

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480027348.4

[51] Int. Cl.

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 213/06 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 11 月 1 日

[11] 公开号 CN 1856489A

[22] 申请日 2004.9.21

[21] 申请号 200480027348.4

[30] 优先权

[32] 2003.9.22 [33] US [31] 60/504,679

[86] 国际申请 PCT/US2004/030824 2004.9.21

[87] 国际公布 WO2005/030766 英 2005.4.7

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.22

[71] 申请人 欧洲凯尔特公司

地址 卢森堡卢森堡市

[72] 发明人 孙 群

[74] 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

代理人 顾晋伟 刘继富

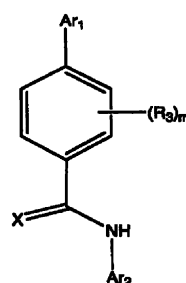
权利要求书 21 页 说明书 141 页

[54] 发明名称

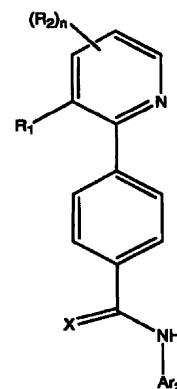
用于治疗疼痛的苯甲酰胺化合物

[57] 摘要

本发明公开了具有化学式(I)、(II)的化合物或其药学上可接受的盐(“亚苯基化合物”),其中 Ar_1 、 Ar_2 、 X 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 和 n 如本文中所公开;包含有效量亚苯基化合物的组合物;和治疗或预防动物疼痛和其它疾病的方法,包括向需要这种治疗或预防的动物施用有效量的亚苯基化合物。

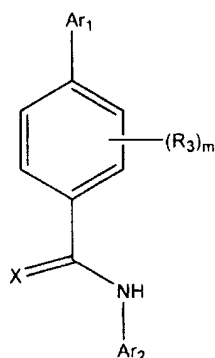


(I)



(II)

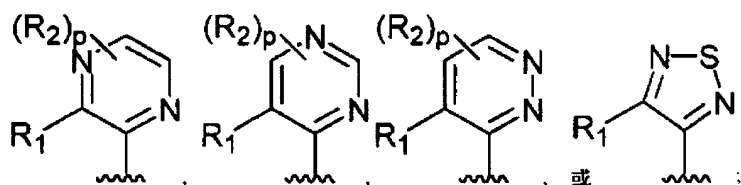
1. 具有化学式



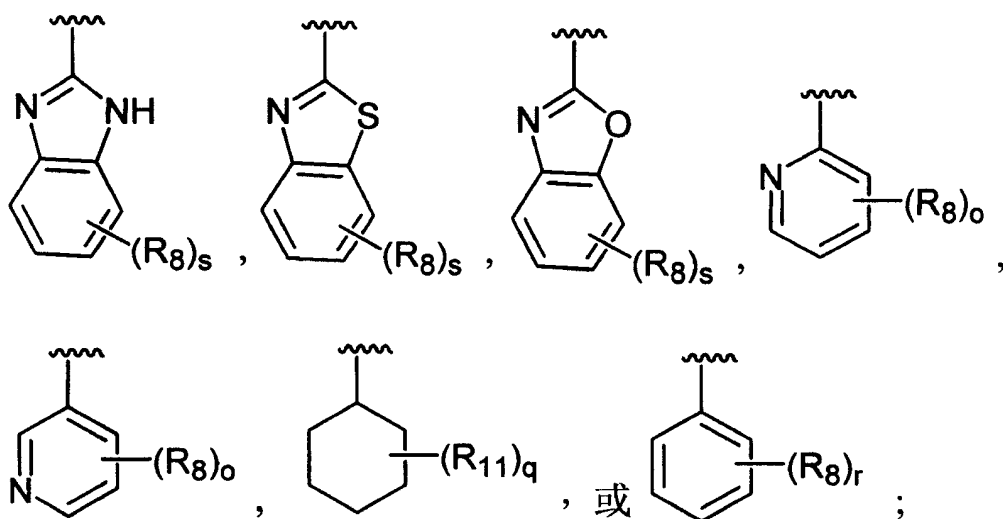
(I)

的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

Ar_1 是



Ar_2 是



X 是 O 或 S；

R_1 是-卤素、 $-CH_3$ 、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-CH(\text{卤素})_2$ 或 $-CH_2(\text{卤素})$ ；

每个 R_2 相互独立地是:

(a) -卤素、-OH、-NH₂、-CN 或-NO₂;

(b) -(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₈-C₁₄)二环烷基、-(C₈-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₈-C₁₄)二环烯基、-(C₈-C₁₄)三环烯基、-(3-7 元)杂环或-(7-10 元)二环杂环, 其中每个基团是未取代的或被一个或多个 R_5 基团取代的; 或

(c) -苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基或-(5-10 元)杂芳基, 其中每个基团是未取代的或被一个或多个 R_6 基团取代的;

每个 R_3 相互独立地是:

(a) -卤素、-CN、-OH、-NO₂ 或-NH₂;

(b) -(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₈-C₁₄)二环烷基、-(C₈-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₈-C₁₄)二环烯基、-(C₈-C₁₄)三环烯基、-(3-7 元)杂环或-(7-10 元)二环杂环, 其中每个基团是未取代的或被一个或多个 R_5 基团取代的; 或

(c) -苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基或-(5-10 元)杂芳基, 其中每个基团是未取代的或被一个或多个 R_6 基团取代的;

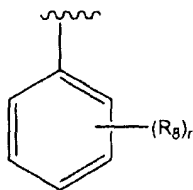
每个 R_5 相互独立地是-CN、-OH、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-卤素、-N₃、-NO₂、-N(R₇)₂、-CH=NR₇、-NR₇OH、-OR₇、-COR₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SR₇、-S(O)R₇ 或-S(O)₂R₇;

每个 R_6 相互独立地是-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₈)环烷基、-(C₅-C₈)环烯基、-苯基、-(3-5 元)杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、-CH₂(卤素)、-CN、-OH、-卤素、-N₃、-NO₂、-N(R₇)₂、-CH=NR₇、-NR₇OH、-OR₇、-COR₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SR₇、-S(O)R₇ 或-S(O)₂R₇;

每个 R_7 相互独立地是-H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₈)环烷基、-(C₅-C₈)环烯基、-苯基、-(3-5 元)杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂ 或-CH₂(卤素);

每个 R_8 相互独立地是-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₈)环烷基、-(C₅-C₈)环烯基、-苯基、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、-CH₂(卤素)、-CN、-OH、-卤

Ar₂ 是



X 是 O;

R₁ 是 -CH₃;

m 是 0;

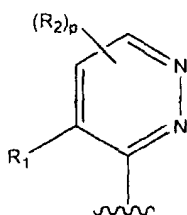
p 是 0;

r 是 1; 和

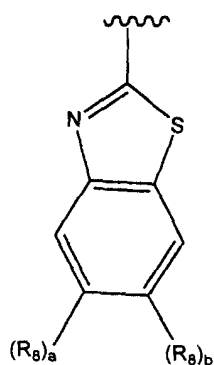
R₈ 是 -CF₃。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar₁ 是



Ar₂ 是



X 是 O;

R₁ 是 -CH₃、-CF₃、-Cl、-Br、-I 或 -F;

m 是 0;

素、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{COR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$;

每个 R_{11} 相互独立地是 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_8)$ 环烯基、-苯基、 $-\text{C}(\text{卤素})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{卤素})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、-卤素、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{COR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$;

每个卤素相互独立地是 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$;

m 是 0-4 的整数;

o 是 0-4 的整数;

p 是 0-2 的整数;

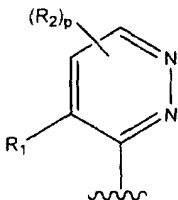
q 是 0-6 的整数;

r 是 0-5 的整数; 并且

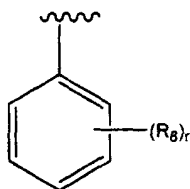
s 是 0-4 的整数。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar_1 是



Ar_2 是



X 是 O ;

R_1 是 $-\text{CH}_3$;

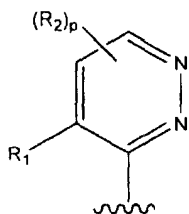
m 是 0;

p 是 0; 和

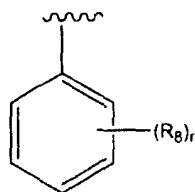
r 是 0。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar₁ 是



Ar₂ 是



X 是 O;

R₁ 是 -CH₃;

m 是 0;

p 是 0;

r 是 1; 和

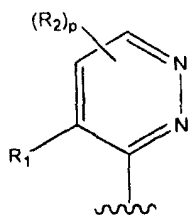
R₈ 是 -(C₁-C₆)烷基。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中 -(C₁-C₆)烷基是叔丁基。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中 -(C₁-C₆)烷基是在 **Ar₂** 的 4 位取代的。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar₁ 是



p 是 0;

$(R_8)_a$ 是-H; 和

$(R_8)_b$ 是-H、-CH₃、-CF₃、-OCH₂CH₃、叔丁基、-Cl、-Br、-I 或-F。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中 R_1 是-CH₃, $(R_8)_b$ 是-Cl。

9. 权利要求 7 的化合物, 其中 R_1 是-CH₃, $(R_8)_b$ 是-F。

10. 权利要求 7 的化合物, 其中 R_1 是-CH₃, $(R_8)_b$ 是-CF₃。

11. 权利要求 7 的化合物, 其中 R_1 是-CH₃, $(R_8)_b$ 是叔丁基。

12. 权利要求 7 的化合物, 其中 R_1 是-CF₃, $(R_8)_b$ 是-Cl。

13. 权利要求 7 的化合物, 其中 R_1 是-CF₃, $(R_8)_b$ 是-F。

14. 权利要求 7 的化合物, 其中 R_1 是-CF₃, $(R_8)_b$ 是-CF₃。

15. 权利要求 7 的化合物, 其中 R_1 是-CF₃, $(R_8)_b$ 是叔丁基。

16. 权利要求 7 的化合物, 其中 R_1 是-Cl, $(R_8)_b$ 是-Cl。

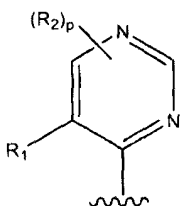
17. 权利要求 7 的化合物, 其中 R_1 是-Cl, $(R_8)_b$ 是-F。

18. 权利要求 7 的化合物, 其中 R_1 是-Cl, $(R_8)_b$ 是-CF₃。

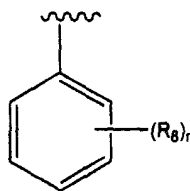
19. 权利要求 7 的化合物, 其中 R_1 是-Cl, $(R_8)_b$ 是叔丁基。

20. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar_1 是



Ar_2 是



X 是 O;

R₁ 是 -CH₃;

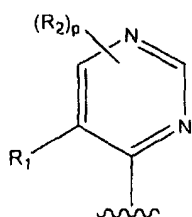
m 是 0;

p 是 0; 和

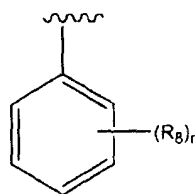
r 是 0。

21. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar₁ 是



Ar₂ 是



X 是 O;

R₁ 是 -CH₃;

m 是 0;

p 是 0;

r 是 1; 和

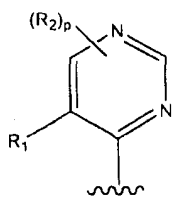
R₈ 是 -(C₁-C₆)烷基。

22. 权利要求 21 的化合物, 其中 -(C₁-C₆)烷基是叔丁基。

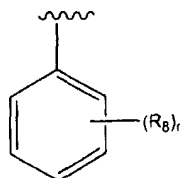
23. 权利要求 22 的化合物, 其中 -(C₁-C₆)烷基是在 Ar₂ 的 4 位取代的。

24. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar₁ 是



Ar₂ 是



X 是 O;

R₁ 是 -CH₃;

m 是 0;

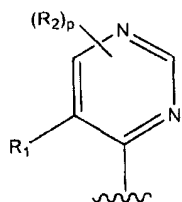
p 是 0;

r 是 1; 和

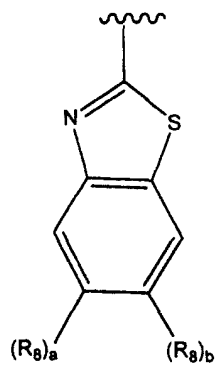
R₈ 是 -CF₃。

25. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar₁ 是



Ar₂ 是



X 是 O;

R₁ 是 -CH₃、-CF₃、-Cl、-Br、-I 或 -F;

m 是 0;

p 是 0;

(R₈)_a 是 -H; 和

(R₈)_b 是 -H、-CH₃、-CF₃、-OCH₂CH₃、叔丁基、-Cl、-Br、-I 或 -F。

26. 权利要求 25 的化合物, 其中 **R₁ 是 -CH₃, (R₈)_b 是 -Cl。**

27. 权利要求 25 的化合物, 其中 **R₁ 是 -CH₃, (R₈)_b 是 -F。**

28. 权利要求 25 的化合物, 其中 **R₁ 是 -CH₃, (R₈)_b 是 -CF₃。**

29. 权利要求 25 的化合物, 其中 **R₁ 是 -CH₃, (R₈)_b 是叔丁基。**

30. 权利要求 25 的化合物, 其中 **R₁ 是 -CF₃, (R₈)_b 是 -Cl。**

31. 权利要求 25 的化合物, 其中 **R₁ 是 -CF₃, (R₈)_b 是 -F。**

32. 权利要求 25 的化合物, 其中 **R₁ 是 -CF₃, (R₈)_b 是 -CF₃。**

33. 权利要求 25 的化合物, 其中 **R₁ 是 -CF₃, (R₈)_b 是叔丁基。**

34. 权利要求 25 的化合物, 其中 **R₁ 是 -Cl, (R₈)_b 是 -Cl。**

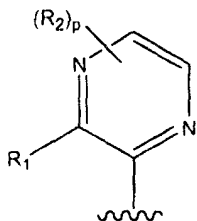
35. 权利要求 25 的化合物, 其中 **R₁ 是 -Cl, (R₈)_b 是 -F。**

36. 权利要求 25 的化合物, 其中 **R₁ 是 -Cl, (R₈)_b 是 -CF₃。**

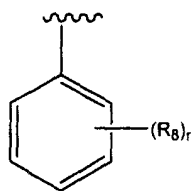
37. 权利要求 25 的化合物, 其中 **R₁ 是 -Cl, (R₈)_b 是叔丁基。**

38. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar₁ 是



Ar₂ 是



X 是 O;

R₁ 是 -CH₃;

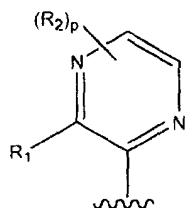
m 是 0;

p 是 0; 和

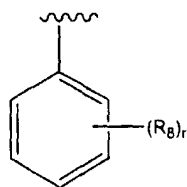
r 是 0。

39. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar₁ 是



Ar₂ 是



X 是 O;

R₁ 是 -CH₃;

m 是 0;

p 是 0;

r 是 1; 和

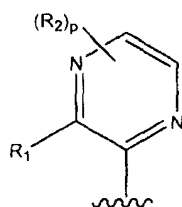
R₈ 是 -(C₁-C₆)烷基。

40. 权利要求 39 的化合物, 其中 -(C₁-C₆)烷基是叔丁基。

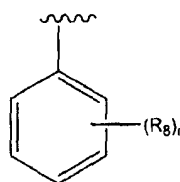
41. 权利要求 40 的化合物, 其中-(C₁-C₆)烷基是在 Ar₂ 的 4 位取代的。

42. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar₁ 是



Ar₂ 是



X 是 O;

R₁ 是-CH₃;

m 是 0;

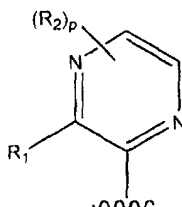
p 是 0;

r 是 1; 和

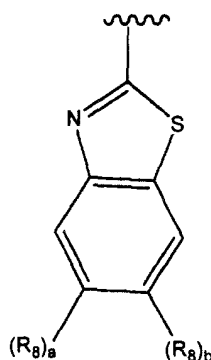
R₈ 是-CF₃。

43. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar₁ 是



Ar₂ 是



X 是 O;

R_1 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 或 $-\text{F}$;

m 是 0;

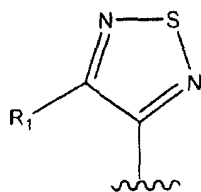
p 是 0;

$(R_8)_a$ 是 $-\text{H}$; 和

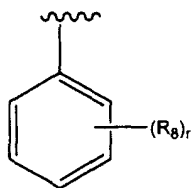
$(R_8)_b$ 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、叔丁基、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 或 $-\text{F}$ 。

44. 权利要求 43 的化合物, 其中 R_1 是 $-\text{CH}_3$, $(R_8)_b$ 是 $-\text{Cl}$ 。
45. 权利要求 43 的化合物, 其中 R_1 是 $-\text{CH}_3$, $(R_8)_b$ 是 $-\text{F}$ 。
46. 权利要求 43 的化合物, 其中 R_1 是 $-\text{CH}_3$, $(R_8)_b$ 是 $-\text{CF}_3$ 。
47. 权利要求 43 的化合物, 其中 R_1 是 $-\text{CH}_3$, $(R_8)_b$ 是叔丁基。
48. 权利要求 43 的化合物, 其中 R_1 是 $-\text{CF}_3$, $(R_8)_b$ 是 $-\text{Cl}$ 。
49. 权利要求 43 的化合物, 其中 R_1 是 $-\text{CF}_3$, $(R_8)_b$ 是 $-\text{F}$ 。
50. 权利要求 43 的化合物, 其中 R_1 是 $-\text{CF}_3$, $(R_8)_b$ 是 $-\text{CF}_3$ 。
51. 权利要求 43 的化合物, 其中 R_1 是 $-\text{CF}_3$, $(R_8)_b$ 是叔丁基。
52. 权利要求 43 的化合物, 其中 R_1 是 $-\text{Cl}$, $(R_8)_b$ 是 $-\text{Cl}$ 。
53. 权利要求 43 的化合物, 其中 R_1 是 $-\text{Cl}$, $(R_8)_b$ 是 $-\text{F}$ 。
54. 权利要求 43 的化合物, 其中 R_1 是 $-\text{Cl}$, $(R_8)_b$ 是 $-\text{CF}_3$ 。
55. 权利要求 43 的化合物, 其中 R_1 是 $-\text{Cl}$, $(R_8)_b$ 是叔丁基。
56. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar_1 是



Ar₂ 是



X 是 O;

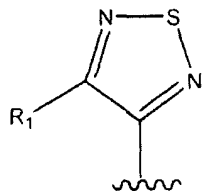
R₁ 是 -CH₃;

m 是 0; 和

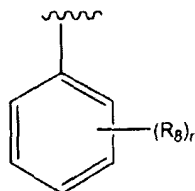
r 是 0。

57. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar₁ 是



Ar₂ 是



X 是 O;

R₁ 是 -CH₃;

m 是 0;

r 是 1; 和

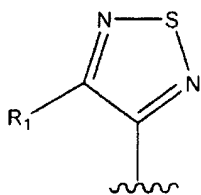
R₈ 是-(C₁-C₆)烷基。

58. 权利要求 57 的化合物, 其中-(C₁-C₆)烷基是叔丁基。

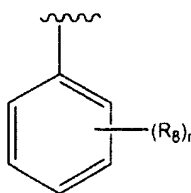
59. 权利要求 58 的化合物, 其中-(C₁-C₆)烷基是在 **Ar₂** 的 4 位取代的。

60. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar₁ 是



Ar₂ 是



X 是 O;

R₁ 是-CH₃;

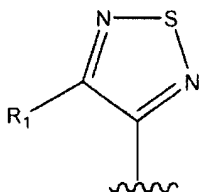
m 是 0;

r 是 1; 和

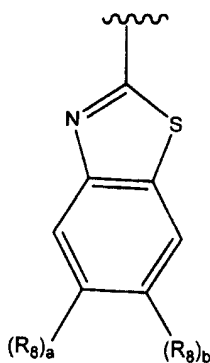
R₈ 是-CF₃。

61. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar₁ 是



Ar₂ 是



X 是 O;

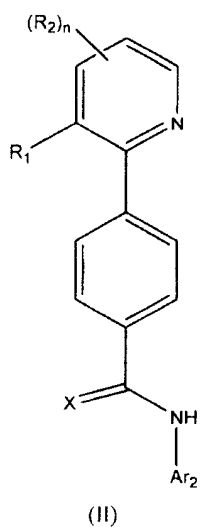
R₁ 是 -CH₃、-CF₃、-Cl、-Br、-I 或 -F;

m 是 0;

(R₈)_a 是 -H; 和

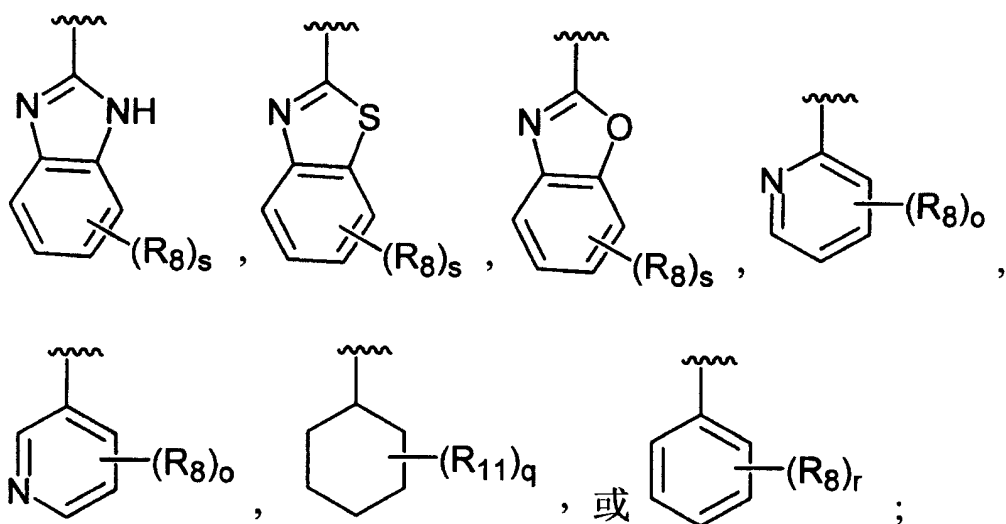
(R₈)_b 是 -H、-CH₃、-CF₃、-OCH₂CH₃、叔丁基、-Cl、-Br、-I 或 -F。

62. 权利要求 61 的化合物, 其中 R₁ 是 -CH₃, (R₈)_b 是 -Cl。
63. 权利要求 61 的化合物, 其中 R₁ 是 -CH₃, (R₈)_b 是 -F。
64. 权利要求 61 的化合物, 其中 R₁ 是 -CH₃, (R₈)_b 是 -CF₃。
65. 权利要求 61 的化合物, 其中 R₁ 是 -CH₃, (R₈)_b 是叔丁基。
66. 权利要求 61 的化合物, 其中 R₁ 是 -CF₃, (R₈)_b 是 -Cl。
67. 权利要求 61 的化合物, 其中 R₁ 是 -CF₃, (R₈)_b 是 -F。
68. 权利要求 61 的化合物, 其中 R₁ 是 -CF₃, (R₈)_b 是 -CF₃。
69. 权利要求 61 的化合物, 其中 R₁ 是 -CF₃, (R₈)_b 是叔丁基。
70. 权利要求 61 的化合物, 其中 R₁ 是 -Cl, (R₈)_b 是 -Cl。
71. 权利要求 61 的化合物, 其中 R₁ 是 -Cl, (R₈)_b 是 -F。
72. 权利要求 61 的化合物, 其中 R₁ 是 -Cl, (R₈)_b 是 -CF₃。
73. 权利要求 61 的化合物, 其中 R₁ 是 -Cl, (R₈)_b 是叔丁基。
74. 具有化学式



的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

Ar_2 是



X 是 O 或 S ;

R_1 是-卤素、 $-CH_3$ 、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-CH(\text{卤素})_2$ 或 $-CH_2(\text{卤素})$;

每个 R_2 相互独立地是：

(a) -卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$;

(b) $-(C_1-C_{10})$ 烷基、 $-(C_2-C_{10})$ 烯基、 $-(C_2-C_{10})$ 炔基、 $-(C_3-C_{10})$ 环烷基、 $-(C_8-C_{14})$ 二环烷基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烷基、 $-(C_5-C_{10})$ 环烯基、 $-(C_8-C_{14})$ 二环烯基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烯基、 $-(3-7 \text{ 元})$ 杂环或 $-(7-10 \text{ 元})$ 二环杂环，其中每个基团是未取代的或被一个或多个

R₅ 基团取代的；或

(c) -苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基或-(5-10 元)杂芳基，其中每个基团是未取代的或被一个或多个 **R₆** 基团取代的；

每个 **R₅** 相互独立地是-CN、-OH、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-卤素、-N₃、-NO₂、-N(R₇)₂、-CH=NR₇、-NR₇OH、-OR₇、-COR₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SR₇、-S(O)R₇ 或-S(O)₂R₇；

每个 **R₆** 相互独立地是-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₈)环烷基、-(C₅-C₈)环烯基、-苯基、-(3-5 元)杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、-CH₂(卤素)、-CN、-OH、-卤素、-N₃、-NO₂、-N(R₇)₂、-CH=NR₇、-NR₇OH、-OR₇、-COR₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SR₇、-S(O)R₇ 或-S(O)₂R₇；

每个 **R₇** 相互独立地是-H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₈)环烷基、-(C₅-C₈)环烯基、-苯基、-(3-5 元)杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂ 或-CH₂(卤素)；

每个 **R₈** 相互独立地是-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₈)环烷基、-(C₅-C₈)环烯基、-苯基、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、-CH₂(卤素)、-CN、-OH、-卤素、-N₃、-NO₂、-N(R₇)₂、-CH=NR₇、-NR₇OH、-OR₇、-COR₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SR₇、-S(O)R₇ 或-S(O)₂R₇；

每个 **R₁₁** 相互独立地是-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₈)环烷基、-(C₅-C₈)环烯基、-苯基、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、-CH₂(卤素)、-CN、-OH、-卤素、-N₃、-NO₂、-N(R₇)₂、-CH=NR₇、-NR₇OH、-OR₇、-COR₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SR₇、-S(O)R₇ 或-S(O)₂R₇；

每个卤素相互独立地是-F、-Cl、-Br 或-I；

n 是 0-3 的整数；

o 是 0-4 的整数；

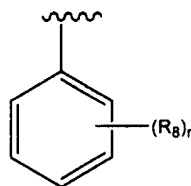
q 是 0-6 的整数；

r 是 0-5 的整数；并且

s 是 0-4 的整数。

75. 权利要求 74 的化合物，其中：

Ar₂ 是



X 是 O;

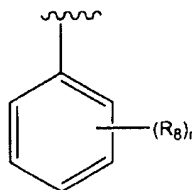
R₁ 是 -CH₃;

n 是 0; 和

r 是 0。

76. 权利要求 74 的化合物, 其中:

Ar₂ 是



X 是 O;

R₁ 是 -CH₃;

n 是 0;

r 是 1; 和

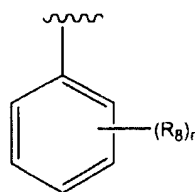
R₈ 是 -(C₁-C₆)烷基。

77. 权利要求 76 的化合物, 其中-(C₁-C₆)烷基是叔丁基。

78. 权利要求 77 的化合物, 其中-(C₁-C₆)烷基是在 **Ar₂** 的 4 位取代的。

79. 权利要求 74 的化合物, 其中:

Ar₂ 是



X 是 O;

R₁ 是 -CH₃;

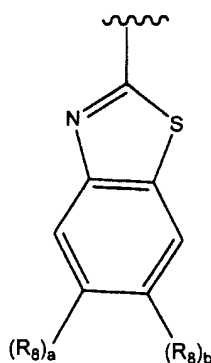
n 是 0;

r 是 1; 和

R₈ 是 -CF₃。

80. 权利要求 74 的化合物, 其中:

Ar₂ 是



X 是 O;

R₁ 是 -CH₃、-CF₃、-Cl、-Br、-I 或 -F;

n 是 0;

(R₈)_a 是 -H; 和

(R₈)_b 是 -H、-CH₃、-CF₃、-OCH₂CH₃、叔丁基、-Cl、-Br、-I 或 -F。

81. 权利要求 80 的化合物, 其中 R₁ 是 -CH₃, (R₈)_b 是 -Cl。

82. 权利要求 80 的化合物, 其中 R₁ 是 -CH₃, (R₈)_b 是 -F。

83. 权利要求 80 的化合物, 其中 R₁ 是 -CH₃, (R₈)_b 是 -CF₃。

84. 权利要求 80 的化合物, 其中 R₁ 是 -CH₃, (R₈)_b 是叔丁基。

85. 权利要求 80 的化合物, 其中 R_1 是 $-CF_3$, $(R_8)_b$ 是 $-Cl$ 。
86. 权利要求 80 的化合物, 其中 R_1 是 $-CF_3$, $(R_8)_b$ 是 $-F$ 。
87. 权利要求 80 的化合物, 其中 R_1 是 $-CF_3$, $(R_8)_b$ 是 $-CF_3$ 。
88. 权利要求 80 的化合物, 其中 R_1 是 $-CF_3$, $(R_8)_b$ 是叔丁基。
89. 权利要求 80 的化合物, 其中 R_1 是 $-Cl$, $(R_8)_b$ 是 $-Cl$ 。
90. 权利要求 80 的化合物, 其中 R_1 是 $-Cl$, $(R_8)_b$ 是 $-F$ 。
91. 权利要求 80 的化合物, 其中 R_1 是 $-Cl$, $(R_8)_b$ 是 $-CF_3$ 。
92. 权利要求 80 的化合物, 其中 R_1 是 $-Cl$, $(R_8)_b$ 是叔丁基。
93. 一种组合物, 包含有效量的权利要求 1 或 74 的化合物或该化合物药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体或赋形剂。
94. 治疗动物疼痛的方法, 包括向需要治疗的动物施用有效量的权利要求 1 或 74 的化合物或该化合物药学上可接受的盐。
95. 治疗动物尿失禁的方法, 包括向需要治疗的动物施用有效量的权利要求 1 或 74 的化合物或该化合物药学上可接受的盐。
96. 治疗动物溃疡的方法, 包括向需要治疗的动物施用有效量的权利要求 1 或 74 的化合物或该化合物药学上可接受的盐。
97. 治疗动物肠易激综合征的方法, 包括向需要治疗的动物施用有效量的权利要求 1 或 74 的化合物或该化合物药学上可接受的盐。
98. 治疗动物炎性肠病的方法, 包括向需要治疗的动物施用有效量的权利要求 1 或 74 的化合物或该化合物药学上可接受的盐。
99. 抑制细胞内 VR1 功能的方法, 包括使能够表达 VR1 的细胞与有效量的权利要求 1 或 74 的化合物或该化合物药学上可接受的盐接触。
100. 一种药盒, 其包括容器, 所述容器含有有效量的权利要求 1 或 74 的化合物或该化合物药学上可接受的盐。
101. 制备组合物的方法, 包括使权利要求 1 或 74 的化合物或该化合物药学上

可接受的盐与药学上可接受的载体或赋形剂混合的步骤。

用于治疗疼痛的苯甲酰胺化合物

本申请要求享有 2003 年 9 月 22 日提交的美国临时申请 No. 60/504,679 的权益，该临时申请的公开内容通过引用而整体并入本文。

1. 技术领域

本发明涉及亚苯基化合物、包含有效量亚苯基化合物的组合物和治疗或预防诸如疼痛等疾病的方法，所述方法包括向需要这种治疗或预防的动物施用有效量的亚苯基化合物。

2. 背景技术

疼痛是患者寻求医疗建议和治疗的最常见症状。疼痛可以是急性或慢性的。急性疼痛通常是自限性的，而慢性疼痛则持续 3 个月或更长并能导致患者人格、生活方式、功能能力和整体生活质量的显著变化 (K.M. Foley, *Pain*, in *Cecil Textbook of Medicine* 100-107 (J.C. Bennett and F. Plum eds., 20th ed. 1996))。

而且，慢性疼痛可分为伤害感觉性 (nociceptive) 或神经性 (neuropathic)。伤害感觉性疼痛包括组织损伤诱导的疼痛和炎症性疼痛，如与关节炎相关的疼痛。神经性疼痛由对周围或中枢神经系统的损伤引起，并通过异常的体觉加工 (somatosensory processing) 来维持。有大量证据表明 I 型 mGluR (mGluR1 和 mGluR5) (M.E. Fundytus, *CNS Drugs* 15:29-58 (2001)) 和类香草素受体 (VR1) (V. Di Marzo *et al.*, *Current Opinion in Neurobiology* 12:372-379 (2002)) 的活性都与疼痛加工相关。抑制 mGluR1 或 mGluR5 使疼痛降低，如用选择性针对 mGluR1 或 mGluR5 的抗体进行体内处理所示，其中大鼠的神经性疼痛被减弱 (M.E. Fundytus *et al.*, *NeuroReport* 9:731-735 (1998))。也已经表明，反义寡核苷酸敲低 (knockdown) mGluR1 缓解神经性和炎症性疼痛 (M.E. Fundytus *et al.*, *British Journal of Pharmacology* 132:354-367 (2001); M.E. Fundytus *et al.*, *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*

73:401-410 (2002))。例如在 **K. Walker et al., *Neuropharmacology* 40:1-9 (2000)**和 **A. Dogrul et al., *Neuroscience Letters* 292:115-118 (2000)**中公开了体内动物模型中减弱 mGluR5 疼痛的小分子拮抗剂。

伤害感觉性疼痛传统上经施用非阿片类镇痛药或阿片类镇痛药进行治疗,所述非阿片类镇痛药例如是乙酰水杨酸、三水杨酸胆碱镁、对乙酰氨基酚、布洛芬、非诺洛芬、二氟尼柳 (**diflusal**) 和萘普生;所述阿片类镇痛药包括吗啡、氢吗啡酮、美沙酮、羟甲左吗喃、芬太尼、羟可待酮和羟吗啡酮。同前。除了以上列举的治疗以外,已经用抗癫痫药(如加巴喷丁、卡马西平、丙戊酸、托吡酯、苯妥英)、**NMDA** 拮抗剂(如氯胺酮、右美沙芬)、外用利多卡因(用于疱疹后神经痛)和三环抗抑郁药(如氟西汀、舍曲林和阿米替林)来治疗神经性疼痛,其可以是难以治疗的神经性疼痛。

传统上通过施用非阿片类镇痛药或阿片类镇痛药来治疗疼痛,所述非阿片类镇痛药例如是乙酰水杨酸、三水杨酸胆碱镁、对乙酰氨基酚、布洛芬、非诺洛芬、二氟尼柳和萘普生;所述阿片类镇痛药包括吗啡、氢吗啡酮、美沙酮、羟甲左吗喃、芬太尼、羟可待酮和羟吗啡酮。同前。

尿失禁(“**UI**”)是不可控制的排尿,通常由膀胱一逼尿肌一肌肉不稳定而引起。**UI** 影响所有年龄和生理健康水平的人,包括处于健康护理中的和大群体中的。生理性膀胱收缩主要是因为膀胱平滑肌上神经节后的毒蕈碱性受体位点的乙酰胆碱诱导的刺激。**UI** 治疗包括施用具有膀胱松弛特性的药物,帮助控制膀胱一逼尿肌一肌肉的过度活性。例如,抗胆碱能药物如溴丙胺太林和甘罗溴铵,以及平滑肌松弛剂的组合如外消旋的奥昔布宁和双环胺或抗胆碱能药物的组合,已经用于治疗 **UI** (例如见 **A.J. Wein, *Urol. Clin. N. Am.* 22: 557-577 (1995); Levin et al., *J. Urol.* 128: 396-398 (1982); Cooke et al., *S. Afr. Med. J.* 63: 3 (1983); R.K. Mirakhur et al., *Anaesthesia* 38: 1195-1204 (1983))。然而,这些药物不是对所有具有不能抑制的膀胱收缩的患者都有效。施用抗胆碱能药物代表这类治疗的主流。**

UI 的现有商业药物治疗都不能在所有类型 **UI** 患者中获得完全成功,也没有哪种治疗没有显著不利的副作用。例如,经常会发生与传统抗 **UI** 药物的抗胆碱能活性相关的困倦、口干、便秘、视力模糊、头痛、心动过速和心律不齐,并且不利地影响患

者依从性。然而尽管在很多患者中普遍出现不希望的抗胆碱能作用，当前抗胆碱能药物仍被处方给患有 UI 的患者。*The Merck Manual of Medical Information* 631-634 (R. Berkow ed., 1997)。

10 人中约有 1 人发生溃疡。溃疡发生是酸分泌因子（也称“侵蚀性因子”，如胃酸、胃蛋白酶和幽门螺杆菌感染）和局部粘膜保护因子（如碳酸氢盐、粘液和前列腺素的分泌）之间不平衡的结果。

溃疡治疗通常涉及降低或抑制侵蚀性因子。例如，抗酸剂如氢氧化铝、氢氧化镁、碳酸氢钠和碳酸氢钙可用于中和胃酸。然而抗酸剂可引起碱中毒，导致恶心、头痛和虚弱。抗酸剂也能干扰其它药物吸收到血流中并引起腹泻。

H₂ 拮抗剂，如西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁和尼扎替丁，也用于治疗溃疡。H₂ 拮抗剂通过降低胃和十二指肠中组胺和其它 H₂ 激动剂引起的胃酸和消化酶分泌而促进溃疡愈合。然而，H₂ 拮抗剂能引起男性乳房增大和阳痿、精神变化（尤其是老年）、头痛、眩晕、恶心、肌痛、腹泻、皮疹和发烧。

H⁺, K⁺-ATP 酶抑制剂如奥美拉唑和兰索拉唑也用于治疗溃疡。H⁺, K⁺-ATP 酶抑制剂抑制被胃用来分泌酸的酶的生成。与 H⁺, K⁺-ATP 酶抑制剂相关的副作用包括恶心、腹泻、腹部绞痛、头痛、眩晕、嗜睡、皮疹和血浆转氨酶活性的一过性提高。

硫糖铝也用于治疗溃疡。硫糖铝粘附到上皮细胞并被认为是溃疡基底上形成保护层而促进愈合。然而，硫糖铝能引起便秘、口干，并干扰其它药物吸收。

当溃疡的根本原因是幽门螺杆菌时使用抗生素。抗生素治疗经常与施用铋化合物如碱式水杨酸铋和胶体柠檬酸铋结合。铋化合物被认为增强粘液和 HCO₃⁻分泌，抑制胃蛋白酶活性，并充当抗幽门螺杆菌的抗菌剂。然而，摄入铋化合物会导致血浆 Bi³⁺ 浓度提高，并会干扰其它药物的吸收。

前列腺素类似物，如米索前列醇（misoprostal），抑制酸分泌并刺激粘液和碳酸氢盐分泌，也用于治疗溃疡，尤其是需要非甾体类抗炎药的患者们的溃疡。然而口服有效剂量的前列腺素类似物会引起腹泻和腹部痉挛。此外，有些前列腺素类似物是堕胎药。

生胃酮，一种盐皮质激素，也能用于治疗溃疡。生胃酮显示可改变粘液的组成和

量，因而增强粘液屏障。然而生胃酮会导致 Na^+ 和液体潴留、高血压、低血钾和葡萄糖耐受受损。

毒蕈碱性胆碱能拮抗剂如哌仑西平和替仑西平也能用于减少酸分泌并治疗溃疡。毒蕈碱性胆碱能拮抗剂的副作用包括口干、视力模糊和便秘。*The Merck Manual of Medical Information* 496-500 (R. Berkow ed., 1997) 和 *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 901-915 (J. Hardman and L. Limbird eds., 9th ed. 1996)。

炎性肠病 (“IBD”) 是肠发炎的慢性疾病，经常引起重复出现的腹部痉挛和腹泻。两种类型的 IBD 是克罗恩氏病 (Crohn's disease) 和溃疡性结肠炎。

克罗恩氏病，可以包括局限性肠炎、肉芽肿性回肠炎和回肠结肠炎，是肠壁的一种慢性炎症。克罗恩氏病在两种性别中发生机会相等，并且在东欧血统的犹太人中较为常见。克罗恩氏病的大多数病例在 30 岁之前开始，并且多数在 14-24 岁之间开始。该疾病通常影响肠壁的全部厚度。通常，该疾病影响小肠的最低部分（回肠）和大肠，但也能发生在消化道的任何部位。

克罗恩氏病的早期症状是慢性腹泻、痉挛性腹痛、发烧、食欲不振和体重降低。与克罗恩氏病相关的并发症包括发生肠梗阻、异常连接通道（瘘）和脓肿。患有克罗恩氏病的人中大肠癌症的风险增加。克罗恩氏病经常与其它疾病相关，如胆结石、营养吸收不良、淀粉样变性、关节炎、巩膜外层炎、口疮性口炎、结节性红斑、坏疽性脓皮症、强直性脊柱炎、骶髂关节炎、葡萄膜炎和原发性硬化性胆管炎。对于克罗恩氏病没有已知的治愈方法。

抗胆碱能药、苯乙哌啶、洛哌丁胺、脱臭的阿片酞剂或可待因可以缓解与克罗恩氏病有关的副作用：痉挛和腹泻。通常饭前口服药物。

广谱抗生素经常用于治疗克罗恩氏病的症状。当疾病影响大肠或引起肛门周围的脓肿和瘘时，经常施用抗生素甲硝唑。然而，长期使用甲硝唑会破坏神经，导致臂和腿部的发麻 (pins-and-needles) 感觉。柳氮磺胺吡啶和化学相关药物能抑制轻度炎症，尤其是大肠中的轻度炎症。然而这些药物对于突发的严重发作效果较差。皮质类固醇如泼尼松减轻发烧和腹泻，并缓解腹痛和触痛。然而长期皮质类固醇治疗总是导

致严重的副作用如高血糖水平、感染风险增加、骨质疏松、水潴留和皮肤易感性。药物如咪唑硫嘌呤和巯嘌呤能抑制免疫系统，通常对不响应其它药物的患者的克罗恩氏病有效。然而这些药物通常需要 3-6 个月才能产生益处，并能引起严重的副作用如变态反应、胰腺炎和低白细胞计数。

当克罗恩氏病引起肠梗阻或当脓肿或瘻不愈合时，手术去除肠的病变节段会是必要的。然而，手术不治愈疾病，并且肠重新连接之处趋向于再次发生炎症。几乎一半的病例中需要第二次手术。*The Merck Manual of Medical Information 528-530 (R. Berkow ed., 1997)*。

溃疡性结肠炎是大肠发炎并溃疡的慢性疾病，导致发生带血的腹泻、腹部痉挛和发烧。溃疡性结肠炎通常开始于 15-30 岁；然而少数人首次发作是在 50-70 岁。与克罗恩氏病不同，溃疡性结肠炎从不影响小肠，也不影响肠的全部厚度。该疾病通常开始于直肠和乙状结肠，并最终部分或完全扩展到整个大肠。溃疡性结肠炎的病因未知。溃疡性结肠炎治疗集中于控制炎症、减少症状和补充损失的液体与营养。

肠易激综合征（“IBS”）是整个胃肠道动力的疾病，引起腹痛、便秘和/或腹泻。IBS 对女性的影响比男性多三倍。

有两种主要类型的 IBS。第一种类型，结肠痉挛型，通常由饮食触发，并常常产生周期性便秘和腹泻并伴随疼痛。大便中常出现粘液。疼痛可来自一阵阵的连续隐性疼痛或痉挛，通常位于下腹部。患结肠痉挛型 IBS 的人也可出现肿胀、嗝气、恶心、头痛、疲劳、抑郁、焦虑和难于专注。第二种类型 IBS 通常产生无痛腹泻或便秘。腹泻可突然发生并极度紧迫。腹泻经常是饭后不久发生，有时睡醒时立即发生。

治疗 IBS 通常涉及改善 IBS 患者的饮食。经常推荐 IBS 患者避免豆类、圆白菜、山梨醇和果糖。低脂肪、高纤维饮食也能帮助一些 IBS 患者。定期的身体锻炼也能帮助保持胃肠道正常行使功能。减缓胃肠道功能的药物如丙胺太林一般对治疗 IBS 无效。止泻药如苯乙哌啶和洛哌丁胺对腹泻有帮助。*The Merck Manual of Medical Information 525-526 (R. Berkow ed., 1997)*。

已经施用某些药剂来治疗成瘾。Mayer 等人的美国专利 No. 5,556,838 公开了无毒性 NMDA 阻断剂与成瘾性物质一起施用来预防发生耐受或戒断症状的用途。Rose

等人的美国专利 No. 5,574,052 公开了共施用成瘾性物质和拮抗剂可部分阻断成瘾性物质的药理作用。Mendelson 等人的美国专利 No. 5,075,341 公开了混合的阿片激动剂/拮抗剂治疗可卡因和阿片上瘾的用途。Downs 的美国专利 No. 5,232,934 公开了施用 3-苯氧基吡啶来治疗成瘾。Imperato 等人的美国专利 No. 5,039,680 和 5,198,459 公开了使用 5-羟色胺拮抗剂治疗化学物质上瘾。Nestler 等人的美国专利 No. 5,556,837 公开了输注 BDNF 或 NT-4 生长因子抑制或逆转与成瘾个体中行为改变相关的神经适应性变化。Sagan 的美国专利 No. 5,762,925 公开了将肾上腺髓质细胞植入动物中枢神经系统中抑制阿片不耐受的发生。Beer 等人的美国专利 No. 6,204,284 公开了外消旋的(±)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷用于预防或缓解由于药物成瘾的戒断综合征并用于治疗化学物质依赖。

如果不进行治疗，帕金森病发展到患者不能自理的僵硬的运动不能状态。死亡经常是由于不能运动的并发症，包括吸入性肺炎或肺栓塞。常用于治疗帕金森病的药物包括卡比多巴/左旋多巴、培高利特、溴隐亭、司立吉林、金刚烷胺和盐酸三己芬迪。然而仍需要用于治疗帕金森病并且治疗谱改善的药物。

焦虑是对即将发生的危险的害怕、忧虑或畏惧，经常伴随烦躁、紧张、心动过速和呼吸困难。当前，苯二氮䓬类是一般性焦虑疾病最常用的抗焦虑剂。然而苯二氮䓬有产生认知和熟练运动功能障碍的风险，尤其是在老年人中，会导致精神错乱、**delerium** 以及骨折。也常常开镇静剂的处方用于治疗焦虑。氮杂螺酮，如丁螺旋酮，也用于治疗中度焦虑。然而氮杂螺酮较少用于治疗伴随惊恐发作的重度焦虑。

癫痫是以重复发作趋势为特征的疾病。治疗癫痫发作和癫痫的药物的实例包括卡马西平、乙琥胺、加巴喷丁、拉莫三嗪、苯巴比妥、苯妥英、扑米酮、丙戊酸、三甲双酮、苯二氮䓬类、 γ -乙烷基 GABA、乙酰唑胺和非氨酯。然而抗癫痫发作药会有副作用如困倦；过度兴奋；幻觉；注意力不能集中；中枢和周围神经系统毒性，如眼球震颤、共济失调、复视和眩晕；牙龈增生；胃肠道紊乱如恶心、呕吐、上腹部痛和食欲减退；内分泌作用如抑制抗利尿激素、高血糖症、糖尿、骨软化；和超敏性如猩红热样皮疹、麻疹样皮疹、Stevens-Johnson 综合征、系统性红斑狼疮和肝坏死；和血液反应如红细胞再生障碍、粒细胞缺乏症、血小板减

少症、再生障碍性贫血和巨红细胞性贫血。 *The Merck Manual of Medical Information* 345-350 (R. Berkow ed., 1997)。

中风的症状根据脑的受影响部位而变化。症状包括臂或腿或身体一侧的感觉丧失或异常、臂或腿或身体一侧的虚弱或麻痹、视力或听力部分丧失、复视、眩晕、言语不清、难于思考或说出合适词语、不能识别身体部位、异常运动、膀胱控制丧失、平衡失调和跌倒，以及昏厥。症状可以是永久的并可以伴随昏迷或木僵。治疗中风的药物的实例包括抗凝剂如肝素，分解凝块的药物如链激酶或组织型纤维蛋白溶酶原激活剂，和降低发胀的药物如甘露醇或皮质类固醇。 *The Merck Manual of Medical Information* 352-355 (R. Berkow ed., 1997)。

瘙痒是一种促使抓挠的不愉快感觉。常规用紫外光 B 或 PUVA 的光疗或用治疗药如纳曲酮、纳美芬、达那唑、三环类和抗抑郁剂治疗瘙痒。

代谢型谷氨酸受体 5 (“mGluR5”) 的选择性拮抗剂已经在体内动物模型中显示具有镇痛活性(K. Walker *et al.*, *Neuropharmacology* **40**: 1-9 (2000) 和 A. Dogrul *et al.*, *Neuroscience Letters*, **292** (2): 115-118 (2000))。

mGluR5 受体的选择性拮抗剂也已经在体内动物模型中显示具有抗焦虑和抗抑郁活性 (E. Tatarczynska *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* **132** (7): 1423-1430 (2001) 和 P.J.M. Will *et al.*, *Trends in Pharmacological Sciences* **22** (7): 331-37 (2001))。

mGluR5 受体的选择性拮抗剂也已经显示具有体内抗帕金森活性(K.J. Ossowska *et al.*, *Neuropharmacology* **41**(4): 413-20 (2001)和 P.J.M. Will *et al.*, *Trends in Pharmacological Sciences* **22**(7): 331-37 (2001))。

mGluR5 受体的选择性拮抗剂也已经显示具有体内抗依赖活性 (C. Chiamulera *et al.*, *Nature Neuroscience* **4**(9): 873-74 (2001))。

McNaughton-Smith 等人的美国专利 No. 6,495,550 公开了用作钾离子通道开启剂的吡啶取代 N-苯甲酰苯胺。

国际公开 WO 94/05153 公开了可用作除草剂的取代苯化合物。

国际公开 WO 04/058762 公开了可用作 MK-2 抑制剂的取代 9 元双环化合物。

英国申请 GB 2 276 162 公开了可用于治疗中枢神经系统紊乱、内分泌失调和性

功能障碍的苯胺和苯甲酰苯胺化合物。

英国申请 GB 2 276 163 公开了可用于治疗中枢神经系统紊乱、内分泌失调和性功能障碍的吡啶化合物。

欧洲申请 EP 533267 公开了可用作 5-HT_{1D} 拮抗剂的苯甲酰苯胺化合物。

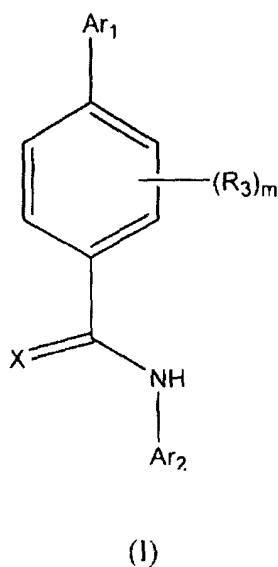
Young Ger Suh 的美国公开专利申请 US 2003/0153596 公开了可用作类香草素受体调节剂的硫脲衍生物。

本领域仍需要用于治疗或预防动物体内疼痛、UI、溃疡、IBD、IBS、成瘾症、帕金森病、帕金森神经机能障碍、焦虑、癫痫、中风、癫痫发作、瘙痒、精神病、认知障碍、记忆缺陷、脑功能受限、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩性侧索硬化症、痴呆、视网膜病、肌肉痉挛、偏头痛、呕吐、运动障碍或抑郁的化合物。

本申请第二部分引用任何参考文献并非是承认这些参考文献是本申请的现有技术。

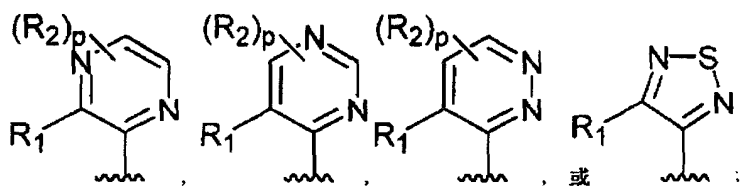
3. 发明内容

本发明包括具有式 (I) 的化合物：

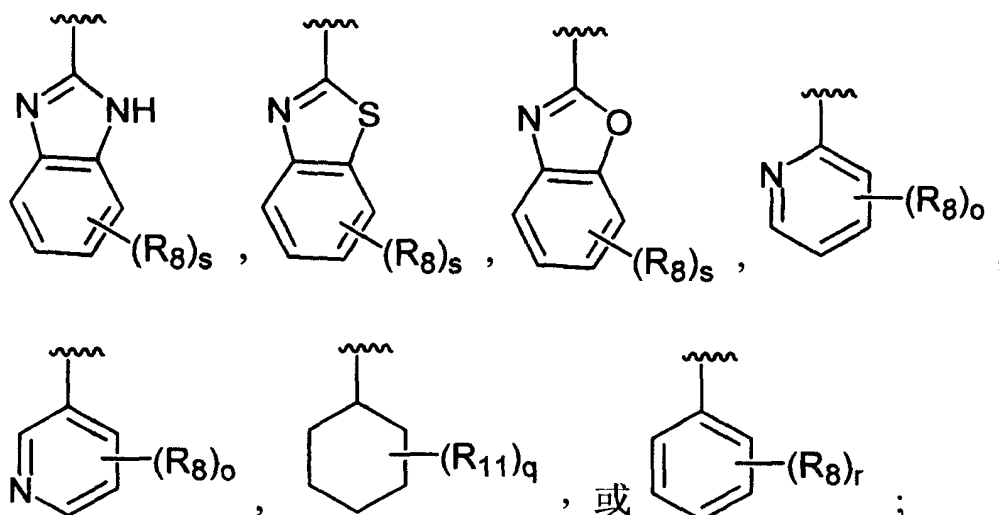


及其药学上可接受的盐，其中：

Ar₁ 是



Ar₂ 是



X 是 O 或 S;

R₁ 是-卤素、-CH₃、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂ 或-CH₂(卤素);

每个 R₂ 相互独立地是:

(a) -卤素、-OH、-NH₂、-CN 或-NO₂;

(b) -(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₈-C₁₄)二环烷基、-(C₈-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₈-C₁₄)二环烯基、-(C₈-C₁₄)三环烯基、-(3-7 元)杂环或-(7-10 元)二环杂环, 其中每个基团是未取代的或被一个或多个 R₅ 基团取代的; 或

(c) -苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基或-(5-10 元)杂芳基, 其中每个基团是未取代的或被一个或多个 R₆ 基团取代的;

每个 R₃ 相互独立地是:

(a) -卤素、-CN、-OH、-NO₂ 或-NH₂;

(b) -(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₈-C₁₄)

二环烷基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烷基、 $-(C_5-C_{10})$ 环烯基、 $-(C_8-C_{14})$ 二环烯基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烯基、 $-(3-7)$ 元杂环或 $-(7-10)$ 元二环杂环，其中每个基团是未取代的或被一个或多个 R_5 基团取代的；或

(c) -苯基、-萘基、 $-(C_{14})$ 芳基或 $-(5-10)$ 元杂芳基，其中每个基团是未取代的或被一个或多个 R_6 基团取代的；

每个 R_5 相互独立地是-CN、-OH、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、-卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ 或 $-S(O)_2R_7$ ；

每个 R_6 相互独立地是 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-(C_5-C_8)$ 环烯基、-苯基、 $-(3-5)$ 元杂环、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-CH(\text{卤素})_2$ 、 $-CH_2(\text{卤素})$ 、-CN、-OH、-卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ 或 $-S(O)_2R_7$ ；

每个 R_7 相互独立地是-H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-(C_5-C_8)$ 环烯基、-苯基、 $-(3-5)$ 元杂环、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-CH(\text{卤素})_2$ 或 $-CH_2(\text{卤素})$ ；

每个 R_8 相互独立地是 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-(C_5-C_8)$ 环烯基、-苯基、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-CH(\text{卤素})_2$ 、 $-CH_2(\text{卤素})$ 、-CN、-OH、-卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ 或 $-S(O)_2R_7$ ；

每个 R_{11} 相互独立地是 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-(C_5-C_8)$ 环烯基、-苯基、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-CH(\text{卤素})_2$ 、 $-CH_2(\text{卤素})$ 、-CN、-OH、-卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$ 或 $-S(O)_2R_7$ ；

每个卤素相互独立地是-F、-Cl、-Br 或 -I；

m 是 0-4 的整数；

o 是 0-4 的整数；

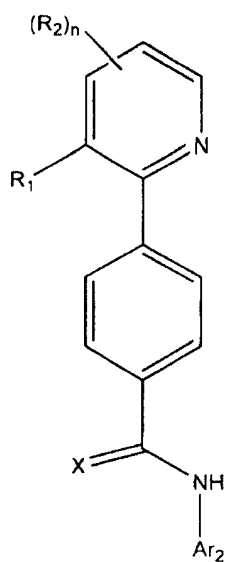
p 是 0-2 的整数；

q 是 0-6 的整数；

r 是 0-5 的整数；并且

s 是 0-4 的整数。

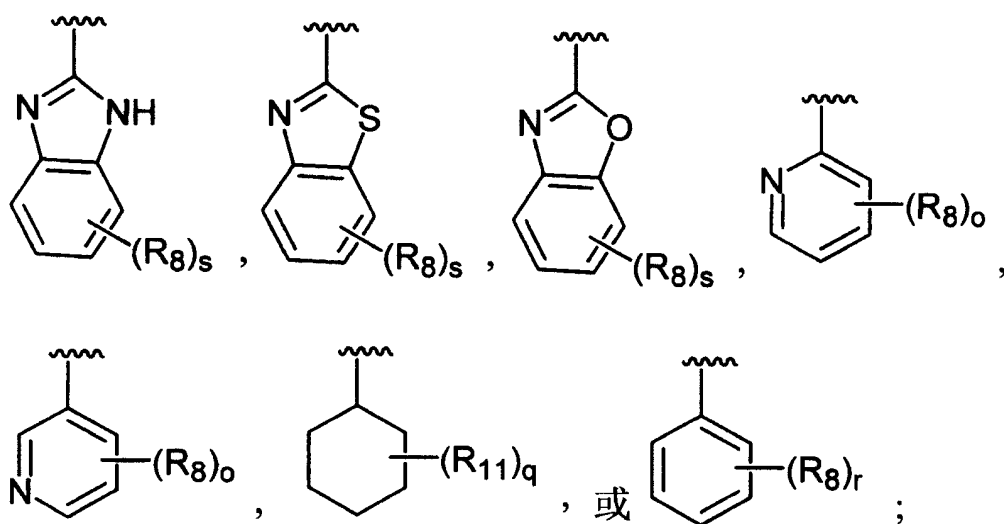
本发明还包括具有式 (II) 的化合物：



(II)

及其药学上可接受的盐，其中：

Ar_2 是



X 是 O 或 S；

R_1 是-卤素、 $-CH_3$ 、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-CH(\text{卤素})_2$ 或 $-CH_2(\text{卤素})$ ；

每个 R_2 相互独立地是:

(a) -卤素、-OH、-NH₂、-CN 或-NO₂;

(b) -(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₈-C₁₄)二环烷基、-(C₈-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₈-C₁₄)二环烯基、-(C₈-C₁₄)三环烯基、-(3-7 元)杂环或-(7-10 元)二环杂环, 其中每个基团是未取代的或被一个或多个 R_5 基团取代的; 或

(c) -苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基或-(5-10 元)杂芳基, 其中每个基团是未取代的或被一个或多个 R_6 基团取代的;

每个 R_5 相互独立地是-CN、-OH、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-卤素、-N₃、-NO₂、-N(R₇)₂、-CH=NR₇、-NR₇OH、-OR₇、-COR₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SR₇、-S(O)R₇ 或-S(O)₂R₇;

每个 R_6 相互独立地是-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₈)环烷基、-(C₅-C₈)环烯基、-苯基、-(3-5 元)杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、-CH₂(卤素)、-CN、-OH、-卤素、-N₃、-NO₂、-N(R₇)₂、-CH=NR₇、-NR₇OH、-OR₇、-COR₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SR₇、-S(O)R₇ 或-S(O)₂R₇;

每个 R_7 相互独立地是-H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₈)环烷基、-(C₅-C₈)环烯基、-苯基、-(3-5 元)杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂ 或-CH₂(卤素);

每个 R_8 相互独立地是-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₈)环烷基、-(C₅-C₈)环烯基、-苯基、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、-CH₂(卤素)、-CN、-OH、-卤素、-N₃、-NO₂、-N(R₇)₂、-CH=NR₇、-NR₇OH、-OR₇、-COR₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SR₇、-S(O)R₇ 或-S(O)₂R₇;

每个 R_{11} 相互独立地是-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₈)环烷基、-(C₅-C₈)环烯基、-苯基、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、-CH₂(卤素)、-CN、-OH、-卤素、-N₃、-NO₂、-N(R₇)₂、-CH=NR₇、-NR₇OH、-OR₇、-COR₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SR₇、-S(O)R₇ 或-S(O)₂R₇;

每个卤素相互独立地是-F、-Cl、-Br 或-I;

n 是 0-3 的整数;

o 是 0-4 的整数；

q 是 0-6 的整数；

r 是 0-5 的整数；并且

s 是 0-4 的整数。

式 (I) 或 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐 (“亚苯基化合物”) 可用于治疗或预防动物疼痛、UI、溃疡、IBD、IBS、成瘾症、帕金森病、帕金森神经功能障碍、焦虑、癫痫、中风、癫痫发作、瘙痒、精神病、认知障碍、记忆缺陷、脑功能受限、亨廷顿舞蹈病、ALS、痴呆、视网膜病、肌肉痉挛、偏头痛、呕吐、运动障碍或抑郁 (均为 “疾病”)。

本发明还涉及包含有效量亚苯基化合物和药学上可接受的载体或赋形剂的组合物。该组合物可用于治疗或预防动物的疾病。

本发明还涉及治疗疾病的方法, 所述方法包括向需要治疗的动物施用有效量的亚苯基化合物。

本发明还涉及预防疾病的方法, 所述方法包括向需要预防的动物施用有效量的亚苯基化合物。

本发明还涉及抑制细胞中类香草素受体 1 (“VR1”) 功能的方法, 所述方法包括使能够表达 VR1 的细胞与有效量的亚苯基化合物接触。

本发明还涉及抑制细胞中 mGluR5 功能的方法, 所述方法包括使能够表达 mGluR5 的细胞与有效量的亚苯基化合物接触。

本发明还涉及用于抑制细胞中代谢型谷氨酸受体 1 (“mGluR1”) 功能的方法, 所述方法包括使能够表达 mGluR1 的细胞与有效量的亚苯基化合物接触。

本发明还涉及制备组合物的方法, 所述方法包括使亚苯基化合物与药学上可接受的载体或赋形剂混合的步骤。

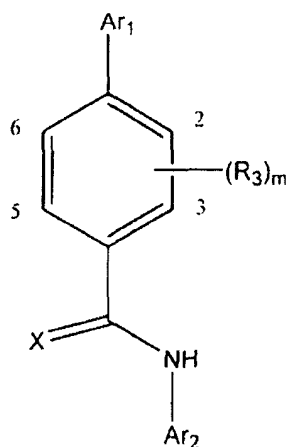
本发明还涉及药盒, 所述药盒包括容器, 所述容器含有有效量的亚苯基化合物。

参照以下用于举例说明本发明的非限制性实施方案的详细描述和说明性实施例, 可以更完全地理解本发明。

4. 具体实施方式

4.1 式 (I) 的亚苯基化合物

如上所述, 本发明包括式 (I) 的亚苯基化合物:



(I)

其中 Ar_1 、 Ar_2 、 R_3 、 X 和 m 如上文中对式 (I) 的亚苯基化合物所限定。

在一个实施方案中, Ar_1 是嘧啶基。

在另一实施方案中, Ar_1 是吡嗪基。

在另一实施方案中, Ar_1 是哒嗪基。

在另一实施方案中, Ar_1 是噻二唑基。

在另一实施方案中, X 是 O。

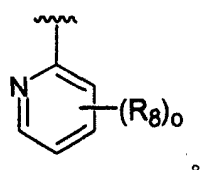
在另一实施方案中, X 是 S。

在另一实施方案中, Ar_2 是苯并咪唑基。

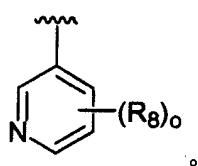
在另一实施方案中, Ar_2 是苯并噻唑基。

在另一实施方案中, Ar_2 是苯并噁唑基。

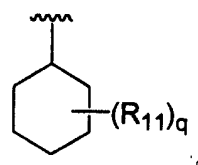
在另一实施方案中, Ar_2 是



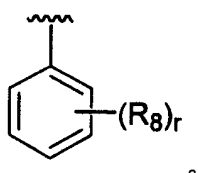
在另一实施方案中, Ar_2 是



在另一实施方案中, Ar_2 是



在另一实施方案中, Ar_2 是



在另一实施方案中, m 是 0。

在另一实施方案中, m 是 1。

在另一实施方案中, m 是 2。

在另一实施方案中, m 是 3。

在另一实施方案中, m 是 4。

在另一实施方案中, p 是 0。

在另一实施方案中, p 是 1。

在另一实施方案中, p 是 2。

在另一实施方案中, o 是 0。

在另一实施方案中, o 是 1。

在另一实施方案中, o 是 2。

在另一实施方案中, o 是 3。

在另一实施方案中, o 是 4。

在另一实施方案中, q 是 0。

在另一实施方案中, q 是 1。

在另一实施方案中, q 是 2。

在另一实施方案中，q 是 3。

在另一实施方案中，q 是 4。

在另一实施方案中，q 是 5。

在另一实施方案中，q 是 6。

在另一实施方案中，r 是 0。

在另一实施方案中，r 是 1。

在另一实施方案中，r 是 2。

在另一实施方案中，r 是 3。

在另一实施方案中，r 是 4。

在另一实施方案中，r 是 5。

在另一实施方案中，s 是 0。

在另一实施方案中，s 是 1。

在另一实施方案中，s 是 2。

在另一实施方案中，s 是 3。

在另一实施方案中，s 是 4。

在另一实施方案中，s 是 5。

在另一实施方案中，R₁ 是-卤素。

在另一实施方案中，R₁ 是-Cl。

在另一实施方案中，R₁ 是-Br。

在另一实施方案中，R₁ 是-I。

在另一实施方案中，R₁ 是-F。

在另一实施方案中，R₁ 是-CH₃。

在另一实施方案中，R₁ 是-C(卤素)₃。

在另一实施方案中，R₁ 是-CH(卤素)₂。

在另一实施方案中，R₁ 是-CH₂(卤素)。

在另一实施方案中，p 是 1，R₂ 是-卤素、-OH、-NH₂、-CN 或-NO₂。

在另一实施方案中，p 是 1，R₂ 是-(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、

-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₈-C₁₄)二环烷基、-(C₈-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₈-C₁₄)二环烯基、-(C₈-C₁₄)三环烯基、-(3-7 元)杂环或-(7-10 元)二环杂环，其中每个基团是未取代的或被一个或多个 R₅ 基团取代的。

在另一实施方案中，p 是 1，R₂ 是-苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基或-(5-10 元)杂芳基，其中每个基团是未取代的或被一个或多个 R₆ 基团取代的。

在另一实施方案中，m 是 1，R₃ 是-卤素、-CN、-OH、-NO₂ 或-NH₂。

在另一实施方案中，m 是 1，R₃ 是-(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₈-C₁₄)二环烷基、-(C₈-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₈-C₁₄)二环烯基、-(C₈-C₁₄)三环烯基、-(3-7 元)杂环或-(7-10 元)二环杂环，其中每个基团是未取代的或被一个或多个 R₅ 基团取代的。

在另一实施方案中，m 是 1，R₃ 是-苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基或-(5-10 元)杂芳基，其中每个基团是未取代的或被一个或多个 R₆ 基团取代的。

在另一实施方案中，m 是 1，R₃ 是-(C₁-C₁₀)烷基。

在另一实施方案中，m 是 1，R₃ 是-CH₃。

在另一实施方案中，m 是 1，R₃ 是-卤素。

在另一实施方案中，m 是 1，R₃ 是-Cl。

在另一实施方案中，m 是 1，R₃ 是-Br。

在另一实施方案中，m 是 1，R₃ 是-I。

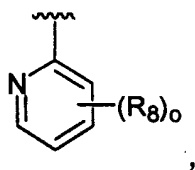
在另一实施方案中，m 是 1，R₃ 是-F。

在另一实施方案中，Ar₂ 是苯并噻唑基，s 是 1。

在另一实施方案中，Ar₂ 是苯并咪唑基，s 是 1。

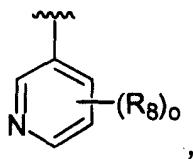
在另一实施方案中，Ar₂ 是苯并噁唑基，s 是 1。

在另一实施方案中，Ar₂ 是



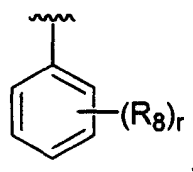
o 是 1。

在另一实施方案中， Ar_2 是



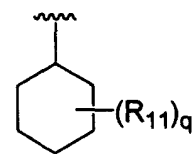
o 是 1。

在另一实施方案中， Ar_2 是



r 是 1。

在另一实施方案中， Ar_2 是



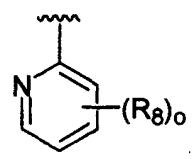
q 是 1。

在另一实施方案中， Ar_2 是苯并噻唑基， s 是 1， R_8 是-卤素或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。

在另一实施方案中， Ar_2 是苯并咪唑基， s 是 1， R_8 是-卤素或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。

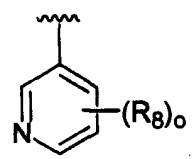
在另一实施方案中， Ar_2 是苯并恶唑基， s 是 1， R_8 是-卤素或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。

在另一实施方案中， Ar_2 是



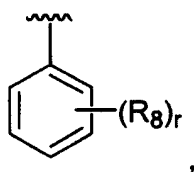
o 是 1， R_8 是-卤素或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。

在另一实施方案中， Ar_2 是



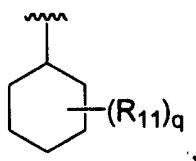
o 是 1, R_8 是-卤素或-(C_1 - C_6)烷基。

在另一实施方案中, Ar_2 是



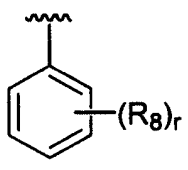
r 是 1, R_8 是-卤素或-(C_1 - C_6)烷基。

在另一实施方案中, Ar_2 是



q 是 1, R_{11} 是-卤素或-(C_1 - C_6)烷基。

在另一实施方案中, Ar_2 是



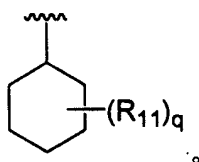
r 是 1, R_8 在苯环的对位上。

在另一实施方案中, Ar_1 是吡嗪基, X 是 O, m 是 0, Ar_2 是苯并噻唑基。

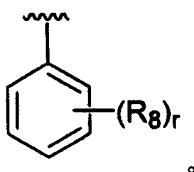
在另一实施方案中, Ar_1 是吡嗪基, X 是 O, m 是 0, Ar_2 是苯并咪唑基。

在另一实施方案中, Ar_1 是吡嗪基, X 是 O, m 是 0, Ar_2 是苯并咪唑基。

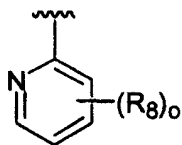
在另一实施方案中, Ar_1 是吡嗪基, X 是 O, m 是 0, Ar_2 是



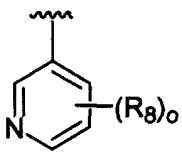
在另一实施方案中, Ar_1 是吡嗪基, X 是 O, m 是 0, Ar_2 是



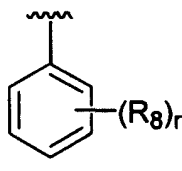
在另一实施方案中, Ar_1 是吡嗪基, X 是 O , m 是 0, Ar_2 是



在另一实施方案中, Ar_1 是吡嗪基, X 是 O , m 是 0, Ar_2 是

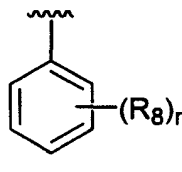


在另一实施方案中, Ar_1 是吡嗪基, X 是 O , r 是 1, m 是 0, Ar_2 是



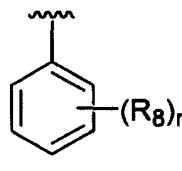
R_8 是 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。在另一实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是在苯基对位取代的。在另一实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是叔丁基。在另一实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是叔丁基并且在苯基对位取代。在另一实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是异丙基。在另一实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是异丙基并且在苯基对位取代。

在另一实施方案中, Ar_1 是吡嗪基, X 是 O , r 是 1, m 是 0, Ar_2 是



R_8 是 $-\text{CF}_3$ 。在另一实施方案中, $-\text{CF}_3$ 是在苯基的 4 位上取代的。

在另一实施方案中, Ar_1 是吡嗪基, X 是 O , r 是 1, m 是 0, Ar_2 是



R_8 是-卤素。在另一实施方案中, -卤素是在苯基对位取代的。在另一实施方案中, -卤素是 $-\text{Cl}$ 。在另一实施方案中, -卤素是 $-\text{Cl}$ 并且在苯基对位取代。在另一实施方案

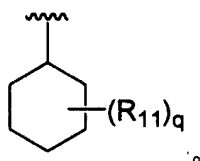
中, -卤素是-Br。在另一实施方案中, -卤素是-Br 并且在苯基对位取代。在另一实施方案中, -卤素是-I。在另一实施方案中, -卤素是-I 并且在苯基对位取代。在另一实施方案中, -卤素是-F。在另一实施方案中, -卤素是-F 并且在苯基对位取代。

在另一实施方案中, Ar₁ 是嘧啶基, X 是 O, m 是 0, Ar₂ 是苯并噻唑基。

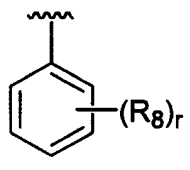
在另一实施方案中, Ar₁ 是嘧啶基, X 是 O, m 是 0, Ar₂ 是苯并噁唑基。

在另一实施方案中, Ar₁ 是嘧啶基, X 是 O, m 是 0, Ar₂ 是苯并咪唑基。

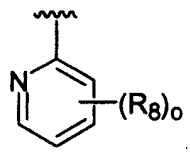
在另一实施方案中, Ar₁ 是嘧啶基, X 是 O, m 是 0, Ar₂ 是



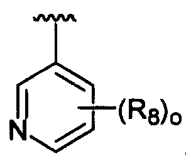
在另一实施方案中, Ar₁ 是嘧啶基, X 是 O, m 是 0, Ar₂ 是



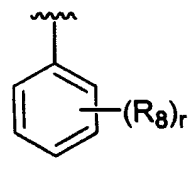
在另一实施方案中, Ar₁ 是嘧啶基, X 是 O, m 是 0, Ar₂ 是



在另一实施方案中, Ar₁ 是嘧啶基, X 是 O, m 是 0, Ar₂ 是



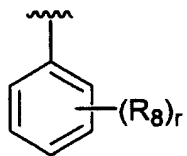
在另一实施方案中, Ar₁ 是嘧啶基, X 是 O, r 是 1, m 是 0, Ar₂ 是



R₈ 是-(C₁-C₆)烷基。在另一实施方案中, -(C₁-C₆)烷基是在苯基对位取代的。在另一

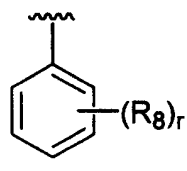
实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是叔丁基。在另一实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是叔丁基并且在苯基对位取代。在另一实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是异丙基。在另一实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是异丙基并且在苯基对位取代。

在另一实施方案中, Ar_1 是嘧啶基, X 是 O , r 是 1, m 是 0, Ar_2 是



R_8 是 $-CF_3$ 。在另一实施方案中, $-CF_3$ 是在苯基的 4 位上取代的。

在另一实施方案中, Ar_1 是嘧啶基, X 是 O , r 是 1, m 是 0, Ar_2 是



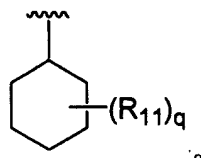
R_8 是-卤素。在另一实施方案中, -卤素是在苯基对位取代的。在另一实施方案中, -卤素是- Cl 。在另一实施方案中, -卤素是- Cl 并且在苯基对位取代。在另一实施方案中, -卤素是- Br 。在另一实施方案中, -卤素是- Br 并且在苯基对位取代。在另一实施方案中, -卤素是- I 。在另一实施方案中, -卤素是- I 并且在苯基对位取代。在另一实施方案中, -卤素是- F 。在另一实施方案中, -卤素是- F 并且在苯基对位取代。

在另一实施方案中, Ar_1 是哒嗪基, X 是 O , m 是 0, Ar_2 是苯并噻唑基。

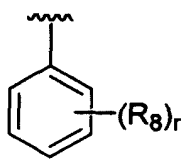
在另一实施方案中, Ar_1 是哒嗪基, X 是 O , m 是 0, Ar_2 是苯并噁唑基。

在另一实施方案中, Ar_1 是哒嗪基, X 是 O , m 是 0, Ar_2 是苯并咪唑基。

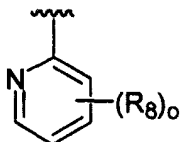
在另一实施方案中, Ar_1 是哒嗪基, X 是 O , m 是 0, Ar_2 是



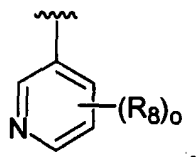
在另一实施方案中, Ar_1 是哒嗪基, X 是 O , m 是 0, Ar_2 是



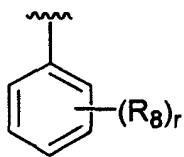
在另一实施方案中, Ar_1 是吡嗪基, X 是 O , m 是 0, Ar_2 是



在另一实施方案中, Ar_1 是吡嗪基, X 是 O , m 是 0, Ar_2 是

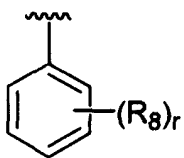


在另一实施方案中, Ar_1 是吡嗪基, X 是 O , r 是 1, m 是 0, Ar_2 是



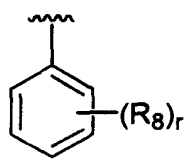
R_8 是 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。在另一实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是在苯基对位取代的。在另一实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是叔丁基。在另一实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是叔丁基并且在苯基对位取代。在另一实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是异丙基。在另一实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是异丙基并且在苯基对位取代。

在另一实施方案中, Ar_1 是吡嗪基, X 是 O , r 是 1, m 是 0, Ar_2 是



R_8 是 $-\text{CF}_3$ 。在另一实施方案中, $-\text{CF}_3$ 是在苯基对位取代的。

在另一实施方案中, Ar_1 是吡嗪基, X 是 O , r 是 1, m 是 0, Ar_2 是



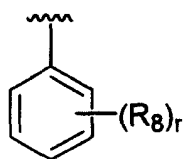
R_8 是-卤素。在另一实施方案中, -卤素是在苯基对位取代的。在另一实施方案中, -卤素是-Cl。在另一实施方案中, -卤素是-Cl 并且在苯基对位取代。在另一实施方案中, -卤素是-Br。在另一实施方案中, -卤素是-Br 并且在苯基对位取代。在另一实施方案中, -卤素是-I。在另一实施方案中, -卤素是-I 并且在苯基对位取代。在另一实施方案中, -卤素是-F。在另一实施方案中, -卤素是-F 并且在苯基对位取代。

在另一实施方案中, Ar_1 是噻二唑基, X 是 O, m 是 0, Ar_2 是苯并噻唑基。

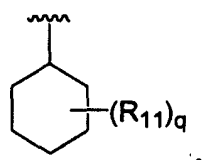
在另一实施方案中, Ar_1 是噻二唑基, X 是 O, m 是 0, Ar_2 是苯并噁唑基。

在另一实施方案中, Ar_1 是噻二唑基, X 是 O, m 是 0, Ar_2 是苯并咪唑基。

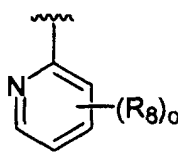
在另一实施方案中, Ar_1 是噻二唑基, X 是 O, m 是 0, Ar_2 是



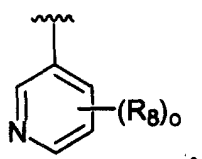
在另一实施方案中, Ar_1 是噻二唑基, X 是 O, m 是 0, Ar_2 是



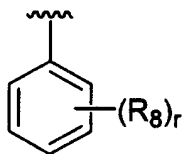
在另一实施方案中, Ar_1 是噻二唑基, X 是 O, m 是 0, Ar_2 是



在另一实施方案中, Ar_1 是噻二唑基, X 是 O, m 是 0, Ar_2 是

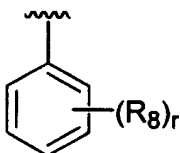


在另一实施方案中, Ar_1 是噻二唑基, X 是 O , r 是 1, m 是 0, Ar_2 是



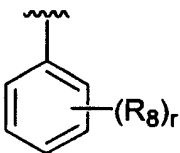
R_8 是 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。在另一实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是在苯基对位取代的。在另一实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是叔丁基。在另一实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是叔丁基并且在苯基对位取代。在另一实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是异丙基。在另一实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是异丙基并且在苯基对位取代。

在另一实施方案中, Ar_1 是噻二唑基, X 是 O , r 是 1, m 是 0, Ar_2 是



R_8 是 $-\text{CF}_3$ 。在另一实施方案中, $-\text{CF}_3$ 是在苯基对位取代的。

在另一实施方案中, Ar_1 是噻二唑基, X 是 O , r 是 1, m 是 0, Ar_2 是



R_8 是-卤素。在另一实施方案中, -卤素是在苯基对位取代的。在另一实施方案中, -卤素是 $-\text{Cl}$ 。在另一实施方案中, -卤素是 $-\text{Cl}$ 并且在苯基对位取代。在另一实施方案中, -卤素是 $-\text{Br}$ 。在另一实施方案中, -卤素是 $-\text{Br}$ 并且在苯基对位取代。在另一实施方案中, -卤素是 $-\text{I}$ 。在另一实施方案中, -卤素是 $-\text{I}$ 并且在苯基对位取代。在另一实施方案中, -卤素是 $-\text{F}$ 。在另一实施方案中, -卤素是 $-\text{F}$ 并且在苯基对位取代。

在含有 R_3 基团的亚苯基化合物中, R_3 基团可以连接至亚苯基环的 2、3、5 和/或 6 位碳原子。在一个实施方案中, R_3 基团连接至亚苯基环的 2 位碳。在另一实施方案中, R_3 基团连接至亚苯基环的 3 位碳。在另一实施方案中, R_3 基团连接至亚苯基环的 5 位碳。在另一实施方案中, R_3 基团连接至亚苯基环的 6 位碳。

在另一实施方案中, R_3 基团是 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基, 并且 R_3 基团连接至亚苯基环的 2

位碳。在另一实施方案中， R_3 基团是 $-(C_1-C_{10})$ 烷基，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的3位碳。在另一实施方案中， R_3 基团是 $-(C_1-C_{10})$ 烷基，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的5位碳。在另一实施方案中， R_3 基团是 $-(C_1-C_{10})$ 烷基，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的6位碳。

在另一实施方案中， R_3 基团是 $-CH_3$ ，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的2位碳。在另一实施方案中， R_3 基团是 $-CH_3$ ，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的3位碳。在另一实施方案中， R_3 基团是 $-CH_3$ ，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的5位碳。在另一实施方案中， R_3 基团是 $-CH_3$ ，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的6位碳。

在另一实施方案中， R_3 基团是-卤素，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的2位碳。在另一实施方案中， R_3 基团是-卤素，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的3位碳。在另一实施方案中， R_3 基团是-卤素，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的5位碳。在另一实施方案中， R_3 基团是-卤素，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的6位碳。

在另一实施方案中， R_3 基团是 $-Cl$ ，并且 R_3 基团在亚苯基环的2位上连接至碳。在另一实施方案中， R_3 基团是 $-Cl$ ，并且 R_3 基团在亚苯基环的3位上连接至碳。在另一实施方案中， R_3 基团是 $-Cl$ ，并且 R_3 基团在亚苯基环的5位上连接至碳。在另一实施方案中， R_3 基团是 $-Cl$ ，并且 R_3 基团在亚苯基环的6位上连接至碳。

在另一实施方案中， R_3 基团是 $-Br$ ，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的2位碳。在另一实施方案中， R_3 基团是 $-Br$ ，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的3位碳。在另一实施方案中， R_3 基团是 $-Br$ ，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的5位碳。在另一实施方案中， R_3 基团是 $-Br$ ，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的6位碳。

在另一实施方案中， R_3 基团是 $-F$ ，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的2位碳。在另一实施方案中， R_3 基团是 $-F$ ，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的3位碳。在另一实施方案中， R_3 基团是 $-F$ ，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的5位碳。在另一实施方案中， R_3 基团是 $-F$ ，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的6位碳。

在另一实施方案中， R_3 基团是 $-I$ ，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的2位碳。在另一实施方案中， R_3 基团是 $-I$ ，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的3位碳。在另一实施方案中， R_3 基团是 $-I$ ，并且 R_3 基团连接至亚苯基环的5位碳。在另一实施方案中， R_3

基团是-I, 并且 R_3 基团连接至在亚苯基环的 6 位碳。

在另一实施方案中, m 是 1, R_3 基团是 $-(C_1-C_{10})$ 烷基, 并且 R_3 基团连接至亚苯基环的 2 位碳。在另一实施方案中, m 是 1, R_3 基团是 $-(C_1-C_{10})$ 烷基, 并且 R_3 基团连接至在亚苯基环的 3 位碳。

在另一实施方案中, m 是 1, R_3 基团是 $-CH_3$, 并且 R_3 基团连接至亚苯基环的 2 位碳。在另一实施方案中, m 是 1, R_3 基团是 $-CH_3$, 并且 R_3 基团连接至亚苯基环的 3 位碳。

在另一实施方案中, m 是 1, R_3 基团是-卤素, 并且 R_3 基团连接至亚苯基环的 2 位碳。在另一实施方案中, m 是 1, R_3 基团是-卤素, 并且 R_3 基团连接至亚苯基环的 3 位碳。

在另一实施方案中, m 是 1, R_3 基团是-Cl, 并且 R_3 基团连接至亚苯基环的 2 位碳。在另一实施方案中, m 是 1, R_3 基团是-Cl, 并且 R_3 基团连接至亚苯基环的 3 位碳。

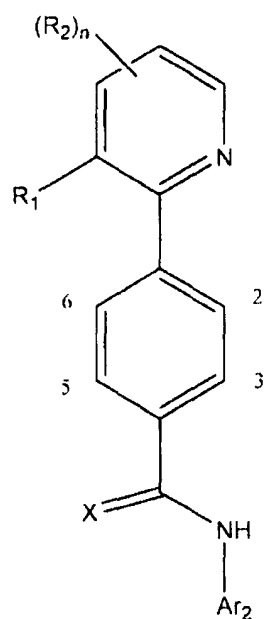
在另一实施方案中, m 是 1, R_3 基团是-Br, 并且 R_3 基团连接至亚苯基环的 2 位碳。在另一实施方案中, m 是 1, R_3 基团是-Br, 并且 R_3 基团连接至亚苯基环的 3 位碳。

在另一实施方案中, m 是 1, R_3 基团是-F, 并且 R_3 基团连接至亚苯基环的 2 位碳。在另一实施方案中, m 是 1, R_3 基团是-F, 并且 R_3 基团连接至亚苯基环的 3 位碳。

在另一实施方案中, m 是 1, R_3 基团是-I, 并且 R_3 基团连接至亚苯基环的 2 位碳。在另一实施方案中, m 是 1, R_3 基团是-I, 并且 R_3 基团连接至亚苯基环的 3 位碳。

4.2 式 (II) 的亚苯基化合物

本发明还涉及式 (II) 的亚苯基化合物:



(II)

其中 R_1 、 R_2 、 Ar_2 、 X 和 n 如上文中对式 (II) 的亚苯基化合物所限定。

在一个实施方案中， X 是 O 。

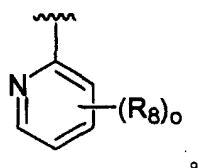
在另一实施方案中， X 是 S 。

在另一实施方案中， Ar_2 是苯并咪唑基。

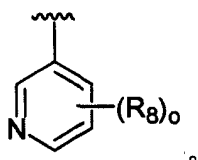
在另一实施方案中， Ar_2 是苯并噻唑基。

在另一实施方案中， Ar_2 是苯并噁唑基。

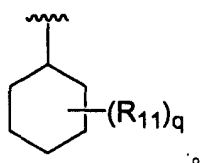
在另一实施方案中， Ar_2 是



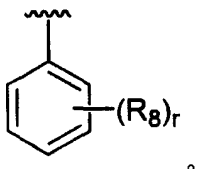
在另一实施方案中， Ar_2 是



在另一实施方案中， Ar_2 是



在另一实施方案中， Ar_2 是



在另一实施方案中， n 是 0。

在另一实施方案中， n 是 1。

在另一实施方案中， n 是 2。

在另一实施方案中， n 是 3。

在另一实施方案中， o 是 0。

在另一实施方案中， o 是 1。

在另一实施方案中， o 是 2。

在另一实施方案中， o 是 3。

在另一实施方案中， o 是 4。

在另一实施方案中， q 是 0。

在另一实施方案中， q 是 1。

在另一实施方案中， q 是 2。

在另一实施方案中， q 是 3。

在另一实施方案中， q 是 4。

在另一实施方案中， q 是 5。

在另一实施方案中， q 是 6。

在另一实施方案中， r 是 0。

在另一实施方案中， r 是 1。

在另一实施方案中， r 是 2。

在另一实施方案中， r 是 3。

在另一实施方案中， r 是 4。

在另一实施方案中， r 是 5。

在另一实施方案中， s 是 0。

在另一实施方案中， s 是 1。

在另一实施方案中， s 是 2。

在另一实施方案中， s 是 3。

在另一实施方案中， s 是 4。

在另一实施方案中， R_1 是-卤素。

在另一实施方案中， R_1 是-Cl。

在另一实施方案中， R_1 是-Br。

在另一实施方案中， R_1 是-I。

在另一实施方案中， R_1 是-F。

在另一实施方案中， R_1 是-CH₃。

在另一实施方案中， R_1 是-C(卤素)₃。

在另一实施方案中， R_1 是-CH(卤素)₂。

在另一实施方案中， R_1 是-CH₂(卤素)。

在另一实施方案中， n 是 1， R_2 是-卤素、-OH、-NH₂、-CN 或-NO₂。

在另一实施方案中， n 是 1， R_2 是-(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₈-C₁₄)二环烷基、-(C₈-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₈-C₁₄)二环烯基、-(C₈-C₁₄)三环烯基、-(3-7 元)杂环或-(7-10 元)二环杂环，其中每个基团是未取代的或被一个或多个 R_5 基团取代的。

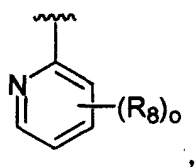
在另一实施方案中， n 是 1， R_2 是-苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基或-(5-10 元)杂芳基，其中每个基团是未取代的或被一个或多个 R_6 基团取代的。

在另一实施方案中， Ar_2 是苯并噻唑基， s 是 1。

在另一实施方案中， Ar_2 是苯并咪唑基， s 是 1。

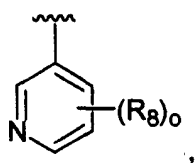
在另一实施方案中， Ar_2 是苯并噁唑基， s 是 1。

在另一实施方案中， Ar_2 是



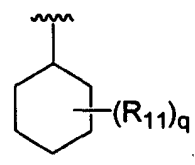
o 是 1。

在另一实施方案中, Ar_2 是



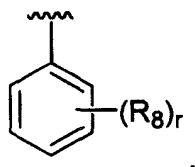
o 是 1。

在另一实施方案中, Ar_2 是



q 是 1。

在另一实施方案中, Ar_2 是



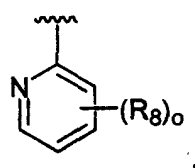
r 是 1。

在另一实施方案中, Ar_2 是苯并噻唑基, s 是 1, R_8 是-卤素或-(C_1 - C_6)烷基。

在另一实施方案中, Ar_2 是苯并咪唑基, s 是 1, R_8 是-卤素或-(C_1 - C_6)烷基。

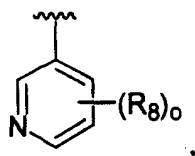
在另一实施方案中, Ar_2 是苯并噁唑基, s 是 1, R_8 是-卤素或-(C_1 - C_6)烷基。

在另一实施方案中, Ar_2 是



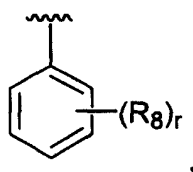
o 是 1, R_8 是-卤素或-(C_1 - C_6)烷基。

在另一实施方案中， Ar_2 是



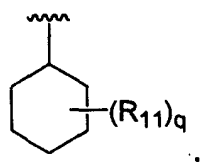
o 是 1, R_8 是-卤素或-(C_1 - C_6)烷基。

在另一实施方案中， Ar_2 是



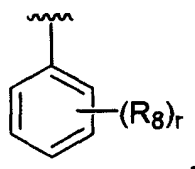
r 是 1, R_8 是-卤素或-(C_1 - C_6)烷基。

在另一实施方案中， Ar_2 是



q 是 1, R_{11} 是-卤素或-(C_1 - C_6)烷基。

在另一实施方案中， Ar_2 是



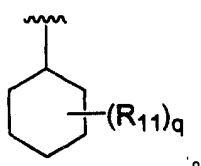
r 是 1, R_8 在苯环的对位上。

在另一实施方案中， X 是 O , Ar_2 是苯并噻唑基。

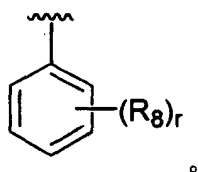
在另一实施方案中， X 是 O , Ar_2 是苯并咪唑基。

在另一实施方案中， X 是 O , Ar_2 是苯并咪唑基。

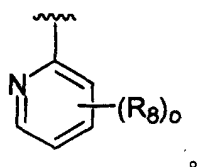
在另一实施方案中， X 是 O , Ar_2 是



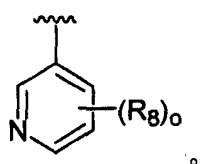
在另一实施方案中，X是O，Ar₂是



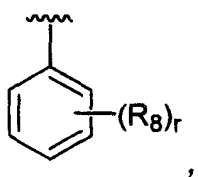
在另一实施方案中，X是O，Ar₂是



在另一实施方案中，X是O，Ar₂是

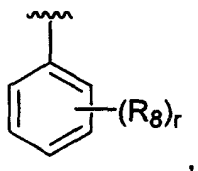


在另一实施方案中，X是O，r是1，Ar₂是



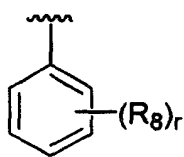
R₈是-(C₁-C₆)烷基。在另一实施方案中，-(C₁-C₆)烷基是在苯基对位取代的。在另一实施方案中，-(C₁-C₆)烷基是叔丁基。在另一实施方案中，-(C₁-C₆)烷基是叔丁基并且在苯基对位取代。在另一实施方案中，-(C₁-C₆)烷基是异丙基。在另一实施方案中，-(C₁-C₆)烷基是异丙基并且在苯基对位取代。

在另一实施方案中，X是O，r是1，Ar₂是



R₈是-CF₃。在另一实施方案中，-CF₃是在苯基对位取代的。

在另一实施方案中，X是O，r是1，Ar₂是



R_8 是-卤素。在另一实施方案中，-卤素是在苯基对位取代的。在另一实施方案中，-卤素是-Cl。在另一实施方案中，-卤素是-Cl 并且在苯基对位取代。在另一实施方案中，-卤素是-Br。在另一实施方案中，-卤素是-Br 并且在苯基对位取代。在另一实施方案中，-卤素是-I。在另一实施方案中，-卤素是-I 并且在苯基对位取代。在另一实施方案中，-卤素是-F。在另一实施方案中，-卤素是-F 并且在苯基对位取代。

亚苯基化合物的旋光异构体可以通过已知技术如手性色谱法或者由光活性酸或碱形成非对映体盐来得到。

此外，亚苯基化合物的一个或多个氢、碳或其它原子可以由所述氢、碳或其它原子的同位素取代。本发明所包括的这种化合物可在药代动力学研究和结合分析中用作研究和诊断工具。

4.3 示例性的亚苯基化合物

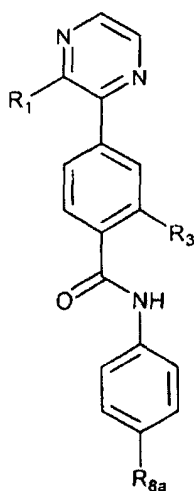
示例性的亚苯基化合物列于下表 1-10 中。

对于所述的化学结构，例如在表 1-5 中每个表的前部所述， a 相互独立地为 0 或 1。当 $a=0$ 时，“ a ”位上的基团是-H。当 $a=1$ 时，“ a ”位上的基团 (R_{8a}) 是除-H 之外的基团，即 R_8 。

对于所述的化学结构，例如在表 6-10 中每个表的前部所述， a 相互独立地为 0 或 1。当 $a=0$ 时，“ a ”位上的基团是-H。当 $a=1$ 时，“ a ”位上的基团 $((R_8)_a)$ 是除-H 之外的基团，即 R_8 。

对于所述的化学结构，例如在表 6-10 中每个表的前部所述， b 相互独立地为 0 或 1。当 $b=0$ 时，“ b ”位上的基团是-H。当 $b=1$ 时，“ b ”位上的基团 $((R_8)_b)$ 是除-H 之外的基团，即 R_8 。

表 1



(1a)

及其药学上可以接受的盐，其中：

化合物	R ₁	R _{6a}
Λ1 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-H
Λ2 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-叔丁基
Λ3 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-异丁基
Λ4 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-仲丁基
Λ5 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-异丙基
Λ6 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-正丙基
Λ7 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-环己基
Λ8 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-叔丁氧基
Λ9 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-异丙氧基
Λ10 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-CF ₃
Λ11 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-OCF ₃
Λ12 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-Cl
Λ13 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-Br
Λ14 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-I
Λ15 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-正丁基
Λ16 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-正丙基
Λ17 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-H
Λ18 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-叔丁基
Λ19 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-异丁基
Λ20 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-仲丁基
Λ21 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-异丙基
Λ22 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-正丙基
Λ23 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-环己基
Λ24 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-叔丁氧基
Λ25 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-异丙氧基

A26 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-CF ₃
A27 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-OCF ₃
A28 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-Cl
A29 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-Br
A30 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-I
A31 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-正丁基
A32 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-正丙基
A33 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-H
A34 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-异丁基
A35 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-叔丁基
A36 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-仲丁基
A37 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-异丙基
A38 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-正丙基
A39 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-环己基
A40 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-叔丁氧基
A41 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-异丙氧基
A42 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-CF ₃
A43 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-OCF ₃
A44 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-Cl
A45 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-Br
A46 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-I
A47 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-正丁基
A48 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-正丙基
A49 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-H
A50 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-叔丁基
A51 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-异丁基
A52 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-仲丁基
A53 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-异丙基
A54 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-正丙基
A55 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-环己基
A56 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-叔丁氧基
A57 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-异丙氧基
A58 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-CF ₃
A59 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-OCF ₃
A60 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-Cl
A61 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-Br
A62 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-I
A63 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-正丁基
A64 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-正丙基
A65 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-叔丁基
A66 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-H
A67 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-异丁基
A68 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-仲丁基
A69 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-异丙基
A70 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-正丙基
A71 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-环己基
A72 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-叔丁氧基
A73 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-异丙氧基

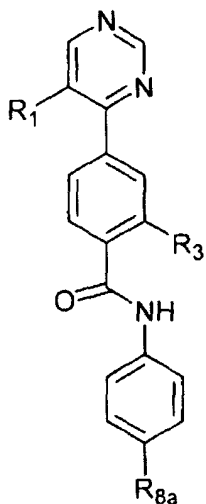
A74 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-CF ₃
A75 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-OCF ₃
A76 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-Cl
A77 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-Br
A78 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-I
A79 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-正丁基
A80 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-正丙基
A81 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-H
A82 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-叔丁基
A83 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-异丁基
A84 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-仲丁基
A85 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-异丙基
A86 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-正丙基
A87 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-环己基
A88 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-叔丁氧基
A89 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-异丙氧基
A90 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-CF ₃
A91 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-OCF ₃
A92 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-Cl
A93 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-Br
A94 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-I
A95 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-正丁基
A96 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-正丙基
A97 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-叔丁基
A98 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-H
A99 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-异丁基
A100 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-仲丁基
A101 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-异丙基
A102 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-正丙基
A103 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-环己基
A104 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-叔丁氧基
A105 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-异丙氧基
A106 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-CF ₃
A107 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-OCF ₃
A108 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-Cl
A109 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-Br
A110 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-I
A111 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-正丁基
A112 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-正丙基

在标为“化合物”的栏中：

- (a) 指 R₃ 是 -CH₃;
- (b) 指 R₃ 是 -Cl;
- (c) 指 R₃ 是 -Br;
- (d) 指 R₃ 是 -I;
- (e) 指 R₃ 是 -F; 和

(f) 指 R_3 是-H, 即在化学式 (I) 中, $m=0$ 。

表 2



(1b)

及其药学上可接受的盐, 其中:

化合物	R_1	R_{8a}
B1 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-H
B2 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-叔丁基
B3 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-异丁基
B4 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-仲丁基
B5 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-异丙基
B6 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-正丙基
B7 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-环己基
B8 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-叔丁氧基
B9 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-异丙氧基
B10 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-CF ₃
B11 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-OCF ₃
B12 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-Cl
B13 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-Br
B14 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-I
B15 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-正丁基
B16 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-正丙基
B17 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-H
B18 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-叔丁基
B19 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-异丁基
B20 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-仲丁基
B21 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-异丙基
B22 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-正丙基
B23 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-环己基
B24 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-叔丁氧基

B25 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-异丙氧基
B26 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-CF ₃
B27 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-OCF ₃
B28 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-Cl
B29 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-Br
B30 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-I
B31 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-正丁基
B32 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-正丙基
B33 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-H
B34 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-异丁基
B35 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-叔丁基
B36 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-仲丁基
B37 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-异丙基
B38 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-正丙基
B39 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-环己基
B40 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-叔丁氧基
B41 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-异丙氧基
B42 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-CF ₃
B43 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-OCF ₃
B44 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-Cl
B45 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-Br
B46 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-I
B47 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-正丁基
B48 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-正丙基
B49 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-H
B50 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-叔丁基
B51 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-异丁基
B52 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-仲丁基
B53 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-异丙基
B54 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-正丙基
B55 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-环己基
B56 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-叔丁氧基
B57 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-异丙氧基
B58 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-CF ₃
B59 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-OCF ₃
B60 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-Cl
B61 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-Br
B62 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-I
B63 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-正丁基
B64 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-正丙基
B65 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-叔丁基
B66 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-H
B67 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-异丁基
B68 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-仲丁基
B69 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-异丙基
B70 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-正丙基
B71 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-环己基
B72 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-叔丁氧基

B73 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-异丙氧基
B74 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-CF ₃
B75 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-OCF ₃
B76 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-Cl
B77 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-Br
B78 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-I
B79 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-正丁基
B80 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-正丙基
B81 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-H
B82 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-叔丁基
B83 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-异丁基
B84 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-仲丁基
B85 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-异丙基
B86 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-正丙基
B87 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-环己基
B88 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-叔丁氧基
B89 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-异丙氧基
B90 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-CF ₃
B91 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-OCF ₃
B92 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-Cl
B93 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-Br
B94 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-I
B95 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-正丁基
B96 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-正丙基
B97 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-叔丁基
B98 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-H
B99 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-异丁基
B100 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-仲丁基
B101 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-异丙基
B102 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-正丙基
B103 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-环己基
B104 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-叔丁氧基
B105 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-异丙氧基
B106 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-CF ₃
B107 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-OCF ₃
B108 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-Cl
B109 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-Br
B110 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-I
B111 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-正丁基
B112 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-正丙基

在标为“化合物”的栏中：

(a) 指 R₃ 是 -CH₃;

(b) 指 R₃ 是 -Cl;

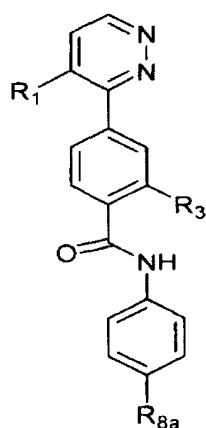
(c) 指 R₃ 是 -Br;

(d) 指 R₃ 是 -I;

(e) 指 R_3 是 -F; 和

(f) 指 R_3 是 -H, 即在化学式 (I) 中, $m=0$ 。

表 3



(Ic)

及其药学上可接受的盐, 其中:

化合物	R_1	R_{8a}
C1 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-H
C2 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-叔丁基
C3 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-异丁基
C4 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-仲丁基
C5 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-异丙基
C6 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-正丙基
C7 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-环己基
C8 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-叔丁氧基
C9 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-异丙氧基
C10 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-CF ₃
C11 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-OCF ₃
C12 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-Cl
C13 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-Br
C14 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-I
C15 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-正丁基
C16 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-正丙基
C17 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-H
C18 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-叔丁基
C19 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-异丁基
C20 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-仲丁基
C21 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-异丙基
C22 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-正丙基
C23 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-环己基
C24 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-叔丁氧基
C25 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-异丙氧基

C26 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-CF ₃
C27 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-OCF ₃
C28 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-Cl
C29 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-Br
C30 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-I
C31 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-正丁基
C32 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-正丙基
C33 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-H
C34 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-异丁基
C35 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-叔丁基
C36 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-仲丁基
C37 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-异丙基
C38 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-正丙基
C39 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-环己基
C40 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-叔丁氧基
C41 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-异丙氧基
C42 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-CF ₃
C43 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-OCF ₃
C44 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-Cl
C45 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-Br
C46 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-I
C47 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-正丁基
C48 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-正丙基
C49 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-H
C50 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-叔丁基
C51 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-异丁基
C52 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-仲丁基
C53 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-异丙基
C54 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-正丙基
C55 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-环己基
C56 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-叔丁氧基
C57 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-异丙氧基
C58 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-CF ₃
C59 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-OCF ₃
C60 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-Cl
C61 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-Br
C62 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-I
C63 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-正丁基
C64 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-正丙基
C65 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-叔丁基
C66 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-H
C67 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-异丁基
C68 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-仲丁基
C69 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-异丙基
C70 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-正丙基
C71 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-环己基
C72 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-叔丁氧基
C73 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-异丙氧基

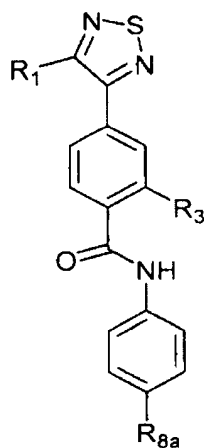
C74 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-CF ₃
C75 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-OCF ₃
C76 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-Cl
C77 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-Br
C78 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-I
C79 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-正丁基
C80 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-正丙基
C81 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-H
C82 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-叔丁基
C83 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-异丁基
C84 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-仲丁基
C85 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-异丙基
C86 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-正丙基
C87 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-环己基
C88 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-叔丁氧基
C89 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-异丙氧基
C90 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-CF ₃
C91 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-OCF ₃
C92 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-Cl
C93 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-Br
C94 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-I
C95 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-正丁基
C96 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-正丙基
C97 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-叔丁基
C98 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-H
C99 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-异丁基
C100 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-仲丁基
C101 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-异丙基
C102 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-正丙基
C103 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-环己基
C104 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-叔丁氧基
C105 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-异丙氧基
C106 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-CF ₃
C107 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-OCF ₃
C108 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-Cl
C109 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-Br
C110 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-I
C111 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-正丁基
C112 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-正丙基

在标为“化合物”的栏中：

- (a) 指 R₃ 是 -CH₃;
- (b) 指 R₃ 是 -Cl;
- (c) 指 R₃ 是 -Br;
- (d) 指 R₃ 是 -I;
- (e) 指 R₃ 是 -F; 和

(f) 指 R_3 是 -H, 即在化学式 (I) 中, $m=0$ 。

表 4



(Id)

及其药学上可接受的盐, 其中:

化合物	R_1	R_{8a}
D1 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-H
D2 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-叔丁基
D3 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-异丁基
D4 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-仲丁基
D5 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-异丙基
D6 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-正丙基
D7 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-环己基
D8 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-叔丁氧基
D9 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-异丙氧基
D10 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-CF ₃
D11 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-OCF ₃
D12 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-Cl
D13 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-Br
D14 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-I
D15 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-正丁基
D16 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Cl	-正丙基
D17 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-H
D18 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-叔丁基
D19 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-异丁基
D20 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-仲丁基
D21 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-异丙基
D22 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-正丙基
D23 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-环己基
D24 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-叔丁氧基
D25 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-异丙氧基
D26 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-CF ₃

D27 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-OCF ₃
D28 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-Cl
D29 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-Br
D30 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-I
D31 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-正丁基
D32 (a, b, c, d, e, 和 f)	-F	-正丙基
D33 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-H
D34 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-异丁基
D35 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-叔丁基
D36 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-仲丁基
D37 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-异丙基
D38 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-正丙基
D39 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-环己基
D40 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-叔丁氧基
D41 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-异丙氧基
D42 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-CF ₃
D43 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-OCF ₃
D44 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-Cl
D45 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-Br
D46 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-I
D47 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-正丁基
D48 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CH ₃	-正丙基
D49 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-H
D50 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-叔丁基
D51 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-异丁基
D52 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-仲丁基
D53 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-异丙基
D54 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-正丙基
D55 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-环己基
D56 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-叔丁氧基
D57 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-异丙氧基
D58 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-CF ₃
D59 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-OCF ₃
D60 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-Cl
D61 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-Br
D62 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-I
D63 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-正丁基
D64 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CF ₃	-正丙基
D65 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-叔丁基
D66 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-H
D67 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-异丁基
D68 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-仲丁基
D69 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-异丙基
D70 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-正丙基
D71 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-环己基
D72 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-叔丁氧基
D73 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-异丙氧基
D74 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-CF ₃

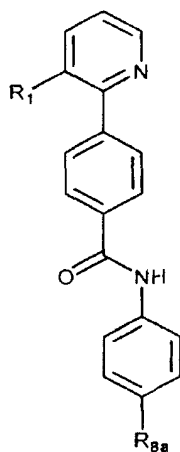
D75 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-OCF ₃
D76 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-Cl
D77 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-Br
D78 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-I
D79 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-正丁基
D80 (a, b, c, d, e, 和 f)	-CHF ₂	-正丙基
D81 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-H
D82 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-叔丁基
D83 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-异丁基
D84 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-仲丁基
D85 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-异丙基
D86 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-正丙基
D87 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-环己基
D88 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-叔丁氧基
D89 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-异丙氧基
D90 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-CF ₃
D91 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-OCF ₃
D92 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-Cl
D93 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-Br
D94 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-I
D95 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-正丁基
D96 (a, b, c, d, e, 和 f)	-Br	-正丙基
D97 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-叔丁基
D98 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-H
D99 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-异丁基
D100 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-仲丁基
D101 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-异丙基
D102 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-正丙基
D103 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-环己基
D104 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-叔丁氧基
D105 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-异丙氧基
D106 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-CF ₃
D107 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-OCF ₃
D108 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-Cl
D109 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-Br
D110 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-I
D111 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-正丁基
D112 (a, b, c, d, e, 和 f)	-I	-正丙基

在标为“化合物”的栏中：

- (a) 指 R₃ 是 -CH₃;
- (b) 指 R₃ 是 -Cl;
- (c) 指 R₃ 是 -Br;
- (d) 指 R₃ 是 -I;
- (e) 指 R₃ 是 -F; 和

(f) 指 R_3 是 -H, 即在化学式 (I) 中, $m=0$ 。

表 5



(IIa)

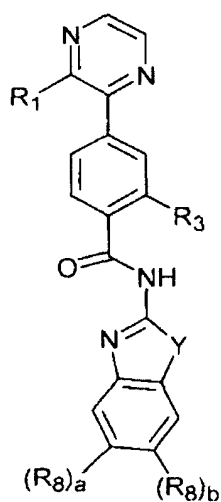
及其药学上可接受的盐, 其中:

化合物	R_1	R_{8a}
E1	-Cl	-H
E2	-Cl	-叔丁基
E3	-Cl	-异丁基
E4	-Cl	-仲丁基
E5	-Cl	-异丙基
E6	-Cl	-正丙基
E7	-Cl	-环己基
E8	-Cl	-叔丁氧基
E9	-Cl	-异丙氧基
E10	-Cl	-CF ₃
E11	-Cl	-OCF ₃
E12	-Cl	-Cl
E13	-Cl	-Br
E14	-Cl	-I
E15	-Cl	-正丁基
E16	-Cl	-正丙基
E17	-F	-H
E18	-F	-叔丁基
E19	-F	-异丁基
E20	-F	-仲丁基
E21	-F	-异丙基
E22	-F	-正丙基
E23	-F	-环己基
E24	-F	-叔丁氧基
E25	-F	-异丙氧基

E26	-F	-CF ₃
E27	-F	-OCF ₃
E28	-F	-Cl
E29	-F	-Br
E30	-F	-I
E31	-F	-正丁基
E32	-F	-正丙基
E33	-CH ₃	-H
E34	-CH ₃	-异丁基
E35	-CH ₃	-叔丁基
E36	-CH ₃	-仲丁基
E37	-CH ₃	-异丙基
E38	-CH ₃	-正丙基
E39	-CH ₃	-环己基
E40	-CH ₃	-叔丁氧基
E41	-CH ₃	-异丙氧基
E42	-CH ₃	-CF ₃
E43	-CH ₃	-OCF ₃
E44	-CH ₃	-Cl
E45	-CH ₃	-Br
E46	-CH ₃	-I
E47	-CH ₃	-正丁基
E48	-CH ₃	-正丙基
E49	-CF ₃	-H
E50	-CF ₃	-叔丁基
E51	-CF ₃	-异丁基
E52	-CF ₃	-仲丁基
E53	-CF ₃	-异丙基
E54	-CF ₃	-正丙基
E55	-CF ₃	-环己基
E56	-CF ₃	-叔丁氧基
E57	-CF ₃	-异丙氧基
E58	-CF ₃	-CF ₃
E59	-CF ₃	-OCF ₃
E60	-CF ₃	-Cl
E61	-CF ₃	-Br
E62	-CF ₃	-I
E63	-CF ₃	-正丁基
E64	-CF ₃	-正丙基
E65	-CHF ₂	-叔丁基
E66	-CHF ₂	-H
E67	-CHF ₂	-异丁基
E68	-CHF ₂	-仲丁基
E69	-CHF ₂	-异丙基
E70	-CHF ₂	-正丙基
E71	-CHF ₂	-环己基
E72	-CHF ₂	-叔丁氧基
E73	-CHF ₂	-异丙氧基

E74	-CHF ₂	-CF ₃
E75	-CHF ₂	-OCF ₃
E76	-CHF ₂	-Cl
E77	-CHF ₂	-Br
E78	-CHF ₂	-I
E79	-CHF ₂	-正丁基
E80	-CHF ₂	-正丙基
E81	-Br	-H
E82	-Br	-叔丁基
E83	-Br	-异丁基
E84	-Br	-仲丁基
E85	-Br	-异丙基
E86	-Br	-正丙基
E87	-Br	-环己基
E88	-Br	-叔丁氧基
E89	-Br	-异丙氧基
E90	-Br	-CF ₃
E91	-Br	-OCF ₃
E92	-Br	-Cl
E93	-Br	-Br
E94	-Br	-I
E95	-Br	-正丁基
E96	-Br	-正丙基
E97	-I	-叔丁基
E98	-I	-H
E99	-I	-异丁基
E100	-I	-仲丁基
E101	-I	-异丙基
E102	-I	-正丙基
E103	-I	-环己基
E104	-I	-叔丁氧基
E105	-I	-异丙氧基
E106	-I	-CF ₃
E107	-I	-OCF ₃
E108	-I	-Cl
E109	-I	-Br
E110	-I	-I
E111	-I	-正丁基
E112	-I	-正丙基

表 6



(1c)

及其药学上可接受的盐，其中：

化合物	Y	R ₁	(R ₈) _a	(R ₈) _b
F1 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-Cl	-H
F2 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-Br	-H
F3 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-F	-H
F4 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-CH ₃	-H
F5 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-CF ₃	-H
F6 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
F7 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
F8 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
F9 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-叔丁基	-H
F10 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-异丙基	-H
F11 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
F12 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-H
F13 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-Cl
F14 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-Br
F15 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-F
F16 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-CH ₃
F17 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-CF ₃
F18 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
F19 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
F20 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
F21 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-叔丁基
F22 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-异丙基
F23 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-Cl	-H
F24 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-Br	-H
F25 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-F	-H

F26 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
F27 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
F28 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
F29 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F30 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H
F31 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-叔丁基	-H
F32 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-异丙基	-H
F33 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
F34 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-H
F35 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-Cl
F36 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-Br
F37 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-F
F38 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
F39 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
F40 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
F41 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F42 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃
F43 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-叔丁基
F44 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-异丙基
F45 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-Cl	-H
F46 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-Br	-H
F47 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-F	-H
F48 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
F49 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
F50 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
F51 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F52 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
F53 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-叔丁基	-H
F54 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-异丙基	-H
F55 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
F56 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-H
F57 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-Cl
F58 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-Br
F59 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-F
F60 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
F61 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
F62 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
F63 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F64 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
F65 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-叔丁基
F66 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-异丙基
F67 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
F68 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-Br	-H
F69 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-F	-H
F70 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
F71 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
F72 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
F73 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H

F74 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
F75 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-叔丁基	-H
F76 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-异丙基	-H
F77 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
F78 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-H
F79 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-Cl
F80 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-Br
F81 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-F
F82 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
F83 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
F84 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
F85 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
F86 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
F87 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-叔丁基
F88 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-异丙基
F89 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-Br	-H
F90 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-Cl	-H
F91 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-F	-H
F92 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-CH ₃	-H
F93 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-CF ₃	-H
F94 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-OCH ₃	-H
F95 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
F96 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-OCF ₃	-H
F97 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-叔丁基	-H
F98 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-异丙基	-H
F99 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
F100 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-H
F101 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-Cl
F102 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-Br
F103 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-F
F104 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-CH ₃
F105 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-CF ₃
F106 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-OCH ₃
F107 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
F108 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-OCF ₃
F109 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-叔丁基
F110 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-异丙基
F111 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-Cl	-H
F112 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-Br	-H
F113 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-F	-H
F114 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-CH ₃	-H
F115 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-CF ₃	-H
F116 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-OCH ₃	-H
F117 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
F118 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-OCF ₃	-H
F119 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-叔丁基	-H
F120 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-异丙基	-H
F121 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃

F122 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-H
F123 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-Cl
F124 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-Br
F125 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-F
F126 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-CH ₃
F127 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-CF ₃
F128 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-OCH ₃
F129 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
F130 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-OCF ₃
F131 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-叔丁基
F132 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-异丙基
F133 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-Cl	-H
F134 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-Br	-H
F135 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-F	-H
F136 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-CH ₃	-H
F137 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-CF ₃	-H
F138 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-OCH ₃	-H
F139 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
F140 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-OCF ₃	-H
F141 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-叔丁基	-H
F142 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-异丙基	-H
F143 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
F144 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-H
F145 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-CH ₃
F146 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-Cl
F147 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-Br
F148 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-F
F149 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-CF ₃
F150 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-OCH ₃
F151 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
F152 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-OCF ₃
F153 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-叔丁基
F154 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-异丙基
F155 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-Cl	-H
F156 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-Br	-H
F157 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-F	-H
F158 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-CH ₃	-H
F159 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-CF ₃	-H
F160 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-OCH ₃	-H
F161 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F162 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-OCF ₃	-H
F163 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-叔丁基	-H
F164 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-异丙基	-H
F165 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
F166 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-H
F167 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-Cl
F168 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-Br
F169 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-F

F170 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-CH ₃
F171 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-CF ₃
F172 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-OCH ₃
F173 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F174 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-OCF ₃
F175 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-叔丁基
F176 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-异丙基
F177 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-Cl	-H
F178 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-Br	-H
F179 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-F	-H
F180 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-CH ₃	-H
F181 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-CF ₃	-H
F182 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-OCH ₃	-H
F183 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F184 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-OCF ₃	-H
F185 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-叔丁基	-H
F186 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-异丙基	-H
F187 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
F188 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-H
F189 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-Cl
F190 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-Br
F191 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-F
F192 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-CH ₃
F193 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-CF ₃
F194 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-OCH ₃
F195 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F196 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-OCF ₃
F197 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-叔丁基
F198 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-异丙基
F199 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-Cl	-H
F200 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-Br	-H
F201 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-F	-H
F202 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-CH ₃	-H
F203 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-CF ₃	-H
F204 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
F205 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
F206 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
F207 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-叔丁基	-H
F208 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-异丙基	-H
F209 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
F210 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-H
F211 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-Cl
F212 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-Br
F213 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-F
F214 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-CH ₃
F215 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-CF ₃
F216 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
F217 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃

F218 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
F219 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-叔丁基
F220 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-异丙基
F221 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-Br	-H
F222 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-Cl	-H
F223 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-F	-H
F224 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-CH ₃	-H
F225 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-CF ₃	-H
F226 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-OCH ₃	-H
F227 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
F228 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-OCF ₃	-H
F229 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-叔丁基	-H
F230 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-异丙基	-H
F231 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-CH ₃	-CH ₃
F232 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-H
F233 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-Cl
F234 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-Br
F235 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-F
F236 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-CH ₃
F237 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-CF ₃
F238 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-OCH ₃
F239 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
F240 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-OCF ₃
F241 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-叔丁基
F242 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-异丙基
F243 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-Cl	-H
F244 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-Br	-H
F245 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-F	-H
F246 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-CH ₃	-H
F247 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-CF ₃	-H
F248 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-OCH ₃	-H
F249 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
F250 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-OCF ₃	-H
F251 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-叔丁基	-H
F252 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-异丙基	-H
F253 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-CH ₃	-CH ₃
F254 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-H
F255 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-Cl
F256 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-Br
F257 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-F
F258 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-CH ₃
F259 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-CF ₃
F260 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-OCH ₃
F261 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
F262 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-OCF ₃
F263 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-叔丁基
F264 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-异丙基
F265 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-Cl	-H

F266 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-Br	-H
F267 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-F	-H
F268 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
F269 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
F270 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
F271 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
F272 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
F273 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-叔丁基	-H
F274 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-异丙基	-H
F275 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
F276 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-H
F277 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
F278 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-Cl
F279 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-Br
F280 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-F
F281 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
F282 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
F283 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
F284 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
F285 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-叔丁基
F286 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-异丙基
F287 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-Cl	-H
F288 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-Br	-H
F289 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-F	-H
F290 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
F291 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
F292 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
F293 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F294 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
F295 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-叔丁基	-H
F296 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-异丙基	-H
F297 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
F298 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-H
F299 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
F300 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-Br
F301 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-F
F302 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
F303 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
F304 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
F305 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F306 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
F307 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-叔丁基
F308 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-异丙基
F309 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-Cl	-H
F310 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-Br	-H
F311 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-F	-H
F312 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
F313 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H

F314 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
F315 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F316 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
F317 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-叔丁基	-H
F318 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-异丙基	-H
F319 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
F320 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-H
F321 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
F322 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-Br
F323 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-F
F324 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
F325 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
F326 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
F327 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F328 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
F329 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-叔丁基
F330 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-异丙基
F331 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
F332 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
F333 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-F	-H
F334 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
F335 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
F336 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
F337 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
F338 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
F339 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-叔丁基	-H
F340 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-异丙基	-H
F341 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
F342 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-H
F343 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
F344 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
F345 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-F
F346 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
F347 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
F348 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
F349 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
F350 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
F351 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-叔丁基
F352 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-异丙基
F353 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-Br	-H
F354 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-Cl	-H
F355 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-F	-H
F356 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-CH ₃	-H
F357 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-CF ₃	-H
F358 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
F359 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
F360 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
F361 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-叔丁基	-H

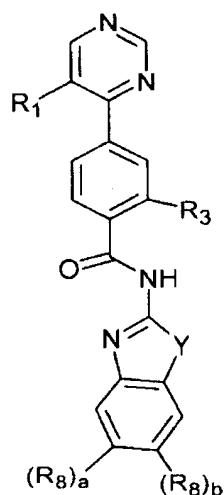
F362 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-异丙基	-H
F363 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
F364 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-H
F365 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-Cl
F366 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-Br
F367 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-F
F368 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-CH ₃
F369 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-CF ₃
F370 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
F371 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
F372 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
F373 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-叔丁基
F374 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-异丙基
F375 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-Cl	-H
F376 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-Br	-H
F377 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-F	-H
F378 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-CH ₃	-H
F379 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-CF ₃	-H
F380 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-OCH ₃	-H
F381 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
F382 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-OCF ₃	-H
F383 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-叔丁基	-H
F384 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-异丙基	-H
F385 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
F386 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-H
F387 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-Cl
F388 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-Br
F389 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-F
F390 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-CH ₃
F391 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-CF ₃
F392 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-OCH ₃
F393 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
F394 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-OCF ₃
F395 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-叔丁基
F396 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-异丙基

在标为“化合物”的栏中：

- (a) 指 R₃ 是-CH₃;
- (b) 指 R₃ 是-Cl;
- (c) 指 R₃ 是-Br;
- (d) 指 R₃ 是-I;
- (e) 指 R₃ 是-F; 和

(f) 指 R_3 是 $-H$ ，即在化学式 (I) 中， $m=0$ 。

表 7



(II)

及其药学上可接受的盐，其中：

化合物	Y	R_1	$(R_8)_a$	$(R_8)_b$
G1 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-Cl	-H
G2 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-Br	-H
G3 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-F	-H
G4 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-CH ₃	-H
G5 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-CF ₃	-H
G6 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
G7 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
G8 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
G9 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-叔丁基	-H
G10 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-异丙基	-H
G11 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
G12 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-H
G13 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-Cl
G14 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-Br
G15 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-F
G16 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-CH ₃
G17 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-CF ₃
G18 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
G19 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
G20 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
G21 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-叔丁基
G22 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-异丙基
G23 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-Cl	-H

G24 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-Br	-H
G25 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-F	-H
G26 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
G27 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
G28 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
G29 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G30 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H
G31 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-叔丁基	-H
G32 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-异丙基	-H
G33 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G34 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-H
G35 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-Cl
G36 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-Br
G37 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-F
G38 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
G39 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
G40 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
G41 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G42 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃
G43 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-叔丁基
G44 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-异丙基
G45 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-Cl	-H
G46 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-Br	-H
G47 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-F	-H
G48 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
G49 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
G50 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
G51 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G52 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
G53 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-叔丁基	-H
G54 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-异丙基	-H
G55 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
G56 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-H
G57 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-Cl
G58 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-Br
G59 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-F
G60 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
G61 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
G62 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
G63 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G64 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
G65 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-叔丁基
G66 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-异丙基
G67 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
G68 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-Br	-H
G69 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-F	-H
G70 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
G71 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H

G72 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
G73 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
G74 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
G75 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-叔丁基	-H
G76 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-异丙基	-H
G77 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
G78 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-H
G79 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-Cl
G80 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-Br
G81 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-F
G82 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
G83 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
G84 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
G85 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
G86 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
G87 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-叔丁基
G88 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-异丙基
G89 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-Br	-H
G90 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-Cl	-H
G91 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-F	-H
G92 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-CH ₃	-H
G93 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-CF ₃	-H
G94 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-OCH ₃	-H
G95 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
G96 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-OCF ₃	-H
G97 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-叔丁基	-H
G98 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-异丙基	-H
G99 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
G100 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-H
G101 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-Cl
G102 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-Br
G103 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-F
G104 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-CH ₃
G105 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-CF ₃
G106 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-OCH ₃
G107 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
G108 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-OCF ₃
G109 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-叔丁基
G110 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-异丙基
G111 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-Cl	-H
G112 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-Br	-H
G113 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-F	-H
G114 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-CH ₃	-H
G115 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-CF ₃	-H
G116 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-OCH ₃	-H
G117 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
G118 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-OCF ₃	-H
G119 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-叔丁基	-H

G120 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-异丙基	-H
G121 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
G122 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-H
G123 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-Cl
G124 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-Br
G125 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-F
G126 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-CH ₃
G127 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-CF ₃
G128 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-OCH ₃
G129 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
G130 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-OCF ₃
G131 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-叔丁基
G132 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-异丙基
G133 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-Cl	-H
G134 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-Br	-H
G135 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-F	-H
G136 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-CH ₃	-H
G137 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-CF ₃	-H
G138 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-OCH ₃	-H
G139 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
G140 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-OCF ₃	-H
G141 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-叔丁基	-H
G142 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-异丙基	-H
G143 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
G144 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-H
G145 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-CH ₃
G146 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-Cl
G147 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-Br
G148 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-F
G149 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-CF ₃
G150 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-OCH ₃
G151 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
G152 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-OCF ₃
G153 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-叔丁基
G154 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-异丙基
G155 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-Cl	-H
G156 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-Br	-H
G157 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-F	-H
G158 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-CH ₃	-H
G159 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-CF ₃	-H
G160 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-OCH ₃	-H
G161 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G162 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-OCF ₃	-H
G163 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-叔丁基	-H
G164 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-异丙基	-H
G165 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G166 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-H
G167 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-Cl

G168 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-Br
G169 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-F
G170 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-CH ₃
G171 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-CF ₃
G172 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-OCH ₃
G173 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G174 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-OCF ₃
G175 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-叔丁基
G176 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-异丙基
G177 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-Cl	-H
G178 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-Br	-H
G179 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-F	-H
G180 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-CH ₃	-H
G181 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-CF ₃	-H
G182 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-OCH ₃	-H
G183 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G184 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-OCF ₃	-H
G185 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-叔丁基	-H
G186 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-异丙基	-H
G187 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
G188 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-H
G189 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-Cl
G190 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-Br
G191 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-F
G192 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-CH ₃
G193 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-CF ₃
G194 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-OCH ₃
G195 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G196 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-OCF ₃
G197 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-叔丁基
G198 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-异丙基
G199 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-Cl	-H
G200 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-Br	-H
G201 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-F	-H
G202 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-CH ₃	-H
G203 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-CF ₃	-H
G204 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
G205 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
G206 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
G207 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-叔丁基	-H
G208 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-异丙基	-H
G209 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
G210 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-H
G211 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-Cl
G212 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-Br
G213 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-F
G214 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-CH ₃
G215 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-CF ₃

G216 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
G217 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
G218 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
G219 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-叔丁基
G220 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-异丙基
G221 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-Br	-H
G222 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-Cl	-H
G223 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-F	-H
G224 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-CH ₃	-H
G225 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-CF ₃	-H
G226 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-OCH ₃	-H
G227 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
G228 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-OCF ₃	-H
G229 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-叔丁基	-H
G230 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-异丙基	-H
G231 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-CH ₃	-CH ₃
G232 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-H
G233 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-Cl
G234 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-Br
G235 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-F
G236 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-CH ₃
G237 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-CF ₃
G238 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-OCH ₃
G239 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
G240 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-OCF ₃
G241 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-叔丁基
G242 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-异丙基
G243 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-Cl	-H
G244 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-Br	-H
G245 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-F	-H
G246 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-CH ₃	-H
G247 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-CF ₃	-H
G248 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-OCH ₃	-H
G249 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
G250 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-OCF ₃	-H
G251 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-叔丁基	-H
G252 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-异丙基	-H
G253 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-CH ₃	-CH ₃
G254 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-H
G255 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-Cl
G256 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-Br
G257 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-F
G258 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-CH ₃
G259 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-CF ₃
G260 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-OCH ₃
G261 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
G262 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-OCF ₃
G263 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-叔丁基

G264 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-异丙基
G265 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-Cl	-H
G266 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-Br	-H
G267 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-F	-H
G268 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
G269 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
G270 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
G271 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
G272 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
G273 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-叔丁基	-H
G274 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-异丙基	-H
G275 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
G276 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-H
G277 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
G278 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-Cl
G279 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-Br
G280 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-F
G281 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
G282 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
G283 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
G284 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
G285 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-叔丁基
G286 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-异丙基
G287 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-Cl	-H
G288 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-Br	-H
G289 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-F	-H
G290 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
G291 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
G292 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
G293 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G294 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
G295 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-叔丁基	-H
G296 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-异丙基	-H
G297 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G298 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-H
G299 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
G300 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-Br
G301 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-F
G302 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
G303 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
G304 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
G305 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G306 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
G307 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-叔丁基
G308 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-异丙基
G309 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-Cl	-H
G310 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-Br	-H
G311 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-F	-H

G312 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
G313 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
G314 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
G315 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G316 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
G317 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-叔丁基	-H
G318 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-异丙基	-H
G319 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
G320 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-H
G321 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
G322 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-Br
G323 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-F
G324 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
G325 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
G326 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
G327 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G328 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
G329 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-叔丁基
G330 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-异丙基
G331 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
G332 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
G333 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-F	-H
G334 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
G335 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
G336 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
G337 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
G338 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
G339 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-叔丁基	-H
G340 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-异丙基	-H
G341 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
G342 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-H
G343 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
G344 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
G345 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-F
G346 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
G347 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
G348 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
G349 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
G350 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
G351 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-叔丁基
G352 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-异丙基
G353 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-Br	-H
G354 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-Cl	-H
G355 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-F	-H
G356 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-CH ₃	-H
G357 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-CF ₃	-H
G358 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
G359 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H

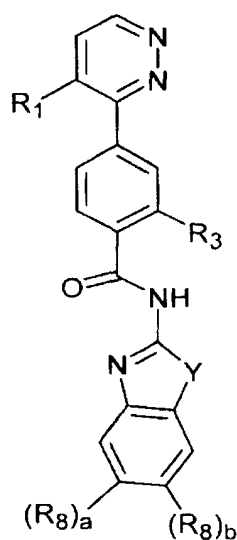
G360 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
G361 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-叔丁基	-H
G362 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-异丙基	-H
G363 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
G364 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-H
G365 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-Cl
G366 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-Br
G367 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-F
G368 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-CH ₃
G369 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-CF ₃
G370 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
G371 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
G372 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
G373 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-叔丁基
G374 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-异丙基
G375 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-Cl	-H
G376 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-Br	-H
G377 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-F	-H
G378 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-CH ₃	-H
G379 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-CF ₃	-H
G380 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-OCH ₃	-H
G381 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
G382 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-OCF ₃	-H
G383 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-叔丁基	-H
G384 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-异丙基	-H
G385 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
G386 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-H
G387 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-Cl
G388 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-Br
G389 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-F
G390 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-CH ₃
G391 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-CF ₃
G392 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-OCH ₃
G393 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
G394 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-OCF ₃
G395 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-叔丁基
G396 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-异丙基

在标为“化合物”的栏中：

- (a) 指 R₃ 是-CH₃;
- (b) 指 R₃ 是-Cl;
- (c) 指 R₃ 是-Br;
- (d) 指 R₃ 是-I;
- (e) 指 R₃ 是-F; 和

(f) 指 R_3 是 -H, 即在化学式 (I) 中, $m=0$ 。

表 8



(Ig)

及其药学上可接受的盐, 其中:

化合物	Y	R_1	$(R_8)_a$	$(R_8)_b$
H1 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-Cl	-H
H2 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-Br	-H
H3 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-F	-H
H4 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-CH ₃	-H
H5 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-CF ₃	-H
H6 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
H7 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
H8 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
H9 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-叔丁基	-H
H10 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-异丙基	-H
H11 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
H12 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-H
H13 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-Cl
H14 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-Br
H15 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-F
H16 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-CH ₃
H17 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-CF ₃
H18 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
H19 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
H20 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
H21 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-叔丁基

H22 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-异丙基
H23 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-Cl	-H
H24 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-Br	-H
H25 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-F	-H
H26 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
H27 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
H28 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
H29 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
H30 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H
H31 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-叔丁基	-H
H32 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-异丙基	-H
H33 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H34 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-H
H35 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-Cl
H36 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-Br
H37 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-F
H38 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
H39 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
H40 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
H41 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
H42 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃
H43 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-叔丁基
H44 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-异丙基
H45 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-Cl	-H
H46 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-Br	-H
H47 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-F	-H
H48 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
H49 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
H50 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
H51 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
H52 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
H53 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-叔丁基	-H
H54 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-异丙基	-H
H55 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
H56 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-H
H57 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-Cl
H58 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-Br
H59 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-F
H60 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
H61 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
H62 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
H63 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
H64 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
H65 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-叔丁基
H66 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-异丙基
H67 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
H68 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-Br	-H
H69 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-F	-H

H70 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
H71 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
H72 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
H73 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
H74 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
H75 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-叔丁基	-H
H76 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-异丙基	-H
H77 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
H78 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-H
H79 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-Cl
H80 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-Br
H81 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-F
H82 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
H83 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
H84 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
H85 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
H86 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
H87 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-叔丁基
H88 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-异丙基
H89 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-Br	-H
H90 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-Cl	-H
H91 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-F	-H
H92 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-CH ₃	-H
H93 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-CF ₃	-H
H94 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-OCH ₃	-H
H95 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
H96 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-OCF ₃	-H
H97 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-叔丁基	-H
H98 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-异丙基	-H
H99 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
H100 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-H
H101 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-Cl
H102 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-Br
H103 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-F
H104 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-CH ₃
H105 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-CF ₃
H106 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-OCH ₃
H107 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
H108 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-OCF ₃
H109 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-叔丁基
H110 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-异丙基
H111 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-Cl	-H
H112 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-Br	-H
H113 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-F	-H
H114 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-CH ₃	-H
H115 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-CF ₃	-H
H116 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-OCH ₃	-H
H117 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H

H118 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-OCF ₃	-H
H119 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-叔丁基	-H
H120 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-异丙基	-H
H121 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
H122 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-H
H123 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-Cl
H124 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-Br
H125 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-F
H126 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-CH ₃
H127 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-CF ₃
H128 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-OCH ₃
H129 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
H130 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-OCF ₃
H131 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-叔丁基
H132 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-异丙基
H133 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-Cl	-H
H134 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-Br	-H
H135 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-F	-H
H136 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-CH ₃	-H
H137 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-CF ₃	-H
H138 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-OCH ₃	-H
H139 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
H140 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-OCF ₃	-H
H141 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-叔丁基	-H
H142 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-异丙基	-H
H143 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
H144 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-H
H145 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-CH ₃
H146 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-Cl
H147 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-Br
H148 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-F
H149 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-CF ₃
H150 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-OCH ₃
H151 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
H152 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-OCF ₃
H153 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-叔丁基
H154 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-异丙基
H155 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-Cl	-H
H156 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-Br	-H
H157 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-F	-H
H158 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-CH ₃	-H
H159 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-CF ₃	-H
H160 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-OCH ₃	-H
H161 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
H162 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-OCF ₃	-H
H163 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-叔丁基	-H
H164 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-异丙基	-H
H165 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃

H166 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-H
H167 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-Cl
H168 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-Br
H169 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-F
H170 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-CH ₃
H171 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-CF ₃
H172 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-OCH ₃
H173 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
H174 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-OCF ₃
H175 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-叔丁基
H176 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-异丙基
H177 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-Cl	-H
H178 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-Br	-H
H179 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-F	-H
H180 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-CH ₃	-H
H181 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-CF ₃	-H
H182 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-OCH ₃	-H
H183 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
H184 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-OCF ₃	-H
H185 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-叔丁基	-H
H186 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-异丙基	-H
H187 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
H188 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-H
H189 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-Cl
H190 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-Br
H191 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-F
H192 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-CH ₃
H193 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-CF ₃
H194 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-OCH ₃
H195 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
H196 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-OCF ₃
H197 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-叔丁基
H198 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-异丙基
H199 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-Cl	-H
H200 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-Br	-H
H201 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-F	-H
H202 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-CH ₃	-H
H203 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-CF ₃	-H
H204 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
H205 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
H206 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
H207 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-叔丁基	-H
H208 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-异丙基	-H
H209 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
H210 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-H
H211 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-Cl
H212 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-Br
H213 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-F

H214 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-CH ₃
H215 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-CF ₃
H216 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
H217 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
H218 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
H219 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-叔丁基
H220 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-异丙基
H221 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-Br	-H
H222 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-Cl	-H
H223 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-F	-H
H224 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-CH ₃	-H
H225 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-CF ₃	-H
H226 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-OCH ₃	-H
H227 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
H228 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-OCF ₃	-H
H229 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-叔丁基	-H
H230 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-异丙基	-H
H231 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-CH ₃	-CH ₃
H232 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-H
H233 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-Cl
H234 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-Br
H235 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-F
H236 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-CH ₃
H237 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-CF ₃
H238 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-OCH ₃
H239 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
H240 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-OCF ₃
H241 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-叔丁基
H242 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-异丙基
H243 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-Cl	-H
H244 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-Br	-H
H245 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-F	-H
H246 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-CH ₃	-H
H247 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-CF ₃	-H
H248 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-OCH ₃	-H
H249 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
H250 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-OCF ₃	-H
H251 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-叔丁基	-H
H252 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-异丙基	-H
H253 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-CH ₃	-CH ₃
H254 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-H
H255 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-Cl
H256 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-Br
H257 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-F
H258 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-CH ₃
H259 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-CF ₃
H260 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-OCH ₃
H261 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃

H262 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-OCF ₃
H263 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-叔丁基
H264 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-异丙基
H265 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-Cl	-H
H266 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-Br	-H
H267 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-F	-H
H268 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
H269 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
H270 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
H271 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
H272 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
H273 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-叔丁基	-H
H274 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-异丙基	-H
H275 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
H276 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-H
H277 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
H278 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-Cl
H279 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-Br
H280 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-F
H281 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
H282 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
H283 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
H284 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
H285 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-叔丁基
H286 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-异丙基
H287 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-Cl	-H
H288 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-Br	-H
H289 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-F	-H
H290 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
H291 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
H292 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
H293 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
H294 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
H295 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-叔丁基	-H
H296 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-异丙基	-H
H297 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H298 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-H
H299 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
H300 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-Br
H301 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-F
H302 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
H303 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
H304 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
H305 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
H306 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
H307 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-叔丁基
H308 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-异丙基
H309 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-Cl	-H

H310 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-Br	-H
H311 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-F	-H
H312 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
H313 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
H314 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
H315 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
H316 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
H317 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-叔丁基	-H
H318 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-异丙基	-H
H319 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
H320 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-H
H321 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
H322 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-Br
H323 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-F
H324 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
H325 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
H326 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
H327 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
H328 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
H329 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-叔丁基
H330 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-异丙基
H331 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
H332 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
H333 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-F	-H
H334 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
H335 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
H336 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
H337 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
H338 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
H339 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-叔丁基	-H
H340 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-异丙基	-H
H341 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
H342 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-H
H343 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
H344 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
H345 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-F
H346 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
H347 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
H348 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
H349 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
H350 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
H351 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-叔丁基
H352 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-异丙基
H353 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-Br	-H
H354 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-Cl	-H
H355 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-F	-H
H356 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-CH ₃	-H
H357 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-CF ₃	-H

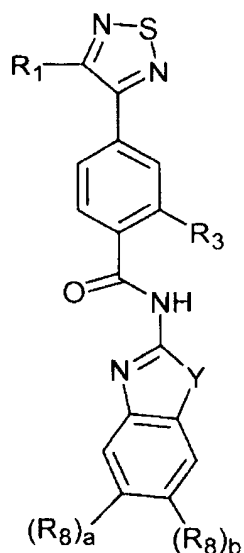
H358 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
H359 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
H360 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
H361 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-叔丁基	-H
H362 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-异丙基	-H
H363 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
H364 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-H
H365 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-Cl
H366 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-Br
H367 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-F
H368 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-CH ₃
H369 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-CF ₃
H370 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
H371 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
H372 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
H373 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-叔丁基
H374 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-异丙基
H375 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-Cl	-H
H376 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-Br	-H
H377 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-F	-H
H378 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-CH ₃	-H
H379 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-CF ₃	-H
H380 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-OCH ₃	-H
H381 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
H382 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-OCF ₃	-H
H383 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-叔丁基	-H
H384 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-异丙基	-H
H385 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
H386 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-H
H387 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-Cl
H388 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-Br
H389 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-F
H390 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-CH ₃
H391 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-CF ₃
H392 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-OCH ₃
H393 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
H394 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-OCF ₃
H395 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-叔丁基
H396 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-异丙基

在标为“化合物”的栏中：

- (a) 指 R₃是-CH₃;
- (b) 指 R₃是-Cl;
- (c) 指 R₃是-Br;
- (d) 指 R₃是-I;
- (e) 指 R₃是-F; 和

(f) 指 R_3 是 -H, 即在化学式 (I) 中, $m=0$ 。

表 9



(Ih)

及其药学上可接受的盐, 其中:

化合物	Y	R_1	$(R_8)_a$	$(R_8)_b$
11 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-Cl	-H
12 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-Br	-H
13 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-F	-H
14 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-CH ₃	-H
15 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-CF ₃	-H
16 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
17 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
18 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
19 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-叔丁基	-H
110 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-异丙基	-H
111 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
112 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-H
113 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-Cl
114 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-Br
115 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-F
116 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-CH ₃
117 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-CF ₃
118 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
119 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
120 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
121 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-叔丁基

122 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Cl	-H	-异丙基
123 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-Cl	-H
124 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-Br	-H
125 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-F	-H
126 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
127 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
128 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
129 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
130 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H
131 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-叔丁基	-H
132 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-异丙基	-H
133 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
134 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-H
135 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-Cl
136 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-Br
137 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-F
138 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
139 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
140 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
141 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
142 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃
143 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-叔丁基
144 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CH ₃	-H	-异丙基
145 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-Cl	-H
146 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-Br	-H
147 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-F	-H
148 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
149 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
150 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
151 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
152 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
153 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-叔丁基	-H
154 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-异丙基	-H
155 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
156 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-H
157 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-Cl
158 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-Br
159 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-F
160 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
161 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
162 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
163 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
164 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
165 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-叔丁基
166 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CF ₃	-H	-异丙基
167 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
168 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-Br	-H
169 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-F	-H

170 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
171 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
172 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
173 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
174 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
175 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-叔丁基	-H
176 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-异丙基	-H
177 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
178 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-H
179 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-Cl
180 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-Br
181 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-F
182 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
183 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
184 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
185 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
186 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
187 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-叔丁基
188 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-CHF ₂	-H	-异丙基
189 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-Br	-H
190 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-Cl	-H
191 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-F	-H
192 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-CH ₃	-H
193 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-CF ₃	-H
194 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-OCH ₃	-H
195 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
196 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-OCF ₃	-H
197 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-叔丁基	-H
198 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-异丙基	-H
199 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
1100 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-H
1101 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-Cl
1102 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-Br
1103 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-F
1104 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-CH ₃
1105 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-CF ₃
1106 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-OCH ₃
1107 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
1108 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-OCF ₃
1109 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-叔丁基
1110 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-Br	-H	-异丙基
1111 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-Cl	-H
1112 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-Br	-H
1113 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-F	-H
1114 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-CH ₃	-H
1115 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-CF ₃	-H
1116 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-OCH ₃	-H
1117 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H

1118 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-OCF ₃	-H
1119 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-叔丁基	-H
1120 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-异丙基	-H
1121 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
1122 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-H
1123 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-Cl
1124 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-Br
1125 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-F
1126 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-CH ₃
1127 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-CF ₃
1128 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-OCH ₃
1129 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
1130 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-OCF ₃
1131 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-叔丁基
1132 (a, b, c, d, e, 和 f)	S	-I	-H	-异丙基
1133 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-Cl	-H
1134 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-Br	-H
1135 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-F	-H
1136 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-CH ₃	-H
1137 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-CF ₃	-H
1138 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-OCH ₃	-H
1139 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
1140 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-OCF ₃	-H
1141 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-叔丁基	-H
1142 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-异丙基	-H
1143 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
1144 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-H
1145 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-CH ₃
1146 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-Cl
1147 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-Br
1148 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-F
1149 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-CF ₃
1150 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-OCH ₃
1151 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
1152 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-OCF ₃
1153 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-叔丁基
1154 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Cl	-H	-异丙基
1155 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-Cl	-H
1156 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-Br	-H
1157 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-F	-H
1158 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-CH ₃	-H
1159 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-CF ₃	-H
1160 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-OCH ₃	-H
1161 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
1162 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-OCF ₃	-H
1163 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-叔丁基	-H
1164 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-异丙基	-H
1165 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃

1166 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-H
1167 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-Cl
1168 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-Br
1169 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-F
1170 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-CH ₃
1171 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-CF ₃
1172 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-OCH ₃
1173 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
1174 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-OCF ₃
1175 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-叔丁基
1176 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CH ₃	-H	-异丙基
1177 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-Cl	-H
1178 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-Br	-H
1179 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-F	-H
1180 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-CH ₃	-H
1181 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-CF ₃	-H
1182 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-OCH ₃	-H
1183 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
1184 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-OCF ₃	-H
1185 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-叔丁基	-H
1186 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-异丙基	-H
1187 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
1188 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-H
1189 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-Cl
1190 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-Br
1191 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-F
1192 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-CH ₃
1193 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-CF ₃
1194 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-OCH ₃
1195 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
1196 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-OCF ₃
1197 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-叔丁基
1198 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CF ₃	-H	-异丙基
1199 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-Cl	-H
1200 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-Br	-H
1201 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-F	-H
1202 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-CH ₃	-H
1203 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-CF ₃	-H
1204 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
1205 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
1206 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
1207 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-叔丁基	-H
1208 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-异丙基	-H
1209 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
1210 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-H
1211 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-Cl
1212 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-Br
1213 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-F

1214 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-CH ₃
1215 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-CF ₃
1216 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
1217 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
1218 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
1219 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-叔丁基
1220 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-CHF ₂	-H	-异丙基
1221 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-Br	-H
1222 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-Cl	-H
1223 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-F	-H
1224 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-CH ₃	-H
1225 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-CF ₃	-H
1226 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-OCH ₃	-H
1227 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
1228 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-OCF ₃	-H
1229 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-叔丁基	-H
1230 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-异丙基	-H
1231 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-CH ₃	-CH ₃
1232 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-H
1233 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-Cl
1234 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-Br
1235 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-F
1236 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-CH ₃
1237 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-CF ₃
1238 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-OCH ₃
1239 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
1240 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-OCF ₃
1241 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-叔丁基
1242 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-Br	-H	-异丙基
1243 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-Cl	-H
1244 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-Br	-H
1245 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-F	-H
1246 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-CH ₃	-H
1247 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-CF ₃	-H
1248 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-OCH ₃	-H
1249 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
1250 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-OCF ₃	-H
1251 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-叔丁基	-H
1252 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-异丙基	-H
1253 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-CH ₃	-CH ₃
1254 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-H
1255 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-Cl
1256 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-Br
1257 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-F
1258 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-CH ₃
1259 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-CF ₃
1260 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-OCH ₃
1261 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃

1262 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-OCF ₃
1263 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-叔丁基
1264 (a, b, c, d, e, 和 f)	O	-I	-H	-异丙基
1265 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-Cl	-H
1266 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-Br	-H
1267 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-F	-H
1268 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
1269 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
1270 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
1271 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
1272 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
1273 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-叔丁基	-H
1274 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-异丙基	-H
1275 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
1276 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-H
1277 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
1278 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-Cl
1279 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-Br
1280 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-F
1281 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
1282 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
1283 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
1284 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
1285 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-叔丁基
1286 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Cl	-H	-异丙基
1287 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-Cl	-H
1288 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-Br	-H
1289 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-F	-H
1290 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
1291 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
1292 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
1293 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
1294 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
1295 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-叔丁基	-H
1296 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-异丙基	-H
1297 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
1298 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-H
1299 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
1300 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-Br
1301 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-F
1302 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
1303 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
1304 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
1305 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
1306 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
1307 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-叔丁基
1308 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CH ₃	-H	-异丙基
1309 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-Cl	-H

1310 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-Br	-H
1311 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-F	-H
1312 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
1313 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
1314 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
1315 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
1316 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
1317 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-叔丁基	-H
1318 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-异丙基	-H
1319 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
1320 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-H
1321 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
1322 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-Br
1323 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-F
1324 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
1325 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
1326 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
1327 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
1328 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
1329 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-叔丁基
1330 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CF ₃	-H	-异丙基
1331 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
1332 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
1333 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-F	-H
1334 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
1335 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
1336 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
1337 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
1338 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
1339 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-叔丁基	-H
1340 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-异丙基	-H
1341 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
1342 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-H
1343 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
1344 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
1345 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-F
1346 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
1347 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
1348 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
1349 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
1350 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
1351 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-叔丁基
1352 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-CHF ₂	-H	-异丙基
1353 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-Br	-H
1354 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-Cl	-H
1355 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-F	-H
1356 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-CH ₃	-H
1357 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-CF ₃	-H

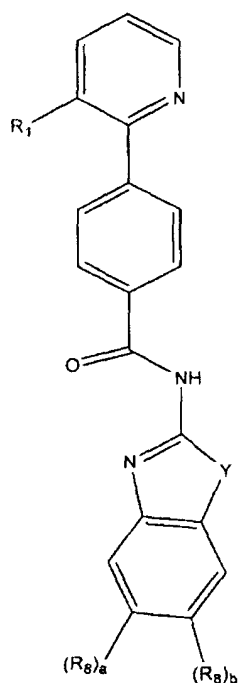
1358 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
1359 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
1360 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
1361 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-叔丁基	-H
1362 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-异丙基	-H
1363 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
1364 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-H
1365 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-Cl
1366 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-Br
1367 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-F
1368 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-CH ₃
1369 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-CF ₃
1370 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
1371 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
1372 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
1373 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-叔丁基
1374 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-Br	-H	-异丙基
1375 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-Cl	-H
1376 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-Br	-H
1377 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-F	-H
1378 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-CH ₃	-H
1379 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-CF ₃	-H
1380 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-OCH ₃	-H
1381 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
1382 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-OCF ₃	-H
1383 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-叔丁基	-H
1384 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-异丙基	-H
1385 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
1386 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-H
1387 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-Cl
1388 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-Br
1389 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-F
1390 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-CH ₃
1391 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-CF ₃
1392 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-OCH ₃
1393 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
1394 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-OCF ₃
1395 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-叔丁基
1396 (a, b, c, d, e, 和 f)	NH	-I	-H	-异丙基

在标为“化合物”的栏中：

- (a) 指 **R₃** 是 -CH₃;
- (b) 指 **R₃** 是 -Cl;
- (c) 指 **R₃** 是 -Br;
- (d) 指 **R₃** 是 -I;
- (e) 指 **R₃** 是 -F; 和

(f) 指 R_3 是 -H, 即在化学式 (I) 中, $m=0$ 。

表 10



(IIb)

及其药学上可接受的盐, 其中:

化合物	Y	R_1	$(R_8)_a$	$(R_8)_b$
J1	S	-Cl	-Cl	-H
J2	S	-Cl	-Br	-H
J3	S	-Cl	-F	-H
J4	S	-Cl	-CH ₃	-H
J5	S	-Cl	-CF ₃	-H
J6	S	-Cl	-OCH ₃	-H
J7	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
J8	S	-Cl	-OCF ₃	-H
J9	S	-Cl	-叔丁基	-H
J10	S	-Cl	-异丙基	-H
J11	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
J12	S	-Cl	-H	-H
J13	S	-Cl	-H	-Cl
J14	S	-Cl	-H	-Br
J15	S	-Cl	-H	-F
J16	S	-Cl	-H	-CH ₃
J17	S	-Cl	-H	-CF ₃

J18	S	-Cl	-H	-OCH ₃
J19	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
J20	S	-Cl	-H	-OCF ₃
J21	S	-Cl	-H	-叔丁基
J22	S	-Cl	-H	-异丙基
J23	S	-CH ₃	-Cl	-H
J24	S	-CH ₃	-Br	-H
J25	S	-CH ₃	-F	-H
J26	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
J27	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
J28	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
J29	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
J30	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H
J31	S	-CH ₃	-叔丁基	-H
J32	S	-CH ₃	-异丙基	-H
J33	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
J34	S	-CH ₃	-H	-H
J35	S	-CH ₃	-H	-Cl
J36	S	-CH ₃	-H	-Br
J37	S	-CH ₃	-H	-F
J38	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
J39	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
J40	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
J41	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
J42	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃
J43	S	-CH ₃	-H	-叔丁基
J44	S	-CH ₃	-H	-异丙基
J45	S	-CF ₃	-Cl	-H
J46	S	-CF ₃	-Br	-H
J47	S	-CF ₃	-F	-H
J48	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
J49	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
J50	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
J51	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
J52	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
J53	S	-CF ₃	-叔丁基	-H
J54	S	-CF ₃	-异丙基	-H
J55	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
J56	S	-CF ₃	-H	-H
J57	S	-CF ₃	-H	-Cl
J58	S	-CF ₃	-H	-Br
J59	S	-CF ₃	-H	-F
J60	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
J61	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
J62	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
J63	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
J64	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
J65	S	-CF ₃	-H	-叔丁基

J66	S	-CF ₃	-H	-异丙基
J67	S	-CHF ₂	-Cl	-H
J68	S	-CHF ₂	-Br	-H
J69	S	-CHF ₂	-F	-H
J70	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
J71	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
J72	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
J73	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
J74	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
J75	S	-CHF ₂	-叔丁基	-H
J76	S	-CHF ₂	-异丙基	-H
J77	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
J78	S	-CHF ₂	-H	-H
J79	S	-CHF ₂	-H	-Cl
J80	S	-CHF ₂	-H	-Br
J81	S	-CHF ₂	-H	-F
J82	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
J83	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
J84	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
J85	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
J86	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
J87	S	-CHF ₂	-H	-叔丁基
J88	S	-CHF ₂	-H	-异丙基
J89	S	-Br	-Br	-H
J90	S	-Br	-Cl	-H
J91	S	-Br	-F	-H
J92	S	-Br	-CH ₃	-H
J93	S	-Br	-CF ₃	-H
J94	S	-Br	-OCH ₃	-H
J95	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
J96	S	-Br	-OCF ₃	-H
J97	S	-Br	-叔丁基	-H
J98	S	-Br	-异丙基	-H
J99	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
J100	S	-Br	-H	-H
J101	S	-Br	-H	-Cl
J102	S	-Br	-H	-Br
J103	S	-Br	-H	-F
J104	S	-Br	-H	-CH ₃
J105	S	-Br	-H	-CF ₃
J106	S	-Br	-H	-OCH ₃
J107	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
J108	S	-Br	-H	-OCF ₃
J109	S	-Br	-H	-叔丁基
J110	S	-Br	-H	-异丙基
J111	S	-I	-Cl	-H
J112	S	-I	-Br	-H
J113	S	-I	-F	-H

J114	S	-I	-CH ₃	-H
J115	S	-I	-CF ₃	-H
J116	S	-I	-OCH ₃	-H
J117	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
J118	S	-I	-OCF ₃	-H
J119	S	-I	-叔丁基	-H
J120	S	-I	-异丙基	-H
J121	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
J122	S	-I	-H	-H
J123	S	-I	-H	-Cl
J124	S	-I	-H	-Br
J125	S	-I	-H	-F
J126	S	-I	-H	-CH ₃
J127	S	-I	-H	-CF ₃
J128	S	-I	-H	-OCH ₃
J129	S	-I	-H	OCH ₂ CH ₃
J130	S	-I	-H	-OCF ₃
J131	S	-I	-H	-叔丁基
J132	S	-I	-H	-异丙基
J133	O	-Cl	-Cl	-H
J134	O	-Cl	-Br	-H
J135	O	-Cl	-F	-H
J136	O	-Cl	-CH ₃	-H
J137	O	-Cl	-CF ₃	-H
J138	O	-Cl	-OCH ₃	-H
J139	O	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
J140	O	-Cl	-OCF ₃	-H
J141	O	-Cl	-叔丁基	-H
J142	O	-Cl	-异丙基	-H
J143	O	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
J144	O	-Cl	-H	-H
J145	O	-Cl	-H	-CH ₃
J146	O	-Cl	-H	-Cl
J147	O	-Cl	-H	-Br
J148	O	-Cl	-H	-F
J149	O	-Cl	-H	-CF ₃
J150	O	-Cl	-H	-OCH ₃
J151	O	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
J152	O	-Cl	-H	-OCF ₃
J153	O	-Cl	-H	-叔丁基
J154	O	-Cl	-H	-异丙基
J155	O	-CH ₃	-Cl	-H
J156	O	-CH ₃	-Br	-H
J157	O	-CH ₃	-F	-H
J158	O	-CH ₃	-CH ₃	-H
J159	O	-CH ₃	-CF ₃	-H
J160	O	-CH ₃	-OCH ₃	-H
J161	O	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H

J162	O	-CH ₃	-OCF ₃	-H
J163	O	-CH ₃	-叔丁基	-H
J164	O	-CH ₃	-异丙基	-H
J165	O	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
J166	O	-CH ₃	-H	-H
J167	O	-CH ₃	-H	-Cl
J168	O	-CH ₃	-H	-Br
J169	O	-CH ₃	-H	-F
J170	O	-CH ₃	-H	-CH ₃
J171	O	-CH ₃	-H	-CF ₃
J172	O	-CH ₃	-H	-OCH ₃
J173	O	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
J174	O	-CH ₃	-H	-OCF ₃
J175	O	-CH ₃	-H	-叔丁基
J176	O	-CH ₃	-H	-异丙基
J177	O	-CF ₃	-Cl	-H
J178	O	-CF ₃	-Br	-H
J179	O	-CF ₃	-F	-H
J180	O	-CF ₃	-CH ₃	-H
J181	O	-CF ₃	-CF ₃	-H
J182	O	-CF ₃	-OCH ₃	-H
J183	O	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
J184	O	-CF ₃	-OCF ₃	-H
J185	O	-CF ₃	-叔丁基	-H
J186	O	-CF ₃	-异丙基	-H
J187	O	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
J188	O	-CF ₃	-H	-H
J189	O	-CF ₃	-H	-Cl
J190	O	-CF ₃	-H	-Br
J191	O	-CF ₃	-H	-F
J192	O	-CF ₃	-H	-CH ₃
J193	O	-CF ₃	-H	-CF ₃
J194	O	-CF ₃	-H	-OCH ₃
J195	O	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
J196	O	-CF ₃	-H	-OCF ₃
J197	O	-CF ₃	-H	-叔丁基
J198	O	-CF ₃	-H	-异丙基
J199	O	-CHF ₂	-Cl	-H
J200	O	-CHF ₂	-Br	-H
J201	O	-CHF ₂	-F	-H
J202	O	-CHF ₂	-CH ₃	-H
J203	O	-CHF ₂	-CF ₃	-H
J204	O	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
J205	O	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
J206	O	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
J207	O	-CHF ₂	-叔丁基	-H
J208	O	-CHF ₂	-异丙基	-H
J209	O	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃

J210	O	-CHF ₂	-H	-H
J211	O	-CHF ₂	-H	-Cl
J212	O	-CHF ₂	-H	-Br
J213	O	-CHF ₂	-H	-F
J214	O	-CHF ₂	-H	-CH ₃
J215	O	-CHF ₂	-H	-CF ₃
J216	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
J217	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
J218	O	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
J219	O	-CHF ₂	-H	-叔丁基
J220	O	-CHF ₂	-H	-异丙基
J221	O	-Br	-Br	-H
J222	O	-Br	-Cl	-H
J223	O	-Br	-F	-H
J224	O	-Br	-CH ₃	-H
J225	O	-Br	-CF ₃	-H
J226	O	-Br	-OCH ₃	-H
J227	O	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
J228	O	-Br	-OCF ₃	-H
J229	O	-Br	-叔丁基	-H
J230	O	-Br	-异丙基	-H
J231	O	-Br	-CH ₃	-CH ₃
J232	O	-Br	-H	-H
J233	O	-Br	-H	-Cl
J234	O	-Br	-H	-Br
J235	O	-Br	-H	-F
J236	O	-Br	-H	-CH ₃
J237	O	-Br	-H	-CF ₃
J238	O	-Br	-H	-OCH ₃
J239	O	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
J240	O	-Br	-H	-OCF ₃
J241	O	-Br	-H	-叔丁基
J242	O	-Br	-H	-异丙基
J243	O	-I	-Cl	-H
J244	O	-I	-Br	-H
J245	O	-I	-F	-H
J246	O	-I	-CH ₃	-H
J247	O	-I	-CF ₃	-H
J248	O	-I	-OCH ₃	-H
J249	O	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
J250	O	-I	-OCF ₃	-H
J251	O	-I	-叔丁基	-H
J252	O	-I	-异丙基	-H
J253	O	-I	-CH ₃	-CH ₃
J254	O	-I	-H	-H
J255	O	-I	-H	-Cl
J256	O	-I	-H	-Br
J257	O	-I	-H	-F

J258	O	-I	-H	-CH ₃
J259	O	-I	-H	-CF ₃
J260	O	-I	-H	-OCH ₃
J261	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
J262	O	-I	-H	-OCF ₃
J263	O	-I	-H	-叔丁基
J264	O	-I	-H	-异丙基
J265	NH	-Cl	-Cl	-H
J266	NH	-Cl	-Br	-H
J267	NH	-Cl	-F	-H
J268	NH	-Cl	-CH ₃	-H
J269	NH	-Cl	-CF ₃	-H
J270	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
J271	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
J272	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
J273	NH	-Cl	-叔丁基	-H
J274	NH	-Cl	-异丙基	-H
J275	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
J276	NH	-Cl	-H	-H
J277	NH	-Cl	-H	-CH ₃
J278	NH	-Cl	-H	-Cl
J279	NH	-Cl	-H	-Br
J280	NH	-Cl	-H	-F
J281	NH	-Cl	-H	-CF ₃
J282	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
J283	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
J284	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
J285	NH	-Cl	-H	-叔丁基
J286	NH	-Cl	-H	-异丙基
J287	NH	-CH ₃	-Cl	-H
J288	NH	-CH ₃	-Br	-H
J289	NH	-CH ₃	-F	-H
J290	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
J291	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
J292	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
J293	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
J294	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
J295	NH	-CH ₃	-叔丁基	-H
J296	NH	-CH ₃	-异丙基	-H
J297	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
J298	NH	-CH ₃	-H	-H
J299	NH	-CH ₃	-H	-Cl
J300	NH	-CH ₃	-H	-Br
J301	NH	-CH ₃	-H	-F
J302	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
J303	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
J304	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
J305	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃

J306	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
J307	NH	-CH ₃	-H	-叔丁基
J308	NH	-CH ₃	-H	-异丙基
J309	NH	-CF ₃	-Cl	-H
J310	NH	-CF ₃	-Br	-H
J311	NH	-CF ₃	-F	-H
J312	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
J313	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
J314	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
J315	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
J316	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
J317	NH	-CF ₃	-叔丁基	-H
J318	NH	-CF ₃	-异丙基	-H
J319	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
J320	NH	-CF ₃	-H	-H
J321	NH	-CF ₃	-H	-Cl
J322	NH	-CF ₃	-H	-Br
J323	NH	-CF ₃	-H	-F
J324	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
J325	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
J326	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
J327	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
J328	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
J329	NH	-CF ₃	-H	-叔丁基
J330	NH	-CF ₃	-H	-异丙基
J331	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
J332	NH	-CHF ₂	-Br	-H
J333	NH	-CHF ₂	-F	-H
J334	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
J335	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
J336	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
J337	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
J338	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
J339	NH	-CHF ₂	-叔丁基	-H
J340	NH	-CHF ₂	-异丙基	-H
J341	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
J342	NH	-CHF ₂	-H	-H
J343	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
J344	NH	-CHF ₂	-H	-Br
J345	NH	-CHF ₂	-H	-F
J346	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
J347	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
J348	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
J349	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
J350	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
J351	NH	-CHF ₂	-H	-叔丁基
J352	NH	-CHF ₂	-H	-异丙基
J353	NH	-Br	-Br	-H

J354	NH	-Br	-Cl	-H
J355	NH	-Br	-F	-H
J356	NH	-Br	-CH ₃	-H
J357	NH	-Br	-CF ₃	-H
J358	NH	-Br	-OCH ₃	-H
J359	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
J360	NH	-Br	-OCF ₃	-H
J361	NH	-Br	-叔丁基	-H
J362	NH	-Br	-异丙基	-H
J363	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
J364	NH	-Br	-H	-H
J365	NH	-Br	-H	-Cl
J366	NH	-Br	-H	-Br
J367	NH	-Br	-H	-F
J368	NH	-Br	-H	-CH ₃
J369	NH	-Br	-H	-CF ₃
J370	NH	-Br	-H	-OCH ₃
J371	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
J372	NH	-Br	-H	-OCF ₃
J373	NH	-Br	-H	-叔丁基
J374	NH	-Br	-H	-异丙基
J375	NH	-I	-Cl	-H
J376	NH	-I	-Br	-H
J377	NH	-I	-F	-H
J378	NH	-I	-CH ₃	-H
J379	NH	-I	-CF ₃	-H
J380	NH	-I	-OCH ₃	-H
J381	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
J382	NH	-I	-OCF ₃	-H
J383	NH	-I	-叔丁基	-H
J384	NH	-I	-异丙基	-H
J385	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
J386	NH	-I	-H	-H
J387	NH	-I	-H	-Cl
J388	NH	-I	-H	-Br
J389	NH	-I	-H	-F
J390	NH	-I	-H	-CH ₃
J391	NH	-I	-H	-CF ₃
J392	NH	-I	-H	-OCH ₃
J393	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
J394	NH	-I	-H	-OCF ₃
J395	NH	-I	-H	-叔丁基
J396	NH	-I	-H	-异丙基

4.4 定义

如本文中关于亚苯基化合物所用，上文所用术语具有下列含义：

“-(C₁-C₁₀)烷基”是指具有 1-10 个碳原子的直链或支链非环状烃。代表性的直链-(C₁-C₁₀)烷基包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基。代表性的支链-(C₁-C₁₀)烷基包括异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基、新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、3-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-甲基己基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、1,2-二甲基戊基、1,3-二甲基戊基、1,2-二甲基己基、1,3-二甲基己基、3,3-二甲基己基、1,2-二甲基庚基、1,3-二甲基庚基和 3,3-二甲基庚基。

“-(C₁-C₆)烷基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链非环状烃。代表性的直链-(C₁-C₆)烷基包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基和正己基。代表性的支链-(C₁-C₆)烷基包括异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基、新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、3-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基和 3,3-二甲基丁基。

“-(C₁-C₄)烷基”是指具有 1-4 个碳原子的直链或支链非环状烃。代表性的直链-(C₁-C₄)烷基包括甲基、乙基、正丙基和正丁基。代表性的支链-(C₁-C₄)烷基包括异丙基、仲丁基、异丁基和叔丁基。

“-(C₂-C₁₀)烯基”是指具有 2-10 个碳原子并包含至少一个碳-碳双键的直链或支链非环状烃。代表性的直链和支链-(C₂-C₁₀)烯基包括乙烯基、烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基 (-iso-butylenyl)、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、1-辛烯基、2-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、2-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、2-癸烯基、3-癸烯基等。

“ $-(C_2-C_6)$ 烯基”是指具有 2-6 个碳原子并包含至少一个碳-碳双键的直链或支链非环状烃。代表性的直链和支链 $-(C_2-C_6)$ 烯基包括乙烯基、烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基等。

“ $-(C_2-C_{10})$ 炔基”是指具有 2-10 个碳原子并包含至少一个碳-碳三键的直链或支链非环状烃。代表性的直链和支链 $-(C_2-C_{10})$ 炔基包括乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、5-己炔基、1-庚炔基、2-庚炔基、6-庚炔基、1-辛炔基、2-辛炔基、7-辛炔基、1-壬炔基、2-壬炔基、8-壬炔基、1-癸炔基、2-癸炔基、9-癸炔基等。

“ $-(C_2-C_6)$ 炔基”是指具有 2-6 个碳原子并包含至少一个碳-碳三键的直链或支链非环状烃。代表性的直链和支链 $-(C_2-C_6)$ 炔基包括乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、5-己炔基等。

“ $-(C_3-C_{10})$ 环烷基”是指具有 3-10 个碳原子的饱和环烃。代表性的 (C_3-C_{10}) 环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基和环癸基。

“ $-(C_3-C_8)$ 环烷基”是指具有 3-8 个碳原子的饱和环烃。代表性的 (C_3-C_8) 环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

“ $-(C_8-C_{14})$ 二环烷基”是指具有 8-14 个碳原子和至少一个饱和环烷基环的二环烃环体系。代表性的 $-(C_8-C_{14})$ 二环烷基包括 2,3-二氢化茚基、1,2,3,4-四氢萘基、5,6,7,8-四氢萘基、全氢化萘基等。

“ $-(C_8-C_{14})$ 三环烷基”是指具有 8-14 个碳原子和至少一个饱和环烷基环的三环烃环体系。代表性的 $-(C_8-C_{14})$ 三环烷基包括芘基、1,2,3,4-四氢蒽基、全氢化蒽基、醋蒽基、1,2,3,4-四氢菲基 (1,2,3,4-tetrahydropenanthrenyl)、5,6,7,8-四氢菲基、全氢化菲基等。

“ $-(C_5-C_{10})$ 环烯基”是指在环状体系中具有至少一个碳-碳双键并具有 5-10 个碳原子的环状非芳香烃。代表性的 (C_5-C_{10}) 环烯基包括环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、环庚三烯基、环辛烯基、环辛二烯基、

环辛三烯基、环辛四烯基、环壬烯基、环壬二烯基、环癸烯基、环癸二烯基等。

“-(C₅-C₈)环烯基”是指在环状体系中具有至少一个碳-碳双键并具有 5-8 个碳原子的环状非芳香烃。代表性的(C₅-C₈)环烯基包括环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、环庚三烯基、环辛烯基、环辛二烯基、环辛三烯基、环辛四烯基等。

“-(C₈-C₁₄)二环烯基”是指在每个环中具有至少一个碳-碳双键并具有 8-14 个碳原子的二环烃环体系。代表性的(C₈-C₁₄)二环烯基包括茛基、并环戊二烯基、萘基、萹基、庚搭烯基、1,2,7,8-四氢化萘基等。

“-(C₈-C₁₄)三环烯基”是指在每个环中具有至少一个碳-碳双键并具有 8-14 个碳原子的三环烃环体系。代表性的(C₈-C₁₄)三环烯基包括蒽基、菲基、phenalenyl、酞萘基、as-indacenyl、s-indacenyl 等。

“-(3-7 元)杂环”或“-(3-7 元)杂环基”是指饱和的、不饱和的、非芳香性或芳香性的 3-7 元单环杂环。3 或 4 元杂环可以包含至多 3 个杂原子，5 元杂环可以包含至多 4 个杂原子、6 元杂环可以包含至多 6 个杂原子、7 元杂环可以包含至多 7 个杂原子。每个杂原子相互独立地选自氮；氧；和硫，其中氮可以是季铵化的，硫包括亚砷和砷。(3-7 元)杂环可以通过氮、硫或碳原子连接。代表性的(3-7 元)杂环包括吡啶基、呋喃基、噻吩基(thiophenyl)、吡咯基、咪唑基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、吗啉基、吡咯烷酮基(pyrrolidinonyl)、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、乙内酰脲基、戊内酰胺基、环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢氮茛基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基等。

“-(3-5 元)杂环”或“-(3-5 元)杂环基”是指饱和的、不饱和的、非芳香性或芳香性的 3-5 元单环杂环。3 或 4 元杂环可以包含至多 3 个杂原子，5 元杂环可以包含至多 4 个杂原子。每个杂原子相互独立地选自氮；氧；和硫，其中氮可以是季铵化的，硫包括亚砷和砷。(3-5 元)杂环可以通过氮或碳原子连接。代表性的(3-5 元)杂环包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、异噻唑基、三嗪基、吡咯烷酮基(pyrrolidinonyl)、吡咯烷基、乙内酰脲基、环

氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基等。

“(7-10 元)二环杂环”或“(7-10 元)二环杂环基”(bicycloheterocycle 或 bicycloheterocyclo)是指饱和的、不饱和的、非芳香性或芳香性的 7-10 元二环杂环。7-10 元二环杂环包含 1-4 个杂原子,所述杂原子相互独立地选自氮;氧;和硫,其中氮可以是季铵化的,硫包括亚砷和砷。(7-10 元)二环杂环可以通过氮或碳原子连接。代表性的(7-10 元)二环杂环包括喹啉基、异喹啉基、色酮基、香豆素基、吲哚基、中氮茛基、苯并[b]呋喃基(benzo[b]furanyl)、苯并[b]噻吩基(benzo[b]thiophenyl)、吲唑基、嘌呤基、4H-噻嗪基、异喹啉基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、咔唑基、 β -咔啉基等。

“(C₁₄)芳基”是指 14 元芳香碳环基团,如蒽基或菲基。

“(5-10 元)杂芳基”是指 5-10 元的芳香杂环,包括单环和双环体系,其中一个或两个环的至少一个碳原子被杂原子取代,所述杂原子相互独立地选自氮、氧和硫。在一个实施方案中,(5-10 元)杂芳环之一包含至少一个碳原子。在另一实施方案中,两个(5-10 元)杂芳环都包含至少一个碳原子。代表性的(5-10 元)杂芳基包括吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、喹啉基、吡咯基、吲哚基、噁唑基、苯并噁唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、噻二唑基、三嗪基、肉啉基、2,3-二氮杂萘基和喹啉基。

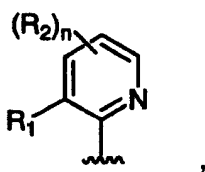
“-CH₂(卤素)”是指甲基上的一个氢被卤素取代的甲基。代表性的-CH₂(卤素)基团包括-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂Br 和-CH₂I。

“-CH(卤素)₂”是指甲基上的两个氢被卤素取代的甲基。代表性的-CH(卤素)₂基团包括-CHF₂、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHBrCl、-CHClI 和-CHI₂。

“-C(卤素)₃”是指甲基上的氢全部被卤素取代的甲基。代表性的-C(卤素)₃基团包括-CF₃、-CCl₃、-CBr₃ 和-CI₃。

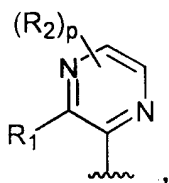
“-卤素”或“卤”是指-F、-Cl、-Br 或-I。

短语“吡啶基”是指



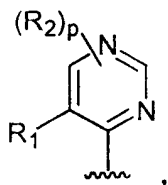
其中 **R₁**、**R₂** 和 **n** 如上文中对式 (II) 的亚苯基化合物所限定。

短语“吡嗪基”是指



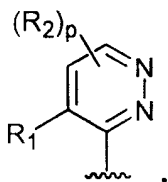
其中 **R₁**、**R₂** 和 **p** 如上文中对式 (I) 的亚苯基化合物所限定。

短语“嘧啶基”是指



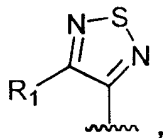
其中 **R₁**、**R₂** 和 **p** 如上文中对式 (I) 的亚苯基化合物所限定。

短语“哒嗪基”是指



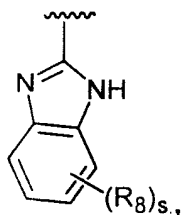
其中 **R₁**、**R₂** 和 **p** 如上文中对式 (I) 的亚苯基化合物所限定。

短语“噻二唑基”是指



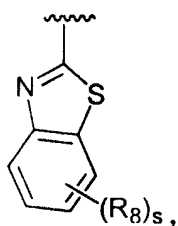
其中 **R₁** 如上文中对式 (I) 的亚苯基化合物所限定。

短语“苯并咪唑基”是指



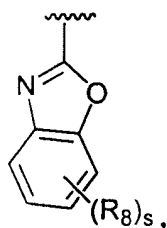
其中 R_8 和 s 如上文中对式 (I) 或 (II) 的亚苯基化合物所限定。

短语“苯并噻唑基”是指



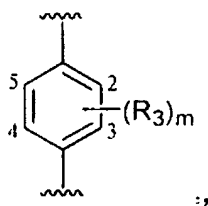
其中 R_8 和 s 如上文中对式 (I) 或 (II) 的亚苯基化合物所限定。

短语“苯并噁唑基”是指



其中 R_8 和 s 如上文中对式 (I) 或 (II) 的亚苯基化合物所限定。

短语“亚苯基环”是指



其中 R_3 和 m 如上文中对式 (I) 的亚苯基化合物所限定，数字标明式 (I) 亚苯基环中每个原子的位置。

术语“动物”包括但不限于牛、猴、狒狒、黑猩猩、马、羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔、豚鼠和人。

本文中所用短语“药学上可接受的盐”是可以由亚苯基化合物制备的任意药学上

可接受的盐，包括由一种亚苯基化合物中的酸和碱官能团如氨基形成的盐。用作实例的盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、醋酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、延胡索酸盐、葡糖酸盐、**glucuronate**、蔗糖盐 (**saccharate**)、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和 **pamoate** (即 1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。术语“药学上可接受的盐”还包括由具有酸性官能团如羧酸官能团的亚苯基化合物与药学上可接受的无机或有机碱制备的盐。合适的碱包括但不限于碱金属如钠、钾和锂的氢氧化物；碱土金属如钙和镁的氢氧化物；其它金属如铝和锌的氢氧化物；氨和有机胺如未取代的或羟基取代的单、二或三烷基胺；二环己胺；三丁胺；吡啶；N-甲基，N-乙胺；二乙胺；三乙胺；单、双或三-(2-羟基-低级烷基胺)如单、双或三-(2-羟乙基)胺、2-羟基-叔丁胺或三-(羟甲基)甲胺，N,N-二-低级烷基-N-(羟基低级烷基)胺如 N,N-二甲基-N-(2-羟乙基)胺或三-(2-羟乙基)胺；N-甲基-D-葡糖胺；和氨基酸如精氨酸、赖氨酸等。

短语“有效量”，在与亚苯基化合物相关联使用时，是指对 (a) 治疗或预防疾病；或 (b) 抑制细胞中 **VR1**、**mGluR1** 或 **mGluR5** 功能有效的量。

短语“有效量”，在与其它治疗药相关联使用时，是指提供治疗药的治疗效果的量。

当第一基团被“一个或多个”第二基团“取代”时，第一基团中的一个或多个氢原子被相应数目的第二基团替换。当第二基团的数目是 2 或更多时，每个第二基团可以是相同的或不同的。在一个实施方案中，第二基团的数目是 1 或 2。在另一实施方案中，第二基团的数目是 1。

术语“**EtOAc**”是指乙酸乙酯。

术语“**THF**”是指四氢呋喃。

术语“**DMF**”是指二甲基甲酰胺。

术语“**HOBT**”是指 1-羟基苯并三唑水合物。

术语“EDCI”是指 1-乙基-3-[3-(二甲氨基)丙基]碳二亚胺。

术语“IBD”是指炎性肠病。

术语“IBS”是指肠易激综合征。

术语“ALS”是指肌萎缩性侧索硬化症。

短语“治疗 (treatment of 或 treating)”等包括改善或终止疾病或其症状。

在一个实施方案中，治疗包括抑制，例如降低疾病或其症状的总体发作频率。

短语“预防 (prevention of 或 preventing)”等包括避免疾病或其症状的发作。

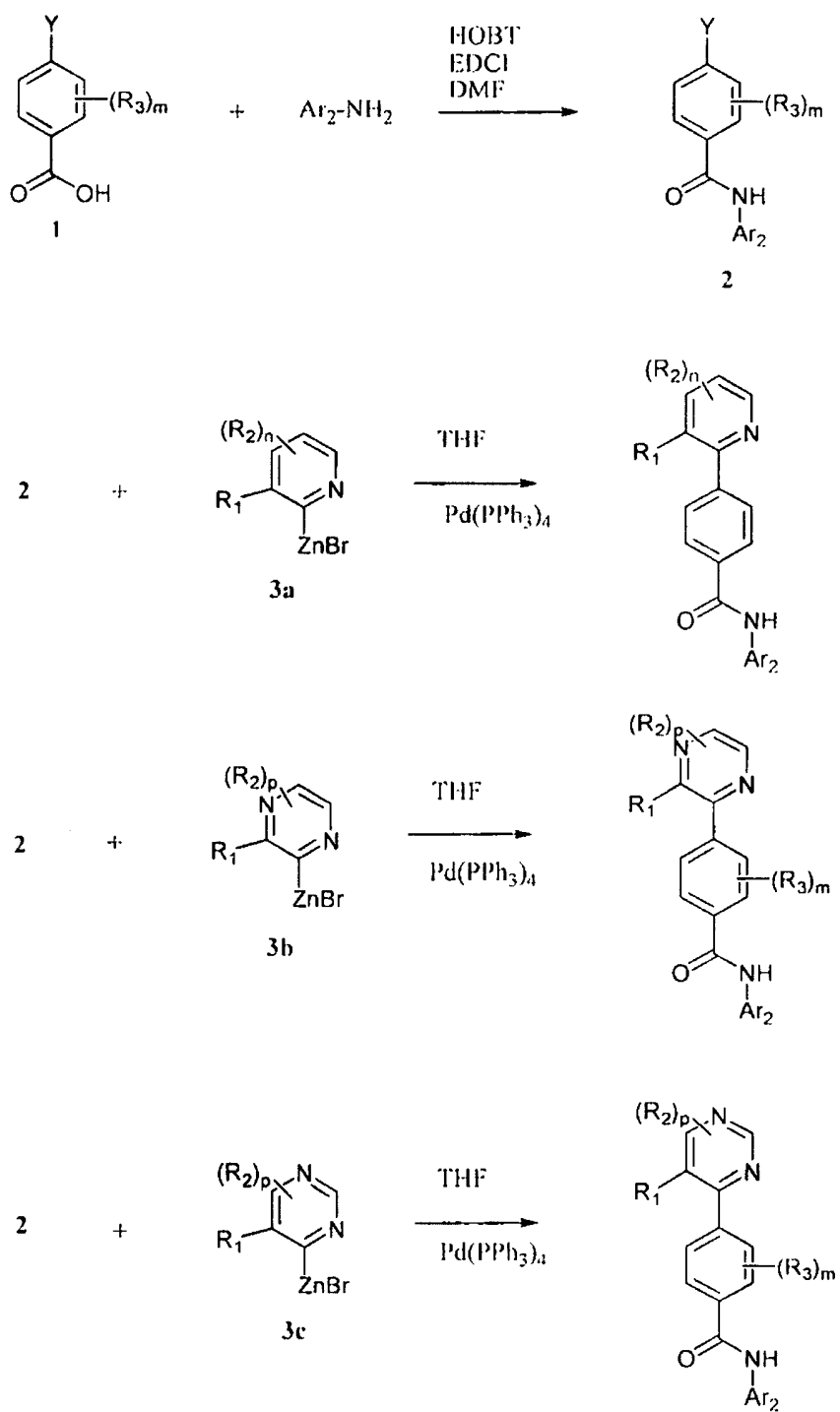
4.5 制备亚苯基化合物的方法

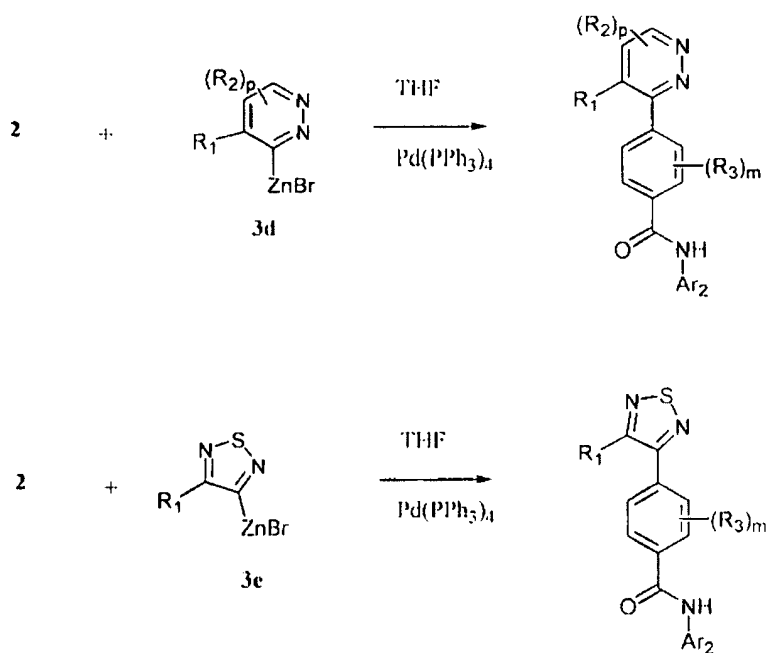
亚苯基化合物可以利用传统的有机合成法制得，包括下列示意图中所示的以下示例性方法。

4.5.1 制备 X 为 O 的亚苯基化合物的方法

X 为 O 的亚苯基化合物可以利用下列示意图 1 中所示的示例性方法获得。

示意图 1





其中 Ar_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 、 n 和 p 如上文所限定， Y 是卤素。

向卤代苯甲酸 **1** 的 DMF 溶液 (0.22M) 中加入 1 当量的胺 Ar_2-NH_2 ，将所得溶液在约 25℃ 的温度下搅拌约 5min。然后向所得溶液中加入 1 当量的 HOBt 和 1 当量的 EDCI，将所得混合物在约 25℃ 下搅拌约 6h。通常，在搅拌过程中形成固体，过滤反应混合物以除去所得固体。如果不形成固体，则用 2N 的氢氧化钠水溶液稀释反应混合物，并用 EtOAc 萃取 2-3 次，合并有机层，干燥 (用 Na_2SO_4)，减压除去溶剂，得到残余物。然后用甲醇洗涤所述残余物，并减压干燥。随后使所述固体或残余物在氩气氛下悬浮于 THF 中 (0.04 摩尔/升)，向该悬浮液中加入约 3 当量的溴化锌 **3a-e** 和约 0.05 当量的 $Pd(PPh_3)_4$ 。将所述悬浮液在约 70℃ 的温度下搅拌约 2h。然后减压除去溶剂得到固体，所述固体利用硅胶柱提纯，用乙酸乙酯/己烷梯度洗脱，得到 X 为 O 的亚苯基化合物。

如果式 **2** 的化合物被羟基或氨基取代，那么在与溴化锌 **3a-e** 反应之前利用合适的保护基保护羟基或氨基。相似地，如果 R_2 是羟基或氨基，那么在形成溴化锌试剂之前保护羟基或氨基。对羟基来说合适的保护基包括但不限于甲醚、甲氧基甲醚、甲氧基硫代甲醚、2-甲氧基乙氧基甲醚、双(2-氯乙氧基)乙醚、四氢吡喃醚、四氢硫代吡喃醚、4-甲氧基四氢吡喃醚、甲氧基四氢硫代吡喃醚、四氢呋喃醚、四氢硫代呋喃醚。

喃醚、1-乙氧基乙醚、1-甲基-1-甲氧基乙醚、2-(苯硒基醚) (2-(phenylselenyl ether))、叔丁醚、烯丙醚、苯甲醚、邻硝基苯甲醚、三苯基甲基醚、邻萘基二苯基甲基醚、对甲氧基二苯基甲基醚、9-(9-苯基-10-氧)蒽醚 (tritylone)、三甲基甲硅烷基醚、异丙基二甲基甲硅烷基醚、叔丁基二甲基甲硅烷基醚、叔丁基二苯基甲硅烷基醚、三苯基甲硅烷基醚、三异丙基甲硅烷基醚、甲酸酯、乙酸酯、三氯乙酸酯、苯氧基乙酸酯、异丁酸酯、新戊酸酯 (pivaloate)、adamantoate ester、苯甲酸酯、2,4,6-三甲基 (mesitoate) 酯、甲基碳酸酯、2,2,2-三氯碳酸酯、烯丙基碳酸酯、对硝基苯基碳酸酯、苯甲基碳酸酯、对硝基苯甲基碳酸酯、S-苯甲基硫代碳酸酯、N-苯基氨基甲酸酯、硝酸酯和 2,4-dinitrophenylsulfonate ester (例如参见 T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley-Interscience Publication, New York, (1981))。对氨基来说合适的保护基包括但不限于 1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯、2-三甲基甲硅烷基乙基氨基甲酸酯和叔丁基氨基甲酸酯 (T. W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 309-405 (2d ed. 1991))。

4-卤代苯甲酸 **1** 和具有化学式 Ar_2NH_2 的胺是可以从市场上购得的, 或者可以利用本领域技术人员已知的方法制备。具有化学式 **3a-e** 的化合物可以利用本领域技术人员已知的方法制备 (参见 M. B. Smith and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms and Structure*, 805-807(5th ed. 2001); H. Fillon et al., *Tett. Lett.* **42**: 3843-46 (2001); M. Amadji et al., *Tetrahedron* **9**: 1657-60 (1998); 和 S. Billotte, *Synlett.* 379-380 (1998))。

4.5.2 制备 X 为 S 的亚苯基化合物的方法

X 为 S 的亚苯基化合物可以通过使如上所述在 4.5.1 小节中制备的 X 为 O 的亚苯基化合物与 Lawesson 试剂在约 100°C 的温度下反应得到。(参见 M. B. Smith and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms and Structure*, 1184-1185 (5th ed. 2001))。

4.6 亚苯基化合物的治疗用途

根据本发明，将所述亚苯基化合物施用于需要治疗或预防疾病的动物。

在一个实施方案中，有效量的亚苯基化合物可用于治疗或预防任何可通过抑制 **VR1** 治疗或预防的疾病。可通过抑制 **VR1** 治疗或预防的疾病的实例包括但不限于疼痛、**UI**、溃疡、**IBD** 和 **IBS**。

在另一实施方案中，有效量的亚苯基化合物可用于治疗或预防任何可通过抑制 **mGluR5** 治疗或预防的疾病。可通过抑制 **mGluR5** 治疗或预防的疾病的实例包括但不限于疼痛、成瘾症、帕金森病、帕金森神经机能障碍、焦虑、瘙痒和精神病。

在另一实施方案中，有效量的亚苯基化合物可用于治疗或预防任何可通过抑制 **mGluR1** 治疗或预防的疾病。可通过抑制 **mGluR1** 治疗或预防的疾病的实例包括但不限于疼痛、**UI**、成瘾症、帕金森病、帕金森神经机能障碍、焦虑、癫痫、中风、癫痫发作、瘙痒、精神病、认知障碍、记忆缺陷、脑功能受限、亨廷顿舞蹈症、**ALS**、痴呆、视网膜病、肌肉痉挛、偏头痛、呕吐、运动障碍和抑郁。

亚苯基化合物可用于治疗或预防急性或慢性疼痛。可用亚苯基化合物治疗或预防的疼痛的实例包括但不限于癌症疼痛、产前阵痛、心肌梗塞痛、胰痛、结肠痛、手术后疼痛、头痛、肌肉痛、关节痛以及与牙周病相关的疼痛，包括牙龈炎和牙周炎。

亚苯基化合物也可用于治疗或预防动物中与炎症或与炎性疾病相关的疼痛。这种疼痛可在有炎症的身体组织中产生，它们可以是局部炎症反应和/或全身性炎症。例如，亚苯基化合物可用于治疗或预防与炎性疾病相关的疼痛，这些炎性疾病包括但不限于：器官移植排斥；器官移植导致的再氧化损伤（见 **Grupp et al, J. Mol, Cell Cardiol. 31: 297-303 (1999)**），包括但不限于心、肺、肝或肾的移植；慢性炎性关节病，包括关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎和与骨重吸收增加相关的骨病；炎性肠病，如回肠炎、溃疡性结肠炎、**Barrett** 氏综合征和克罗恩氏病；炎性肺病，如哮喘、成年呼吸窘迫综合征和慢性阻塞性气道疾病；炎性眼病，包括角膜营养不良、沙眼、盘尾丝虫病、葡萄膜炎、交感神经性眼炎和眼内炎；慢性炎性齿龈病，包括牙龈炎和牙周炎；肺结核；麻风病；炎性肾病，包括尿毒症并发症、肾小球肾炎和肾变病；炎性皮肤病，包括硬化性皮炎、牛皮癣和湿疹；中枢神经系统炎性疾病，包括神经系统慢性脱髓鞘

疾病、多发性硬化、AIDS 相关的神经退化和阿尔茨海默病、感染性脑膜炎、脑脊髓炎、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、肌营养不良性侧索硬化症和病毒性或自身免疫性脑炎；自身免疫病，包括 I 型和 II 型糖尿病；糖尿病并发症，包括但不限于糖尿病性白内障、青光眼、视网膜病、肾病（如微白蛋白尿和进行性糖尿病性肾病）、多神经病、单神经病、自主神经性神经病、脚坏疽、动脉硬化性冠状动脉疾病、周围动脉疾病、非酮病性高血糖—高渗透压性昏迷、脚溃疡、关节问题以及皮肤或粘膜并发症（如感染、shin spot、念珠菌感染或糖尿病性脂性渐进性坏死）；免疫复合物性脉管炎和系统性红斑狼疮（SLE）；炎性心脏疾病，如心肌病、缺血性心脏病、高胆固醇血症和动脉硬化；以及可能具有显著炎性成分的各种其它疾病，包括先兆子痫、慢性肝衰竭、脑和脊髓创伤以及癌症。亚苯基化合物也可用于治疗或预防与炎性疾病相关的疼痛，这些炎性疾病例如可以是系统性身体炎症，例如革兰氏阳性或革兰氏阴性休克、出血性或过敏性休克，或对促炎性细胞因子应答的由癌症化疗诱导的休克，例如与促炎性细胞因子相关的休克。这种休克例如可以由作为治疗癌症施用的化疗药诱导。

亚苯基化合物可用于治疗或预防 UI。可用亚苯基化合物治疗或预防的 UI 的实例包括但不限于急迫性失禁（**urge incontinence**）、压迫性失禁、溢流性失禁、神经性失禁和完全性失禁（**total incontinence**）。

亚苯基化合物可用于治疗或预防溃疡。可用亚苯基化合物治疗或预防的溃疡的实例包括但不限于十二指肠溃疡、胃溃疡、边缘性溃疡、食管溃疡和应激性溃疡。

亚苯基化合物可用于治疗或预防 IBD，包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎。

亚苯基化合物可用于治疗或预防 IBS，可用亚苯基化合物治疗或预防的 IBS 的实例包括但不限于结肠痉挛型 IBS 和便秘为主的 IBS。

亚苯基化合物可用于治疗或预防成瘾症，包括但不限于进食障碍、冲动控制疾病、醇相关疾病、尼古丁相关疾病、安非他明相关疾病、大麻相关疾病、可卡因相关疾病、致幻剂相关疾病、吸入剂相关疾病和阿片相关疾病，所有这些在下面进一步分类列出。

进食障碍包括但不限于非泻型易饿病；泻型易饿病；食欲减退；和其它未分类（NOS）的进食障碍。

冲动控制疾病包括但不限于间歇爆发性障碍、盗窃癖、放火癖、病理性赌博、拔

毛发癖和其它未分类（NOS）的冲动控制疾病。

醇相关疾病包括但不限于有错觉的醇诱导精神障碍、醇滥用、醇中毒、醇戒断、醇中毒性精神错乱、醇戒断性精神错乱、醇诱导的持续痴呆、醇诱导的持续性遗忘病、醇依赖、有幻觉的醇诱导精神障碍、醇诱导的心境障碍、醇诱导的焦虑、醇诱导的性功能障碍、醇诱导的睡眠障碍和其它未分类（NOS）的醇相关疾病。

尼古丁相关疾病包括但不限于尼古丁依赖、尼古丁戒断和其它未分类（NOS）的尼古丁相关疾病。

安非他明相关疾病包括但不限于安非他明依赖、安非他明滥用、安非他明中毒、安非他明戒断、安非他明中毒性精神错乱、有错觉的安非他明诱导的精神障碍、有幻觉的安非他明诱导的精神障碍、安非他明诱导的心境障碍、安非他明诱导的焦虑、安非他明诱导的性功能障碍、安非他明诱导的睡眠障碍和其它未分类（NOS）的安非他明相关疾病。

大麻相关疾病包括但不限于大麻依赖、大麻滥用、大麻中毒、大麻中毒性精神错乱、有错觉的大麻诱导的精神障碍、有幻觉的大麻诱导的精神障碍、大麻诱导的焦虑和其它未分类（NOS）的大麻相关疾病。

可卡因相关疾病包括但不限于可卡因依赖、可卡因滥用、可卡因中毒、可卡因戒断、可卡因中毒性精神错乱、有错觉的可卡因诱导的精神障碍、有幻觉的可卡因诱导的精神障碍、可卡因诱导的心境障碍、可卡因诱导的焦虑、可卡因诱导的性功能障碍、可卡因诱导的睡眠障碍和其它未分类（NOS）的可卡因相关疾病。

致幻剂相关疾病包括但不限于致幻剂依赖、致幻剂滥用、致幻剂中毒、致幻剂戒断、致幻剂中毒性精神错乱、致幻剂持续性感知障碍（Flashbacks）、有错觉的致幻剂诱导的精神障碍、有幻觉的致幻剂诱导的精神障碍、致幻剂诱导的心境障碍、致幻剂诱导的焦虑、致幻剂诱导的性功能障碍、致幻剂诱导的睡眠障碍和其它未分类（NOS）的致幻剂相关疾病。

吸入剂相关疾病包括但不限于吸入剂依赖、吸入剂滥用、吸入剂中毒、吸入剂中毒性精神错乱、有错觉的吸入剂诱导的精神障碍、有幻觉的吸入剂诱导的精神障碍、吸入剂诱导的焦虑和其它未分类（NOS）的吸入剂相关疾病。

阿片相关疾病包括但不限于阿片依赖、阿片滥用、阿片戒断、阿片中毒、阿片中毒性精神错乱、有错觉的阿片诱导的精神障碍、有幻觉的阿片诱导的精神障碍、阿片诱导的焦虑和其它未分类（NOS）的阿片相关疾病。

亚苯基化合物可用于治疗或预防帕金森病和帕金森神经功能障碍和与帕金森病及帕金森神经功能障碍相关的症状，包括但不限于运动徐缓、肌肉僵硬、静止震颤和姿势平衡障碍。

亚苯基化合物可用于治疗或预防一般性焦虑或严重焦虑和与焦虑相关的症状，包括但不限于烦躁；紧张；心动过速；呼吸困难；抑郁，包括慢性“神经性”抑郁；恐慌病；广场恐怖和其它特异性恐怖病；进食障碍；和人格异常。

亚苯基化合物可用于治疗或预防癫痫，包括但不限于部分性癫痫、一般性癫痫、和与癫痫相关的症状，包括但不限于简单部分发作、杰克逊癫痫发作、复杂部分（心理运动）发作、痉挛性发作（癫痫大发作或强制性一阵挛性发作）、癫痫小发作（失神）和癫痫持续状态。

亚苯基化合物可用于治疗或预防中风，包括但不限于缺血性中风和出血性中风。

亚苯基化合物可用于治疗或预防癫痫发作，包括但不限于婴儿痉挛、热性癫痫发作和癫痫发作。

亚苯基化合物可用于治疗或预防瘙痒症，包括但不限于以下原因引起的瘙痒：皮肤干燥、疥疮、皮炎、疱疹样炎（*herpetiformis*）、特应性皮炎、外阴瘙痒（*pruritus vulvae et ani*）、痒、虫咬、生虱子、接触性皮炎、药物反应、风疹、孕期风疹发作、牛皮癣、扁平苔藓、单纯慢性苔藓、剥脱性皮炎、毛囊炎、大疱性类天疱疮或玻璃纤维皮炎。

亚苯基化合物可用于治疗或预防精神病，包括但不限于精神分裂症，包括妄想型精神分裂症、青春型或错乱型精神分裂症、紧张型精神分裂症、混合型精神分裂症、阴性（**negative**）或缺陷（**deficit**）亚型精神分裂症、非缺陷（**non-deficit**）精神分裂症；妄想症，包括色情狂（**erotomaniac**）亚型妄想症、夸大亚型妄想症、嫉妒亚型妄想症、迫害亚型妄想症和躯体亚型妄想症；和短暂（**brief**）精神病。

亚苯基化合物可用于治疗或预防认知障碍，包括但不限于精神错乱和痴呆，如多梗死痴呆、拳击员痴呆、AIDS 引起的痴呆和阿尔茨海默病引起的痴呆。

亚苯基化合物可用于治疗或预防记忆缺陷,包括但不限于离解失忆症和离解神游症。

亚苯基化合物可用于治疗或预防脑功能受限,包括但不限于手术或器官移植、脑供血不足、脊髓损伤、头部损伤、组织缺氧、心搏停止或低血糖引起的脑功能受限。

亚苯基化合物可用于治疗或预防亨廷顿舞蹈症。

亚苯基化合物可用于治疗或预防 **ALS**。

亚苯基化合物可用于治疗或预防视网膜病,包括但不限于动脉硬化性视网膜病、糖尿病性动脉硬化性视网膜病、高血压性视网膜病、非增殖性视网膜病和增殖性视网膜病。

亚苯基化合物可用于治疗或预防肌肉痉挛。

亚苯基化合物可用于治疗或预防偏头痛,包括但不限于没有先兆的偏头痛(“普通型偏头痛”)、有先兆的偏头痛(“典型偏头痛”)、偏头痛但无头痛、基底性偏头痛、家族性偏瘫性偏头痛、偏头痛性脑梗塞和有持续性先兆的偏头痛。

亚苯基化合物可用于治疗或预防呕吐,包括但不限于恶心呕吐、干呕(**dry vomiting** 或 **retching**)和反胃。

亚苯基化合物可用于治疗或预防运动障碍,包括但不限于迟发型运动障碍和胆道运动障碍。

亚苯基化合物可用于治疗或预防抑郁,包括但不限于重性抑郁症(**major depression**)和双相抑郁症。

申请人认为亚苯基化合物是 **VR1** 的拮抗剂。

本发明还涉及抑制细胞中 **VR1** 功能的方法,包括使能表达 **VR1** 的细胞与有效抑制细胞中 **VR1** 功能的量的亚苯基化合物接触。这种方法可体外使用,例如,作为选择表达 **VR1** 细胞的测试,并因此可用作选择用于治疗或预防疼痛、**UI**、溃疡、**IBD** 或 **IBS** 的化合物的测试的一部分。通过使动物的细胞与有效量亚苯基化合物接触,该方法也可用于在动物(例如人)中体内抑制细胞中的 **VR1** 功能。在一个实施方案中,所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的疼痛。在另一实施方案中,所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的 **UI**。在另一实施方案中,所

述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的溃疡。在另一实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的 **IBD**。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的 **IBS**。

含有能够表达 **VR1** 的细胞的组织的实例包括但不限于神经元、脑、肾、尿道上皮和膀胱组织。测试表达 **VR1** 细胞的方法在本领域已知。

申请人认为亚苯基化合物是 **mGluR5** 的拮抗剂。

本发明还涉及抑制细胞中 **mGluR5** 功能的方法，包括使能够表达 **mGluR5** 的细胞与有效抑制细胞中 **mGluR5** 功能的量的亚苯基化合物接触。这种方法可体外使用，例如，作为选择表达 **mGluR5** 细胞的测试，并因此可用作选择用于治疗或预防疼痛、成瘾症、帕金森病、帕金森神经功能障碍、焦虑、瘙痒或精神病的化合物的测试的一部分。通过使动物体内的细胞与有效抑制细胞中 **mGluR5** 功能的量的亚苯基化合物接触，该方法也可用于在动物（例如人）中体内抑制细胞中的 **mGluR5** 功能。在一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的疼痛。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的成瘾症。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的帕金森病。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的帕金森神经功能障碍。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的焦虑。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的瘙痒。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的精神病。

能表达 **mGluR5** 的细胞的实例是中枢神经系统特别是脑、尤其是伏隔核(**nucleus accumbens**)中的神经元和胶质细胞。测试表达 **mGluR5** 的细胞的方法在本领域已知。

申请人认为亚苯基化合物是 **mGluR1** 的拮抗剂。

本发明还涉及抑制细胞中 **mGluR1** 功能的方法，包括使能表达 **mGluR1** 的细胞与有效抑制细胞中 **mGluR1** 功能的量的亚苯基化合物接触。这种方法可体外使用，例如，作为选择表达 **mGluR1** 的细胞的测试，并因此可用作选择用于治疗或预防疼痛、UI、成瘾症、帕金森病、帕金森神经功能障碍、焦虑、癫痫、中风、癫痫发作、

瘙痒、精神病、认知障碍、记忆缺陷、脑功能受限、亨廷顿舞蹈症、ALS、痴呆、视网膜病、肌肉痉挛、偏头痛、呕吐、运动障碍或抑郁的化合物的测试的一部分。通过使动物中的细胞与有效量的亚苯基化合物接触，该方法也可用于在动物（例如人）中体内抑制细胞中的 **mGluR1** 功能。在一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的疼痛。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的 **UI**。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的成瘾症。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的帕金森病。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的帕金森神经功能障碍。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的焦虑。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的癫痫。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的中风。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的癫痫发作。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的瘙痒。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的精神病。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的认知障碍。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的记忆缺陷。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的脑功能受限。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的亨廷顿舞蹈症。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的 **ALS**。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的痴呆。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的视网膜病。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的肌肉痉挛。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的偏头痛。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的呕吐。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物的运动障碍。在另一个实施方案中，所述方法用于治疗或预防需要这种治疗

或预防的动物的抑郁。

能表达 **mGluR1** 的细胞的实例包括但不限于小脑浦肯野神经元细胞、浦肯野细胞体（点状）、小脑隆起（**spine**）的细胞；嗅球（**olfactory-bulb glomeruli**）的神经元和神经毡（**neurophil**）细胞；大脑皮层表面层的细胞；海马细胞；丘脑细胞；上丘细胞；和脊髓三叉神经核细胞。测试表达 **mGluR1** 的细胞的方法在本领域已知。

4.7 治疗/预防性给药和本发明的组合物

由于亚苯基化合物的活性，它们可有利地用于兽用药和人用药。如上所述，亚苯基化合物可用于治疗或预防需要治疗或预防的动物的疾病。

当施用于动物时，亚苯基化合物可作为含药学上可接受载体或赋形剂的组合物的成分施用。含有亚苯基化合物的该组合物可经口服给药。本发明的亚苯基化合物也可通过任何其它方便的途径例如通过输注或快速浓注（**bolus injection**），经上皮或粘膜内层（如口、直肠和肠粘膜等）吸收，并可以与另一种治疗活性剂一起施用。给药可以是全身或局部。各种递送系统已知，如脂质体包封、微颗粒、微胶囊、胶囊等，并可以用于施用亚苯基化合物。

给药方法包括但不限于皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、口、舌下、脑内、阴道内、透皮、直肠、经吸入或外用，尤其是给药到耳、鼻、眼或皮肤。给药方式留给医生判断。多数情况下，给药将导致亚苯基化合物被释放到血流中。

在具体实施方案中，可能希望局部施用亚苯基化合物。例如但不限于下列的方式可以实现这一点：手术期间局部输注、外部涂覆如手术后与创伤敷料联用、经注射、经导管方式、经栓剂或灌肠剂方式或经植入物方式，所述植入物是多孔、非多孔、或凝胶状材料，包括膜如 **sialastic** 膜，或纤维。

在某些实施方案中，可能希望以任何合适途径将亚苯基化合物导入中枢神经系统或胃肠道中，所述途径包括脑室内（**intraventricular**）、鞘内和硬膜外注射，以及灌肠。脑室内注射可用室内导管辅助，例如与储器如 **Ommaya** 储器连接的导管。

也可使用肺部给药，如通过使用吸入器或喷雾器，并用气溶胶化剂配制，或通过氟碳或合成肺表面活性剂中的灌注。在某些实施方案中，亚苯基化合物可使用传统粘

合剂和赋形剂如甘油三酯配制成栓剂。

在另一个实施方案中，亚苯基化合物可在小泡尤其是脂质体中递送（见 **Langer, Science 249:1527-1533 (1990)**；和 **Treat et al., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer 317-327 and 353-365 (1989)**）。

在另一个实施方案中，亚苯基化合物可在控释系统或持续释放系统中递送（例如见 **Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, 同上, vol. 2, pp. 115-138 (1984)**）。也可使用 **Langer, Science 249:1527-1533 (1990)** 的综述中讨论的其它控释或持续释放系统。在一个实施方案中，可使用泵（**Langer, Science 249: 1527-1533 (1990)**；**Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201 (1987)**；**Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980)**；and **Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321: 574 (1989)**）。在另一个实施方案中，可使用聚合物材料（见 **Medical Applications of Controlled Release (Langer and Wise eds., 1974)**；**Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., 1984)**；**Ranger and Peppas, J. Macromol Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983)**；**Levy et al., Science 228:190 (1985)**；**During et al., Ann. Neurol. 25: 351 (1989)**；和 **Howard et al., J. Neurosurg. 71:105 (1989)**）。在另一个实施方案中，控释或持续释放系统可放置在亚苯基化合物靶附近，如脊柱、脑或胃肠道，因而只需要全身剂量的一小部分。

本组合物可任选的包含合适量的药学上可接受的赋形剂，以提供适合施用于动物的形式。这些药物赋形剂可以是液体，如水或油，包括石油、动物、植物或合成来源的那些，如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。药物赋形剂可以是盐水、金合欢胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶体硅胶、脲等。此外，可以使用助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。在一个实施方案中，当施用于动物时，药学上可接受的赋形剂是无菌的。当静脉内施用亚苯基化合物时，水是特别有用的赋形剂。盐水溶液和葡萄糖水和甘油溶液也可以用作液体赋形剂，尤其对于注射液而言。合适的药物赋形剂也包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、干脱脂奶、甘油、丙二醇（propylene glycol）、水、乙醇等。如果希望，本组合物也可含有少量润湿剂或乳化剂，或 pH 缓冲剂。

本组合物可采用的形式有溶液、悬剂、乳液、片剂、丸剂 (**pill**)、丸粒 (**pellet**)、胶囊、含液体的胶囊、粉剂、持续释放制剂、栓剂、乳液、气溶胶、喷雾剂、悬剂、或任何其它适用的形式。在一个实施方案中,该组合物是胶囊形式(例如见美国专利 **No. 5,698,155**)。合适药物赋形剂的其它实例描述于 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995), 其通过引用并入本文。

在一个实施方案中,亚苯基化合物根据常规方法配制成适于人口服的组合物。口腔递送的组合物的形式例如可以是片剂、锭剂、水或油性悬液、颗粒、粉剂、乳液、胶囊、糖浆或酏剂。口服组合物可以含有一种或多种试剂,例如,甜味剂如果糖、阿斯巴甜或糖精;增香剂如薄荷油、冬青或樱桃油;着色剂;和防腐剂,以提供药学上美味的制剂。而且,如果是片剂或丸剂形式,组合物可以加以包覆,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而提供更长时间的持续作用。包围渗透活性驱动的化合物的选择性通透膜也适用于口服给药的组合物。在后面这些平台中,胶囊周围环境中的液体被驱动化合物吸收,驱动化合物膨胀从而经孔隙置换药剂或药剂组合物。与即时释放制剂的峰值释放相反,这些递送平台可以提供基本零级递送谱。也可以使用延时材料如单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯。口服组合物可以包括标准赋形剂如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素和碳酸镁。在一个实施方案中,所述赋形剂是药品级的。

在另一个实施方案中,亚苯基化合物可配制用于静脉内给药。典型的,静脉内给药的组合物包含无菌等渗缓冲水溶液。必要时,组合物也可包括助溶剂。静脉给药的组合物可以任选的包括局部麻醉药如利多卡因,以降低注射部位的疼痛。通常,以单位剂量形式分离的或混合的供应成分,例如,作为密封在标明活性成分量的容器如安瓿或 **sachette** 中的冻干粉末或无水浓缩物。当亚苯基化合物准备经输注给药时,它们可以例如分散于含无菌药品级水或盐水的输液瓶中。当亚苯基化合物准备经注射给药时,可提供无菌注射用水或盐水的安瓿以便可以在给药前混合成分。

可用本领域普通技术人员已知的控释或持续释放方式或递送装置施用亚苯基化合物。实例包括但不限于描述于以下美国专利中的那些: **3,845,770**; **3,916,899**; **3,536,809**; **3,598,123**; **4,008,719**; **5,674,533**; **5,059,595**; **5,591,767**; **5,120,548**; **5,073,543**;

5,639,476; 5,354,556; 和 5,733,566，其中每一个通过引用并入本文。例如使用羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、凝胶、通透膜、渗透压系统、多层包衣、微粒、脂质体、微球或其组合，这些剂量形式可用于控释或持续释放一种或多种活性成分，从而提供不同比例的预期释放模式。本领域普通技术人员已知的合适的控释或持续释放制剂，包括本文描述的那些，可以容易的选用于本发明的活性成分。因而本发明包括适于口腔给药的单一单位剂量形式，例如但不限于适于控释或持续释放的片剂、胶囊、凝胶胶囊（gelcap）和胶囊片（caplet）。

控释或持续释放的药物组合物可以有超过非控释或非持续释放形式的更高药物治疗的常见目的。在一个实施方案中，控释或持续释放的组合物包含在最少时间内治疗或预防疾病或其症状的最少量的亚苯基化合物。控释或持续释放组合物的优点包括延长药物活性、降低给药频次、增加患者依从性。此外，控释或持续释放组合物可有利的影响开始作用的时间或其它特性，如亚苯基化合物的血液水平，并因而可以降低不利副作用的发生率。

控释或持续释放组合物开始时可释放快速产生期望治疗或预防作用的量的亚苯基化合物，并逐渐连续释放额外量的亚苯基化合物，以长时间维持这种治疗或预防作用水平。为维持体内恒定水平的亚苯基化合物，可以以取代代谢和从体内排出的亚苯基化合物量的速率从剂量形式中释放亚苯基化合物。可以用多种条件刺激活性成分的控释或持续释放，这些条件包括但不限于 pH 改变、温度改变、酶的浓度或可用度、水的浓度或可用度，或其它生理条件或化合物。

有效治疗或预防疾病的亚苯基化合物的量可以用标准临床技术确定。此外，体外或体内测试可任选的用于帮助确定最佳剂量范围。精确使用剂量也将依赖于给药途径和疾病严重程度，并可以根据医生的判断和/或每个动物的状况决定。然而，合适的有效剂量范围为约 **0.01 mg/kg 体重到约 2500 mg/kg 体重**，尽管典型的是约 **100 mg/kg 体重或更低**。在一个实施方案中，有效剂量范围是约 **0.01 mg/kg 体重到约 100 mg/kg 体重的亚苯基化合物**；在另一个实施方案中，约 **0.02 mg/kg 体重到约 50 mg/kg 体重的亚苯基化合物**；在另一个实施方案中，约 **0.025 mg/kg 体重到约 20 mg/kg 体重的亚苯基化合物**。在一个实施方案中，约每 **24 小时施用有效剂量直至疾病缓解**。在另一

个实施方案中，约每 12 小时施用有效剂量直至疾病缓解。在另一个实施方案中，约每 8 小时施用有效剂量直至疾病缓解。在另一个实施方案中，约每 6 小时施用有效剂量直至疾病缓解。在另一个实施方案中，约每 4 小时施用有效剂量直至疾病缓解。本文描述的有效剂量表示给药总量；也即，如果施用超过一种亚苯基化合物，有效剂量对应给药总量。

当能表达 VR1、mGluR5 或 mGluR1 的细胞与亚苯基化合物体外接触时，抑制细胞中 VR1、mGluR5 或 mGluR1 受体功能的有效量典型范围是约 0.01 $\mu\text{g/L}$ 到约 5 mg/L 药物接受载体或赋形剂的溶液或悬液，在一个实施方案中约 0.01 $\mu\text{g/L}$ 到约 2.5 mg/L，在另一个实施方案中约 0.01 $\mu\text{g/L}$ 到约 0.5 mg/L，在另一个实施方案中约 0.01 $\mu\text{g/L}$ 到约 0.25 mg/L。在一个实施方案中，含亚苯基化合物的溶液或悬液体积是约 0.01 μL 到约 1 mL。在另一个实施方案中，溶液或悬液体积是约 200 μL 。

当能表达 VR1、mGluR5 或 mGluR1 的细胞与亚苯基化合物体内接触时，有效抑制细胞中受体功能的量的典型范围是约 0.01 mg/kg 体重到约 2500 mg/kg 体重，尽管典型范围是约 100 mg/kg 体重或更低。在一个实施方案中，有效剂量范围是约 0.01 mg/kg 体重到约 100 mg/kg 体重的亚苯基化合物；在另一个实施方案中，约 0.02 mg/kg 体重到约 50 mg/kg 体重的亚苯基化合物；在另一个实施方案中，约 0.025 mg/kg 体重到约 20 mg/kg 体重的亚苯基化合物。在一个实施方案中，约每 24 小时施用有效剂量。在另一个实施方案中，约每 12 小时施用有效剂量。在另一个实施方案中，约每 8 小时施用有效剂量。在另一个实施方案中，约每 6 小时施用有效剂量。在另一个实施方案中，约每 4 小时施用有效剂量。

在用于人之前可以体外或体内测试亚苯基化合物的预期治疗或预防活性。可用动物模型证明安全性和疗效。

治疗或预防需要治疗或预防的动物中疾病的这些方法还可包括向施用亚苯基化合物的动物施用另一种治疗药。在一个实施方案中，施用有效量的其他治疗药。

抑制能表达 VR1 的细胞中 VR1 功能的这些方法还可以包括使所述细胞与有效量的其它治疗药接触，所述其它治疗药可以抑制或可以不抑制 VR1。

抑制能表达 mGluR5 的细胞中 mGluR5 功能的这些方法还可以包括使所述细胞

与有效量的其它治疗药接触，所述其它治疗药可以抑制或可以不抑制 **mGluR5**。

抑制能表达 **mGluR1** 的细胞中 **mGluR1** 功能的这些方法还可以包括使所述细胞与有效量的其它治疗药接触，所述其它治疗药可以抑制或可以不抑制 **mGluR1**。

其它治疗药的有效量对于本领域技术人员已知。然而，确定其它治疗药的最佳有效量范围完全在本领域技术人员的能力范围内。在本发明一个实施方案中，向动物施用另一种治疗药时，亚苯基化合物的最小有效量小于不施用其它治疗药时的最小有效量。在该实施方案中，不受理论限制，认为亚苯基化合物和其它治疗药协同作用治疗或预防疾病。

其它治疗药可以是但不限于阿片激动剂、非阿片镇痛药、非甾体类抗炎药、抗偏头痛药、**Cox II** 抑制剂、止吐药、 β -肾上腺素能阻滞剂、抗惊厥药、抗抑郁药、**Ca²⁺** 通道阻滞剂、抗癌药、治疗或预防 **UI** 的药剂、治疗或预防溃疡的药剂、治疗或预防 **IBD** 的药剂、治疗或预防 **IBS** 的药剂、治疗成瘾症的药剂、治疗帕金森病和帕金森神经功能障碍的药剂、治疗焦虑的药剂、治疗癫痫的药剂、治疗中风的药剂、治疗癫痫发作的药剂、治疗瘙痒症的药剂、治疗精神病的药剂、治疗亨廷顿舞蹈症的药剂、治疗 **ALS** 的药剂、治疗认知障碍的药剂、治疗偏头痛的药剂、抑制呕吐的药剂、治疗运动障碍的药剂或治疗抑郁的药剂，及其混合物。

有用的阿片激动剂的实例包括但不限于阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼立定、苄基吗啡、苯腈米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、二氢脱氧吗啡、右旋吗酰胺、地佐辛、双胺丙酰胺、二乙酰吗啡酮 (**diamorphone**)、二氢可待因、二氢吗啡、地美沙多、美沙醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙基甲基二乙噻丁、乙基吗啡、依托尼他嗪、芬太尼、海洛因、氢可酮、二氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、羟甲左吗喃、左芬吗烷、洛芬太尼、哌替啶、消痛定、美他佐辛、美沙酮、麦托朋、吗啡、麦罗啡、纳布啡、罂粟碱、尼可吗啡、去甲左啡醇、去甲美沙酮、纳洛芬、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片、羟可酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺吗烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、哌腈米特、普罗庚嗪、二甲哌替啶、异丙哌替啶、丙吡胺、丙氧芬、舒芬太尼、痛立定、曲马多，其药学上可接受的盐，及其混合物。

在某些实施方案中，阿片激动剂选自可待因、二氢吗啡酮、氢可酮、羟可酮、二氢可待因、二氢吗啡、吗啡、曲马多、羟吗啡酮，其药学上可接受的盐，及其混合物。

有用的非阿片镇痛剂的实例包括非甾体类抗炎药，如阿司匹林、布洛芬、双氯芬酸、萘普生、苯噻洛芬、氟比洛芬、非诺洛芬、**flubufen**、酮洛芬、吲哚洛芬、**piroprofen**，卡洛芬、噻丙嗪、**pramoprofen**、**muroprofen**、**trioxaprofen**、舒洛芬、**aminoprofen**，噻洛芬酸、氟洛芬、布氯酸、吲哚美辛、苏林酸、痛灭定、佐美酸、硫平酸、齐多美辛，阿西美辛、芬替酸、环氯茛酸、**oxpinac**、甲灭酸、甲氯灭酸、氟灭酸、尼氟灭酸、托灭酸、二氟尼柳、氟苯柳、吡罗昔康、舒多昔康、伊索昔康，其药学上可接受的盐，及其混合物。其它合适的非阿片镇痛剂包括以下、非限制性、化学类解热镇痛的非甾体类抗炎药：水杨酸衍生物，包括阿司匹林、水杨酸钠、三水杨酸胆碱镁、双水杨酯、二氟尼柳、水杨酰水杨酸、柳氮磺胺吡啶和奥沙拉嗪；包括对乙酰氨基酚和非那西汀的对氨基苯酚衍生物；吲哚和茛乙酸，包括吲哚美辛、苏林酸和依托度酸；杂芳基乙酸，包括痛灭定、双氯芬酸和酮洛酸；邻氨基苯甲酸类（安芬钠类），包括甲灭酸和甲氯灭酸；烯醇酸类，包括昔康类（吡罗昔康、替诺昔康），和 **pyrazolidinediones**（保泰松，**oxyphenanthartazone**）；和烷酮类（**alkanones**），包括萘丁美酮。对于 NSAID 的更详细描述，见 *Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinoff and Raymond W. Ruddon eds., 9th ed 1996)*；和 *Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington : The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)*，其全部内容通过引用并入本文。

有用的 **Cox-II** 抑制剂和 5-脂氧酶抑制剂及其组合的实例描述于美国专利 No. 6,136,839，其全部内容通过引用并入本文。有用的 **Cox-II** 抑制剂的实例包括但不限于罗非昔布和塞来昔布。

有用的抗偏头痛剂的实例包括但不限于阿吡咯瑞德、溴隐亭、双氢麦角胺、多拉司琼、麦角柯宁碱、麦角异柯宁碱、麦角隐亭、麦角新碱、麦角、麦角胺、乙酸氟美烯酮、二甲替嗪、酮舍林、麦角乙脎、乐美利嗪、甲基麦角新碱、二甲麦角新碱、美

托洛尔、那拉曲坦、奥昔托隆、苯噻啉、心得安、利培酮、利扎曲坦、舒马曲坦、噻吗咯尔、曲拉唑酮、唑吗替坦, 及其混合物。

其它治疗药也可以是止吐药。有用的止吐药的实例包括但不限于灭吐灵、多潘立酮、丙氯拉嗪、异丙嗪、氯丙嗪、曲美苄胺、**odansteron**、格拉司琼、羟嗪、乙酰亮氨酸单乙醇胺、阿立必利、阿扎司琼、苯噻胺、**bietanautine**、溴必利、布克立嗪、氯波必利、赛克利嗪、茶苯海明、地芬尼多、多拉司琼、氯苯甲嗪、美沙拉妥、美托哌丙嗪、大麻隆、**oxyperndyl**、匹哌马嗪、东莨菪碱、舒必利、四氢大麻酚、硫乙拉嗪、硫丙拉嗪、托烷司琼, 及其混合物。

有用的 β -肾上腺能阻滞剂的实例包括但不限于醋丁洛尔、烯丙洛尔、**amosulabot**、阿罗洛尔、阿替洛尔、苯呋洛尔、倍他索洛尔、贝凡洛尔、比索洛尔、波吡洛尔、布库洛尔、布非洛尔、丁呋洛尔、布尼洛尔、布拉洛尔、盐酸布替君、丁非洛尔、卡拉洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、塞利洛尔、塞他洛尔、氯拉洛尔、地来洛尔、依泮洛尔、艾司洛尔、茚诺洛尔、拉贝洛尔、左布诺洛尔、甲吡洛尔、美替洛尔、美托洛尔、莫普洛尔、纳多洛尔、蔡肱洛尔、**nebivolol**、硝苯洛尔、尼普洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、心得静、普拉洛尔、丙萘洛尔、普萘洛尔、索他洛尔、磺苄心定、他林洛尔、特他洛尔、替利洛尔、噻吗洛尔、托利洛尔和希苯洛尔。

有用的抗惊厥药的实例包括但不限于 **acetylpheneturide**、阿布妥因、阿洛双酮、氨鲁米特、**4-氨基-3-羟基丁酸**、苯乳胺、贝克拉胺、布拉克酯、溴化钙、卡马西平、桂溴胺、氯美噻唑、氯硝西洋、**decimemide**、地沙双酮、二甲双酮、**doxenitroin**、依特比妥、依沙双酮、乙琥胺、乙基苯妥英、非氨酯、氟苯乙砒、加巴喷丁、**5-羟色胺**、拉莫三嗪、溴化镁、硫酸镁、美芬妥英、甲基苯巴比妥、美沙比妥、美替妥英、甲琥胺、**5-甲基-5-(3-菲基)-乙内酰胺**、**3-甲基-5-苯基乙内酰胺**、那可比妥、硝甲西洋、硝西洋、奥卡西平、甲乙双酮、苯乙酰胺、**phenetharbital**、苯丁酰胺、苯巴比妥、苯琥胺、苯甲基巴比妥酸、苯妥英、苯噻妥英钠、溴化钾、**pregabalin**、普里米酮、普罗加比、溴化钠、**solanum**、溴化锶、琥氯苯磺胺、硫噻嗪、替曲妥英、塞加宾、托吡酯、三甲双酮、丙戊酸、丙戊酰胺、**氨基烯酸**和唑尼沙胺。

有用的抗抑郁药的实例包括但不限于碧来达宁、卡罗沙酮、西酞普兰、**(S)-西酞**

普兰、二甲沙生、芬咖明、茛达品、盐酸茛洛秦、奈福泮、诺米芬辛、羟色氨酸、奥昔哌汀、帕罗西汀、舍曲林、硫西新、曲拉唑酮、benmoxine、异丙氯胍、异丙烟胍、异卡波胍、尼亚拉胺、奥他莫辛、苯乙胍、可铁宁、罗利普林、苯环丙胺、马普替林、美曲吡啶、米安舍林、米氮平、阿地唑仑、阿米替林、氧阿米替林、阿莫沙平、布替林、氯米帕明、地美替林、去甲丙咪嗪、二苯西平、二甲他林、度硫平、多塞平、fluacizine、丙咪嗪、丙咪嗪 N-氧化物、伊普吡啶、洛非帕明、美利曲辛、美他帕明、去甲替林、肱替林、奥匹哌醇、苯噻啶、丙吡西平、普罗替林、奎纽帕明、噻奈普汀、曲米帕明、阿屈非尼、贝那替秦、安非他酮、布他西丁、地奥沙屈、度洛西汀、依托哌酮、非巴氨酯、非莫西汀、氯苯己二醇、氟西汀、氟伏沙明、血卟啉、金丝桃素、左法哌酯、美地沙明、米那普仑、米那普林、吗氯贝胺、奈法唑酮、奥沙氟生、苄吡酰哌嗪、普罗林坦、吡啶琥醇、利坦色林、罗克吡啶、氯化铷、舒必利、坦度螺酮、托扎咪酮、托芬那辛、托洛沙酮、苯环丙胺、L-色氨酸、文拉法辛、维洛沙嗪和齐美利定。

有用的 Ca^{2+} -通道阻滞剂包括但不限于苻普地尔、克伦硫卓、地尔硫卓、芬地林、戈洛帕米、米贝拉地尔、普尼拉明、司莫地尔、特罗地林、维拉帕米、氨氯地平、阿雷地平、巴尼地平、贝尼地平、西尼地平、依福地平、依高地平、非洛地平、伊拉地平、拉西地平、乐卡地平、马尼地平、尼卡地平、硝苯地平、尼伐地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、桂利嗪、氟桂利嗪、利多氟嗪、洛美利嗪、苻环烷、依他苯酮、泛托法隆和哌克昔林。

有用的抗癌剂的实例包括但不限于阿西维辛、柔红霉素、盐酸阿考达唑、阿克罗宁、阿多来新、阿地流津、六甲蜜胺、安波霉素、乙酸阿美萘醌、氨鲁米特、安吡啶、阿那曲唑、氨茴霉素、天冬酰胺酶、曲林菌素、阿扎胞苷、阿扎替派、阿佐霉素、巴马司他、苻佐替派、必卡他胺、盐酸比生群、二甲磺酸双奈法德、比折来新、硫酸博来霉素、布隆那钠、溴匹立明、白消安、放线菌素 C、卡鲁唑酮、卡酰胺、卡贝替姆、卡波铂、卡氮芥、盐酸卡柔比星、卡折来新、西地芬戈、苻丁酸氮芥、西罗霉素、顺铂、克拉屈滨、甲磺酸克雷斯托、环磷酰胺、阿糖胞苷、氮烯唑胺、放线菌素 D、盐酸柔红霉素、地西台宾、右奥马铂、地扎胍宁、甲磺酸地扎胍宁、地吡啶、多西紫杉、阿霉素、盐酸阿霉素、屈洛昔芬、枸橼酸屈洛昔芬、丙酸甲雄烷酮、达佐霉素、依达

曲沙、盐酸艾氟鸟氨酸、依沙芦星、恩络铂、恩普氨酯、依匹哌啉、盐酸表柔比星、厄布洛唑、盐酸依索比星、雌莫司汀、雌莫司汀磷酸钠、依他硝唑、依托泊苷、磷酸依托泊苷、艾托卜宁、盐酸法倔唑、法扎拉滨、芬维 A 胺、氟尿苷、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟西他滨、磷喹酮、福司曲星钠、吉西他滨、盐酸吉西他滨、羟基脲、盐酸依达比星、异环磷酰胺、伊莫福新、白细胞介素 II (包括重组白细胞介素 II 或 rIL2)、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素 β -I a、干扰素 γ -I b、异丙铂、盐酸依立替康、醋酸兰瑞肽、来曲唑、醋酸亮脯利特、盐酸利阿唑、洛美曲索钠、洛莫司汀、盐酸洛索萘醌、马丙考、美登素、盐酸氮芥、醋酸甲地孕酮、醋酸美仑孕酮、美法仑、美诺立尔、巯基嘌呤、氨甲蝶呤、氨甲蝶呤钠、**metoprine**、双二甲磷酰胺乙酯、米丁度胺、米托卡星、丝裂红素、丝裂吉霉素、丝裂马菌素、丝裂霉素、丝裂帕菌素、米托坦、盐酸米托萘醌、霉酚酸、诺考达唑、诺加霉素、奥马铂、奥昔舒仑、紫杉醇、培加帕酶、佩里霉素、戊氮芥、硫酸丙胺博莱霉素、培磷酰胺、哌泊溴烷、哌泊舒凡、盐酸吡罗萘醌、普卡霉素、普洛美坦、吡吩姆钠、甲基丝裂霉素、泼尼氮芥、盐酸甲基苄肼、嘌呤霉素、盐酸嘌呤霉素、吡唑呋喃菌素、利波腺苷、罗谷亚胺、沙芬戈 (**safingol**)、盐酸沙芬戈、司莫司汀、辛曲秦、斯帕磷酸钠、司帕索霉素、盐酸锗螺胺、螺莫司汀、螺铂、链黑菌素、链脲佐菌素、磺氯苯脲、他利霉素、**tecogalan sodium**、替加氟、盐酸替洛萘醌、替莫泊芬、替尼泊忒、替罗昔隆、睾内酯、**thiamiprine**、硫鸟嘌呤、噻替派、噻唑呋啉、替拉扎明、枸橼酸托瑞米芬、醋酸甲基诺龙、磷酸曲西立滨、三甲曲沙、葡萄糖醛酸三甲曲沙、曲普瑞林、盐酸九布氯唑、尿嘧啶氮芥、尿烷亚胺、伐普肽、维替泊芬、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、长春地辛、硫酸长春地辛、硫酸长春匹定、硫酸长春甘酯、硫酸长春罗新、酒石酸长春烯碱、硫酸长春罗定、硫酸长春利定、伏罗唑、折尼铂、净司他丁、盐酸佐柔比星。

其它抗癌药物的实例包括但不限于 20-**epi**-1,25-二羟维生素 D3; 5-乙炔尿嘧啶; 阿比特龙; 阿柔比星; 酰基富烯; **adecypenol**; 阿多来新; 阿地白介素; **ALL-TK** 拮抗剂; 六甲蜜胺; 氨莫司汀; **amidox**; 阿米福汀; 氨基酮戊酸; 氨柔比星; 安吡啶; 阿那格雷; 阿那曲唑; 穿心莲内酯; 血管生成抑制剂; 拮抗剂 D; 拮抗剂 G; **antarelix**; 抗背侧化形态发生蛋白-1; 抗雄激素物质, 前列腺癌; 抗雌激素物质; 抗肿瘤肽; 反义

寡核苷酸; 阿非迪霉素甘氨酸盐/酯; 凋亡基因调节因子; 凋亡调节因子; 脱嘌呤核
酸; ara-CDP-DL-PTBA; 精氨酸脱氨酶; asulacrine; 阿他美坦; 阿莫司汀;
axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; 阿扎司琼; azatoxin; 重氮酪氨酸; 巴卡丁
III 衍生物; balanol; 巴马司他; BCR/ABL 拮抗剂; benzochlorins;
benzoylstauroporine; β -内酰胺衍生物; β -alethine; betaclamycin B; 白桦脂酸;
bFGF 抑制剂; 必卡他胺; 比生群; bisaziridinylspermine; 双奈法德; bistratene A;
比折来新; breflate; 溴匹立明; 布度钛; 丁硫氨酸亚砷胺; 钙泊三醇; calphostin C;
喜树碱衍生物; 金丝雀痘 IL-2; 卡培他滨; 氨甲酰-氨基-三唑; 羧基酰胺基三唑;
CaRest M3; CARN 700; 软骨来源的抑制剂; 卡折来新; 酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);
粟精胺; cecropin B; 西曲瑞克; chlorlins; 氯喹啉磺酰胺; 西卡前列素; 顺式-卟啉;
克拉屈滨; 氯米芬类似物; 克霉唑; collismycin A; collismycin B; combretastatin A4;
combretastatin 类似物; conagenin; crambescidin 816; 克雷斯托; cryptophycin 8;
cryptophycin A 衍生物; curacin A; cyclopentantraquinones; cycloplatam;
cypemycin; 阿糖胞苷 ocfosfate; 细胞裂解因子; cytostatin; dacliximab; 地西他滨;
dehydrodidemnin B; 地洛瑞林; 地塞米松; 右异环磷酰胺; 右雷佐生; 右维拉帕米;
地吡酮; didemnin B; didox; 二乙基去甲精胺; 二氢-5-氮杂胞苷; 9-二氢紫杉醇;
dioxamycin; 二苯基螺氮芥; 多烯紫杉醇; 多可沙诺; 多拉司琼; 氟铁龙; 屈洛昔芬;
屈大麻酚; duocarmycin SA; 依布硒啉; 依考莫司汀; 依地福新; edrecolomab; 依氟
鸟氨酸; 榄香烯; 乙嘧替氟; 表柔比星; 爱普列特; 雌莫司汀类似物; 雌激素激动剂;
雌激素拮抗剂; 依他硝唑; 磷酸依托泊苷; 依西美坦; 法屈唑; 法扎拉滨; 芬维 A 胺;
非格司亭; 非那雄胺; 黄酮吡醇; 氟卓司汀; fluasterone; 氟达拉滨; 盐酸
fluorodaunorubicin; 福酚美克; 福美斯坦; 福司曲星; 福莫司汀; gadolinium
texaphyrin; 硝酸镓; 加洛他滨; 加尼瑞克; 明胶酶抑制剂; 吉西他汀; 谷胱甘肽抑
制剂; hepsulfam; heregulin; 六亚甲基二乙酰胺; 金丝桃素; 伊班膦酸; 伊达吡星;
艾多昔芬; 伊决孟酮; 伊莫福新; 伊洛马司他; 咪唑吡啶酮类; 咪喹莫特; 免疫刺激
性肽; 胰岛素样生长因子-1 受体抑制剂; 干扰素激动剂; 干扰素; 白细胞介素; 碘苄
胍; 碘阿霉素; 4-甘薯醇; 伊罗普拉; 依索拉定; isobengazole; isohomohalicondrin B;

伊他司琼; **jasplakinolide**; **kahalalide F**; **lamellarin-N triacetate**; 兰瑞肽; **leinamycin**; 来格司亭; 硫酸香菇多糖; **leptolstatin**; 来曲唑; 白血病抑制因子; 白细胞 α 干扰素; 亮丙瑞林+雌激素+孕酮; 亮丙瑞林; 左旋咪唑; 利阿唑; 线性多胺类似物; 亲脂性二糖肽; 亲脂性铂化合物; **lissoclinamide 7**; 洛铂; 蚯蚓氨酸; 洛美曲索; 氯尼达明; 洛索萘醌; 洛伐他汀; 洛索立宾; 勒托替康; **lutetium texaphyrin**; **lysofylline**; 裂解肽; 美坦新; **mannostatin A**; 马立马司他; 马索罗酚; **maspin**; 基质分解素(**Matrilysin**)抑制剂; 基质金属蛋白酶抑制剂; 美诺立尔; 麦尔巴隆; **meterelin**; 蛋氨酸酶(**methioninase**); 甲氧氯普胺; **MIF** 抑制剂; 米非司酮; 米替福新; 米立司亭; 错配的双链 RNA; 米托胍脲; 二溴卫矛醇; 丝裂霉素类似物; 米托蒽胺; 丝裂毒素(**mitotoxin**)成纤维细胞生长因子-**saporin**; 米托萘醌; 莫法罗汀; 莫拉司亭; 单克隆抗体, 人绒毛膜促性腺激素; 单磷脂 A+结核杆菌细胞壁 **sk**; 莫派隆; 多药抗性基因抑制剂; 基于多发性肿瘤抑制因子 1 的疗法; 芥子气抗癌药; **mycaperoxide B**; 结核杆菌细胞壁提取物; **myriaporone**; N-乙酰地那林; N-取代的苯甲酰胺类; 那法瑞林; **nagrestip**; 纳洛酮+喷他佐辛; **napavin**; **naphterpin**; 那托司亭; 奈达铂; 奈莫柔比星; 奈立磷酸; 中性内肽酶; 尼鲁米特; **nisamycin**; 一氧化氮调节因子; 硝基氧抗氧化剂; **nitrullyn**; O6-苄基鸟嘌呤; 奥曲肽; **okicenone**; 寡核苷酸; 欧那司酮; **odansteron**; **oracin**; 口服细胞因子诱导剂; 奥马铂; 奥沙特隆; 奥沙利铂; **oxaunomycin**; 紫杉醇; 紫杉醇类似物; 紫杉醇衍生物; **palauamine**; **palmitoylrhizoxin**; 帕米磷酸; 人参炔三醇; 帕诺米芬; 副菌铁素; 帕折普汀; 培加帕加司; **peldesine**; 木聚硫钠; 喷司他丁; **pentrozele**; 潘氟隆; 培磷酰胺; 芥子醇; **phenazinomycin**; 苯乙酸酯; 磷酸酶抑制剂; 溶链菌制剂; 毛果云香碱盐酸盐; 吡柔比星; 吡曲克辛; **placetin A**; **placetin B**; 纤维蛋白溶酶原激活因子抑制剂; 铂络合物; 铂化合物; 铂-三胺络合物; 吡吩姆钠; 甲基丝裂霉素; 泼尼松; 丙烷基双-吡啶酮; 前列腺素 **J2**; 蛋白酶体抑制剂; 基于蛋白 A 的免疫调节剂; 蛋白激酶 C 抑制剂; 蛋白激酶 C 抑制剂微藻; 蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂类; 嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂类; 紫红素; 吡唑并吡啶; **pyridoxylated** 血红蛋白聚氧乙烯偶联物; **raf** 拮抗剂; 雷替曲塞; 雷莫司琼; **ras** 法呢基蛋白质转移酶抑制剂类; **ras** 抑制剂; **ras-GAP** 抑制剂; 去甲基化 **retelliptine**; **rhenium Re 186** 依替膦酸盐; 根

瘤菌素; 核酶; **RII** 维甲酰胺; 罗谷亚胺; **rohitukine**; 罗莫肽; 罗喹美克; **rubiginone B1**; **ruboxyl**; 沙芬戈; **saintopin**; **SarCNU**; **sarcophytol A**; 沙格司亭; **Sdi 1** 模拟物; 司莫司汀; 衰老来源的抑制剂-1; 正义寡核苷酸; 信号转导抑制剂; 信号转导调节剂类; 单链抗原结合蛋白; 西佐糖; 索布佐生; 硼卡钠 (**sodium borocaptate**); 苯乙酸钠; **solverol**; 促生长因子结合蛋白; 索纳明; 斯帕福斯酸; **spicamycin D**; 螺莫司汀; **splenopentin**; 海绵素 **1** (**spongistatin 1**); 角鲨胺; 干细胞抑制剂; 干细胞分裂抑制剂; **stipiamide**; 基质分解素抑制剂; **sulfinosine**; 超活性血管活性肠肽拮抗剂; **suradista**; 苏拉明; 苦马豆素; 合成糖胺聚糖; 他莫司汀; 他莫昔芬甲碘化物; 牛磺莫司汀; 他扎罗汀; **tecogalan sodium**; 替加氟; **tellurapyrylium**; 端粒酶抑制剂; 替莫泊芬; 替莫唑胺; 替尼泊昔; 四氯十烷氧化物 (**tetrachlorodecaoxide**); **tetrazomine**; **thaliblastine**; **thiocoraline**; 血小板生成素; 血小板生成素模拟物; 胸腺法新; 促胸腺生成素受体激动剂; **thymotrinan**; 甲状腺刺激激素; **tin ethyl etiopurpurin**; 替拉扎明; **titanocene bichloride**; **topsentin**; **toremifene**; 全能干细胞因子; 翻译抑制剂; 维甲酸; 三乙酰基尿嘧啶; 曲西立滨; 三甲氧蝶呤; 曲普瑞林; 曲匹西龙; 妥罗雄脲; 酪氨酸激酶抑制剂; **tyrphostins**; **UBC** 抑制剂类; 乌苯美司; 泌尿生殖窦来源的生长抑制因子; 尿激酶受体拮抗剂; 伐普肽; **variolin B**; 载体系统, 红细胞基因治疗; 维拉雷琐; 藜芦胺; **verdins**; 维替泊芬; 长春瑞宾; **vinxaltine**; **vitaxin**; 伏氯唑; 扎诺特隆; 折尼铂; 亚苾维 **C**; 和净司他丁斯酯。

治疗或预防 **UI** 的有用的治疗药的实例包括但不限于丙胺太林、丙咪嗪、莨菪碱、奥昔布宁和双环胺。

治疗或预防溃疡的有用的治疗药的实例包括抗酸剂如氢氧化铝、氢氧化镁、碳酸氢钠和碳酸氢钙; **sucraflate**; 铋化合物如碱式水杨酸铋和次柠檬酸铋; H_2 拮抗剂如西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁和尼扎替丁; H,K^+-ATP 酶抑制剂类如奥美拉唑、**iansoprazole** 和兰索拉唑; 生胃酮; 米索前列醇; 和抗生素如四环素、甲硝唑、替硝唑、克拉霉素与阿莫西林。

治疗或预防 **IBD** 的有用的治疗药的实例包括但不限于抗胆碱能药物; 苯乙哌啶; 洛哌丁胺; 脱臭的阿片酞剂; 可待因; 广谱抗生素如灭滴灵; 柳氮磺胺吡啶; 奥沙拉

嗪；美沙拉嗪；泼尼松；硫唑嘌呤；巯基嘌呤；和氨甲喋呤。

治疗或预防 IBS 的有用的治疗药的实例包括但不限于丙胺太林；蕈毒碱受体拮抗剂如 **pirenzapine**、**methoctramine**、异丙托、噻托溴铵 (**tiotropium**)、东莨菪碱、甲东莨菪碱、后马托品、后马托品甲基溴胺和甲胺太林；和止泻药如苯乙哌啶与洛哌丁胺。

治疗或预防成瘾症的有用的治疗药的实例包括但不限于美沙酮、去甲丙咪嗪、金刚烷胺、氟西汀、丁丙诺啡、阿片激动剂、3-苯氧基吡啶、盐酸左醋美沙朵和血清素拮抗剂。

治疗或预防帕金森病和帕金森神经功能障碍的有用的治疗药的实例包括但不限于卡比多巴/左旋多巴、培高利特、溴隐亭、罗匹尼罗、普拉克索、恩他卡朋、托卡朋、司来吉兰、金刚烷胺和盐酸苯海索。

治疗或预防焦虑的有用的治疗药的实例包括但不限于苯二氮䓬类，如阿普唑仑、溴替唑仑、氯氮䓬、氯巴占、氯硝西泮、氯拉䓬酸、地莫西泮、地西泮、艾司唑仑、氟马西尼、氟西泮、哈拉西泮、劳拉西泮、咪达唑仑、硝西泮、去甲西泮、奥沙西泮、普拉西泮、夸西泮、替马西泮和三唑仑；非苯二氮䓬类药，如丁螺环酮、吉吡隆、伊沙匹隆、替螺酮、**zolpicone**、唑吡坦和扎来普隆；安定药，如巴比妥类，如异戊巴比妥、烯丙异丙巴比妥、仲丁巴比妥、布他比妥、甲苯巴比妥、美索比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥和戊硫代巴比妥；和氨基甲酸丙二醇酯，如甲丙氨酯和羟戊丁氨酯。

治疗或预防癫痫的有用的治疗药的实例包括但不限于卡马西平、乙琥胺、加巴喷丁、拉莫三嗪、苯巴比妥、苯妥英、扑米酮、丙戊酸、三甲双酮、苯二氮䓬类、 γ -乙炔 GABA、乙酰唑胺和非氨酯。

治疗或预防中风的有用的治疗药的实例包括但不限于抗凝剂如肝素、分解凝块的药剂如链激酶或组织型纤维蛋白溶酶原激活剂、减少肿胀的药剂如甘露醇或皮质类固醇和乙酰水杨酸。

治疗或预防癫痫发作的有用的治疗药的实例包括但不限于卡马西平、乙琥胺，加巴喷丁、拉莫三嗪、苯巴比妥、苯妥英、扑米酮、丙戊酸、三甲双酮、苯二氮䓬类、

加巴喷丁、拉莫三嗪、 γ -乙炔 GABA、乙酰唑胺和非氨酯。

治疗或预防瘙痒病的有用的治疗药的实例包括但不限于纳曲酮；纳美芬；达那唑；三环类如阿米替林，丙咪嗪和多塞平；抗抑郁药如以下给出的那些，薄荷醇；樟脑；苯酚；普莫卡因；辣椒素；焦油；类固醇；和抗组胺药。

治疗或预防精神病的有用的治疗药的实例包括但不限于吩噻嗪类，如盐酸氯丙嗪，苯磺酸美索达嗪和盐酸 **thoridazine**；噻吨类，如 **chloroprothixene** 和盐酸氨砒噻吨；氯氮平；利培酮；奥氮平；喹硫平；延胡索酸喹硫平；氟哌啶醇；癸酸氟哌啶醇；琥珀酸洛沙平；盐酸吗茆酮；匹莫齐特；和齐拉西酮。

治疗或预防亨廷顿舞蹈病的有用的治疗药的实例包括但不限于氟哌啶醇和匹莫齐特。

治疗或预防 ALS 的有用的治疗药的实例包括但不限于巴氯芬、神经营养因子、利鲁唑、替扎尼定、苯二氮䓬类如氯硝西洋和丹曲洛林。

治疗或预防认知障碍的有用的治疗药的实例包括但不限于治疗或预防痴呆的药剂如他克林；多奈哌齐；布洛芬；抗精神药物，如甲硫哒嗪和氟哌丁苯；和抗抑郁药物，如下面列举的那些。

治疗或预防偏头痛的有用的治疗药的实例包括但不限于舒马曲坦；美西麦角；麦角胺；咖啡因；和 β -阻断剂如普萘洛尔、维拉帕米和双丙戊酸钠。

治疗、抑制或预防呕吐的有用的治疗药的实例包括但不限于 **5-HT₃** 受体拮抗剂如 **odansteron**、多拉司琼、格拉司琼和托烷司琼；多巴胺受体拮抗剂如氯丙嗪、硫乙拉嗪、氯丙嗪、灭吐灵和多潘立酮；糖皮质激素类如地塞米松；和苯二氮䓬类如劳拉西洋和阿普唑仑。

治疗或预防运动障碍的有用的治疗药的实例包括但不限于利血平和四苯喹嗪。

治疗或预防抑郁的有用的治疗药的实例包括但不限于三环抗抑郁药如阿米替林、阿莫沙平、丁氨苯丙酮、氯米帕明、去甲丙咪嗪、多塞平、丙咪嗪、马普替林、奈法唑酮、去甲替林、普罗替林、曲拉唑酮、曲米帕明和文拉法辛；选择性血清素重吸收抑制剂如西酞普兰、**(S)**-西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林；单胺氧化酶抑制剂如异唑肼、优降宁、苯乙肼和苯环丙胺；和精神兴奋剂如右旋安非他命和

哌醋甲酯。

亚苯基化合物和组合的其它治疗药可以附加性地或在一个实施方案中协同性地起作用。在一个实施方案中，亚苯基化合物与另一种治疗药同时给药；例如，可以施用含有效量亚苯基化合物和有效量另一种治疗药的组合物。作为替代方案，可以同时施用含有效量亚苯基化合物的组合物和含有效量另一种治疗药的不同组合物。在另一个实施方案中，在施用有效量的另一种治疗药之前或之后施用有效量的亚苯基化合物。在这个实施方案中，当其它治疗药发挥作用时施用亚苯基化合物，或在亚苯基化合物发挥其治疗或预防疾病的作用时施用其它治疗药。

本发明的组合物通过以下方法制备，其中包括将亚苯基化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体或赋形剂混合。可以用已知的混合化合物（或盐）与药学上可接受的载体或赋形剂的方法完成混合。在一个实施方案中，亚苯基化合物以有效量存在于组合物中。

4.8 药盒

本发明涉及能简化向动物施用亚苯基化合物的药盒。

本发明的典型药盒包含单位剂量形式的亚苯基化合物。在一个实施方案中，所述单位剂量形式是含有效量亚苯基化合物和药学上可接受的载体或赋形剂的容器，容器可以是无菌的。所述药盒还可以包含标签或印刷说明，用于指导使用所述亚苯基化合物治疗疾病。药盒还可以包含单位剂量形式的另一种治疗药，例如含有效量其它治疗药和药学上可接受的载体或赋形剂的第二种容器。在另一个实施方案中，药盒包含的容器含有效量的亚苯基化合物、有效量的另一种治疗药，以及药学上可接受的载体或赋形剂。其它治疗药的实例包括但不限于以上列举的那些。

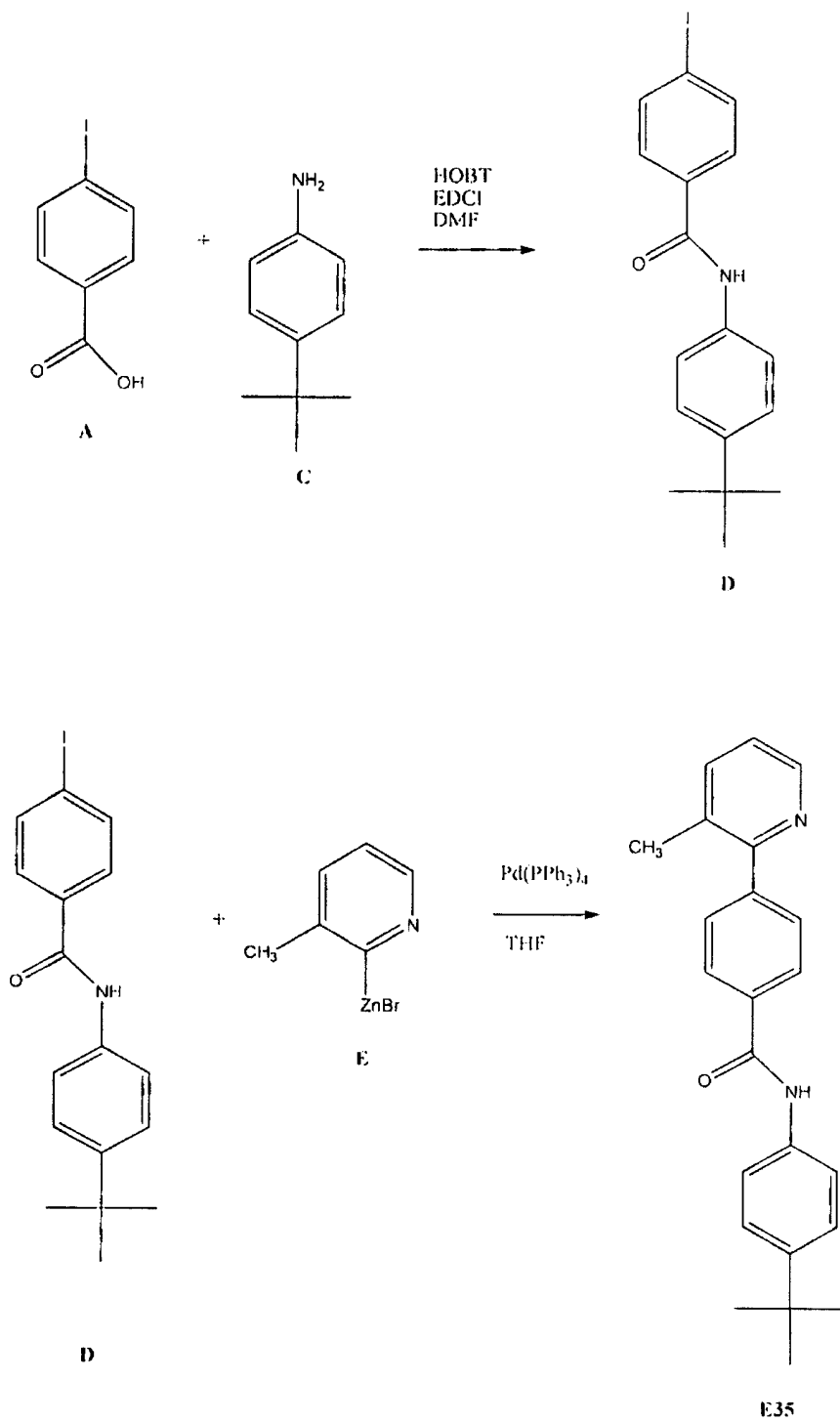
本发明药盒还可以包含用于施用所述单位剂量形式的装置。这种装置的实例包括但不限于注射器、滴包（**drip bag**）、贴剂、吸入器和灌肠剂包（**enema bag**）。

以下实施例用于辅助理解本发明，而不应理解为具体限制本文描述和要求保护的本发明。本发明的这些变化，包括本领域技术人员认识范围内的现已知或以后开发的所有等价物的替换，以及配方变化或实验设计的变化，都认为落在本文所述的本发明

范围内。

5. 实施例

5.1 实施例 1：合成化合物 E35



向 4-碘苯甲酸 A(可从 Sigma-Aldrich, St. Louis, MO 购得)的 DMF 溶液(0.22M)中加入 1 当量的 4-叔丁基苯胺 B(可从 Sigma-Aldrich 购得),使所得溶液在约 25℃ 的温度下搅拌约 5min。向所得反应混合物中加入约 1 当量的 HOBT 和约 1 当量的 EDCI,将所述混合物在约 25℃ 的温度下搅拌约 6h。用 2N 的氢氧化钠水溶液稀释反应混合物,并用 EtOAc 萃取 3 次。合并 EtOAc 层,干燥(用 Na₂SO₄),减压除去溶剂,得到残余物,用甲醇洗涤并减压干燥残余物。然后在氮气氛下将所得残余物悬浮于 THF 中(0.04 摩尔/升),并向反应混合物中加入 3 当量的化合物 E(可从 Sigma-Aldrich 购得)和 0.05 当量的 Pd(PPh₃)₄(可从 Sigma-Aldrich 购得)。将所得反应混合物加热至约 70℃ 并搅拌约 2h。减压除去溶剂,得到残余物,使用以 5:95 乙酸乙酯:己烷至 50:50 乙酸乙酯:己烷梯度洗脱的硅胶柱提纯所述残余物,得到化合物 E35 近白色固体(产率 28%)。

利用 ¹H NMR 来鉴定化合物 E35。

化合物 E35: ¹H NMR (MeOD) δ: 8.335 (s, 1H), 7.939 (d, 2H), 7.681 (d, 1H), 7.513 (t, 4H), 7.300 (d, 2H), 7.251 (dd, 1H), 2.230 (s, 3H), 1.227 (s, 9H) ppm。

5.2 实施例 2: 合成化合物 E42

通过类似于制备化合物 E35 的方法制备化合物 E42,但是使用 4-三氟甲基苯胺(可从 Sigma-Aldrich 购得)代替 4-叔丁基苯胺。得到化合物 E42 白色固体(产率 80%)。

利用 ¹H NMR 鉴定化合物 E42。

化合物 E42: ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.560 (s, 1H), 8.138 (s, 1H), 7.954 (d, 2H), 7.813 (d, 2H), 7.684-7.604 (m, 5H), 7.267-7.223 (m, 1H + CDCl₃), 2.369 (s, 3H), 1.559 (s, H₂O) ppm。

5.3 实施例 3: 合成化合物 J35

通过类似于制备化合物 E35 的方法制备化合物 J35,但是使用 6-氯苯并噻唑-2-

基胺（可从 Sigma-Aldrich 购得）代替 4-叔丁基苯胺。得到化合物 J35 白色固体。

利用 ^1H NMR 鉴定化合物 J35。

化合物 J35: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 8.65-8.60 (M, 1h), 8.22-8.17 (M, 2h), 7.93-7.89 (M, 1h), 7.86-7.84 (M, 1h), 7.74-7.67 (M, 3H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 2.43 (s, 3H) ppm。

5.4 实施例 4: 合成化合物 J37

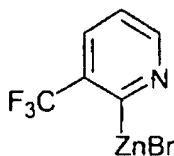
通过类似于制备化合物 E35 的方法制备化合物 J37, 但是使用 6-氟苯并噻唑-2-基胺（可从 Sigma-Aldrich 购得）代替 4-叔丁基苯胺。得到化合物 J37 近白色固体。

利用 ^1H NMR 鉴定化合物 J37。

化合物 J35: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 8.29-8.24 (m, 1H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.52-7.34 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 2.19 (s, 3H) ppm。

5.5 实施例 5: 合成化合物 E50

通过类似于制备化合物 E35 的方法制备化合物 E50, 但是使用下列溴化锌化合物代替化合物 E, 所述溴化锌化合物根据 M. B. Smith and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms and Structure*, 805-807(5th ed. 2001); H. Fillon et al., *Tett. Lett.* **42**: 3843-46(2001); M. Amadji et al., *Tetrahedron* **9**: 1657-60 (1998); 和 S. Billotte, *Synlett.* 379-380 (1998)中提供的方法制得。



得到化合物 E50 白色固体。

利用 ^1H NMR 鉴定化合物 E50。

化合物 E50: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.87 (dd, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.41 (d, 2H),

1.33 (s, 9H) ppm.

5.6 实施例 6: 亚苯基化合物与 mGluR5 的结合

以下测试可用于证明亚苯基化合物与 mGluR5 结合并调节 mGluR5 的活性。

细胞培养: 原代胶质细胞培养物从 Sprague-Dawley 18 日龄胚胎的皮层制备。解剖皮层然后经研磨离解皮层。所得细胞匀浆铺板到聚-D-赖氨酸预包被的 T175 瓶 (BIOCOAT, 可从 Franklin Lakes, NJ 的 Becton Dickinson and Company Inc. 购得) 中, 其中有 Dulbecco's Modified Eagle's Medium ("DMEM", pH7.4), 用 25 mM HEPES 缓冲, 并补充 15% 胎牛血清 ("FCS", 可从 Omaha, NE 的 Hyclone Laboratories Inc. 购得), 并在 37°C 和 5% CO₂ 下培养。24 小时后, 补充的 FCS 降低到 10%。第 6 天时, 用力拍打瓶子侧边除去少突胶质细胞和小胶质细胞。经此纯化步骤后一天, 通过以 DMEM 和 10% FCS 中的 65,000 细胞/孔的密度分板到 96 个聚-D-赖氨酸预包被的 T175 瓶 (BIOCOAT) 中, 建立星形细胞继代培养。24 小时后, 用无血清培养基洗涤星形细胞, 然后在 37°C 和 5% CO₂ 下培养于 pH7.5 的 DMEM 中 3-5 天, 所述 DMEM 中无谷氨酸, 补充 0.5% FCS、20 mM HEPES、10 ng/mL 表皮生长因子 ("EGF")、1 mM 丙酮酸钠和 1×青霉素/链霉素。操作程序允许星形细胞表达 mGluR5 受体, 如 S. Miller *et al.*, *J. Neuroscience* **15**(9): 6103-6109 (1995) 所证实。

测试方案: 与 EGF 一起培养 3-5 天后, 用 pH 7.4 的 127 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 700 mM NaH₂PO₄, 2 mM CaCl₂, 5 mM NaHCO₃, 8 mM HEPES, 10 mM 葡萄糖 ("测试缓冲液") 洗涤星形细胞, 并用 0.1 mL 含 Fluo-4 的测试缓冲液加载 Fluo-4 染料 (终浓度 3mM) (可从 Eugene, OR 的 Molecular Probes Inc. 购得)。加载染料 90 分钟后, 用 0.2 mL 测试缓冲液洗涤细胞两次, 并重悬于 0.1 mL 测试缓冲液中。然后将含星形细胞的板子转移到 Fluorometric Imaging Plate reader ("FLIPR", 可从 Sunnyvale, CA 的 Molecular Devices Corporation 购得), 以评价存在谷氨酸和存在或缺少拮抗剂的条件下的钙动员流。监测荧光 15 秒以建立基线以后, 将稀释于测试缓冲液中的含不同浓度亚苯基化合物的 DMSO 溶液 (0.05 mL 4×稀释用于竞争

曲线)加入细胞板中并监测荧光 2 分钟。然后加入 **0.05 mL 4×谷氨酸溶液(激动剂)**到每个孔中,使每个孔中谷氨酸终浓度为 **10 mM**。加入激动剂后再监测板荧光 **60 秒**。测试中 **DMSO 终浓度为 1.0%**。每项实验中,作为时间的函数来监测荧光,并用 **Microsoft Excel 和 GraphPad Prism** 分析数据。用非线性回归拟合剂量-效应曲线以确定 **IC₅₀** 值。每项实验中,每个数据点测量两次。

5.7 实施例 7: 预防或治疗疼痛的体内测试

试验动物: 每项实验使用实验开始时重 **200-260 g** 的大鼠。大鼠分组饲养并可随时自由获取食物和水,但是在口服亚苯基化合物之前在给药之前禁食 **16 小时**。对照组用作与亚苯基化合物治疗大鼠的比较。对照组施用亚苯基化合物的载体。施用于对照组的载体体积与施用于试验组的载体和亚苯基化合物的体积相同。

急性疼痛: 为评价亚苯基化合物治疗或预防急性疼痛的作用,采用大鼠甩尾实验。轻轻用手控制住大鼠并用甩尾装置(**7360 型**,可从 **Italy 的 Ugo Basile** 购得)将距端部 **5 cm** 的鼠尾暴露于聚焦的辐射热束。甩尾反应时间定义为热刺激开始和甩尾之间的间隔。不在 **20 秒**内应答的动物从甩尾装置上取下,并指定撤出反应时间为 **20 秒**。施用亚苯基化合物之前即时(处理前)和之后 **1、3 和 5 小时**测量甩尾反应时间。数据表示为甩尾反应时间(s)和最大可能作用的百分比(**%MPE**),即 **20 秒**,经如下计算:

$$\% \text{ MPE} = \frac{[(\text{给药后反应时间}) - (\text{给药前反应时间})]}{(20 \text{ s 给药前反应时间})} \times 100$$

大鼠甩尾试验描述于 **F.E. D'Amour et al., "A Method for Determining Loss of Pain Sensation", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 72:74-79 (1941)**。

也可通过下述的确定缩爪阈值(**"PWT"**)测量动物对有害的机械刺激的应答来评价急性疼痛。

炎性疼痛: 为评价亚苯基化合物对治疗或预防炎性疼痛的作用,使用炎性疼痛的弗氏完全佐剂(**"FCA"**)模型。**FCA** 诱导的大鼠后爪炎症与产生持续性炎症机械性痛觉过敏有关,并提供临床上有用的镇痛药的抗痛觉过敏作用的可靠预测(**L. Bartho**

et al., "Involvement of Capsaicin-sensitive Neurones in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation," *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* **342**: 666-670 (1990)). 向每只动物的左后爪足底内注射给予 50 µL 50% FCA。注射后 24 小时，如下所述测定 PWT，评价动物对有害机械刺激的反应。然后向大鼠单次注射给予 1、3、10 或 30 mg/kg 的亚苯基化合物；30 mg/kg 的选自 Celebrex、消炎痛或萘普生的对照；或载体。然后在给药后 1、3、5 和 24 小时测量对有害机械刺激的反应。对于每只动物的痛觉过敏的缩爪百分率定义为：

$$\% \text{缩爪} = \frac{[(\text{给药后 PWT}) - (\text{给药前 PWT})]}{[(\text{基线 PWT}) - (\text{给药前 PWT})]} \times 100$$

神经性疼痛：为评价亚苯基化合物治疗或预防神经性疼痛的作用，可以使用 Seltzer 模型或 Chung 模型。

在 Seltzer 模型中，使用神经性疼痛的部分坐骨神经连接模型在大鼠中产生神经性痛觉过敏（Z. Seltzer *et al.*, "A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury," *Pain* **43**: 205-218 (1990)）。在异氟烷/O₂ 吸入麻醉下进行左侧坐骨神经的部分连接。诱导麻醉后，除去大鼠左股的毛，通过小切口于高股水平暴露坐骨神经，并仔细清除靠近 **trocanther** 部位周围的结缔组织，**trocanther** 就在普通坐骨神经的后二头肌半腱肌神经分支点的远端。用 3/8 弯曲、变方向切割的小针将 7-0 缝合丝线插入神经中，并用力结扎使神经厚度的背侧 1/3 到 1/2 在结扎线之内。用单根肌肉缝合线（4-0 尼龙（Vicryl））和 **vetbond** 组织胶闭合伤口。手术后，在伤口区域洒抗生素粉。伪处理大鼠接受相同手术操作，但不操作坐骨神经。手术后，将动物称重，并放置在暖垫上直至它们从麻醉中恢复。然后将动物放回笼中直至开始行为测试。如下所述在手术前（基线）、向动物后爪给药前立即和给药后 1、3 和 5 小时确定 PWT，以评价动物对有害机械刺激的反应。神经性痛觉过敏的缩爪百分率如下定义：

$$\% \text{缩爪} = \frac{[(\text{给药后 PWT}) - (\text{给药前 PWT})]}{[(\text{基线 PWT}) - (\text{给药前 PWT})]} \times 100$$

在 **Chung** 模型中, 使用神经性疼痛的脊髓神经结扎模型在大鼠中产生机械性痛觉过敏、热痛觉过敏和触觉性异常疼痛。在异氟烷/ O_2 吸入麻醉下进行手术。诱导麻醉后做一 **3 cm** 切口, 并在 **L₄-S₂** 水平将棘突与左侧脊髓旁肌肉分离。用小咬骨钳仔细分离 **L₆** 横向突起, 视觉辨认 **L₄-L₆** 脊神经。分离并用丝线用力结扎左侧 **L₅** (或 **L₅** 和 **L₆**) 脊神经。确认完全止血, 并用非吸收性缝合线如尼龙缝线或不锈钢钉缝合伤口。伪处理大鼠接受相同手术过程, 但不操作脊髓神经。手术后称重动物, 皮下 (**s.c.**) 注射给予盐水或乳酸盐林格液, 伤口区域洒抗生素粉, 然后放置在暖垫上直至它们从麻醉中恢复。然后将动物放回笼中直至开始行为测试。如下所述在手术前 (基线)、向动物左后爪给予亚苯基化合物前立即和给药后 **1、3 和 5** 小时确定 **PWT**, 以评价动物对有害机械刺激的反应。如下所述也可评价动物对有害性热刺激或对触觉性异常疼痛的反应。神经性疼痛的 **Chung** 模型描述于 **S. H. Kim, "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat," Pain 50 (3): 355-363 (1992)**。

作为评价机械性痛觉过敏的对机械性刺激的反应: 爪压力测试可用于评价机械性痛觉过敏。对于该测试, 如 **C. Stein, "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds," Pharmacol. Biochem. and Behavior. 31: 451-455 (1988)**所述, 用止痛测量仪 (**7200** 型, 可从 **Italy** 的 **Ugo Basile** 购得) 测定对有害性机械刺激的后爪缩回阈值 (**PWT**)。可施加到后爪的最大重量设置在 **250g**, 并且完全撤回爪子作为终点。每个时间点每只大鼠测量 **PWT** 一次并只测试受影响 (同侧) 爪。

作为评价热性痛觉过敏的对热刺激的反应: 足底测试可用于评价热性痛觉过敏。对于该测试, 根据 **K. Hargreaves et al., "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia," Pain 32 (1):77-88 (1988)** 所述的技术, 用足底测试装置 (可从 **Italy** 的 **Ugo Basile** 购得) 测定对有害性热刺激的后爪缩回反应时间。最大暴露时间设置在 **32** 秒以避免组织损伤, 并且任何方向的从热源缩回爪子作为终点。每个时间点测试三次反应时间并进行平均。只测试受影响 (同侧) 爪。

评价触觉性异常疼痛：为评价触觉性异常疼痛，将大鼠放置于洁净的、带线网底板的 **plexiglass** 隔室并允许适应至少 **15** 分钟的时间。适应后，一系列 **von Frey** 单丝被提供到每只大鼠的左（手术）足的足底表面。这种 **von Frey** 单丝系列由六根直径逐渐增加的单丝组成，并首先提供最小直径的纤维。每根纤维进行 **5** 次试验，每次试验相隔约 **2** 分钟。每次提供持续 **4-8** 秒或直至观察到感觉疼痛的缩爪行为。畏缩、缩爪或舔爪被认为是感觉疼痛的行为反应。

5.8 实施例 8：预防或治疗焦虑的体内测试

在 **elevated plus** 迷宫试验或电击探头掩埋试验（**shock-probe burying test**）用于评价亚苯基化合物在大鼠或小鼠中的抗焦虑作用。

Elevated Plus 迷宫实验：**elevated plus** 迷宫由具有 **4** 个臂的平台组成，其中两个臂开放、两个臂封闭（**50×10×50 cm** 用开放顶盖封闭）。大鼠（或小鼠）放置于平台中央，在 **4** 个臂交叉处，面向其中一个封闭的臂。记录测试期间在开放臂和封闭臂中所花时间以及进入开放臂的次数。在给药之前进行该测试并在给药之后再测试。测试结果表明为在开放臂中平均所花时间和进入开放臂的平均次数。已知抗焦虑药物既增加在开放臂中所花时也增加进入开放臂的次数。**elevated plus** 迷宫试验描述于 **D. Treit, "Animal Models for the Study of Anti-anxiety Agents: A Review," *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 9(2): 203-222 (1985)**。

电击探头掩埋实验：对于电击探头掩埋实验，测试装置由 **40×30×40 cm** 的胶质玻璃（**plexiglass**）盒组成，其中均匀覆盖约 **5 cm** 垫料（吸臭性猫沙）并且在一端有一小孔，穿过此孔插入电击探头（长 **6.5 cm**，直径 **0.5 cm**）。胶质玻璃电击探头螺旋缠绕两根铜线，在铜线中施加电流。电流设置为 **2 mA**。连续 **4** 天使大鼠在盒中没有电击探头的条件下适应测试装置 **30** 分钟。在测试日，给药后将大鼠放置于测试室的一角。给探头加电直至大鼠用嘴或前爪接触，此时大鼠接受瞬间 **2 mA** 电击。一旦大鼠接受第一次电击开始计算 **15** 分钟测试时间，并且在剩下的测试时间中使探头保持带电。电击引发大鼠的掩埋行为。第一次电击后，测量大鼠用嘴或前爪洒垫料到探头或探头上（掩埋行为）的时间，以及大鼠从探头接受的接触电击次数。已知抗焦虑药

物减少掩埋行为的量。此外，大鼠对每次电击的反应指数用 4 分量表评分。在 15 分钟测试期间，不运动的时间被用作一般活性指数。电击探头掩埋试验描述于 **D. Treit, 1985**, 同上。

5.9 实施例 9：预防或治疗成瘾症的体内测试

训练的位置偏好试验或药物自给药试验可用于评价亚苯基化合物消弱已知药物滥用的回报特性 (**rewarding property**) 的能力。

训练的位置偏好实验: 用于训练位置偏好试验的装置由两个带胶质玻璃前壁的大木制隔室 (**45×45×30 cm**) 组成。这两个大隔室明显不同。每个大隔室背侧的门通向刷成灰色的带线网天花板的较小木制盒子 (**36×18×20 cm**)。两个大隔室的区别在于底纹 (白色和黑色)、照明水平 (白色隔室的胶质玻璃门用铝箔覆盖, 只有 **7×7 cm** 的窗户不被覆盖)、结构 (白色隔室有 **3 cm** 厚的底板 (**40×40 cm**), 上面有 9 个等间距的 **5 cm** 直径的孔, 而黑色隔室有线网底板) 和嗅觉提示 (白色隔室中是盐水, 黑色隔室中是 **1 mL 10% 乙酸**)。在适应和测试日, 通向小盒的门保持开放, 使大鼠可自由进出两个大隔室。

将大鼠放置在装置中的第一阶段是适应阶段, 通向小灰色隔室的入口保持开放使大鼠可自由进出两个大隔室。适应期间, 大鼠一般不表现出优选某个隔室。适应以后, 给予大鼠 6 个训练阶段 (**condition session**)。大鼠被分成 4 组: 载体预处理+载体 (对照组)、亚苯基化合物预处理+载体、载体预处理+吗啡、亚苯基化合物预处理+吗啡。在每个训练阶段向大鼠注射一种药物组合并限制在一个隔室中 30 分钟。第二天, 大鼠接受载体+载体处理并限制在另外的大隔室。每只大鼠接受三次训练阶段, 它们由 3 次药物组合-隔室和 3 次载体-隔室配对组成。注射顺序和药物/隔室配对在组内均衡。在测试日, 在测试之前 (30 分钟到 1 小时) 向大鼠注射吗啡或载体, 并将大鼠放置于装置中, 通向灰色隔室的门保持开放允许大鼠在整个装置中活动 20 分钟。记录在每个隔室所花的时间。测试阶段已知药物滥用增加在药物匹配隔室所花时间。如果亚苯基化合物阻断或减少获得吗啡训练的位置偏好 (回报), 则用亚苯基化合物预处理的大鼠在每侧所花时间没有差别或差别较小, 并且与给予载体+载体的大鼠组在

两个隔室所花时间没有差别。对在每个隔室（药物组合匹配对载体匹配）所花时间的数据进行分析。一般的，用最少 3 次剂量的亚苯基化合物重复实验。

药物自给药实验：药物自给药实验的装置是标准市售的动作训练室（**operant conditioning chamber**）。开始药物实验之前，训练大鼠按杠杆来获得食物。获得稳定的杠杆按压行为以后，测试大鼠按压杠杆获得药物的行为。将用于静脉内施用化合物的缓慢留置的颈静脉导管植入大鼠中，并允许在开始训练之前恢复 7 天。实验阶段进行 5 天，每天 3 小时。训练大鼠自我给药已知的滥用药物如吗啡。为大鼠提供两个杠杆，即“活性”杠杆和“无活性”杠杆。按压活性杠杆导致以固定比率 1（**FR1**）程序（即按压一次输注一次）输注药物 20 秒的时间（用杠杆上的灯发光作为信号）。按压无活性杠杆导致输注赋形剂。继续训练直至吗啡输注总数稳定在每阶段 $\pm 10\%$ 范围内。然后用受训的大鼠评价亚苯基化合物预处理对药物自给药的影响。在测试日，用亚苯基化合物或赋形剂预处理大鼠，然后允许大鼠如常自给药。如果亚苯基化合物阻断或减少吗啡的回报效应，与它们以前的反应比率比较以及与赋形剂预处理的大鼠比较，用亚苯基化合物预处理的大鼠将显示更低的反应速率。分析作为每测试阶段药物输注次数改变的数据（测试阶段输注次数－训练阶段输注次数）。

5.10 实施例 10：表征 mGluR1 拮抗剂特性的功能测试

表征 mGluR1 拮抗剂特性的功能测试在本领域已知。例如，可用以下操作步骤。

用编码大鼠 mGluR1 受体的 cDNA 产生 CHO-大鼠 mGluR1 细胞系（M. Masu and S. Nakanishi, *Nature* **349**: 760-765 (1991)）。编码大鼠 mGluR1 受体的 cDNA 例如可以从 S. Nakanishi 教授 (Kyoto, Japan) 获得。

40,000 CHO-大鼠 mGluR1 细胞/孔铺板于 Costar 3409、黑色、透明底、96 孔、组织培养处理的板（可从 Chicago, IL 的 Fisher Scientific 购得）中，并在补充谷氨酰胺、10% FBS、1% Pen/Strep 和 500 $\mu\text{g/mL}$ 遗传霉素的 Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM, pH7.4) 中培养约 12 小时。然后将 CHO-大鼠 mGluR1 细胞用 Optimem 培养基（可从 Invitrogen, Carlsbad, CA 购得）洗涤并处理，并在向细胞加载染料 Fluo-4 之前培养细胞 1 到 4 小时的一段时间。培养后，用加载缓冲液（127 mM

NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 700 μ M, NaH₂PO₄, 2 mM CaCl₂, 5 mM NaHCO₃, 8 mM HEPES 和 10 mM 葡萄糖, pH 7.4) 洗涤细胞板, 并与 3 μ M Fluo-4 在 0.1 mL 加载缓冲液中培养 90 分钟。然后将细胞用 0.2 mL 加载缓冲液洗涤两次, 重悬于 0.1 mL 加载缓冲液中, 并转移到 FLIPR 中, 以测量存在谷氨酸和存在或缺少亚苯基化合物条件下的钙动员流量。

为测量钙动员流量, 监测荧光约 15 秒以建立基线, 然后将用加载缓冲液稀释(0.05 mL 4 $\times$ 稀释)的含约 50 μ M-约 0.8 nM 的不同浓度亚苯基化合物的 DMSO 溶液加入细胞板中, 并监测荧光约 2 分钟。然后将 0.05 mL 4 $\times$ 谷氨酸溶液(激动剂)加入每孔中, 以提供每孔最终谷氨酸浓度 10 μ M, 并再监测荧光约 1 分钟。测试中最终 DMSO 浓度是 1%。每项实验中, 作为时间的函数监测荧光, 并用非线性回归分析数据以确定 IC₅₀ 值。在每项实验中, 每个数据点测定两次。

5.11 实施例 11: 亚苯基化合物与 VR1 结合

测试能抑制 VR1 的化合物的方法对本领域技术人员已知, 例如以下描述的那些: Duckworth 等人的 U. S. Patent No. 6,239, 267、McIntyre 等人的 U. S. Patent No. 6,406, 908 或 Julius 等人的 U. S. Patent No. 6,335, 180。

化合物 E35 与 VR1 结合: 测试方案

人 VR1 的克隆: 使用人脊髓 RNA (可从 Clontech, Palo Alto, CA 购得)。用 Thermoscript Reverse Transcriptase (可从 Invitrogen 购得) 和寡聚 dT 引物如其产品说明详细描述对 0.1 μ g 总 RNA 进行逆转录。逆转录反应在 55 $^{\circ}$ C 保温 1 小时, 在 85 $^{\circ}$ C 热灭活 5 分钟, 并在 37 $^{\circ}$ C 经 RNase H 处理 20 分钟。

通过将注释之前的人基因组序列与公开的大鼠序列比较, 获得人 VR1 cDNA 序列。去除内含子序列, 并连接旁侧外显子序列从而产生假想的人 cDNA。位于人 VR1 编码区旁侧的引物设计如下:

正向引物: GAAGATCTTCGCTGGTTGCACACTGGGCCACA, 和

反向引物: GAAGATCTTCGGGGACAGTGACGGTTGGATGT。

用 **Expand Long Template Polymerase** 和 **Expand Buffer 2** 在终体积 **50 μ L** 中根据制造商说明 (**Roche Applied Science, Indianapolis, IN**) 对十分之一的逆转录反应混合物进行 **VR1** 的 **PCR**。**94 $^{\circ}$ C** 变性 **2** 分钟以后, 如下所述进行 **25** 个循环的 **PCR** 扩增:**94 $^{\circ}$ C** **15** 秒、**58 $^{\circ}$ C** **30** 秒和 **68 $^{\circ}$ C** **3** 分钟, 然后最终 **72 $^{\circ}$ C** 保温 **7** 分钟以完成扩增。用含 **1.6 μ g/mL** 结晶紫的 **1.0%** 琼脂糖、**Tris** 乙酸凝胶凝胶分离约 **2.8 kb** 的 **PCR** 产物。并用 **S.N.A.P. UV-Free Gel Purification Kit** (可从 **Invitrogen** 购得) 纯化 **PCR** 产物。根据制造商说明将 **VR1 PCR** 产物克隆入 **pIND/V5-His-TOPO** 载体 (可从 **Invitrogen** 购得)。根据标准方案进行 **DNA** 制备、限制酶消化和初步 **DNA** 测序。全长测序鉴别人 **VR1**。

产生诱导型细胞系: 除非另外说明, 细胞培养试剂购自 **Life Technologies, Rockville, MD**。表达蜕皮激素受体的 **HEK293-EcR** 细胞 (可从 **Invitrogen** 购得) 培养在生长培养基 (含 **10%** 胎牛血清 (可从 **HYCLONE, Logan, UT** 购得)、**1 $\times$** 青霉素/链霉素、**1 $\times$** 谷氨酰胺、**1mM** 丙酮酸钠和 **400 μ g/mL Zeocin** (可从 **Invitrogen** 购得) 的 **Dulbecco's Modified Eagles Medium**) 中。用 **Fugene** 转染试剂 (**Roche Applied Sciences, Basel, Switzerland**) 将 **VR1-pIND** 构建体转染入 **HEK293-EcR** 细胞系。**48 h** 后, 将细胞转入选择培养基 (含 **300 μ g/mL G418** (可从 **Invitrogen** 购得) 的生长培养基) 中。约 **3** 周后, 分离并扩增单个 **Zeocin/G418** 抗性集落。为鉴定功能性克隆, 将多个集落铺板于 **96** 孔板上, 并用补充 **5 μ M** 松甾酮 **A** (“**PonA**”) (可从 **Invitrogen** 购得) 的选择培养基诱导表达 **48** 小时。测试当天, 向细胞加载 **Fluo-4** (钙敏感染料, 可从 **Molecular Probes** 购得), 并如下所述用 **FLIPR** 测量 **CAP** 介导的钙内流。重测、扩增并冷冻保存功能性克隆。

基于 pH 的测试: 进行该测试之前两天, 以 **75,000** 细胞/孔将细胞接种于聚-D-赖氨酸包被的 **96** 孔透明底黑色板 (可从 **Becton-Dickinson** 购得) 中的含 **5 μ M PonA** 的生长培养基中, 以诱导表达。在测试当天, 用 **0.2 mL** 含 **1.6 mM CaCl₂** 和 **20 mM HEPES**、**pH7.4** 的 **1 $\times$ Hank's Balanced Salt Solution** (可从 **Life Technologies** 购得) (“洗涤缓冲液”) 洗涤板子, 并用 **0.1 mL** 含 **Fluo-4** (**3 μ M** 终浓度, 可从 **Molecular Probes** 购得) 的洗涤缓冲液加载。**1** 小时后, 用 **0.2 mL** 洗涤缓冲液洗涤两次, 并重

悬于 0.05 mL 含 3.5 mM CaCl_2 和 10 mM 柠檬酸、pH7.4 的 1×Hank's Balanced Salt Solution (“测试缓冲液”) 中。然后将板子转入 FLIPR 中进行测试。将化合物 E35 稀释于测试缓冲液中, 取 50 μL 所得溶液加入细胞板中并监测溶液 2 分钟。化合物 E35 的终浓度为约 50 pM-约 3 μM 。然后向每孔加入激动剂缓冲液 (用 1N HCl 滴定的洗涤缓冲液, 以提供当与测试缓冲液 1:1 混合时 pH5.5 的溶液) (0.1 mL), 并再保温板子 1 分钟。收集全部时间过程的数据, 并用 Excel 和 Graph Pad Prism 分析。当根据此方案测试时, 化合物 E35 的 IC_{50} 为 $11.2 \pm 5.5 \text{ nM}$ ($n=5$)。

基于辣椒素的测试: 进行该测试之前两天, 将细胞接种于聚-D-赖氨酸包被的 96 孔透明底黑色板 (50,000 细胞/孔) 中的含 5 μM PonA 的生长培养基中, 以诱导表达。在测试当天, 用 0.2 mL 含 1 mM CaCl_2 和 20 mM HEPES、pH7.4 的 1×Hank's Balanced Salt Solution 洗涤板子, 并用 0.1 mL 含 Fluo-4 (3 μM 终浓度) 的洗涤缓冲液加载。1 小时后, 将细胞用 0.2 mL 洗涤缓冲液洗涤两次, 并重悬于 0.1 mL 洗涤缓冲液中。然后将板子转入 FLIPR 中进行测试。取 50 μL 稀释于测试缓冲液中的化合物 E35 溶液加入细胞板中并保温溶液 2 分钟。化合物 E35 的终浓度范围是约 50 pM-约 3 μM 。通过加入 50 μL 辣椒素 (400 nM) 激活人 VR1, 并再保温板子 3 分钟。收集全部时间过程的数据, 并用 Excel 和 Graph Pad Prism 分析。当根据此方案测试时, 化合物 E35 的 IC_{50} 为 $128.1 \pm 26 \text{ nM}$ ($n=4$)。

基于 pH 的测试结果和基于辣椒素的测试结果证明作为亚苯基化合物例子的化合物 E35 结合人 VR1 并调节其活性, 因此可用于治疗或预防动物疼痛、UI、溃疡、IBD 或 IBS。

本发明的保护范围不受实施例中公开的具体实施方案的限制, 这些实施例只是用于说明本发明的几个方面, 任何功能等价的实施方案都在本发明范围内。事实上, 除了本文表示并描述的以外, 本发明的各种变化对于本领域技术人员将是显而易见的, 并因此落在所附权利要求的范围内。

已经引用了一些参考文献, 其全部公开通过引用并入本文。