3.11(2H,q),3.15-3.45(3H,m),4.02(1H,bs), 4.31(1H,m),5.03(2H,s),6.87(2H,d),7.12(2H,d),7.20-7.55 (8H,m),7.60(1H,d),7.85(2H,bs),8.05(1H,d),8.14(1H,t)	575
195	2			2.00-2.70(5H,m),2.75-3.00(2H,m),3.00-3.60(5H,m), 3.71(1H,bs),4.10(1H,m),4.32(1H,bs),5.03(2H,s),6.78 (2H,d),7.13(2H,d),7.20-7.55(8H,m),7.60(1H,d),7.24 (2H,bs),8.05-8.25(2H,m)	577
196	3			1.51(2H,bs),2.06(2H,bs),2.39(2H,bs),2.55-2.75(2H,m), 2.55-3.00(2H,m),3.00-3.80(5H,m),4.02(1H,bs),4.35 (1H,m),5.03(2H,s),6.87(2H,d),7.13(2H,d),7.20-7.55 (8H,m),7.60(1H,d),7.86(2H,bs),8.04(1H,d),8.18(1H,t)	591
197	3			1.35-1.75(4H,m),2.00-2.15(2H,m),2.20-2.45(2H,m), 2.65-2.85(3H,m),3.02(1H,dd),3.05-3.55(5H,m),4.00 (1H,bs),4.41(1H,m),7.15-7.65(13H,m),7.86(2H,s),8.14 (1H,d),8.20(1H,t)	545
198	3			1.30-1.65(2H,m),1.95-2.15(2H,m),2.20-2.45(2H,m), 2.55-2.70(1H,m),2.70-2.90(2H,m),2.95-3.45(4H,m), 3.50-3.85(3H,m),3.90-4.15(1H,m),4.46(1H,m),7.15- 7.65(13H,m),7.87(2H,s),8.13(1H,d),8.25(1H,t)	561



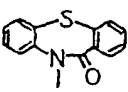
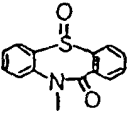
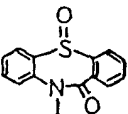
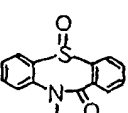
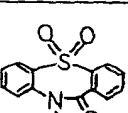
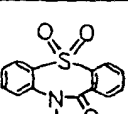
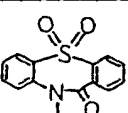
实施例号	o	q	A ¹	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
199	2	2		2.78(2H,m),2.92(2H,m),3.16(2H,m),3.41(2H,m),3.72(2H,q),3.83(1H,m),4.49-4.57(2H,m),7.07-8.33(19H,m)	521
200	2	3		1.65(4H,bs),2.70(2H,m),2.88(1H,m),3.10(2H,d),3.70(2H,ABq),3.82(2H,m),4.47(1H,m),4.58(1H,dd),7.03-8.32(19H,m)	535
201	3	2		1.61(2H,m),2.11(2H,m),2.82(2H,m),2.95(1H,m),3.25(2H,m),3.36(2H,m),3.31(2H,ABq),4.34(1H,m),4.54(1H,m),7.09-8.31(19H,m)	535
202	3	3		1.68(4H,d),2.10(2H,m),2.75(2H,m),2.91(1H,m),3.15(4H,m),3.81(2H,ABq),4.33(1H,m),4.52(1H,m),7.10-8.31(19H,m)	549
203	4	2		1.37(4H,bs),2.05(2H,d),2.85(2H,bs),2.95(1H,m),3.20(1H,m),3.29(2H,m),3.54(1H,m),3.81(2H,ABq),4.45(1H,m),4.54(1H,m),7.05-8.30(19H,m)	549
204	4	3		1.37(4H,bs),1.66(2H,m),2.05(2H,d),2.71(2H,m),2.92(1H,m),3.12(2H,m),3.54(1H,m),3.81(2H,ABq),4.43(1H,m),4.52(2H,m),7.07-8.31(19H,m)	563
205	2	2		2.80(2H,bs),2.93(1H,m),3.33(4H,m),4.18(2H,m),4.49(1H,m),7.27-8.34(19H,m)	535
206	2	3		1.66(2H,m),2.59-3.15(8H,m),4.18(2H,m),4.47(1H,m),7.26-8.33(19H,m)	549
207	3	2		1.68(2H,t),2.07(2H,t),2.80(2H,m),2.92(2H,m),3.22(2H,m),3.63-3.97(2H,m),4.55(1H,m),7.29-8.38(19H,m)	549
208	3	3		1.70(4H,q),2.09(2H,t),2.74(1H,m),2.92(1H,m),3.16(4H,m),3.61-3.94(2H,m),4.55(1H,m),7.28-8.27(19H,m)	563
209	2	2		0.85-1.15(2H,m),2.10-2.62(4H,m),2.76-3.80(8H,m),4.29-4.38(1H,m),4.42-4.55(1H,m),6.69(1H,d),6.77(1H,d),6.86-7.07(3H,m),7.12-7.38(4H,m),7.40-7.52(3H,m),7.72-7.89(5H,m),8.28-8.32(2H,m)	533

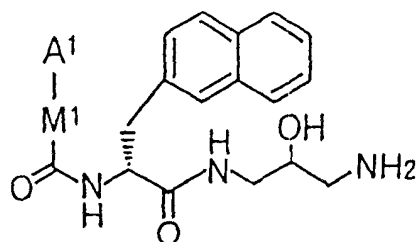
实施例号	o	q	A ¹	¹ H-NMR(δ ppm):	FAB-MS (M+H) ⁺
210	2	3		1.63-1.69(4H,m),2.25-2.38(1H,m),2.67-2.70(2H,m), 2.76-2.89(1H,m),3.10-3.29(4H,m),3.25-3.40(3H,m), 4.20-4.50(2H,m),6.71(1H,d),6.78(1H,d),6.82-7.07(4H,	547
211	3	2		1.01-1.14(2H,m),2.06-2.64(2H,m),2.74-3.02(3H,m), 3.15-3.97(7H,m),4.23-4.37(1H,m),4.40-4.52(1H,m), 6.73(1H,d),6.82(1H,d),6.86-7.09(3H,m),7.12-7.30(2H, m),7.37-7.57(3H,m),7.69-7.99(5H,m),8.26-8.34(2H, m)	547
212	3	3		1.30-1.50(4H,m),1.64-1.72(2H,m),2.02-2.06(2H,m), 2.74-2.80(2H,m),2.89-3.00(2H,m),3.14-3.42(7H,m), 4.10-4.50(2H,m),6.72-7.23(4H,m),7.40-7.60(3H,m), 7.70-8.00(6H,m),8.15-8.27(2H,m)	561
213	4	2		1.35-1.50(2H,m),2.05-2.10(2H,m),2.81-2.98(4H,m), 3.10-3.38(7H,m),4.47-4.60(2H,m),6.70(1H,d),6.82 (1H,d),6.88-7.25(5H,m),7.40-7.50(3H,m),7.73(1H,bs), 7.80-7.98(5H,m),8.20-8.34(2H,m)	561
214	4	3		1.10-1.20(2H,m),1.25-1.40(4H,m),1.64-1.76(4H,m), 1.97-2.00(1H,m),2.70-2.78(2H,m),2.91-4.03(8H,m), 4.48-4.60(2H,m),6.85-6.99(1H,m),7.03-7.34(5H,m), 7.41-7.48(3H,m),7.63-7.84(6H,m),8.13-8.32(2H,m)	575
215	2	2		2.22-2.98(4H,m),3.12(4H,m),3.68(1H,m),4.49(1H,m), 7.30-7.65(8H,m),7.65-7.90(3H,m),8.17(2H,bs),8.35 (2H,m)	539
216	2	3		1.66(2H,m),2.20-2.78(4H,m),2.88(1H,m),3.10(1H,m), 3.68(1H,m),3.91(1H,m),4.96(1H,m),7.18(1H,m),7.30- 8.00(12H,m),8.19(1H,m),8.32(1H,t)	553
217	3	2		1.50(2H,m),2.06(2H,m),2.70-3.00(3H,m),3.15-3.45 (3H,m),3.47(1H,m),4.33(1H,m),4.44(1H,m),7.10- 7.86(1H,m),7.91(2H,bs),8.13(1H,d),8.21(1H,m)	553
218	3	3		1.32-1.54(4H,m),2.11(2H,m),2.49-2.61(2H,m),2.64- 2.82(2H,m),3.10(2H,m),3.04-3.44(1H,m),4.14-4.39 (2H,m),6.94-7.82(11H,m),7.89(2H,bs),8.18(2H,m)	567
219	4	2		1.17-1.45(4H,m),2.01(2H,m),2.70-2.97(3H,m),3.13 -3.52(4H,m),4.36-4.58(2H,m),7.17(1H,m),7.34- 7.52(5H,m),7.54-7.63(2H,m),7.69(1H,bs),7.45-7.87 (2H,m),7.95(2H,bs),8.14(1H,t),8.26(1H,t)	567
220	4	3		1.15-1.65(4H,m),1.65(2H,t),2.01(2H,m),2.66-2.78 (2H,m),2.89(1H,m),3.06-3.18(2H,m),4.34-4.65(2H, m),7.20(1H,m),7.33-7.49(2H,m),7.53-7.66(2H,m), 7.69(1H,d),7.75-7.89(4H,m),8.12(1H,t),8.18(1H,t)	581
221	2	2		2.77(2H,m),2.91(1H,dd),3.10-3.40(4H,m),3.16(1H, dd),4.51(1H,m),4.66-4.95(2H,m),7.34-7.87(11H, m),7.95(2H,bs),8.27(1H,m),8.37(1H,dd)	555
222	2	3		1.64(2H,m),2.89(1H,dd),2.40-3.65(7H,m),3.78(1H, m),4.46-4.64(2H,m),7.35-8.05(13H,m),8.19(1H,m), 8.36(1H,d)	569

实施例号	o	q	A'	¹ H-NMR(δ ppm):	FAB-MS (M+H) ⁺
223	3	2		1.54-1.73(2H,m),2.14(2H,m),2.72-3.00(3H,m),3.13-3.62(4H,m),4.37(1H,m),4.53(1H,m),7.26-7.85(11H,m),8.04(2H,m),8.30(2H,m)	569
224	3	3		1.50-1.75(4H,m),2.14(2H,t),2.66-2.86(2H,m),2.89(1H,m),3.06-3.20(2H,m),3.20-3.60(2H,m),4.37(1H,m),4.51(1H,m),7.35-7.95(13H,m),8.17-8.27(2H,m)	583
225	4	2		1.20-1.45(4H,m),2.05(2H,m),2.80(2H,m),2.91(1H,m),3.10-3.52(4H,m),4.38-4.60(2H,m),7.35-7.85(11H,m),7.96(2H,m),8.17(1H,dd),8.27(1H,t)	583
226	4	3		1.20-1.46(4H,m),1.65(2H,m),2.04(2H,m),2.64-2.78(2H,m),2.90(1H,m),3.10(1H,m),3.15-3.55(2H,m),4.33-4.65(2H,m),7.36-7.88(13H,m),8.17(1H,m)	597
227	2	2		2.22-3.68(8H,m),3.85(1H,m),4.35-4.68(2H,m),7.33-7.55(4H,m),7.62-8.53(11H,m)	571
228	2	3		1.68(2H,m),2.24-3.68(8H,m),3.85(1H,m),4.35-4.72(2H,m),7.36-7.64(4H,m),7.64-8.47(11H,m)	585
229	3	2		1.45-1.85(2H,m),2.13(2H,m),2.43-3.64(4H,m),2.93(1H,dd),3.22(1H,dd),3.78(1H,m),4.31(1H,m),4.53(1H,m),7.22-8.18(13H,m),8.18-8.37(2H,m)	585
230	3	3		1.67(4H,m),2.12(2H,m),2.42-3.62(6H,m),3.73(1H,m),4.33(1H,m),4.51(1H,m),7.23-8.02(13H,m),8.22(2H,m)	599
231	4	2		1.27-1.55(4H,m),2.04(2H,m),2.80(2H,m),2.93(1H,dd),3.23-3.45(2H,m),3.29(1H,dd),3.67(1H,m),4.36(1H,m),4.52(1H,m),7.36-7.52(4H,m),7.68-8.04(9H,m),8.17(1H,t),8.26(1H,t)	599
232	4	3		1.28-1.58(4H,m),1.65(2H,m),2.04(2H,m),2.66-2.78(2H,m),2.91(1H,m),3.10(2H,m),3.20-3.50(1H,m),3.67(1H,m),4.37(1H,m),4.51(1H,m),7.36-7.53(4H,m),7.67-7.97(9H,m),8.12-8.20(2H,m)	613
233	2	3		1.28(6H,d),1.60-1.68(2H,m),2.62-2.93(5H,m),3.07-3.17(4H,m),4.14(2H,t),4.40-4.50(1H,m),7.33-7.47(4H,m),7.61-7.85(9H,m),8.20(1H,t),8.44(1H,d)	538
234	3	3		1.71(4H,m),2.19(2H,m),2.34(3H,s),2.45(3H,s),2.74(2H,m),2.91(1H,m),3.16(3H,m),3.48(1H,bs),3.96(1H,bs),4.66(1H,m),7.32(4H,m),7.45(1H,d),7.56(2H,m),7.68(3H,m),7.90(3H,m),8.36(2H,m)	541
235	2	3		1.07,1.11(3H,d),1.66(2H,m),1.80-2.15(1H,m),2.20-2.80(5H,m),2.89,3.01(3H,s),3.15(3H,m),3.65-3.95(2H,m),4.45-4.80(2H,m),7.25-7.55(6H,m),7.65-7.95(7H,m),8.15-8.50(2H,m)	580

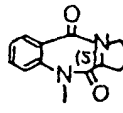

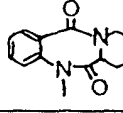

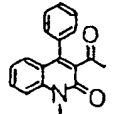

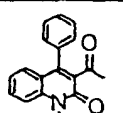

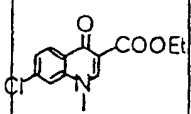

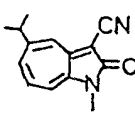



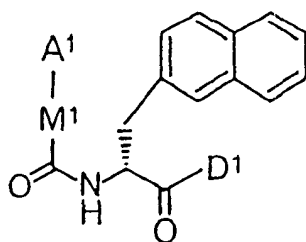
实施例号	°	A ¹	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
236	2		2.47(2H,m),2.86(2H,m),3.09(4H,m),3.79-4.05(4H,m), 4.55(2H,m),7.03-8.31(20H,m)	551
237	3		1.64(2H,m),2.09(2H,m),2.63(1H,m),2.89(2H,m),3.15 (4H,m),3.75(1H,m),3.80(2H,ABq),4.30(1H,m),4.56(1H, m),7.08-8.31(20H,m)	565
238	4		1.40(9H,s),1.62(4H,bs),1.75(2H,bs),2.22(2H,bs),2.90 (1H,m),3.22(4H,bs),4.09(1H,m),4.52(1H,m),4.75(1H, m),5.01(1H,m),6.45(1H,m),6.81(1H,bs),7.08-7.77(15H, m)	579
239	2		1.05-1.18(4H,m),1.22-1.39(2H,m),1.95-2.05(2H,m), 2.80-3.38(11H,m),4.50-4.60(2H,m),6.85-7.27(5H, m),7.50-7.34(4H,m),7.68-7.90(4H,m),7.90-8.00(2H, m),8.15-8.31(2H,m)	563
240	3		1.01-1.14(2H,m),2.10-2.03(2H,m),2.54-2.72(1H,m), 2.72-3.00(3H,m),3.02-4.25(10H,m),4.62-4.50(1H,m), 6.65-7.30(8H,m),7.35-7.58(3H,m),7.70-7.96(4H,m), 8.10-8.47(2H,m)	577
241	4		1.12-1.18(2H,m),1.23-1.49(2H,m),1.76(1H,d),2.14- 1.99(2H,m),2.79-2.49(1H,m),2.86-3.65(9H,m),3.80- 3.65(1H,m),4.09-4.55(1H,m),4.50-4.60(1H,m),5.53 (1H,bs),6.81-7.36(8H,m),7.39-7.78(3H,m),7.80-7.99 (4H,m),8.09-8.30(2H,m)	591
242	2		2.61(2H,m),2.85-2.94(2H,m),3.11(4H,m),3.72(1H,m), 4.15(2H,m),4.51(1H,m),7.27-8.32(20H,m)	565
243	3		1.67(2H,m),1.84(2H,m),2.03-2.32(3H,m),2.86(2H,m), 3.18(2H,m),4.15(1H,t),4.58(1H,m),7.29-8.31(20H,m)	579
244	2		2.55-3.60(8H,m),3.71(2H,m),4.55(2H,m),5.52(1H,m), 7.35-8.00(13H,m),8.24(1H,m),8.35(1H,m)	569
245	3		1.55(2H,m),2.11(2H,m),2.44(1H,m),2.54-3.44(6H,m), 4.35(1H,m),4.53(1H,m),5.55(1H,m),7.10-7.97(13H,m), 8.05-8.30(2H,m)	583

实施例号	o	A ¹	¹ H-NMR(δ ppm):	FAB-MS (M+H) ⁺
246	3		1.13-1.60(4H,m),1.99(2H,m),2.45-3.80(8H,m),4.42(1H,m),4.56(1H,m),7.19(1H,m),7.33-7.53(5H,m),7.53-7.66(2H,m),7.70(1H,m),7.74-7.95(4H,m)	597
247	2		2.22-3.45(7H,m),3.74(2H,m),4.51(2H,m),5.59(1H,d),7.32-7.65(7H,m),7.39(1H,m),7.74(1H,m),7.78(1H,m),7.85(1H,m),7.90-8.03(2H,m),8.24-8.39(2H,m)	585
248	3		1.62(2H,m),2.13(2H,t),2.40-3.62(7H,m),3.74(1H,m),4.36(1H,m),4.56(1H,m),5.56(1H,d),7.37-7.90(13H,m),8.25(2H,d)	599
249	4		1.15-1.45(4H,m),2.03(2H,m),2.40-2.68(1H,m),2.68-2.95(2H,m),3.00-3.20(2H,m),3.20-3.60(2H,m),3.72(1H,m),4.44(1H,m),4.55(1H,m),5.55(1H,bs),7.36-7.87(13H,m),8.14(1H,m),8.22(1H,m)	613
250	2		2.20-2.70(3H,m),2.70-2.95(2H,m),3.05-3.25(2H,m),3.27-3.47(1H,m),3.65-3.95(2H,m),4.33-4.70(2H,m),5.55(1H,m),7.37-7.53(4H,m),7.60-8.46(1H,m)	601
251	3		1.45-1.85(2H,m),2.10(2H,m),2.45-3.60(7H,m),2.78(1H,dd),4.16-4.61(2H,m),5.58(1H,d),7.20-8.34(15H,m)	615
252	4		1.25-1.57(4H,m),2.02(2H,m),2.40-3.79(6H,m),4.28-4.60(4H,m),5.55(1H,d),7.37-7.57(4H,m),7.63-8.00(9H,m),8.13(1H,t),8.22(1H,t)	629



实施例号	A ¹	M ¹	¹ H-NMR(δ ppm):	FAB-MS (M+H) ⁺
253			0.45–1.15(3H,m),2.15–2.45(2H,m),2.50–2.70(1H,m), 2.75–3.00(2H,m),3.20–3.55(8H,m),3.60–3.85(1H,m), 4.05–4.65(1H,m),5.56(1H,bs),7.10–8.35(15H,m)	535
254			0.68(1H,d),0.85–1.05(2H,m),2.00–3.30(10H,m),3.60 –4.70(5H,m),7.20–8.00(13H,m),8.15–8.40(2H,m)	535
255			1.23(3H,m),1.44(3H,m),2.14(4H,m),2.56(1H,m),2.85 (2H,m),3.12(3H,m),3.72(1H,m),3.95–4.25(1H,m),4.49 (1H,m),5.53(1H,d),7.26(1H,m),7.35–7.60(6H,m),7.65 –7.95(6H,m),8.19(1H,d),8.27(1H,t)	549
256			1.23(3H,m),1.45(5H,m),2.04(2H,m),2.17(2H,m),2.61 (1H,bs),2.90(1H,m),3.15(3H,m),3.74(1H,m),3.95(1H, m),4.53(1H,m),5.55(1H,bs),7.25(1H,m),7.35–7.65(6H, m),7.70–7.95(6H,m),8.13(1H,t),8.23(1H,d)	563
257			1.03(3H,s),1.10(3H,s),2.60(2H,t),2.90(3H,m),3.19(3H, m),3.59(2H,t),3.76(1H,m),4.62(1H,m),7.06(1H,t),7.23 (1H,t),7.35(1H,d),7.45(3H,m),7.65–7.95(8H,m),8.22 (1H,t)	581
258			1.16(1H,m),1.50(1H,m),1.64–1.89(2H,m),1.90–2.23 (3H,m),2.28–2.96(6H,m),3.00–3.28(3H,m),3.72(1H, m),4.13(1H,m),4.49(1H,m),5.56(1H,bs)	535
259			1.90(4H,m),2.25(2H,t),2.42(1H,m),2.70–2.95(2H,m), 3.00–3.20(3H,m),3.40(1H,m),3.56(1H,m),3.70(2H,m), 4.05–4.25(2H,m),4.46(1H,m),5.53(1H,d),7.35–7.52(4H, m),7.61(1H,dd),7.68(1H,d),7.70–7.95(6H,m),8.19(1H,t), 8.26(1H,m)	592
260			1.90(4H,m),2.20–2.60(3H,m),2.85(2H,m),3.14(3H,m), 3.40(1H,m),3.57(1H,m),3.74(2H,m),4.02(2H,m),4.52 (1H,m),7.30–7.60(7H,m),7.70–7.95(6H,m),8.22(1H,t), 8.32(1H,d)	558
261			1.50(2H,m),1.95(6H,m),2.42(1H,m),2.60(1H,m),2.75 –2.95(2H,m),3.15(3H,m),3.35–3.80(4H,m),4.03(1H,m), 4.56(1H,m),7.40(5H,m),7.56(1H,m),7.71(5H,m),7.88 (2H,bs),8.18(1H,d),8.27(1H,t)	572
262			0.35–0.80(3H,m),1.92(4H,m),2.20–3.90(11H,m),4.07 (1H,m),4.14–4.62(2H,m),7.20–7.62(6H,m),7.63–8.00 (7H,m),8.01–8.38(2H,m)	572

实施 例号	A ¹	M ¹	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
263		 CH ₃ CH ₃	0.40-0.90(6H,m),1.91(4H,m),2.40(1H,m),2.62(1H,m), 2.87(1H,m),2.95-3.85(7H,m),4.04(1H,m),7.25-7.50 (6H,m),7.69(2H,m),7.75-8.00(6H,m),8.16(1H,m)	586
264			1.25-2.00(6H,m),2.27(2H,m),2.50-2.95(3H,m),3.12 (3H,m),3.72(3H,m),4.11(1H,m),4.28(1H,m),4.48(1H, m),7.25-7.60(6H,m),7.60-7.73(2H,m),7.74-7.95 (5H,m),8.18(1H,t),8.32(1H,d)	572
265			2.20(3H,s),2.58-3.45(8H,m),3.72-3.88(1H,m),4.25 -4.50(2H,m),4.60-4.72(1H,m),5.64(1H,bs),7.13- 7.35(4H,m),7.44-7.65(8H,m),7.77-7.97(6H,m), 8.39(1H,t),8.59(1H,d)	605
266			1.50-1.70(2H,m),2.23(3H,s),2.57-3.55(8H,m),3.75 -3.85(1H,m),4.30-4.50(2H,m),4.60-4.70(1H,m), 5.70(1H,bs),7.15-7.37(4H,m),7.44-7.66(8H,m), 7.77-7.98(6H,m),8.35(1H,t),8.60(1H,d)	619
267			1.28(3H,t),2.58-3.25(6H,m),3.88-4.03(1H,m),4.21 (2H,q),4.61-4.74(1H,m),5.12(2H,s),7.38-7.58(5H, m),7.70-7.88(4H,m),7.90(2H,bs),8.18(1H,d),8.50 (1H,bt),8.62(1H,s),9.00(1H,d)	579
268			1.28(6H,d),2.63-2.73(1H,m),2.74-2.94(2H,m),3.12 -3.19(4H,m),3.33(2H,s),3.74-3.82(1H,m),4.13(2H, t),4.53-4.56(1H,m),5.56(1H,bs),7.35-7.49(4H,m), 7.61-7.89(9H,m),8.23(1H,t),8.31-8.46(1H,m)	554



实施例号	A1	M1	D1	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
269				2.01,2.04(3H,s),2.35-3.63(8H,m),4.05(2H,m),4.54(1H,m),4.95(1H,m),7.21(2H,m),7.31(3H,m),7.44(4H,m),7.56(1H,m),7.65-7.90(5H,m),8.08(2H,bs),8.36(2H,m)	595
270				2.55(2H,m),2.93(1H,m),3.20(1H,m),3.35(2H,m),4.06(4H,m),4.65(1H,m),7.20(2H,m),7.32(3H,m),7.45(5H,m),7.56(1H,m),7.68(1H,m),7.70-7.90(4H,m),8.20(2H,bs),8.44(1H,d),8.58(1H,t)	551
271				1.16(1H,m),1.50(1H,m),1.65-2.25(7H,m),2.30-3.30(4H,m),3.85-4.25(3H,m),4.47(1H,m),7.24(4H,m),7.46(3H,m),7.72(1H,s),7.75-7.95(3H,m),8.05-8.60(4H,m),10.08,10.30(1H,bs)	530

实施例号	结构	¹ H-NMR(δ ppm) :	FAB-MS (M+H) ⁺
272		1.64-1.70(4H,m),2.42-2.82(6H,m),3.11-3.18(8H,m),3.34-3.50(3H,m),4.08-4.14(4H,m),4.20-4.60(2H,m),6.29-7.40(11H,m),7.84(1H,bs),8.10-8.20(1H,m)	551
273		0.67(2H,d),0.85(2H,d),1.00-1.35(2H,m),1.35-1.65(3H,m),2.25-2.70(3H,m),2.70-3.55(10H,m),3.65-3.85(1H,m),4.50-4.80(1H,m),6.05(1H,bs),7.25-7.55(3H,m),7.65-8.05(6H,m),8.20-8.40(2H,m)	469