

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03822760.6

[51] Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 7 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 100519552C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.9.25 [21] 申请号 03822760.6

[30] 优先权

[32] 2002. 9. 25 [33] JP [31] 279385/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2003/012254 2003.9.25

[87] 国际公布 WO2004/029043 日 2004.4.8

[85] 进入国家阶段日期 2005.3.24

[73] 专利权人 宇部兴产株式会社

地址 日本山口县

[72] 发明人 萩原昌彦 柴川信彦 西原政道

白井利幸 清水基久 长谷川道

德永裕仁 铃木尚登 和田幸周

[56] 参考文献

WO9531451A 1995.11.23

EP1142890A1 2001.10.10

审查员 胡 振

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 朱 丹

权利要求书 12 页 说明书 252 页

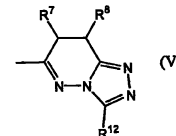
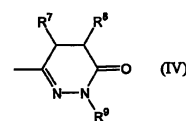
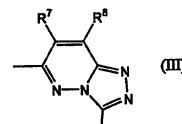
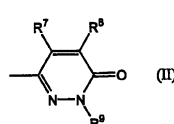
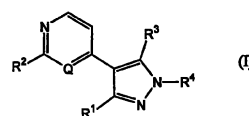
[54] 发明名称

吡唑化合物

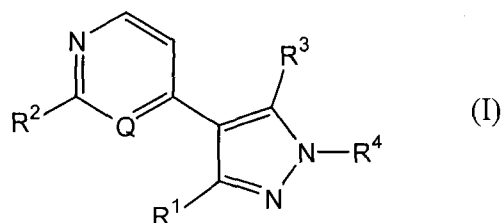
[57] 摘要

本发明涉及用下述通式(I)表示的吡唑化合物或者其药理上可接受的盐、以及把这些作为有效成分的药物组合物, 通式(I): 式中, R^1 表示可以被取代的苯基, R^2 表示 H、卤原子、烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基或者取代氨基, Q 表示 CH 或者 N, R^3 表示 H、烷基或者氨基, R^4 表示通式(II) - (V), 式中, R^7 表示 H 或者烷基, R^8 表示 H、烷基或者取代氨基, R^9 表示 H 或者烷基, R^{12} 表示 H、烷基、卤代烷基或者取代氨基。

通式 (I):



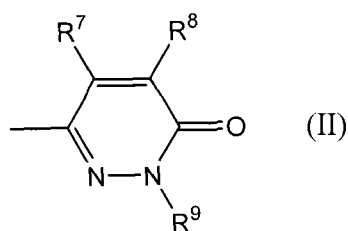
- 1.用下述通式 (I) 表示的吡唑化合物或者其药理上可接受的盐，
通式 (I)：



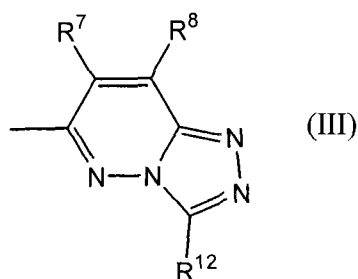
式中，R¹ 表示用选自卤原子和卤代 C₁-C₆ 烷基的基团取代的苯基或未取代的苯基，R² 表示氢原子、卤原子、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基、C₁-C₆ 烷基亚磺酰基、C₁-C₆ 烷基磺酰基或者 -NR⁵R⁶，

式中 R⁵ 和 R⁶ 相同或者不同，表示氢原子、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基羰基、C₃-C₇ 环烷基羰基、C₁-C₆ 烷氧基羰基或者 C₁-C₆ 烷基磺酰基或者苯基部分未取代或用选自 C₁-C₆ 烷基及 C₁-C₆ 烷氧基的基团取代的 C₇-C₈ 芳烷基或者苯甲酰基，

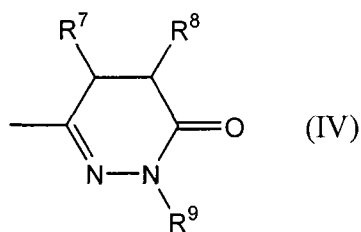
Q 表示 CH 或者氮原子，R³ 表示氢原子，R⁴ 表示通式 (II)、



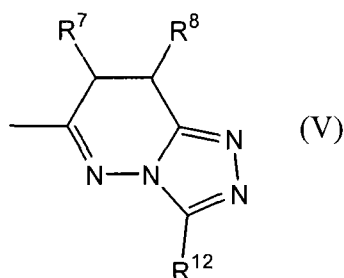
通式 (III)、



通式 (IV)、



或者通式 (V),

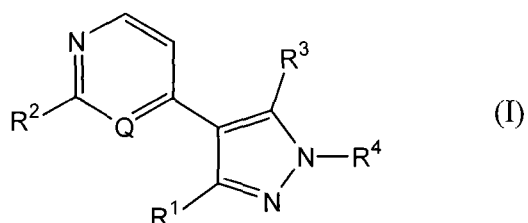


式中, R^7 表示氢原子或者 C_1-C_6 烷基, R^8 表示氢原子、 C_1-C_6 烷基或者氨基,

R^9 表示氢原子或者 C_1-C_6 烷基, R^{12} 表示氢原子、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基或者 $-NR^{10}R^{11}$,

式中, R^{10} 和 R^{11} 相同或者不同, 表示氢原子或者 C_1-C_6 烷基羰基。

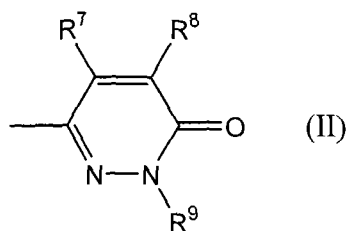
2.如权利要求 1 所述的吡唑化合物或者其药理上可接受的盐,其用下述通式 (I) 表示,



式中, R^1 表示用选自卤原子及卤代 C_1-C_6 烷基的基团取代的苯基或者未取代的苯基, R^2 表示氢原子、 C_1-C_6 烷基硫基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基或者 $-NR^5R^6$,

式中 R^5 和 R^6 相同或者不同, 表示氢原子、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_3-C_7 环烷基羰基或 C_1-C_6 烷氧基羰基或者用选自氢原子及 C_1-C_6 烷氧基的基团取代的苄基,

Q 表示 CH 或者氮原子, R^3 表示氢原子, R^4 表示通式 (II),



式中，R⁷表示氢原子或者 C₁-C₆ 烷基，R⁸表示氢原子、C₁-C₆ 烷基或者氨基，

R⁹表示氢原子或者 C₁-C₆ 烷基。

3. 如权利要求 2 所述的吡唑化合物或者其药理上可接受的盐，其中 R¹表示用 1-2 个选自氟原子、氯原子、三氟甲基的基团取代的苯基或者未取代的苯基，

R²表示氢原子、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基胺基、乙基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、或者苯基部分用甲氧基取代的苄基胺基，

R³表示氢原子，

R⁴表示通式 (II)，

式中，R⁷表示氢原子或者甲基，R⁸表示氢原子、甲基或氨基，R⁹表示氢原子或者甲基。

4. 如权利要求 3 所述的吡唑化合物或者其药理上可接受的盐，其中 R¹表示苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、3, 4-二氟苯基或者 3-三氟甲基苯基，

R²表示氢原子、氨基、甲基胺基、乙基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基或 4-甲氧基苄基胺基，

R³表示氢原子，

R⁴表示 1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基或者 1, 6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基。

5. 如权利要求 4 所述的吡唑化合物或者其药理上可接受的盐，其中

吡啶化合物为

4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡啶,

3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡啶,

1-(5-氨基-1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡啶,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡啶,

3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(2-甲基胺基吡啶-4-基)-1H-吡啶,

4-(2-乙基胺基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡啶,

3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)胺基吡啶-4-基]-1H-吡啶,

4-(2-乙酰基胺基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡啶,

3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(2-甲氧基羰基胺基吡啶-4-基)-1H-吡啶,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡啶,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡啶,

1-(5-氨基-1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡啶,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡啶,

4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡啶,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1-(1,6-二

氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

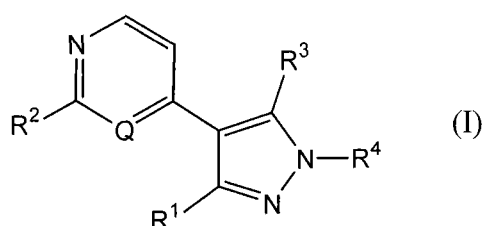
3-(2-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1H-吡唑,

4-(2-乙酰基氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(4-甲氧基苄基氨基)嘧啶-4-基]-1H-吡唑。

6. 如权利要求1所述的吡唑化合物或者其药理上可接受的盐, 其用下述通式(I)表示,

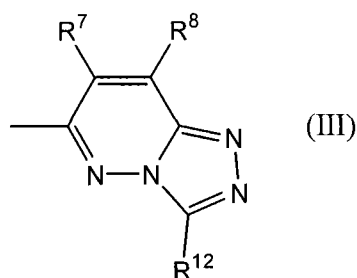


式中, R¹ 表示用选自卤原子或卤代 C₁-C₆ 烷基的基团取代的苯基或未取代的苯基, R² 表示氢原子、卤原子、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基、C₁-C₆ 烷基亚磺酰基、C₁-C₆ 烷基磺酰基或者-NR⁵R⁶,

式中 R⁵ 和 R⁶ 相同或者不同, 表示氢原子、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基羰基、C₃-C₇ 环烷基羰基、C₁-C₆ 烷氧基羰基或 C₁-C₆ 烷基磺酰基或者苯基部分未取代或用 C₁-C₆ 烷氧基取代的 C₇-C₈ 芳烷基或者苯

甲酰基，

Q 表示 CH 或者氮原子， R^3 表示氢原子， R^4 表示通式 (III)，



式中， R^7 表示氢原子， R^8 表示氢原子

R^{12} 表示氢原子、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、卤代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或者 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ，

式中， R^{10} 和 R^{11} 相同或者不同，表示氢原子或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基羰基。

7. 如权利要求 6 所述的吡唑化合物或者其药理上可接受的盐，其中
 R^1 表示用 1—2 个选自氟原子、氯原子及三氟甲基的基团取代的苯基
 或未取代的苯基，

R^2 表示氢原子、氟原子、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2—三氟乙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、N—环丙基羰基—N—甲基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基或者苯基部分未取代或用甲氧基取代的苄基胺基、1—苄乙基胺基或者苯甲酰基胺基，

R^3 表示氢原子，

R^4 表示通式 (III)，

式中， R^7 表示氢原子， R^8 表示氢原子， R^{12} 表示氢原子、甲基、三氟甲基、氨基或乙酰基胺基。

8. 如权利要求 7 所述的吡唑化合物或者其药理上可接受的盐，其中
 R^1 表示苯基、2—氟苯基、3—氟苯基、4—氟苯基、4—氯苯基、3, 4—二氟苯基或者 3—三氟甲基苯基，

R^2 表示氢原子、甲氧基、氨基、甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2—三氟乙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、4—甲氧基苄基胺基、1—苄乙基胺基或者苯甲酰基胺基，

R^3 表示氢原子，

R^4 表示[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-三氟甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基或者 3-乙酰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基。

9. 如权利要求 8 所述的吡唑化合物或者其药理上可接受的盐, 其中吡唑化合物为

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-苯基-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-4-(2-甲基胺基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-乙基胺基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-4-(2-异丙基胺基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-4-[2-(2, 2, 2-三氟乙基)胺基吡啶-4-基]-1H-吡唑,

4-(2-乙酰基胺基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基羰基胺基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-4-(2-甲基磺酰基胺基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-4-[2-(1-苯乙基胺基)吡啶-4-基]-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-苯甲酰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-三氟甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(3-氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑,

1-(3-乙酰基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(3-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(3, 4-二氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3, 4-二氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑,

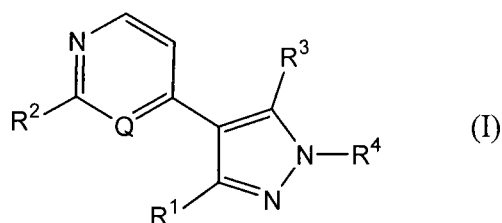
4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-环戊基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-4-[2-(4-甲氧基苄基)氨基嘧啶-4-基]-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑。

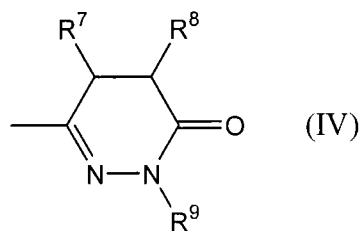
10. 如权利要求1所述的吡唑化合物或者其药理上可接受的盐,其用下述通式(I)表示,



式中, R^1 表示用选自卤原子及卤代 C_1 - C_6 烷基的基团取代的苯基或未取代的苯基, R^2 表示 $-NR^5R^6$,

式中 R^5 和 R^6 相同或者不同, 表示氢原子、卤代 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基羰基或 C_3 - C_7 环烷基羰基,

Q 表示 CH 或者氮原子, R^3 表示氢原子, R^4 表示通式 (IV),



式中, R^7 表示氢原子或者 C_1 - C_6 烷基, R^8 表示氢原子或 C_1 - C_6 烷基, R^9 表示氢原子或者 C_1 - C_6 烷基。

11. 如权利要求10所述的吡唑化合物或者其药理上可接受的盐, 其中

R^1 表示用1-2个选自氟原子、氯原子或三氟甲基的基团取代的苯基或未取代的苯基,

R^2 表示氨基、2,2,2-三氟乙基氨基、乙酰基氨基或环丙基羰基氨基,

R^3 表示氢原子,

R^4 表示通式 (IV),

式中, R^7 表示氢原子或者甲基, R^8 表示氢原子或甲基, R^9 表示氢原子或者甲基。

12. 如权利要求11所述的吡唑化合物或者其药理上可接受的盐, 其

中

R^1 表示苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基或者3-三氟甲基苯基,

R^2 表示氨基、2,2,2-三氟乙基胺基、乙酰基胺基或环丙基羰基胺基,

R^3 表示氢原子,

R^4 表示1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基、1,4,5,6-四氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1,4,5,6-四氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基或者1,4,5,6-四氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基。

13. 如权利要求12所述的吡唑化合物或者其药理上可接受的盐,其中吡唑化合物为

4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)胺基吡啶-4-基]-1H-吡唑,

4-(2-乙酰基胺基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯苯基)-1-(1,4,5,

6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-(1,4,

5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

3-(2-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1H-吡唑,

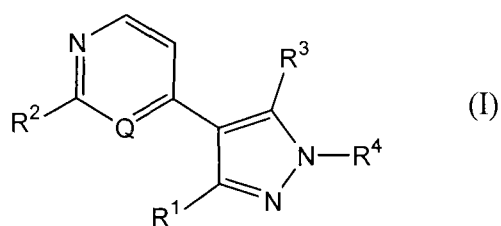
4-(2-乙酰基氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑,

4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑或者

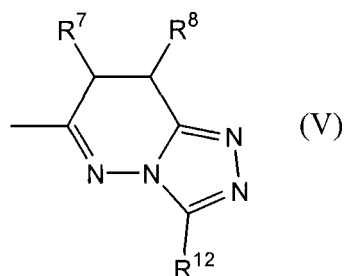
4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑。

14. 如权利要求1所述的吡唑化合物或者其药理上可接受的盐,其用下述通式(I)表示,



式中, R¹表示用卤原子取代的苯基, R²表示氨基,

Q表示CH, R³表示氢原子, R⁴表示通式(V),



式中, R^7 表示氢原子, R^8 表示氢原子,
 R^{12} 表示氢原子。

15. 如权利要求 14 所述的吡唑化合物或者其药理上可接受的盐, 其中

R^1 表示用 1—2 个氟原子取代的苯基,

R^2 表示氨基,

R^3 表示氢原子,

R^4 表示通式 (V),

式中, R^7 表示氢原子, R^8 表示氢原子, R^{12} 表示氢原子。

16. 如权利要求 15 所述的吡唑化合物或者其药理上可接受的盐, 其中吡唑化合物为

4—(2—氨基吡啶—4—基)—3—(4—氟苯基)—1—(7, 8—二氢—[1, 2, 4]三唑并[4, 3—b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑。

17. 一种药物组合物, 其中把选自权利要求 1—16 中的任一项所述的化合物或者其盐的化合物作为有效成分。

18. 一种 p38MAP 激酶阻碍剂, 其中把选自权利要求 1—16 中的任一项所述的化合物或者其盐的化合物作为有效成分。

19. 一种类风湿治疗药, 其中把选自权利要求 1—16 中的任一项所述的化合物或者其盐的化合物作为有效成分。

吡唑化合物

技术领域

本发明涉及具有 P38MAP 激酶阻碍作用以及基于此而具有优异的抑制产生细胞因子的活性的新的吡唑化合物。更加具体地讲,涉及具有抑制肿瘤坏死因子(TNF- α)和白细胞间素(IL-1、IL-6、IL-8等)等炎症性细胞因子产生的作用的新的吡唑化合物,该化合物适合用于解热、镇痛、抗炎药以及慢性类风湿(rheumatism)关节炎等自体免疫性疾病、骨质疏松症等骨类疾病、其它上述细胞因子所干预的疾病的治疗药。

背景技术

以往的非甾体型抗炎药(NSAID)从其作用机理来看可导致胃溃疡等消化道阻碍,长期连续使用中存在问题。另外,为了达到病因疗法的目的而在慢性类风湿关节炎中使用的疾病修饰型抗类风湿药(DMARD),至今还不能稳定地发挥明确的药效。另一方面,作为产生炎症后诱发各种现象的炎症性细胞因子的一种的 TNF- α 的抗体疗法,在慢性类风湿关节炎中表现出了明显的效果,而且抑制细胞因子的产生的作用在抗类风湿药等的机理方面较为理想。另外,对于 IL-1、IL-6、IL-8 等细胞因子也可以确认出作为炎症介体的各种作用。作为 MAP 激酶的同系物克隆出的 P38MAP 激酶干预了对这些炎症性细胞因子的产生的抑制和与受体连接的信号传输系统,利用 P38MAP 激酶阻碍的炎症性细胞因子抑制剂有望成为具有与以往不同的作用机理的新一代解热、镇痛、抗炎药以及慢性类风湿关节炎等自体免疫性疾病、骨质疏松症等骨类疾病、其它上述细胞因子所干预的疾病的治疗药。

作为具有抑制这些炎症性细胞因子的产生的作用的物质,以往有吡唑化合物(例如,WO98/52940A 公报、WO00/31063A 公报、WO95/31451A 公报、WO02/57265A 公报和 WO00/39116A 公报),但是在药效、体内动态和安全性方面,需要开发出更优异的化合物。

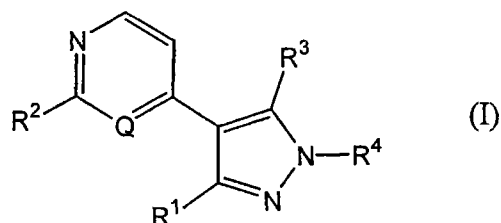
发明内容

在上述基于 P38MAP 激酶阻碍的具有抑制炎症性细胞因子的产生的作用的低分子化合物的探索中，目的是提供表现出更强药效和优良的体内动态和高安全性的一系列吡唑化合物或者其药理上可接受的盐。

本发明人等对吡唑化合物进行了锐意研究，结果发现在吡唑环的 3 位被苯基取代而且 4 位被吡啶基或者嘧啶基取代的一系列的吡唑化合物中，在该吡唑环的 1 位具有特定的取代基，即 1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基或者 7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基的一系列的吡唑化合物具有基于 P38MAP 激酶阻碍的优异的抑制炎症性细胞因子的产生的作用和优良的体内动态和高安全性，至此完成了本发明。

即，本发明涉及用下述通式 (I) 表示的吡唑化合物或者其药理上可接受的盐，

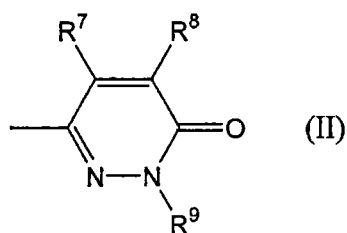
通式 (I)：



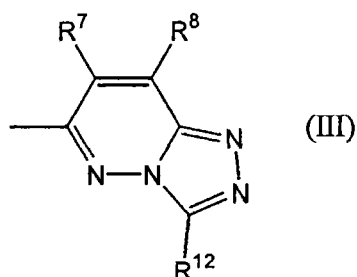
式中，R¹表示可以用选自卤原子、C₁-C₆烷基、卤代 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤代 C₁-C₆烷氧基和 C₁-C₆烷硫基的基团取代的苯基，R²表示氢原子、卤原子、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基或者-NR⁵R⁶基团，

式中 R⁵和 R⁶相同或者不同，表示氢原子、C₁-C₆烷基、卤代 C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基、C₁-C₆烷基羰基、C₃-C₇环烷基羰基、甲酰基、C₁-C₆烷氧基羰基或者 C₁-C₆烷基磺酰基或者也可以用选自卤原子、C₁-C₆烷基、卤代 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基和卤代 C₁-C₆烷氧基的基团取代的 C₇-C₁₂芳烷基或者苯甲酰基，

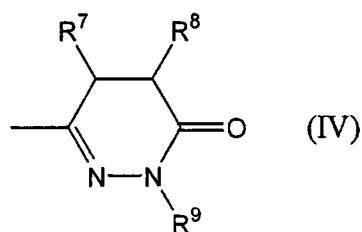
Q 表示 CH 或者氮原子, R^3 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基或者氨基, R^4 表示通式 (II),



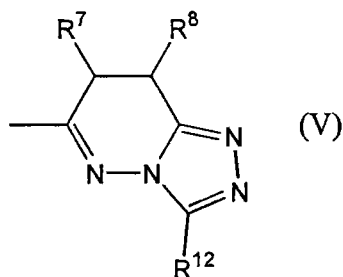
通式 (III):



通式 (IV):



或通式 (V):



式中, R^7 表示氢原子或者 C_1 - C_6 烷基, R^8 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基或者 $-NR^{10}R^{11}$,

式中, R^{10} 和 R^{11} 相同或者不同, 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基羰基、甲酰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基或者 C_1 - C_6 烷基磺酰基,

R^9 表示氢原子或者 C_1 - C_6 烷基, R^{12} 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基或者 $-NR^{10}R^{11}$,

式中, R^{10} 和 R^{11} 相同或者不同, 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷

基羰基、甲酰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基或者 C_1 - C_6 烷基磺酰基。

本发明还涉及把上述吡唑化合物或者其药理上可接受的盐作为有效成分含有的药物组合物。

本发明进一步涉及把上述吡唑化合物或者其药理上可接受的盐作为有效成分含有的 p38MAP 激酶阻碍剂。

本发明进一步涉及把上述吡唑化合物或者其药理上可接受的盐作为有效成分含有的类风湿治疗药。

具体实施方式

作为 R^1 表示的苯基的取代基的“卤原子”、卤代 C_1 - C_6 烷基的“卤代部分”、卤代 C_1 - C_6 烷氧基的“卤代部分”； R^2 表示的“卤原子”； R^2 中， R^5 和 R^6 表示的卤代 C_1 - C_6 烷基的“卤代部分”、作为 C_7 - C_{12} 芳烷基或者苯甲酰基的取代基的“卤原子”、卤代 C_1 - C_6 烷基的“卤代部分”、卤代 C_1 - C_6 烷氧基的“卤代部分”； R^{12} 表示的卤代 C_1 - C_6 烷基的“卤代部分”都意味着具有相同意思的“卤原子”，作为这样的卤原子，可列举例如氟原子、氯原子、溴原子或者碘原子，优选氟原子、氯原子或者溴原子，更优选氟原子或者氯原子。

作为 R^1 表示的苯基的取代基的“ C_1 - C_6 烷基”、卤代 C_1 - C_6 烷基的“ C_1 - C_6 烷基部分”、 C_1 - C_6 烷硫基的“ C_1 - C_6 烷基部分”； R^2 表示的“ C_1 - C_6 烷基”、 C_1 - C_6 烷硫基的“ C_1 - C_6 烷基部分”、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基的“ C_1 - C_6 烷基部分”、 C_1 - C_6 烷基磺酰基的“ C_1 - C_6 烷基部分”； R^2 中， R^5 和 R^6 表示的“ C_1 - C_6 烷基”、卤代 C_1 - C_6 烷基的“ C_1 - C_6 烷基部分”、 C_1 - C_6 烷基羰基的“ C_1 - C_6 烷基部分”、 C_1 - C_6 烷基磺酰基的“ C_1 - C_6 烷基部分”、作为 C_7 - C_{12} 芳烷基或者苯甲酰基的取代基的“ C_1 - C_6 烷基”、卤代 C_1 - C_6 烷基的“ C_1 - C_6 烷基部分”； R^3 表示的“ C_1 - C_6 烷基”； R^7 表示的“ C_1 - C_6 烷基”； R^8 表示的“ C_1 - C_6 烷基”；在 R^8 和 R^{12} 中， R^{10} 和 R^{11} 表示的“ C_1 - C_6 烷基”、 C_1 - C_6 烷基羰基的“ C_1 - C_6 烷基部分”、 C_1 - C_6 烷基磺酰基的“ C_1 - C_6 烷基部分”； R^9 表示的“ C_1 - C_6 烷基”； R^{12} 表示的“ C_1 - C_6 烷基”、卤代 C_1 - C_6 烷基的“ C_1 - C_6 烷基部分”都意味着具有相同意思的 C_1 - C_6 烷基，作为这样的 C_1 - C_6 烷基，可列举例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、

戊基、异戊基、新戊基、1-乙基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基或者2-乙基丁基之类的直链状或者支链状的 C_1 - C_6 烷基，优选 C_1 - C_4 烷基，更优选甲基、乙基或者异丙基，特别优选甲基或者乙基。

作为 R^1 表示的苯基的取代基的“卤代 C_1 - C_6 烷基”； R^2 中， R^5 和 R^6 表示的“卤代 C_1 - C_6 烷基”、作为 C_7 - C_{12} 芳烷基或者苯甲酰基的取代基的“卤代 C_1 - C_6 烷基”； R^{12} 表示的“卤代 C_1 - C_6 烷基”都意味着具有相同意思的卤代 C_1 - C_6 烷基，作为这样的“卤代 C_1 - C_6 烷基”可列举例如氟代甲基、氯代甲基、溴代甲基、碘代甲基、二氟代甲基、二氯代甲基、二溴代甲基、二碘代甲基、三氟代甲基、三氯代甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2, 2-二氟乙基、2, 2, 2-三氟乙基、五氟乙基、2, 2-二氯乙基、2, 2, 2-三氯乙基、1-氟丙基、2-氟丙基、3-氟丙基、3, 3, 3-三氟丙基、全氟丙基、2-氟-1-甲基乙基、2, 2-二氟-1-甲基乙基、2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基、1-氟-1-甲基乙基、4-氟丁基、全氟丁基、5-氟戊基、全氟戊基、6-氟己基或者全氟己基之类的上述卤原子取代一个或者二个以上的上述“ C_1 - C_6 烷基”，优选氟代 C_1 - C_4 烷基，更优选二氟代甲基、三氟代甲基、2-氟乙基或者2, 2, 2-三氟乙基，特别优选二氟代甲基、三氟代甲基或者2, 2, 2-三氟乙基。

作为 R^1 表示的苯基的取代基的“ C_1 - C_6 烷氧基”、卤代 C_1 - C_6 烷氧基的“ C_1 - C_6 烷氧基部分”； R^2 表示的“ C_1 - C_6 烷氧基”； R^2 中， R^5 和 R^6 表示的 C_1 - C_6 烷氧基羰基的“ C_1 - C_6 烷氧基部分”、作为 C_7 - C_{12} 芳烷基或者苯甲酰基的取代基的“ C_1 - C_6 烷氧基”、卤代 C_1 - C_6 烷氧基的“ C_1 - C_6 烷氧基部分”；在 R^8 和 R^{12} 中， R^{10} 、 R^{11} 表示的 C_1 - C_6 烷氧基羰基的“ C_1 - C_6 烷氧基部分”都意味着具有相同意思的 C_1 - C_6 烷氧基，作为这样的“ C_1 - C_6 烷氧基”，可列举例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、1-乙基丙氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、己氧基、1-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、4-甲基戊氧基、1-乙基丁氧基或者2-乙基丁氧基之类的直链状或者支链状的 C_1 - C_6 烷氧基，优选 C_1 - C_4 烷氧基，更

优选甲氧基、乙氧基或者异丙氧基，特别优选甲氧基。

作为 R^1 表示的苯基的取代基的“卤代 C_1-C_6 烷氧基”； R^2 中， R^5 和 R^6 表示的作为 C_7-C_{12} 芳烷基或者苯甲酰基的取代基的“卤代 C_1-C_6 烷氧基”都意味着具有相同意思的“卤代 C_1-C_6 烷氧基”，作为这样的“卤代 C_1-C_6 烷氧基”可列举例如氟代甲氧基、氯代甲氧基、溴代甲氧基、碘代甲氧基、二氟代甲氧基、二氯代甲氧基、二溴代甲氧基、二碘代甲氧基、三氟代甲氧基、三氯代甲氧基、1-氟乙氧基、2-氟乙氧基、2, 2-二氟乙氧基、2, 2, 2-三氟乙氧基、全氟乙氧基、2-氯乙氧基、3-氟丙氧基、3, 3, 3-三氟丙氧基、全氟丙氧基、4-氟丁氧基、全氟丁氧基、5-氟戊氧基或者 6-氟己氧基之类的上述卤原子取代一个或者二个以上的上述“ C_1-C_6 烷氧基”，优选氟代 C_1-C_4 烷氧基，更优选氟代甲氧基、二氟代甲氧基或者三氟代甲氧基，特别优选二氟代甲氧基。

作为 R^1 表示的苯基的取代基的“ C_1-C_6 烷硫基”； R^2 表示的“ C_1-C_6 烷硫基”都意味着具有相同意思的“ C_1-C_6 烷硫基”，作为这样的“ C_1-C_6 烷硫基”可列举例如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、异戊硫基、新戊硫基、1-乙基丙硫基、1-甲基丁硫基、2-甲基丁硫基、己硫基、1-甲基戊硫基、2-甲基戊硫基、3-甲基戊硫基、4-甲基戊硫基、1-乙基丁硫基或者 2-乙基丁硫基之类的直链状或者支链状的 C_1-C_6 烷硫基，优选 C_1-C_4 烷硫基，更优选甲硫基、乙硫基或者异丙硫基，特别优选甲硫基。

作为 R^1 表示的苯基的取代基，优选卤原子、 C_1-C_4 烷基、氟代 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、氟代 C_1-C_4 烷氧基或者 C_1-C_4 烷硫基，更优选氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2, 2, 2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或者甲硫基，更优选氟原子、氯原子、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟代甲氧基、二氟甲氧基或者三氟甲氧基，特别优选氟原子、氯原子、三氟甲基或者二氟甲氧基。

通式 (I) 中， R^1 表示的苯基上的取代基数量例如是 1-5，优选 1-3，特别优选 1-2。

R^1 具体优选为苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3, 4-二

氟苯基、2, 4-二氟苯基、3, 5-二氟苯基、2, 5-二氟苯基、2, 3-二氟苯基、2, 6-二氟苯基、2, 3, 4-三氟苯基、3, 4, 5-三氟苯基、2, 3, 5-三氟苯基、2, 4, 5-三氟苯基、2, 4, 6-三氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3, 4-二氯苯基、2, 4-二氯苯基、3, 5-二氯苯基、2, 5-二氯苯基、2, 3, 4-三氯苯基、3, 4, 5-三氯苯基、2, 3, 5-三氯苯基、2, 4, 5-三氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3, 4-二溴苯基、2, 4-二溴苯基、3, 5-二溴苯基、2-氯-3-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、4-溴-3-氟苯基、3-溴-4-氟苯基、3-氟-4-碘苯基、3-溴-4-氯苯基、4-溴-3-氯苯基、2-二氟甲基苯基、3-二氟甲基苯基、4-二氟甲基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氟-3-三氟甲基苯基、3-氟-4-三氟甲基苯基、5-氟-3-三氟甲基苯基、2-氟-3-三氟甲基苯基、4-氯-3-三氟甲基苯基、4-氟-3-二氟甲基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-二氟甲氧基苯基、3-二氟甲氧基苯基、4-二氟甲氧基苯基、2-甲硫基苯基、3-甲硫基苯基、4-甲硫基苯基、4-氟-3-甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-氟-3-甲氧基苯基或者3-氟-4-甲氧基苯基,

更优选苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3, 4-二氟苯基、2, 4-二氟苯基、3, 4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基或者3-三氟甲基苯基, 特别优选苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3, 4-二氟苯基、3, 4-二氯苯基或者3-三氟甲基苯基。

作为 R^1 表示的“ C_1 - C_6 烷基亚磺酰基”, 可列举例如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、丁基亚磺酰基、异丁基亚磺酰基、仲丁基亚磺酰基、叔丁基亚磺酰基、戊基亚磺酰基、异戊基亚磺酰基、新戊基亚磺酰基、1-乙基丙基亚磺酰基、1-甲基丁基亚磺酰基、2-甲基丁基亚磺酰基、己基亚磺酰基、1-甲基戊基亚磺酰基、2-甲基戊基亚磺酰基、3-甲基戊基亚磺酰基、4-甲基戊基亚磺酰基、1-乙基

丁基亚磺酰基或者 2-乙基丁基亚磺酰基之类的直链状或者支链状的 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基, 优选 C_1 - C_4 烷基亚磺酰基, 更优选甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基或者异丙基亚磺酰基, 特别优选甲基亚磺酰基。

R^2 表示的“ C_1 - C_6 烷基磺酰基”; R^2 中, R^5 和 R^6 表示的“ C_1 - C_6 烷基磺酰基”; R^8 和 R^{12} 中, R^{10} 和 R^{11} 表示的“ C_1 - C_6 烷基磺酰基”都意味着具有相同意思的“ C_1 - C_6 烷基磺酰基”, 作为这样的“ C_1 - C_6 烷基磺酰基”可列举例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基、丁基磺酰基、异丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、戊基磺酰基、异戊基磺酰基、新戊基磺酰基、1-乙基丙基磺酰基、1-甲基丁基磺酰基、2-甲基丁基磺酰基、己基磺酰基、1-甲基戊基磺酰基、2-甲基戊基磺酰基、3-甲基戊基磺酰基、4-甲基戊基磺酰基、1-乙基丁基磺酰基或者 2-乙基丁基磺酰基之类的直链状或者支链状的 C_1 - C_6 烷基磺酰基, 优选 C_1 - C_4 烷基磺酰基, 更优选甲基磺酰基、乙基磺酰基或者异丙基磺酰基, 特别优选甲基磺酰基。

R^2 中, 作为 R^5 和 R^6 表示的“ C_3 - C_7 环烷基”, 可列举例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或者环庚基, 优选环丙基、环戊基或者环己基, 更优选环丙基或者环戊基, 特别优选环丙基。

R^2 中, R^5 和 R^6 表示的“ C_1 - C_6 烷基羰基”; R^8 和 R^{12} 中, R^{10} 和 R^{11} 表示的“ C_1 - C_6 烷基羰基”都意味着具有相同意思的“ C_1 - C_6 烷基羰基”, 作为这样的“ C_1 - C_6 烷基羰基”可列举例如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、特戊酰基、己酰基或者庚酰基之类的直链状或者支链状的 C_1 - C_6 烷基羰基, 优选 C_1 - C_4 烷基羰基, 更优选乙酰基或者丙酰基, 特别优选乙酰基。

R^2 中, 作为 R^5 和 R^6 表示的“ C_3 - C_7 环烷基羰基”, 可列举例如环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基、环己基羰基或者环庚基羰基之类的环烷基部分是上述“ C_3 - C_7 环烷基”的 C_3 - C_7 环烷基羰基, 优选环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基或者环己基羰基, 更优选环丙基羰基、环戊基羰基或者环己基羰基, 特别优选环丙基羰基或者环戊基羰基。

R^2 中, R^5 、 R^6 表示的“ C_1 - C_6 烷氧基羰基”; R^8 和 R^{12} 中, R^{10} 和 R^{11} 表示的“ C_1 - C_6 烷氧基羰基”都意味着具有相同意思的“ C_1 - C_6 烷氧基羰基”,

作为这样的“C₁-C₆ 烷氧基羰基”可列举例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊氧基羰基、异戊氧基羰基、新戊氧基羰基、1-乙基丙氧基羰基、1-甲基丁氧基羰基、2-甲基丁氧基羰基或者己氧基羰基之类的烷氧基部分是上述“C₁-C₆ 烷氧基”的 C₁-C₆ 烷氧基羰基，优选 C₁-C₄ 烷氧基羰基，更优选甲氧基羰基、乙氧基羰基或者叔丁氧基羰基，特别优选甲氧基羰基。

R² 中，作为 R⁵、R⁶ 表示的“可以用选自卤原子、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基和卤代 C₁-C₆ 烷氧基的基团取代的 C₇-C₁₂ 芳烷基”中的“C₇-C₁₂ 芳烷基”，可列举例如苄基、1-苄乙基、2-苄乙基、1-苄基丙基、2-苄基丙基、3-苄基丙基、1-甲基-2-苄基乙基、1-甲基-1-苄基乙基、1-苄基丁基、2-苄基丁基、3-苄基丁基、4-苄基丁基、1,1-二甲基-2-苄基乙基、1-甲基-2-苄基丙基、1-苄基戊基、2-苄基戊基、3-苄基戊基、4-苄基戊基、5-苄基戊基、1-苄基己基、2-苄基己基、3-苄基己基、4-苄基己基、5-苄基己基、6-苄基己基、α-萘基甲基、β-萘基甲基、1-(α-萘基)乙基、2-(α-萘基)乙基、1-(β-萘基)乙基或者 2-(β-萘基)乙基之类的芳基部分为苄基或者萘基且亚烷基部分为直链状或者支链状基团的 C₇-C₁₂ 芳烷基，优选苄基、1-苄乙基、2-苄乙基或者 1-甲基-2-苄基乙基，更优选苄基、1-苄乙基或者 2-苄乙基，特别优选苄基或者 1-苄乙基。

R² 中，作为 R⁵ 和 R⁶ 表示的 C₇-C₁₂ 芳烷基和苯甲酰基的芳基上的取代基的卤原子、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基和卤代 C₁-C₆ 烷氧基，优选为卤原子、C₁-C₄ 烷基、氟代 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或者氟代 C₁-C₄ 烷氧基，更优选氟原子、氯原子、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基或者二氟甲氧基，进一步优选氟原子、甲基、三氟甲基、甲氧基或者二氟甲氧基，特别优选氟原子或者甲氧基。

作为 R² 表示的“-NR⁵R⁶ 基团”，优选为氨基、C₁-C₄ 烷基胺基、二(C₁-C₄ 烷基)胺基、氟代 C₁-C₄ 烷基胺基、C₃-C₆ 环烷基胺基、C₁-C₄ 烷基羰基胺基、C₃-C₆ 环烷基羰基胺基、N-(C₃-C₆ 环烷基羰基)-N-(C₁-C₄ 烷基)胺基、甲酰基胺基、C₁-C₄ 烷氧基羰基胺基、C₁-C₄ 烷基磺酰胺基或

者苯基部分可以用选自卤原子、 C_1 - C_4 烷基、氟代 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和氟代 C_1 - C_4 烷氧基的基团取代的苄基胺基、1-苄基胺基或者苯甲酰基胺基，

更优选氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基、异丙基胺基、三氟甲基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、环丙基胺基、环己基胺基、乙酰基胺基、丙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、N-环丙基羰基-N-甲基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、叔丁氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、乙基磺酰基胺基或者苯基部分可以用选自氟原子、甲基、三氟甲基、甲氧基和二氟甲氧基的基团取代的苄基胺基、1-苄基胺基或者苯甲酰基胺基，更优选氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、环丙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、N-环丙基羰基-N-甲基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、苄基胺基、4-氟苄基胺基、4-甲氧基苄基胺基、1-苄基胺基、1-(4-氟苯基)乙基胺基或者苯甲酰基胺基，特别优选氨基、甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、甲氧基羰基胺基、4-甲氧基苄基胺基、1-苄基胺基或者苯甲酰基胺基。

作为 R^2 ，优选氢原子、卤原子、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基、氨基、 C_1 - C_4 烷基胺基、二(C_1 - C_4 烷基)胺基、氟代 C_1 - C_4 烷基胺基、 C_3 - C_6 环烷基胺基、 C_1 - C_4 烷基羰基胺基、 C_3 - C_6 环烷基羰基胺基、N-(C_3 - C_6 环烷基羰基)-N-(C_1 - C_4 烷基)胺基、甲酰基胺基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基胺基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基胺基或者苯基部分可以用选自卤原子、 C_1 - C_4 烷基、氟代 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和氟代 C_1 - C_4 烷氧基的基团取代的苄基胺基、1-苄基胺基或者苯甲酰基胺基，

更优选氢原子、氟原子、氯原子、甲基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基、异丙基胺基、三氟甲基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、环丙基胺基、环己基胺基、乙酰基胺基、丙酰基胺基、环丙基羰基胺基、

环戊基羰基胺基、N-环丙基羰基-N-甲基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、叔丁氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、乙基磺酰基胺基或者苯基部分可以用选自氟原子、甲基、三氟甲基、甲氧基和二氟甲氧基的基团取代的苄基胺基、1-苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基，更优选氢原子、氟原子、甲基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、环丙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、N-环丙基羰基-N-甲基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、4-甲氧基苄基胺基、1-苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基，特别优选氢原子、甲氧基、氨基、甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、4-甲氧基苄基胺基、1-苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基。

Q 表示 CH 或者氮原子。

R^3 优选为氢原子、 C_1 - C_4 烷基或者氨基，更优选氢原子、甲基或者氨基，特别优选氢原子。

R^7 优选氢原子或者 C_1 - C_4 烷基，更优选氢原子、甲基或者乙基，特别优选氢原子或者甲基。

作为 R^8 和 R^{12} 表示的 “ $-NR^{10}R^{11}$ ”，优选为氨基、 C_1 - C_4 烷基胺基、二 (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_1 - C_4 烷基羰基胺基、甲酰基胺基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基胺基或者 C_1 - C_4 烷基磺酰基胺基，更优选氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、异丙基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基或者乙基磺酰基胺基，特别优选氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基或者甲基磺酰基胺基。

作为 R^8 ，优选氢原子、 C_1 - C_4 烷基、氨基、 C_1 - C_4 烷基胺基、二 (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_1 - C_4 烷基羰基胺基、甲酰基胺基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基胺基或者 C_1 - C_4 烷基磺酰基胺基，更优选氢原子、甲基、乙基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、异丙基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基或者乙基磺酰基胺基。

基胺基, 进一步优选氢原子、甲基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基或者甲基磺酰基胺基, 特别优选氢原子、甲基或者氨基。

作为 R^9 , 优选氢原子或者 C_1-C_4 烷基, 更优选氢原子、甲基或者乙基, 特别优选氢原子或者甲基。

作为 R^{12} , 优选氢原子、 C_1-C_4 烷基、氟代 C_1-C_4 烷基、氨基、 C_1-C_4 烷基胺基、二(C_1-C_4 烷基)胺基、 C_1-C_4 烷基羰基胺基、甲酰基胺基、 C_1-C_4 烷氧基羰基胺基或者 C_1-C_4 烷基磺酰基胺基, 更优选氢原子、甲基、乙基、三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、异丙基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基或者乙基磺酰基胺基, 进一步优选氢原子、甲基、三氟甲基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基或者甲基磺酰基胺基, 特别优选氢原子、甲基、三氟甲基、氨基或者乙酰基胺基。

作为 R^4 , 优选 1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、4-乙基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-乙基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-甲基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、5-二甲基胺基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、5-乙基胺基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、5-二乙基胺基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-异丙基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、5-甲酰基胺基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、5-乙酰基胺基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-甲氧基羰基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、5-乙氧基羰基胺基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-甲基磺酰基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、5-乙基磺酰基胺基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1-乙基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-1, 4-二甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-1, 5-二甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-4, 5-二甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1, 6-二

氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1, 6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-1-甲基-5-甲基氨基-6-氧代哒嗪-3-基、5-二甲基氨基-1, 6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-乙酰基氨基-1, 6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-甲氧基羰基氨基-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-1-甲基-5-甲基磺酰基氨基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-1, 4, 5-三甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1, 6-二氢-1, 4-二甲基-6-氧代哒嗪-3-基、[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-乙基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-三氟甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-(2, 2, 2-三氟乙基)-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-二甲基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-乙基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲酰基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-乙酰基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲氧基羰基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-乙氧基羰基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲基磺酰基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-乙基磺酰基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7-乙基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-乙基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-甲基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-二甲基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-乙基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-甲酰基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-乙酰基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-甲氧基羰基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-乙氧基羰基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-甲基磺酰基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-乙基磺酰基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3, 8-二甲基

—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6-基、7, 8-二甲基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6-基、3-氨基—8-甲基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6-基、8-氨基—3-甲基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6-基、3, 8-二氨基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6-基、1, 4, 5, 6-四氢—6-氧代哒嗪—3-基、1, 4, 5, 6-四氢—4-甲基—6-氧代哒嗪—3-基、4-乙基—1, 4, 5, 6-四氢—6-氧代哒嗪—3-基、1, 4, 5, 6-四氢—5-甲基—6-氧代哒嗪—3-基、5-乙基—1, 4, 5, 6-四氢—6-氧代哒嗪—3-基、5-氨基—1, 4, 5, 6-四氢—6-氧代哒嗪—3-基、1, 4, 5, 6-四氢—5-甲基氨基—6-氧代哒嗪—3-基、5-二甲基氨基—1, 4, 5, 6-四氢—6-氧代哒嗪—3-基、5-乙基氨基—1, 4, 5, 6-四氢—6-氧代哒嗪—3-基、5-二乙基氨基—1, 4, 5, 6-四氢—6-氧代哒嗪—3-基、1, 4, 5, 6-四氢—5-异丙基氨基—6-氧代哒嗪—3-基、5-甲酰基氨基—1, 4, 5, 6-四氢—6-氧代哒嗪—3-基、5-乙酰基氨基—1, 4, 5, 6-四氢—6-氧代哒嗪—3-基、1, 4, 5, 6-四氢—5-甲氧基羰基氨基—6-氧代哒嗪—3-基、5-乙氧基羰基氨基—1, 4, 5, 6-四氢—6-氧代哒嗪—3-基、1, 4, 5, 6-四氢—5-甲基磺酰基氨基—6-氧代哒嗪—3-基、5-乙基磺酰基氨基—1, 4, 5, 6-四氢—6-氧代哒嗪—3-基、1, 4, 5, 6-四氢—1-甲基—6-氧代哒嗪—3-基、1-乙基—1, 4, 5, 6-四氢—6-氧代哒嗪—3-基、1, 4, 5, 6-四氢—1, 4-二甲基—6-氧代哒嗪—3-基、1, 4, 5, 6-四氢—1, 5-二甲基—6-氧代哒嗪—3-基、1, 4, 5, 6-四氢—4, 5-二甲基—6-氧代哒嗪—3-基、5-氨基—1, 4, 5, 6-四氢—6-氧代哒嗪—3-基、7, 8-二氢—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6-基、7, 8-二氢—3-甲基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6-基、7, 8-二氢—3-三氟甲基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6-基、7, 8-二氢—3-(2, 2, 2-三氟乙基)—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6-基、3-氨基—7, 8-二氢—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6-基、7, 8-二氢—3-甲基氨基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6-基、3-二甲基氨基—7, 8-二氢—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6-基、3-乙酰基氨基—7, 8-二氢—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6-基、7, 8-二氢—3-甲氧基羰基氨基—[1, 2,

4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-3-甲基磺酰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-7-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-8-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-氨基-7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-8-甲基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-二甲基胺基-7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-乙酰基胺基-7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-8-甲氧基羰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-8-甲基磺酰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-3, 8-二甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-7, 8-二甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-氨基-7, 8-二氢-8-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基或者、8-氨基-7, 8-二氢-3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基,

更优选 1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-甲基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、5-二甲基胺基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、5-乙酰基胺基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-甲氧基羰基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-甲基磺酰基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1-乙基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-1, 5-二甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1, 6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-三氟甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-(2, 2, 2-三氟乙基)-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-二甲基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-乙酰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲氧基羰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲基磺酰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7-甲

基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-甲基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-二甲基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-乙酰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-甲氧基羰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-甲基磺酰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3, 8-二甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-氨基-8-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-氨基-3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-5-甲基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、5-乙酰基胺基-1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-5-甲氧基羰基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-5-甲基磺酰基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-1, 4-二甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-1, 5-二甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基、7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-3-三氟甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-氨基-7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-3-甲基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-乙酰基胺基-7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-3-甲氧基羰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-3-甲基磺酰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-7-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-8-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基或者8-氨基-7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基,

进一步优选 1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-4-甲

基-6-氧代哒嗪-3-基、1,6-二氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、5-乙酰基胺基-1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1,6-二氢-5-甲氧基羰基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、1,6-二氢-5-甲基磺酰基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、1,6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1,6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-甲基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-乙酰基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-甲氧基羰基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-甲基磺酰基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、7-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、8-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基、1,4,5,6-四氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1,4,5,6-四氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基、1,4,5,6-四氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1,4,5,6-四氢-1,5-二甲基-6-氧代哒嗪-3-基、7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、7,8-二氢-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、7,8-二氢-3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-氨基-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、7,8-二氢-7-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基或者7,8-二氢-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基,

特别优选1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1,6-二氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1,6-二氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1,6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3

—乙酰基胺基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基、1, 4, 5, 6—四氢—6—氧代哒嗪—3—基、1, 4, 5, 6—四氢—4—甲基—6—氧代哒嗪—3—基、1, 4, 5, 6—四氢—5—甲基—6—氧代哒嗪—3—基、1, 4, 5, 6—四氢—1—甲基—6—氧代哒嗪—3—基、7, 8—二氢—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基或者7, 8—二氢—3—甲基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基。

在用通式(I)表示的化合物中, 有时在其分子内具有不对称中心, 这时存在光学异构体(R体、S体), 本发明也包括这些。

在具有本发明的通式(I)的结构化合物中, 可以优选列举

(1) R^1 是可以用1—3个选自卤原子、 C_1 - C_4 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 烷硫基的基团取代的苯基的化合物;

(2) R^1 是可以用1—2个选自卤原子、 C_1 - C_4 烷基、氟代 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、氟代 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 烷硫基的基团取代的苯基的化合物;

(3) R^1 是可以用1—2个选自氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、2—氟乙基、2, 2, 2—三氟乙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和甲硫基的基团取代的苯基的化合物;

(4) R^1 是可以用1—2个选自氟原子、氯原子、甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基的基团取代的苯基的化合物;

(5) R^1 是苯基、2—氟苯基、3—氟苯基、4—氟苯基、3—氯苯基、4—氯苯基、3, 4—二氟苯基、2, 4—二氟苯基、3, 4—二氯苯基、3—氯—4—氟苯基、4—氯—3—氟苯基或者3—三氟甲基苯基的化合物;

(6) R^2 是氢原子、卤原子、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基或者 $-NR^5R^6$ (式中 R^5 和 R^6 相同或者不同, 表示氢原子、 C_1 - C_4 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_4 烷基羰基、 C_3 - C_6 环烷基羰基、甲酰基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基或者 C_1 - C_4 烷硫基磺酰基或者可以用选自卤原子、 C_1 - C_4 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4

烷氧基和卤代 C_1 - C_4 烷基的基团取代的 C_7 - C_{12} 芳烷基或者苯甲酰基) 的化合物;

(7) R^2 是氢原子、卤原子、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基硫基、 C_1 - C_4 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基、氨基、 C_1 - C_4 烷基胺基、二(C_1 - C_4 烷基)胺基、氟代 C_1 - C_4 烷基胺基、 C_3 - C_6 环烷基胺基、 C_1 - C_4 烷基羰基胺基、 C_3 - C_6 环烷基羰基胺基、N-(C_3 - C_6 环烷基羰基)-N- C_1 - C_4 烷基胺基、甲酰基胺基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基胺基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基胺基或者苯基部分可以用选自卤原子、 C_1 - C_4 烷基、氟代 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和氟代 C_1 - C_4 烷氧基的基团取代的苄基胺基、1-苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基的化合物;

(8) R^2 是氢原子、氟原子、氯原子、甲基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基、异丙基胺基、三氟甲基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、环丙基胺基、环己基胺基、乙酰基胺基、丙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、N-环丙基羰基-N-甲基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、叔丁氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、乙基磺酰基胺基或者苯基部分可以用选自氟原子、甲基、三氟甲基、甲氧基和二氟甲氧基的基团取代的苄基胺基、1-苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基的化合物;

(9) R^2 是氢原子、氟原子、甲基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、环丙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、N-环丙基羰基-N-甲基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、4-甲氧基苄基胺基、1-苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基的化合物;

(10) R^2 是氢原子、甲氧基、氨基、甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、4-甲氧基苄基胺基、1-苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基的化合物;

(11) R^3 是氢原子、 C_1 - C_4 烷基或者氨基的化合物;

(12) R^3 是氢原子、甲基或者氨基的化合物;

(13) R^3 是氢原子的化合物;

(14) R^4 中的 R^7 是氢原子或者 C_1-C_4 烷基, R^8 是氢原子、 C_1-C_4 烷基、氨基、 C_1-C_4 烷基胺基、二 (C_1-C_4 烷基) 胺基、 C_1-C_4 烷基羰基胺基、甲酰基胺基、 C_1-C_4 烷氧基羰基胺基或者 C_1-C_4 烷基磺酰基胺基, R^9 是氢原子或者 C_1-C_4 烷基, R^{12} 是氢原子、 C_1-C_4 烷基、氟代 C_1-C_4 烷基、氨基、 C_1-C_4 烷基胺基、二 (C_1-C_4 烷基) 胺基、 C_1-C_4 烷基羰基胺基、甲酰基胺基、 C_1-C_4 烷氧基羰基胺基或者 C_1-C_4 烷基磺酰基胺基的化合物 (其中, R^9 和 R^{12} 不同时存在),

(15) R^4 中的 R^7 是氢原子、甲基或者乙基, R^8 是氢原子、甲基、乙基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、异丙基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基或者乙基磺酰基胺基, R^9 是氢原子、甲基或者乙基, R^{12} 是氢原子、甲基、乙基、三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、异丙基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基或者乙基磺酰基胺基的化合物 (其中, R^9 和 R^{12} 不同时存在),

(16) R^4 中的 R^7 是氢原子或者甲基, R^8 是氢原子、甲基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基或者甲基磺酰基胺基, R^9 是氢原子或者甲基, R^{12} 是氢原子、甲基、三氟甲基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基或者甲基磺酰基胺基的化合物 (其中, R^9 和 R^{12} 不同时存在),

(17) 用通式 (II) 表示的 R^4 是 1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-甲基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、5-二甲基胺基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、5-乙酰基胺基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-甲氧基羰基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-甲基磺酰基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1-乙基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1,

6-二氢-1,5-二甲基-6-氧代哒嗪-3-基或者5-氨基-1,6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基的化合物;

(18) 用通式(II)表示的 R^4 是1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1,6-二氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1,6-二氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、5-乙酰基胺基-1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1,6-二氢-5-甲氧基羰基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、1,6-二氢-5-甲基磺酰基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、1,6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基或者5-氨基-1,6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基的化合物;

(19) 用通式(II)表示的 R^4 是1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1,6-二氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1,6-二氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基或者1,6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基的化合物;

(20) 用通式(III)表示的 R^4 是[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-甲基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-二甲基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-乙酰基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-甲氧基羰基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-甲基磺酰基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、7-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、8-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、8-甲基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、8-二甲基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、8-乙酰基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、8-甲氧基羰基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、8-甲基磺酰基胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、7,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、3-氨基-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基或者8-氨基

—3—甲基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基的化合物;

(21) 用通式 (III) 表示的 R^4 是[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基、3—甲基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基、3—三氟甲基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基、3—氨基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基、3—甲基胺基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基、3—乙酰基胺基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基、3—甲氧基羰基胺基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基、3—甲基磺酰基胺基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基、7—甲基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基、8—甲基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基或者 8—氨基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基的化合物;

(22) 用通式 (III) 表示的 R^4 是[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基、3—甲基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基、3—三氟甲基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基、3—氨基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基或者 3—乙酰基胺基—[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基的化合物;

(23) 用通式 (IV) 表示的 R^4 是 1, 4, 5, 6—四氢—6—氧代哒嗪—3—基、1, 4, 5, 6—四氢—4—甲基—6—氧代哒嗪—3—基、1, 4, 5, 6—四氢—5—甲基—6—氧代哒嗪—3—基、5—氨基—1, 4, 5, 6—四氢—6—氧代哒嗪—3—基、1, 4, 5, 6—四氢—5—甲基胺基—6—氧代哒嗪—3—基、5—乙酰基胺基—1, 4, 5, 6—四氢—6—氧代哒嗪—3—基、1, 4, 5, 6—四氢—5—甲氧基羰基胺基—6—氧代哒嗪—3—基、1, 4, 5, 6—四氢—5—甲基磺酰基胺基—6—氧代哒嗪—3—基、1, 4, 5, 6—四氢—1—甲基—6—氧代哒嗪—3—基、1, 4, 5, 6—四氢—1, 4—二甲基—6—氧代哒嗪—3—基、1, 4, 5, 6—四氢—1, 5—二甲基—6—氧代哒嗪—3—基或者 5—氨基—1, 4, 5, 6—四氢—1—甲基—6—氧代哒嗪—3—基的化合物;

(24) 用通式 (IV) 表示的 R^4 是 1, 4, 5, 6—四氢—6—氧代哒嗪—3—基、1, 4, 5, 6—四氢—4—甲基—6—氧代哒嗪—3—基、1, 4, 5, 6—四氢—5—甲基—6—氧代哒嗪—3—基、5—氨基—1, 4, 5, 6—四氢—6—氧代哒嗪—3—基、1, 4, 5, 6—四氢—1—甲基—6—氧代哒嗪—3—基

一基或者 1, 4, 5, 6-四氢-1, 5-二甲基-6-氧代哒嗪-3-基的化合物;

(25) 用通式 (IV) 表示的 R^4 是 1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基或者 1, 4, 5, 6-四氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基的化合物;

(26) 用通式 (V) 表示的 R^4 是 7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-3-三氟甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-氨基-7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-3-甲基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-乙酰基胺基-7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-3-甲氧基羰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-3-甲基磺酰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-7-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-8-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基或者 8-氨基-7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基的化合物;

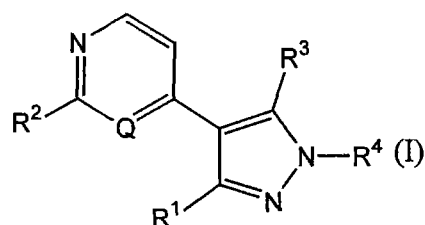
(27) 用通式 (V) 表示的 R^4 是 7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-3-三氟甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-氨基-7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-7-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基或者 7, 8-二氢-8-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基的化合物;

(28) 用通式 (V) 表示的 R^4 是 7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基或者 7, 8-二氢-3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基的化合物。

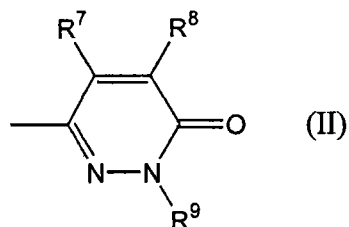
另外, 在上述 (1) - (5)、(6) - (10)、(11) - (13)、(14) - (16) 的组中, 随着编号变大, 表示更加优选的化合物; 从 (1) - (5) 组中任意选择 R^1 、从 (6) - (10) 组中任意选择 R^2 、从 (11) - (13) 组中任意选择 R^3 、从 (14) - (16)、(17) - (19)、(20) - (22)、(23)

— (25)、或 (26) — (28) 组中任意选择 R^4 后将这些任意组合得到的化合物也是优选的化合物。

(29) 用下述通式 (I) 表示的化合物;



[式中, R^1 表示可以用选自卤原子、 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 烷硫基的基团取代的苯基, R^2 表示氢原子、卤原子、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基或者 $-NR^5R^6$ (式中 R^5 和 R^6 相同或者不同, 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_3 - C_7 环烷基羰基、甲酰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基或者 C_1 - C_6 烷基磺酰基或者可以用选自卤原子、 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和卤代 C_1 - C_6 烷氧基的基团取代的 C_7 - C_{12} 芳烷基或者苯甲酰基), Q 表示 CH 或者氮原子, R^3 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基或者氨基, R^4 表示通式 (II),



[式中, R^7 表示氢原子或者 C_1 - C_6 烷基, R^8 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基或者 $-NR^{10}R^{11}$ (式中, R^{10} 和 R^{11} 相同或者不同, 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基羰基、甲酰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基或者 C_1 - C_6 烷基磺酰基), R^9 表示氢原子或者 C_1 - C_6 烷基]],

(30) R^1 表示可以用 1-3 个选自卤原子、 C_1 - C_4 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 烷硫基的基团取代的苯基,

R^2 表示氢原子、卤原子、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基或者 $-NR^5R^6$ (式中 R^5 和 R^6 相同或者不同, 表示氢原子、 C_1 - C_4 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_4

烷基羰基、C₃-C₆环烷基羰基、甲酰基、C₁-C₄烷氧基羰基或者 C₁-C₄ 烷基磺酰基或者可以用选自卤原子、C₁-C₄ 烷基、卤代 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基和卤代 C₁-C₄ 烷氧基的基团取代的 C₇-C₁₂ 芳烷基或者苯甲酰基),

R³ 表示氢原子、C₁-C₄ 烷基或者氨基,

R⁴ 表示通式 (II) (式中, R⁷ 表示氢原子或者 C₁-C₄ 烷基, R⁸ 表示氢原子、C₁-C₄ 烷基、氨基、C₁-C₄ 烷基胺基、二 (C₁-C₄ 烷基) 胺基、C₁-C₄ 烷基羰基胺基、甲酰基胺基、C₁-C₄ 烷氧基羰基胺基或者 C₁-C₄ 烷基磺酰胺基, R⁹ 表示氢原子或者 C₁-C₄ 烷基) 的化合物;

(31) R¹ 表示可以用 1-2 个选自卤原子、C₁-C₄ 烷基、氟代 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、氟代 C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₄ 烷硫基的基团取代的苯基,

R² 表示氢原子、卤原子、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷硫基、C₁-C₄ 烷基亚磺酰基、C₁-C₄ 烷基磺酰基、氨基、C₁-C₄ 烷基胺基、二 (C₁-C₄ 烷基) 胺基、氟代 C₁-C₄ 烷基胺基、C₃-C₆ 环烷基胺基、C₁-C₄ 烷基羰基胺基、C₃-C₆ 环烷基羰基胺基、N-(C₃-C₆ 环烷基羰基)-N-C₁-C₄ 烷基胺基、甲酰基胺基、C₁-C₄ 烷氧基羰基胺基、C₁-C₄ 烷基磺酰胺基或者苯基部分可以用选自卤原子、C₁-C₄ 烷基、氟代 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基和氟代 C₁-C₄ 烷氧基的基团取代的苄基胺基、1-苄基胺基或者苯甲酰基胺基,

R³ 表示氢原子、甲基或者氨基,

R⁴ 表示通式 (II) (式中, R⁷ 表示氢原子、甲基或者乙基, R⁸ 是氢原子、甲基、乙基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、异丙基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基或者乙基磺酰基胺基, R⁹ 是氢原子、甲基或者乙基) 的化合物;

(32) R¹ 表示可以用 1-2 个选自氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2, 2, 2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和甲硫基的基团取代的苯基,

R² 表示氢原子、氟原子、氯原子、甲基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基、异丙基胺基、三氟甲基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、

环丙基胺基、环己基胺基、乙酰基胺基、丙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、N-环丙基羰基-N-甲基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、叔丁氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、乙基磺酰基胺基或者苯基部分可以用选自氟原子、甲基、三氟甲基、甲氧基和二氟甲氧基的基团取代的苄基胺基、1-苄乙基胺基或者苯甲酰基胺基，

R^3 表示氢原子、甲基或者氨基，

R^4 表示通式 (II) (式中， R^7 表示氢原子或者甲基， R^8 表示氢原子、甲基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基或者甲基磺酰基胺基， R^9 表示氢原子或者甲基) 的化合物；

(33) R^1 表示可以用 1-2 个选自氟原子、氯原子、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟代甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基的基团取代的苯基，

R^2 表示氢原子、氟原子、甲基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、环丙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、N-环丙基羰基-N-甲基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、4-甲氧基苄基胺基、1-苄乙基胺基或者苯甲酰基胺基，

R^3 表示氢原子、甲基或者氨基，

R^4 表示 1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-甲基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、5-二甲基胺基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、5-乙酰基胺基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-甲氧基羰基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-5-甲基磺酰基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1-乙基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 6-二氢-1, 5-二甲基-6-氧代哒嗪-3-基或者 5-氨基-1, 6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基的化合物；

(34) R^1 表示苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3, 4-二氟苯基、2, 4-二氟苯基、3, 4-二氯苯基、3

—氯—4—氟苯基、4—氯—3—氟苯基或者3—三氟甲基苯基，

R^2 表示氢原子、甲氧基、氨基、甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2—三氟乙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、4—甲氧基苄基胺基、1—苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基，

R^3 表示氢原子、甲基或者氨基，

R^4 表示 1, 6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基、1, 6—二氢—4—甲基—6—氧代哒嗪—3—基、1, 6—二氢—5—甲基—6—氧代哒嗪—3—基、5—氨基—1, 6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基、5—乙酰基胺基—1, 6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基、1, 6—二氢—5—甲氧基羰基胺基—6—氧代哒嗪—3—基、1, 6—二氢—5—甲基磺酰基胺基—6—氧代哒嗪—3—基、1, 6—二氢—1—甲基—6—氧代哒嗪—3—基或者 5—氨基—1, 6—二氢—1—甲基—6—氧代哒嗪—3—基的化合物；

(35) R^1 表示苯基、2—氟苯基、3—氟苯基、4—氟苯基、3—氯苯基、4—氯苯基、3, 4—二氟苯基、2, 4—二氟苯基、3, 4—二氯苯基、3—氯—4—氟苯基、4—氯—3—氟苯基或者3—三氟甲基苯基，

R^2 表示氢原子、甲氧基、氨基、甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2—三氟乙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、4—甲氧基苄基胺基、1—苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基，

R^3 表示氢原子，

R^4 表示 1, 6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基、1, 6—二氢—4—甲基—6—氧代哒嗪—3—基、1, 6—二氢—5—甲基—6—氧代哒嗪—3—基、5—氨基—1, 6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基或者 1, 6—二氢—1—甲基—6—氧代哒嗪—3—基的化合物；

(36) 4—(2—氨基吡啶—4—基)—1—(1, 6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基)—3—苯基—1H—吡唑，

3—(4—氟苯基)—1—(1, 6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基)—4—(吡啶—4—基)—1H—吡唑，

1—(5—氨基—1, 6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基)—3—(4—氟

苯基) -4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(2-甲基胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑,

4-(2-乙基胺基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)胺基吡啶-4-基]-1H-吡唑,

4-(2-乙酰基胺基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(2-甲氧基胺基胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

1-(5-氨基-1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-(吡啶-4-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

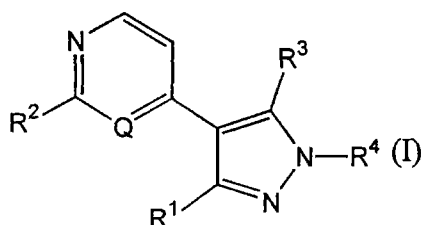
4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氯苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

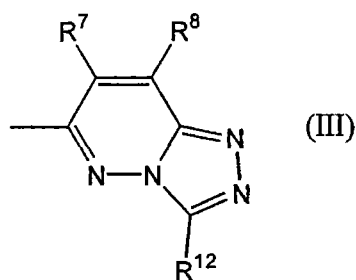
4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-(1,6

- 二氢—6—氧代哒嗪—3—基)—1H—吡唑，
 4—(2—氨基吡啶—4—基)—3—(3,4—二氯苯基)—1—(1,6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基)—1H—吡唑，
 4—(2—氨基吡啶—4—基)—1—(1,6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基)—3—(3—三氟甲基苯基)—1H—吡唑，
 4—(2—氨基吡啶—4—基)—3—(2—氟苯基)—1—(1,6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基)—1H—吡唑，
 3—(2—氟苯基)—1—(1,6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基)—4—[2—(2,2,2—三氟乙基)氨基吡啶—4—基)—1H—吡唑，
 4—(2—乙酰基氨基吡啶—4—基)—3—(2—氟苯基)—1—(1,6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基)—1H—吡唑，
 4—(2—氨基嘧啶—4—基)—3—(2—氟苯基)—1—(1,6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基)—1H—吡唑，
 4—(2—氨基吡啶—4—基)—3—(2,4—二氟苯基)—1—(1,6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基)—1H—吡唑，
 4—(2—环丙基羰基氨基吡啶—4—基)—3—(4—氟苯基)—1—(1,6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基)—1H—吡唑，
 4—(2—环丙基羰基氨基吡啶—4—基)—3—(2—氟苯基)—1—(1,6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基)—1H—吡唑，或者
 3—(4—氟苯基)—1—(1,6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基)—4—[2—(4—甲氧基苄基氨基)嘧啶—4—基)—1H—吡唑化合物；
 (37) 用下述通式 (I) 表示的化合物；



[式中，R¹表示可以用选自卤原子、C₁-C₆烷基、卤代 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤代 C₁-C₆烷氧基和 C₁-C₆烷硫基的基团取代的苯基，R²表示氢原子、卤原子、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷基

亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基或者-NR⁵R⁶（式中R⁵和R⁶相同或者不同，表示氢原子、C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基、C₁-C₆烷基羰基、C₃-C₇环烷基羰基、甲酰基、C₁-C₆烷氧基羰基或者C₁-C₆烷基磺酰基或者可以用选自卤原子、C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基和卤代C₁-C₆烷氧基的基团取代的C₇-C₁₂芳烷基或者苯甲酰基），Q表示CH或者氮原子，R³表示氢原子、C₁-C₆烷基或者氨基，R⁴表示通式（III），



[式中，R⁷表示氢原子或者C₁-C₆烷基，R⁸表示氢原子、C₁-C₆烷基或者-NR¹⁰R¹¹（式中，R¹⁰和R¹¹相同或者不同，表示氢原子、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基羰基、甲酰基、C₁-C₆烷氧基羰基或者C₁-C₆烷基磺酰基），R¹²表示氢原子、C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₆烷基或者-NR¹⁰R¹¹（式中，R¹⁰和R¹¹相同或者不同，表示氢原子、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基羰基、甲酰基、C₁-C₆烷氧基羰基或者C₁-C₆烷基磺酰基）]，

(38) R¹表示可以用1-3个选自卤原子、C₁-C₄烷基、卤代C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、卤代C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄烷硫基的基团取代的苯基，

R²表示氢原子、卤原子、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷基亚磺酰基、C₁-C₄烷基磺酰基或者-NR⁵R⁶（式中R⁵和R⁶相同或者不同，表示氢原子、C₁-C₄烷基、卤代C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₄烷基羰基、C₃-C₆环烷基羰基、甲酰基、C₁-C₄烷氧基羰基或者C₁-C₄烷基磺酰基或者可以用选自卤原子、C₁-C₄烷基、卤代C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基和卤代C₁-C₄烷氧基的基团取代的C₇-C₁₂芳烷基或者苯甲酰基），

R³表示氢原子、C₁-C₄烷基或者氨基，

R⁴表示通式（III）（式中，R⁷表示氢原子或者C₁-C₄烷基，R⁸表示氢原子、C₁-C₄烷基、氨基、C₁-C₄烷基胺基、二（C₁-C₄烷基）胺基、C₁-C₄烷基羰基胺基、甲酰基胺基、C₁-C₄烷氧基羰基胺基或者C₁-C₄烷基磺酰胺基，R¹²表示氢原子、C₁-C₄烷基、氟代C₁-C₄烷基、氨基、C₁-C₄烷基胺基、

二(C₁-C₄烷基)胺基、C₁-C₄烷基羰基胺基、甲酰基胺基、C₁-C₄烷氧基羰基胺基或者C₁-C₄烷基磺酰基胺基)的化合物;

(39) R¹表示可以用1-2个选自卤原子、C₁-C₄烷基、氟代C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、氟代C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄烷硫基的基团取代的苯基,

R²表示氢原子、卤原子、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷基亚磺酰基、C₁-C₄烷基磺酰基、氨基、C₁-C₄烷基胺基、二(C₁-C₄烷基)胺基、氟代C₁-C₄烷基胺基、C₃-C₆环烷基胺基、C₁-C₄烷基羰基胺基、C₃-C₆环烷基羰基胺基、N-(C₃-C₆环烷基羰基)-N-C₁-C₄烷基胺基、甲酰基胺基、C₁-C₄烷氧基羰基胺基、C₁-C₄烷基磺酰基胺基或者苯基部分可以用选自卤原子、C₁-C₄烷基、氟代C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基和氟代C₁-C₄烷氧基的基团取代的苄基胺基、1-苄乙基胺基或者苯甲酰基胺基,

R³表示氢原子、甲基或者氨基,

R⁴表示通式(III)(式中,R⁷表示氢原子、甲基或者乙基,R⁸表示氢原子、甲基、乙基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、异丙基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基或者乙基磺酰基胺基,R¹²表示氢原子、甲基、乙基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、异丙基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基或者乙基磺酰基胺基)的化合物;

(40) R¹表示可以用1-2个选自氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和甲硫基的基团取代的苯基,

R²表示氢原子、氟原子、氯原子、甲基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基、异丙基胺基、三氟甲基胺基、2,2,2-三氟乙基胺基、环丙基胺基、环己基胺基、乙酰基胺基、丙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、N-环丙基羰基-N-甲基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、叔丁氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、乙基

磺酰基胺基或者苯基部分可以用选自氟原子、甲基、三氟甲基、甲氧基和二氟甲氧基的基团取代的苄基胺基、1-苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基,

R^3 表示氢原子、甲基或者氨基,

R^4 表示通式 (III) (式中, R^7 表示氢原子或者甲基, R^8 表示氢原子、甲基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基或者甲基磺酰基胺基, R^{12} 表示氢原子、甲基、三氟甲基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基或者甲基磺酰基胺基) 的化合物;

(41) R^1 表示可以用 1-2 个选自氟原子、氯原子、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟代甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基的基团取代的苯基,

R^2 表示氢原子、氟原子、甲基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、环丙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、N-环丙基羰基-N-甲基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、4-甲氧基苄基胺基、1-苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基,

R^3 表示氢原子、甲基或者氨基,

R^4 表示 [1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-三氟甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-(2, 2, 2-三氟乙基)-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-二甲基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-乙酰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲氧基羰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲基磺酰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-甲基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-二甲基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-乙酰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-甲氧基羰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4,

3-b]哒嗪-6-基、8-甲基磺酰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3, 8-二甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-氨基-8-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基或者 8-氨基-3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基的化合物;

(42) R^1 表示苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3, 4-二氟苯基、2, 4-二氟苯基、3, 4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基或者 3-三氟甲基苯基,

R^2 表示氢原子、甲氧基、氨基、甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、4-甲氧基苄基胺基、1-苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基,

R^3 表示氢原子、甲基或者氨基,

R^4 表示[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-三氟甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-乙酰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲氧基羰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲基磺酰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、8-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基或者 8-氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基的化合物;

(43) R^1 表示苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3, 4-二氟苯基、2, 4-二氟苯基、3, 4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基或者 3-三氟甲基苯基,

R^2 表示氢原子、甲氧基、氨基、甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、4-甲氧基苄基胺基、1-苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基,

R^3 表示氢原子,

R^4 表示[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-三氟甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基或者 3-乙酰基氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基的化合物;

(44) 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-苯基-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-4-(2-甲基氨基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-乙基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-4-(2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-4-[2-(2, 2, 2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1H-吡唑,

4-(2-乙酰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-4-(2-甲基磺酰基氨基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-4-[2-(1-苯乙基氨基)吡啶-4-基]-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-苯甲酰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-三氟甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(3-氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑,

1-(3-乙酰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(3-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氯苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(3, 4-二氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3, 4-二氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3, 4-二氯苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯-3-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

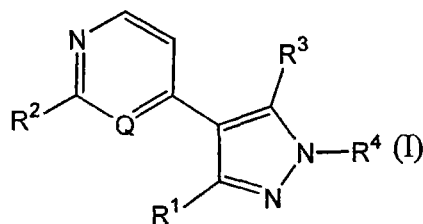
4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(2, 4-二氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

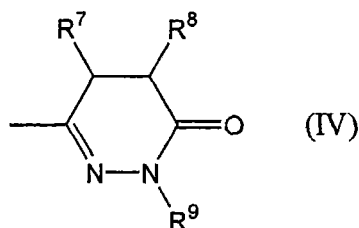
4-(2-环戊基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-4-[2-(4-甲氧基苄基)氨基嘧啶-4-基]-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑化合物;

(45) 用下述通式 (I) 表示的化合物;



[式中, R¹表示可以用选自卤原子、C₁-C₆烷基、卤代 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤代 C₁-C₆烷氧基和 C₁-C₆烷硫基的基团取代的苯基, R²表示氢原子、卤原子、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基或者基-NR⁵R⁶ (式中 R⁵和 R⁶相同或者不同, 表示氢原子、C₁-C₆烷基、卤代 C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基、C₁-C₆烷基羰基、C₃-C₇环烷基羰基、甲酰基、C₁-C₆烷氧基羰基或者 C₁-C₆烷基磺酰基或者可以用选自卤原子、C₁-C₆烷基、卤代 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基和卤代 C₁-C₆烷氧基的基团取代的 C₇-C₁₂芳烷基或者苯甲酰基), Q表示 CH 或者氮原子, R³表示氢原子、C₁-C₆烷基或者氨基, R⁴表示通式 (IV),



[式中, R^7 表示氢原子或者 C_1 - C_6 烷基, R^8 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基或者 $-NR^{10}R^{11}$ (式中, R^{10} 和 R^{11} 相同或者不同, 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基羰基、甲酰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基或者 C_1 - C_6 烷基磺酰基), R^9 表示氢原子或者 C_1 - C_6 烷基]],

(46) R^1 表示可以用 1—3 个选自卤原子、 C_1 - C_4 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 烷硫基的基团取代的苯基,

R^2 表示氢原子、卤原子、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基或者 $-NR^5R^6$ (式中 R^5 和 R^6 相同或者不同, 表示氢原子、 C_1 - C_4 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_4 烷基羰基、 C_3 - C_6 环烷基羰基、甲酰基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基或者 C_1 - C_4 烷基磺酰基或者可以用选自卤原子、 C_1 - C_4 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和卤代 C_1 - C_4 烷氧基的基团取代的 C_7 - C_{12} 芳烷基或者苯甲酰基),

R^3 表示氢原子、 C_1 - C_4 烷基或者氨基,

R^4 表示通式 (IV) (式中, R^7 表示氢原子或者 C_1 - C_4 烷基, R^8 表示氢原子、 C_1 - C_4 烷基、氨基、 C_1 - C_4 烷基胺基、二 (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_1 - C_4 烷基羰基胺基、甲酰基胺基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基胺基或者 C_1 - C_4 烷基磺酰胺基, R^9 表示氢原子或者 C_1 - C_4 烷基) 的化合物;

(47) R^1 表示可以用 1—2 个选自卤原子、 C_1 - C_4 烷基、氟代 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、氟代 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 烷硫基的基团取代的苯基,

R^2 表示氢原子、卤原子、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基、氨基、 C_1 - C_4 烷基胺基、二 (C_1 - C_4 烷基) 胺基、氟代 C_1 - C_4 烷基胺基、 C_3 - C_6 环烷基胺基、 C_1 - C_4 烷基羰基胺基、 C_3 - C_6 环烷基羰基胺基、 N —(C_3 - C_6 环烷基羰基)— N —(C_1 - C_4 烷基) 胺基、甲酰基胺基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基胺基、 C_1 - C_4 烷基磺酰胺基或者苯基部分可以用选自卤原子、 C_1 - C_4 烷基、氟代 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和氟代 C_1 - C_4 烷氧基的基团取代的苄基胺基、1-苄基胺基或者苯甲酰基胺

基,

R^3 表示氢原子、甲基或者氨基,

R^4 表示通式 (IV) (式中, R^7 表示氢原子、甲基或者乙基, R^8 是氢原子、甲基、乙基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、异丙基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基或者乙基磺酰基胺基, R^9 表示氢原子、甲基或者乙基) 的化合物;

(48) R^1 表示可以用 1—2 个选自氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、2—氟乙基、2, 2, 2—三氟乙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和甲硫基的基团取代的苯基,

R^2 表示氢原子、氟原子、氯原子、甲基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基、异丙基胺基、三氟甲基胺基、2, 2, 2—三氟乙基胺基、环丙基胺基、环己基胺基、乙酰基胺基、丙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、N—环丙基羰基—N—甲基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、叔丁氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、乙基磺酰基胺基或者苯基部分可以用选自氟原子、甲基、三氟甲基、甲氧基和二氟甲氧基的基团取代的苄基胺基、1—苄乙基胺基或者苄甲酰基胺基, R^3 表示氢原子、甲基或者氨基,

R^4 表示通式 (IV) (式中, R^7 表示氢原子或者甲基, R^8 表示氢原子、甲基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基或者甲基磺酰基胺基, R^9 表示氢原子或者甲基) 的化合物;

(49) R^1 表示可以用 1—2 个选自氟原子、氯原子、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟代甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基的基团取代的苯基,

R^2 表示氢原子、氟原子、甲基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2—三氟乙基胺基、环丙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、N—环丙基羰基—N—甲基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺

酰基胺基、4-甲氧基苄基胺基、1-苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基,

R^3 表示氢原子、甲基或者氨基,

R^4 表示 1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-5-甲基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、5-乙酰基胺基-1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-5-甲氧基羰基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-5-甲基磺酰基胺基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-1, 4-二甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-1, 5-二甲基-6-氧代哒嗪-3-基或者 5-氨基-1, 4, 5, 6-四氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基的化合物;

(50) R^1 表示苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3, 4-二氟苯基、2, 4-二氟苯基、3, 4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基或者 3-三氟甲基苯基,

R^2 表示氢原子、甲氧基、氨基、甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、4-甲氧基苄基胺基、1-苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基,

R^3 表示氢原子、甲基或者氨基,

R^4 表示 1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、5-氨基-1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基或者 1, 4, 5, 6-四氢-1, 5-二甲基-6-氧代哒嗪-3-基的化合物;

(51) R^1 表示苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3, 4-二氟苯基、2, 4-二氟苯基、3, 4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基或者 3-三氟甲基苯基,

R^2 表示氢原子、甲氧基、氨基、甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、4-甲氧基苄基胺基、1-苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基,

基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、4-甲氧基苄基胺基、1-苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基,

R^3 表示氢原子,

R^4 表示 1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基、1, 4, 5, 6-四氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基或者 1, 4, 5, 6-四氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基的化合物;

(52) 4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2, 2, 2-三氟乙基)胺基吡啶-4-基]-1H-吡唑,

4-(2-乙酰基胺基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

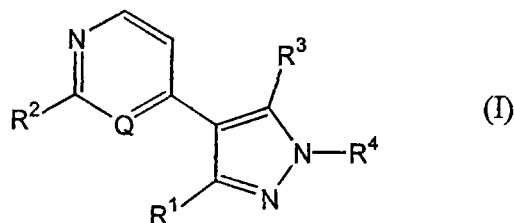
4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

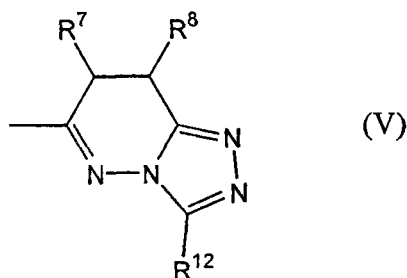
4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氯苯基)-1-(1, 4, 5,

6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑，
4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑，
4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氯苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑，
4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑，
4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯-3-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑，
4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑，
4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑，
3-(2-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1H-吡唑，
4-(2-乙酰基氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑，
4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑，
4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(2,4-二氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑，
4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑，
4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑或者
4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑化合物；
(53) 用下述通式 (I) 表示的化合物；



[式中, R^1 表示可以用选自卤原子、 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 烷硫基的基团取代的苯基, R^2 表示氢原子、卤原子、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基或者 $-NR^5R^6$ (式中 R^5 和 R^6 相同或者不同, 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_3 - C_7 环烷基羰基、甲酰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基或者 C_1 - C_6 烷基磺酰基或者可以用选自卤原子、 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和卤代 C_1 - C_6 烷氧基的基团取代的 C_7 - C_{12} 芳烷基或者苯甲酰基), Q 表示 CH 或者氮原子, R^3 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基或者氨基, R^4 表示通式 (V),



[式中, R^7 表示氢原子或者 C_1 - C_6 烷基, R^8 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基或者 $-NR^{10}R^{11}$ (式中, R^{10} 和 R^{11} 相同或者不同, 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基羰基、甲酰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基或者 C_1 - C_6 烷基磺酰基), R^{12} 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基或者 $-NR^{10}R^{11}$ (式中, R^{10} 和 R^{11} 相同或者不同, 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基羰基、甲酰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基或者 C_1 - C_6 烷基磺酰基)],

(54) R^1 表示可以用 1—3 个选自卤原子、 C_1 - C_4 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 烷硫基的基团取代的苯基,

R^2 表示氢原子、卤原子、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基或者 $-NR^5R^6$ (式中 R^5 和 R^6 相同或者不同, 表示氢原子、 C_1 - C_4 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_4 烷基羰基、 C_3 - C_6 环烷基羰基、甲酰基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基或者 C_1 - C_4 烷基

磺酰基或者可以用选自卤原子、C₁-C₄烷基、卤代 C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基和卤代 C₁-C₄烷氧基的基团取代的 C₇-C₁₂芳烷基或者苯甲酰基),

R³表示氢原子、C₁-C₄烷基或者氨基,

R⁴表示通式(V)(式中, R⁷表示氢原子或者 C₁-C₄烷基, R⁸表示氢原子、C₁-C₄烷基、氨基、C₁-C₄烷基胺基、二(C₁-C₄烷基)胺基、C₁-C₄烷基羰基胺基、甲酰基胺基、C₁-C₄烷氧基羰基胺基或者 C₁-C₄烷基磺酰胺基, R¹²表示氢原子、C₁-C₄烷基、氟代 C₁-C₄烷基、氨基、C₁-C₄烷基胺基、二(C₁-C₄烷基)胺基、C₁-C₄烷基羰基胺基、甲酰基胺基、C₁-C₄烷氧基羰基胺基或者 C₁-C₄烷基磺酰胺基)的化合物;

(55) R¹表示可以用 1—2 个选自卤原子、C₁-C₄烷基、氟代 C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、氟代 C₁-C₄烷氧基和 C₁-C₄烷硫基的基团取代的苯基,

R²表示氢原子、卤原子、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷基亚磺酰基、C₁-C₄烷基磺酰基、氨基、C₁-C₄烷基胺基、二(C₁-C₄烷基)胺基、氟代 C₁-C₄烷基胺基、C₃-C₆环烷基胺基、C₁-C₄烷基羰基胺基、C₃-C₆环烷基羰基胺基、N—(C₃-C₆环烷基羰基)—N—C₁-C₄烷基胺基、甲酰基胺基、C₁-C₄烷氧基羰基胺基、C₁-C₄烷基磺酰胺基或者苯基部分可以用选自卤原子、C₁-C₄烷基、氟代 C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基和氟代 C₁-C₄烷氧基的基团取代的苄基胺基、1—苄乙基胺基或者苯甲酰基胺基,

R³表示氢原子、甲基或者氨基,

R⁴表示通式(V)(式中, R⁷表示氢原子、甲基或者乙基, R⁸是氢原子、甲基、乙基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、异丙基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基或者乙基磺酰基胺基, R¹²表示氢原子、甲基、乙基、三氟甲基、2, 2, 2—三氟乙基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、异丙基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基或者乙基磺酰基胺基)的化合物;

(56) R¹表示可以用 1—2 个选自氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、2—氟乙基、2, 2, 2—三氟乙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和甲硫基的基团取代的苯基,

R^2 表示氢原子、氟原子、氯原子、甲基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基、异丙基胺基、三氟甲基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、环丙基胺基、环己基胺基、乙酰基胺基、丙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、N-环丙基羰基-N-甲基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、叔丁氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、乙基磺酰基胺基或者苯基部分可以用选自氟原子、甲基、三氟甲基、甲氧基和二氟甲氧基的基团取代的苄基胺基、1-苄乙基胺基或者苯甲酰基胺基,

R^3 表示氢原子、甲基或者氨基,

R^4 表示通式 (V) (式中, R^7 表示氢原子或者甲基, R^8 表示氢原子、甲基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基或者甲基磺酰基胺基, R^{12} 表示氢原子、甲基、三氟甲基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙酰基胺基、甲酰基胺基、甲氧基羰基胺基或者甲基磺酰基胺基) 的化合物;

(57) R^1 表示可以用 1-2 个选自氟原子、氯原子、甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基的基团取代的苯基,

R^2 表示氢原子、氟原子、甲基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、环丙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、N-环丙基羰基-N-甲基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、4-甲氧基苄基胺基、1-苄乙基胺基或者苯甲酰基胺基,

R^3 表示氢原子、甲基或者氨基,

R^4 表示 7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]吡嗪-6-基、7, 8-二氢-3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]吡嗪-6-基、7, 8-二氢-3-三氟甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]吡嗪-6-基、3-氨基-7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]吡嗪-6-基、7, 8-二氢-3-甲基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]吡嗪-6-基、3-乙酰基胺基-7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]吡嗪-6-基、7, 8-二氢-3-甲氧基羰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]吡嗪-6-基、7, 8-二氢-3-甲基磺酰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]吡嗪-6-基、7, 8-二氢-7-甲基-[1,

2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-8-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基或者 8-氨基-7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基的化合物;

(58) R^1 表示苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3, 4-二氟苯基、2, 4-二氟苯基、3, 4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基或者 3-三氟甲基苯基,

R^2 表示氢原子、甲氧基、氨基、甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、4-甲氧基苄基胺基、1-苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基,

R^3 表示氢原子、甲基或者氨基,

R^4 表示 7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-3-三氟甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、3-氨基-7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基、7, 8-二氢-7-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基或者 7, 8-二氢-8-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基的化合物;

(59) R^1 表示苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3, 4-二氟苯基、2, 4-二氟苯基、3, 4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基或者 3-三氟甲基苯基,

R^2 表示氢原子、甲氧基、氨基、甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、2, 2, 2-三氟乙基胺基、乙酰基胺基、环丙基羰基胺基、环戊基羰基胺基、甲氧基羰基胺基、甲基磺酰基胺基、4-甲氧基苄基胺基、1-苯乙基胺基或者苯甲酰基胺基,

R^3 表示氢原子,

R^4 表示 7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基或者 7, 8-二氢-3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基的化合物;

(60) 4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-3-苯基-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-1-(7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]

哒嗪-6-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(4-氟苯基)-1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1H-吡唑,

4-(2-乙酰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(2-氟苯基)-1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1H-吡唑,

4-(2-乙酰基氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯苯基)-1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氯苯基)-1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

3-(3,4-二氟苯基)-1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3

—b]哒嗪—6—基)—4—[2—(2, 2, 2—三氟乙基)氨基吡啶—4—基)—1H—吡唑,

4—(2—乙酰基氨基吡啶—4—基)—3—(3, 4—二氟苯基)—1—(7, 8—二氢—[1, 2, 4]三唑并[4, 3—b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑,

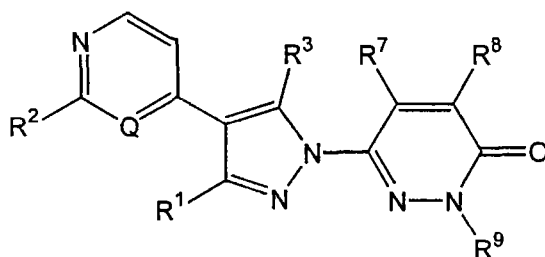
4—(2—环丙基羰基氨基吡啶—4—基)—3—(3, 4—二氟苯基)—1—(7, 8—二氢—[1, 2, 4]三唑并[4, 3—b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑,

4—(2—氨基吡啶—4—基)—3—(3, 4—二氯苯基)—1—(7, 8—二氢—[1, 2, 4]三唑并[4, 3—b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑或者

4—(2—氨基吡啶—4—基)—1—(7, 8—二氢—[1, 2, 4]三唑并[4, 3—b]哒嗪—6—基)—3—(3—三氟甲基苯基)—1H—吡唑化合物。

本发明中作为具有通式 (I) 的优选的化合物, 可以具体地列举表 1—表 4 的化合物。

表 1



化合物 No	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Q
1-1	Ph	H	H	H	H	H	CH
1-2	Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-3	Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-4	Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-5	Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-6	Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-7	Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
1-8	Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-9	Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-10	Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-11	Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
1-12	Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-13	Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-14	Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH

1-15	Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-16	Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-17	Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-18	Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-19	Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-20	Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-21	Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-22	Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-23	Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-24	Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-25	Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-26	Ph	H	H	H	H	H	N
1-27	Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-28	Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-29	Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-30	Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-31	Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
1-32	Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-33	Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
1-34	Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-35	Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-36	Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-37	Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
1-38	Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-39	Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-40	Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-41	Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-42	4-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
1-43	4-F-Ph	H	Me	H	H	H	CH
1-44	4-F-Ph	H	Et	H	H	H	CH
1-45	4-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
1-46	4-F-Ph	H	H	Me	H	H	CH
1-47	4-F-Ph	H	H	Et	H	H	CH
1-48	4-F-Ph	H	H	H	Me	H	CH
1-49	4-F-Ph	H	H	H	Et	H	CH
1-50	4-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
1-51	4-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
1-52	4-F-Ph	H	H	H	NHEt	H	CH
1-53	4-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
1-54	4-F-Ph	H	H	H	NEt ₂	H	CH
1-55	4-F-Ph	H	H	H	NHCHO	H	CH
1-56	4-F-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
1-57	4-F-Ph	H	H	H	NHCOEt	H	CH
1-58	4-F-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-59	4-F-Ph	H	H	H	NHCOOEt	H	CH

1-60	4-F-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-61	4-F-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Et	H	CH
1-62	4-F-Ph	H	H	H	H	Me	CH
1-63	4-F-Ph	H	H	H	H	Et	CH
1-64	4-F-Ph	F	H	H	H	H	CH
1-65	4-F-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
1-66	4-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
1-67	4-F-Ph	Et	H	H	H	H	CH
1-68	4-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
1-69	4-F-Ph	OEt	H	H	H	H	CH
1-70	4-F-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
1-71	4-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
1-72	4-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-73	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-74	4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-75	4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-76	4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-77	4-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
1-78	4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-79	4-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
1-80	4-F-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
1-81	4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-82	4-F-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
1-83	4-F-Ph	NHCOPr	H	H	H	H	CH
1-84	4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-85	4-F-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
1-86	4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-87	4-F-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
1-88	4-F-Ph	NHBn	H	H	H	H	CH
1-89	4-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
1-90	4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-91	4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-92	4-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-93	4-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-94	4-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-95	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-96	4-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
1-97	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-98	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-99	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHEt	H	CH
1-100	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-101	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-102	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-103	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-104	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH

1-105	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
1-106	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-107	4-F-Ph	H	H	H	H	H	N
1-108	4-F-Ph	H	Me	H	H	H	N
1-109	4-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
1-110	4-F-Ph	H	H	Me	H	H	N
1-111	4-F-Ph	H	H	H	Me	H	N
1-112	4-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
1-113	4-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
1-114	4-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
1-115	4-F-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	N
1-116	4-F-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	N
1-117	4-F-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	N
1-118	4-F-Ph	H	H	H	H	Me	N
1-119	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-120	4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-121	4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-122	4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-123	4-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
1-124	4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-125	4-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
1-126	4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-127	4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-128	4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-129	4-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
1-130	4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-131	4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-132	4-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	N
1-133	4-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	N
1-134	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-135	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-136	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
1-137	3-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
1-138	3-F-Ph	H	Me	H	H	H	CH
1-139	3-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
1-140	3-F-Ph	H	H	Me	H	H	CH
1-141	3-F-Ph	H	H	H	Me	H	CH
1-142	3-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
1-143	3-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
1-144	3-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
1-145	3-F-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
1-146	3-F-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-147	3-F-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-148	3-F-Ph	H	H	H	H	Me	CH
1-149	3-F-Ph	F	H	H	H	H	CH

1-150	3-F-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
1-151	3-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
1-152	3-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
1-153	3-F-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
1-154	3-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
1-155	3-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-156	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-157	3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-158	3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-159	3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-160	3-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
1-161	3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-162	3-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
1-163	3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-164	3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-165	3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-166	3-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
1-167	3-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-168	3-FPh	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-169	3-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-170	3-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-171	3-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-172	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-173	3-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
1-174	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-175	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-176	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-177	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-178	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-179	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-180	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-181	3-FPh	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
1-182	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-183	3-F-Ph	H	H	H	H	H	N
1-184	3-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
1-185	3-F-Ph	H	H	H	Me	H	N
1-186	3-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
1-187	3-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
1-188	3-F-Ph	H	H	H	H	Me	N
1-189	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-190	3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-191	3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-192	3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-193	3-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
1-194	3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N

1-195	3-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
1-196	3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-197	3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-198	3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-199	3-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
1-200	3-F-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-201	3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-202	3-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	N
1-203	3-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	N
1-204	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-205	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-206	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
1-207	4-Cl-Ph	H	H	H	H	H	CH
1-208	4-Cl-Ph	H	Me	H	H	H	CH
1-209	4-Cl-Ph	H	Et	H	H	H	CH
1-210	4-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
1-211	4-Cl-Ph	H	H	Me	H	H	CH
1-212	4-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	CH
1-213	4-Cl-Ph	H	H	H	Et	H	CH
1-214	4-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
1-215	4-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
1-216	4-Cl-Ph	H	H	H	NHEt	H	CH
1-217	4-Cl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
1-218	4-Cl-Ph	H	H	H	NEt ₂	H	CH
1-219	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCHO	H	CH
1-220	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
1-221	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCOEt	H	CH
1-222	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-223	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCOOEt	H	CH
1-224	4-Cl-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-225	4-Cl-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Et	H	CH
1-226	4-Cl-Ph	H	H	H	H	Me	CH
1-227	4-Cl-Ph	H	H	H	H	Et	CH
1-228	4-Cl-Ph	F	H	H	H	H	CH
1-229	4-Cl-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
1-230	4-Cl-Ph	Me	H	H	H	H	CH
1-231	4-Cl-Ph	Et	H	H	H	H	CH
1-232	4-Cl-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
1-233	4-Cl-Ph	OEt	H	H	H	H	CH
1-234	4-Cl-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
1-235	4-Cl-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
1-236	4-Cl-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-237	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-238	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-239	4-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH

1-240	4-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-241	4-Cl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
1-242	4-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-243	4-Cl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
1-244	4-Cl-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
1-245	4-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-246	4-Cl-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
1-247	4-Cl-Ph	NHCOPr	H	H	H	H	CH
1-248	4-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-249	4-Cl-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
1-250	4-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-251	4-Cl-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
1-252	4-Cl-Ph	NHBn	H	H	H	H	CH
1-253	4-Cl-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
1-254	4-Cl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-255	4-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-256	4-Cl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-257	4-Cl-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-258	4-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-259	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-260	4-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
1-261	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-262	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-263	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHEt	H	CH
1-264	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-265	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-266	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-267	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-268	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-269	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
1-270	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-271	4-Cl-Ph	H	H	H	H	H	N
1-272	4-Cl-Ph	H	Me	H	H	H	N
1-273	4-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
1-274	4-Cl-Ph	H	H	Me	H	H	N
1-275	4-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	N
1-276	4-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
1-277	4-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
1-278	4-Cl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
1-279	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	N
1-280	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	N
1-281	4-Cl-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	N
1-282	4-Cl-Ph	H	H	H	H	Me	N
1-283	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-284	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	N

1-285	4-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-286	4-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-287	4-Cl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
1-288	4-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-289	4-Cl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
1-290	4-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-291	4-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-292	4-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-293	4-Cl-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
1-294	4-Cl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-295	4-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-296	4-Cl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	N
1-297	4-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	N
1-298	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-299	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-300	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
1-301	3-Cl-Ph	H	H	H	H	H	CH
1-302	3-Cl-Ph	H	Me	H	H	H	CH
1-303	3-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
1-304	3-Cl-Ph	H	H	Me	H	H	CH
1-305	3-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	CH
1-306	3-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
1-307	3-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
1-308	3-Cl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
1-309	3-Cl-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
1-310	3-Cl-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-311	3-Cl-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-312	3-Cl-Ph	H	H	H	H	Me	CH
1-313	3-Cl-Ph	F	H	H	H	H	CH
1-314	3-Cl-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
1-315	3-Cl-Ph	Me	H	H	H	H	CH
1-316	3-Cl-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
1-317	3-Cl-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
1-318	3-Cl-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
1-319	3-Cl-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-320	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-321	3-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-322	3-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-323	3-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-324	3-Cl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
1-325	3-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-326	3-Cl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
1-327	3-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-328	3-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-329	3-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH

1-330	3-Cl-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
1-331	3-Cl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-332	3-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-333	3-Cl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-334	3-Cl-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-335	3-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-336	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-337	3-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
1-338	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-339	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-340	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-341	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-342	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-343	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-344	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-345	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
1-346	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-347	3-Cl-Ph	H	H	H	H	H	N
1-348	3-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
1-349	3-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	N
1-350	3-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
1-351	3-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
1-352	3-Cl-Ph	H	H	H	H	Me	N
1-353	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-354	3-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-355	3-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-356	3-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-357	3-Cl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
1-358	3-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-359	3-Cl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
1-360	3-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-361	3-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-362	3-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-363	3-Cl-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
1-364	3-Cl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-365	3-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-366	3-Cl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	N
1-367	3-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	N
1-368	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-369	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-370	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
1-371	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	CH
1-372	3,4-diF-Ph	H	Me	H	H	H	CH
1-373	3,4-diF-Ph	H	Et	H	H	H	CH
1-374	3,4-diF-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH

1-375	3,4-diF-Ph	H	H	Me	H	H	CH
1-376	3,4-diF-Ph	H	H	H	Me	H	CH
1-377	3,4-diF-Ph	H	H	H	Et	H	CH
1-378	3,4-diF-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
1-379	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
1-380	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHEt	H	CH
1-381	3,4-diF-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
1-382	3,4-diF-Ph	H	H	H	NEt ₂	H	CH
1-383	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCHO	H	CH
1-384	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
1-385	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCOEt	H	CH
1-386	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-387	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCOOEt	H	CH
1-388	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-389	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Et	H	CH
1-390	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	Me	CH
1-391	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	Et	CH
1-392	3,4-diF-Ph	F	H	H	H	H	CH
1-393	3,4-diF-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
1-394	3,4-diF-Ph	Me	H	H	H	H	CH
1-395	3,4-diF-Ph	Et	H	H	H	H	CH
1-396	3,4-diF-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
1-397	3,4-diF-Ph	OEt	H	H	H	H	CH
1-398	3,4-diF-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
1-399	3,4-diF-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
1-400	3,4-diF-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-401	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-402	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-403	3,4-diF-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-404	3,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-405	3,4-diF-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
1-406	3,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-407	3,4-diF-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
1-408	3,4-diF-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
1-409	3,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-410	3,4-diF-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
1-411	3,4-diF-Ph	NHCOPr	H	H	H	H	CH
1-412	3,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-413	3,4-diF-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
1-414	3,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-415	3,4-diF-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
1-416	3,4-diF-Ph	NHBn	H	H	H	H	CH
1-417	3,4-diF-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
1-418	3,4-diF-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-419	3,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH

1-420	3,4-diF-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-421	3,4-diF-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-422	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-423	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-424	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
1-425	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-426	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-427	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHEt	H	CH
1-428	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-429	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-430	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-431	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-432	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-433	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
1-434	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-435	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	N
1-436	3,4-diF-Ph	H	Me	H	H	H	N
1-437	3,4-diF-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
1-438	3,4-diF-Ph	H	H	Me	H	H	N
1-439	3,4-diF-Ph	H	H	H	Me	H	N
1-440	3,4-diF-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
1-441	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
1-442	3,4-diF-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
1-443	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	N
1-444	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	N
1-445	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	N
1-446	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	Me	N
1-447	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-448	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-449	3,4-diF-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-450	3,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-451	3,4-diF-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
1-452	3,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-453	3,4-diF-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
1-454	3,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-455	3,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-456	3,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-457	3,4-diF-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
1-458	3,4-diF-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-459	3,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-460	3,4-diF-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	N
1-461	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	N
1-462	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-463	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-464	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N

1-465	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	H	CH
1-466	3,4-diCl-Ph	H	Me	H	H	H	CH
1-467	3,4-diCl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
1-468	3,4-diCl-Ph	H	H	Me	H	H	CH
1-469	3,4-diCl-Ph	H	H	H	Me	H	CH
1-470	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
1-471	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
1-472	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
1-473	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
1-474	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-475	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-476	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	Me	CH
1-477	3,4-diCl-Ph	F	H	H	H	H	CH
1-478	3,4-diCl-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
1-479	3,4-diCl-Ph	Me	H	H	H	H	CH
1-480	3,4-diCl-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
1-481	3,4-diCl-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
1-482	3,4-diCl-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
1-483	3,4-diCl-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-484	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-485	3,4-diCl-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-486	3,4-diCl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-487	3,4-diCl-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-488	3,4-diCl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
1-489	3,4-diCl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-490	3,4-diCl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
1-491	3,4-diCl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-492	3,4-diCl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-493	3,4-diCl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-494	3,4-diCl-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
1-495	3,4-diCl-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-496	3,4-diCl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-497	3,4-diCl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-498	3,4-diCl-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-499	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-500	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-501	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
1-502	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-503	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-504	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-505	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-506	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-507	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-508	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-509	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH

1-510	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-511	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	H	N
1-512	3,4-diCl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
1-513	3,4-diCl-Ph	H	H	H	Me	H	N
1-514	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
1-515	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
1-516	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	Me	N
1-517	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-518	3,4-diCl-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-519	3,4-diCl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-520	3,4-diCl-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-521	3,4-diCl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
1-522	3,4-diCl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-523	3,4-diCl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
1-524	3,4-diCl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-525	3,4-diCl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-526	3,4-diCl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-527	3,4-diCl-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
1-528	3,4-diCl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-529	3,4-diCl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-530	3,4-diCl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	N
1-531	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	N
1-532	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-533	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-534	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
1-535	3-Cl-4-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
1-536	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-537	3-Cl-4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-538	3-Cl-4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-539	3-Cl-4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-540	3-Cl-4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-541	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
1-542	3-Cl-4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-543	3-Cl-4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-544	3-Cl-4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-545	3-Cl-4-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
1-546	3-Cl-4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-547	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-548	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-549	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-550	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-551	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-552	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-553	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-554	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH

1-555	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-556	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-557	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-558	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-559	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-560	3-Cl-4-F-Ph	H	H	H	H	H	N
1-561	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-562	3-Cl-4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-563	3-Cl-4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-564	3-Cl-4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-565	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
1-566	3-Cl-4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-567	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
1-568	3-Cl-4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-569	3-Cl-4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-570	3-Cl-4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-571	3-Cl-4-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
1-572	3-Cl-4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-573	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-574	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-575	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-576	4-Cl-3-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
1-577	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-578	4-Cl-3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-579	4-Cl-3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-580	4-Cl-3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-581	4-Cl-3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-582	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
1-583	4-Cl-3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-584	4-Cl-3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-585	4-Cl-3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-586	4-Cl-3-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
1-587	4-Cl-3-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-588	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-589	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-590	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-591	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-592	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-593	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-594	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-595	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-596	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-597	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-598	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-599	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH

1-600	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-601	4-Cl-3-F-Ph	H	H	H	H	H	N
1-602	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-603	4-Cl-3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-604	4-Cl-3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-605	4-Cl-3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-606	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
1-607	4-Cl-3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-608	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
1-609	4-Cl-3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-610	4-Cl-3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-611	4-Cl-3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-612	4-Cl-3-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
1-613	4-Cl-3-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-614	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-615	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-616	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-617	3-CF ₃ -Ph	H	H	H	H	H	CH
1-618	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-619	3-CF ₃ -Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-620	3-CF ₃ -Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-621	3-CF ₃ -Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-622	3-CF ₃ -Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-623	3-CF ₃ -Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
1-624	3-CF ₃ -Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-625	3-CF ₃ -Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-626	3-CF ₃ -Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-627	3-CF ₃ -Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
1-628	3-CF ₃ -Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-629	3-CF ₃ -Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-630	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-631	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-632	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-633	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-634	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-635	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-636	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-637	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-638	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-639	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-640	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-641	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-642	3-CF ₃ -Ph	H	H	H	H	H	N
1-643	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-644	3-CF ₃ -Ph	NHMe	H	H	H	H	N

1-645	3-CF ₃ -Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-646	3-CF ₃ -Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-647	3-CF ₃ -Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
1-648	3-CF ₃ -Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-649	3-CF ₃ -Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
1-650	3-CF ₃ -Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-651	3-CF ₃ -Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-652	3-CF ₃ -Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-653	3-CF ₃ -Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
1-654	3-CF ₃ -Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-655	3-CF ₃ -Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-656	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-657	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-658	2-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
1-659	2-F-Ph	H	Me	H	H	H	CH
1-660	2-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
1-661	2-F-Ph	H	H	Me	H	H	CH
1-662	2-F-Ph	H	H	H	Me	H	CH
1-663	2-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
1-664	2-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
1-665	2-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
1-666	2-F-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
1-667	2-F-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-668	2-F-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-669	2-F-Ph	H	H	H	H	Me	CH
1-670	2-F-Ph	F	H	H	H	H	CH
1-671	2-F-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
1-672	2-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
1-673	2-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
1-674	2-F-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
1-675	2-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
1-676	2-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-677	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-678	2-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-679	2-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-680	2-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-681	2-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
1-682	2-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-683	2-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
1-684	2-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-685	2-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-686	2-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-687	2-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
1-688	2-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-689	2-FPh	NHCOPh	H	H	H	H	CH

1-690	2-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-691	2-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-692	2-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-693	2-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-694	2-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
1-695	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-696	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-697	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-698	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-699	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-700	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-701	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-702	2-FPh	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
1-703	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-704	2-F-Ph	H	H	H	H	H	N
1-705	2-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
1-706	2-F-Ph	H	H	H	Me	H	N
1-707	2-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
1-708	2-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
1-709	2-F-Ph	H	H	H	H	Me	N
1-710	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-711	2-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-712	2-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-713	2-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-714	2-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
1-715	2-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-716	2-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
1-717	2-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-718	2-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-719	2-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-720	2-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
1-721	2-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-722	2-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-723	2-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	N
1-724	2-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	N
1-725	2-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-726	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-727	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
1-728	2,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	CH
1-729	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-730	2,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-731	2,4-diF-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-732	2,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-733	2,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-734	2,4-diF-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH

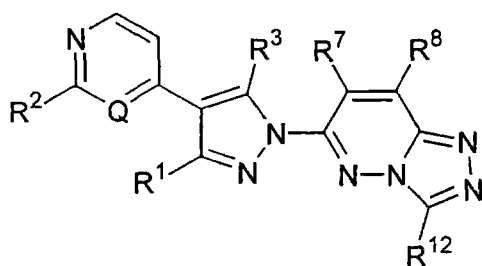
1-735	2,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-736	2,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-737	2,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-738	2,4-diF-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
1-739	2,4-diF-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-740	2,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-741	2,4-diF-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-742	2,4-diF-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-743	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-744	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-745	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-746	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-747	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-748	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-749	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-750	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-751	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-752	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-753	2,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	N
1-754	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-755	2,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-756	2,4-diF-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-757	2,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-758	2,4-diF-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
1-759	2,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-760	2,4-diF-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
1-761	2,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-762	2,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-763	2,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-764	2,4-diF-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
1-765	2,4-diF-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-766	2,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-767	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-768	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-769	Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
1-770	Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
1-771	Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
1-772	Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
1-773	Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
1-774	4-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
1-775	4-F-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
1-776	4-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
1-777	4-F-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	N
1-778	4-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
1-779	4-F-Ph	N(Me)COPn ^c	H	H	H	H	CH

1-780	4-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
1-781	4-F-Ph	NHCOHx ^c	H	H	H	H	CH
1-782	4-F-Ph	NHCOHx ^c	H	H	H	H	N
1-783	3-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
1-784	3-F-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
1-785	3-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
1-786	3-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
1-787	3-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
1-788	4-Cl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
1-789	4-Cl-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
1-790	4-Cl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
1-791	4-Cl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
1-792	4-Cl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
1-793	3-Cl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
1-794	3-Cl-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
1-795	3-Cl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
1-796	3-Cl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
1-797	3-Cl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
1-798	3,4-diF-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
1-799	3,4-diF-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
1-800	3,4-diF-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
1-801	3,4-diF-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
1-802	3,4-diF-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
1-803	3,4-diCl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
1-804	3,4-diCl-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
1-805	3,4-diCl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
1-806	3,4-diCl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
1-807	3,4-diCl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
1-808	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
1-809	3-Cl-4-F-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
1-810	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
1-811	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
1-812	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
1-813	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
1-814	4-Cl-3-F-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
1-815	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
1-816	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
1-817	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
1-818	3-CF ₃ -Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
1-819	3-CF ₃ -Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
1-820	3-CF ₃ -Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
1-821	3-CF ₃ -Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
1-822	3-CF ₃ -Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
1-823	2-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
1-824	2-F-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH

1-825	2-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
1-826	2-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
1-827	2-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
1-828	2,4-diF-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
1-829	2,4-diF-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
1-830	2,4-diF-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
1-831	2,4-diF-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
1-832	2,4-diF-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
1-833	Ph	SMe	H	H	H	H	N
1-834	Ph	SOMe	H	H	H	H	N
1-835	Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-836	Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
1-837	4-F-Ph	SMe	H	H	H	H	N
1-838	4-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
1-839	4-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-840	4-F-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
1-841	3-F-Ph	SMe	H	H	H	H	N
1-842	3-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
1-843	3-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-844	3-F-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
1-845	4-Cl-Ph	SMe	H	H	H	H	N
1-846	4-Cl-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
1-847	4-Cl-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-848	4-Cl-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
1-849	3-Cl-Ph	SMe	H	H	H	H	N
1-850	3-Cl-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
1-851	3-Cl-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-852	3-Cl-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
1-853	3,4-diF-Ph	SMe	H	H	H	H	N
1-854	3,4-diF-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
1-855	3,4-diF-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-856	3,4-diF-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
1-857	3,4-diCl-Ph	SMe	H	H	H	H	N
1-858	3,4-diCl-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
1-859	3,4-diCl-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-860	3,4-diCl-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
1-861	3-Cl-4-F-Ph	SMe	H	H	H	H	N
1-862	3-Cl-4-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
1-863	3-Cl-4-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-864	3-Cl-4-F-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
1-865	4-Cl-3-F-Ph	SMe	H	H	H	H	N
1-866	4-Cl-3-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
1-867	4-Cl-3-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-868	4-Cl-3-F-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
1-869	3-CF ₃ -Ph	SMe	H	H	H	H	N

1-870	3-CF ₃ -Ph	SOMe	H	H	H	H	N
1-871	3-CF ₃ -Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-872	3-CF ₃ -Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
1-873	2-F-Ph	SMe	H	H	H	H	N
1-874	2-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
1-875	2-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-876	2-F-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
1-877	2,4-diF-Ph	SMe	H	H	H	H	N
1-878	2,4-diF-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
1-879	2,4-diF-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-880	2,4-diF-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N

表 2



化合物 No	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	R ⁸	R ¹²	Q
2-1	Ph	H	H	H	H	H	CH
2-2	Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-3	Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-4	Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-5	Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-6	Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-7	Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-8	Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-9	Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
2-10	Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-11	Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
2-12	Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-13	Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-14	Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-15	Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-16	Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-17	Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-18	Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-19	Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-20	Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-21	Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH

2-22	Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-23	Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-24	Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-25	Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-26	Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-27	Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-28	Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-29	Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-30	Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-31	Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-32	Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-33	Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-34	Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-35	Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-36	Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-37	Ph	H	H	H	H	H	N
2-38	Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-39	Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-40	Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-41	Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-42	Ph	NEt ₂	H	H	H	H	N
2-43	Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
2-44	Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-45	Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
2-46	Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-47	Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-48	Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-49	Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
2-50	Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-51	Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-52	Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-53	Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-54	Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-55	Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-56	Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-57	Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-58	Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-59	Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-60	4-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
2-61	4-F-Ph	H	Me	H	H	H	CH
2-62	4-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
2-63	4-F-Ph	H	H	Me	H	H	CH
2-64	4-F-Ph	H	H	H	Me	H	CH
2-65	4-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
2-66	4-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH

2-67	4-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
2-68	4-F-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
2-69	4-F-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-70	4-F-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-71	4-F-Ph	H	H	H	H	Me	CH
2-72	4-F-Ph	H	H	H	H	CF ₃	CH
2-73	4-F-Ph	H	H	H	H	NH ₂	CH
2-74	4-F-Ph	H	H	H	H	NHMe	CH
2-75	4-F-Ph	H	H	H	H	NMe ₂	CH
2-76	4-F-Ph	H	H	H	H	NHCOMe	CH
2-77	4-F-Ph	H	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-78	4-F-Ph	H	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-79	4-F-Ph	H	H	H	Me	Me	CH
2-80	4-F-Ph	H	H	H	Me	NH ₂	CH
2-81	4-F-Ph	H	H	H	NH ₂	Me	CH
2-82	4-F-Ph	F	H	H	H	H	CH
2-83	4-F-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
2-84	4-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-85	4-F-Ph	Et	H	H	H	H	CH
2-86	4-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-87	4-F-Ph	OEt	H	H	H	H	CH
2-88	4-F-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-89	4-F-Ph	SEt	H	H	H	H	CH
2-90	4-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
2-91	4-F-Ph	SOEt	H	H	H	H	CH
2-92	4-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-93	4-F-Ph	SO ₂ Et	H	H	H	H	CH
2-94	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-95	4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-96	4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-97	4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-98	4-F-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	CH
2-99	4-F-Ph	NHPr	H	H	H	H	CH
2-100	4-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
2-101	4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-102	4-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
2-103	4-F-Ph	NHHx ^c	H	H	H	H	CH
2-104	4-F-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
2-105	4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-106	4-F-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
2-107	4-F-Ph	NHCOPr	H	H	H	H	CH
2-108	4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-109	4-F-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
2-110	4-F-Ph	NHCOOPr	H	H	H	H	CH
2-111	4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH

2-112	4-F-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
2-113	4-F-Ph	NHSO ₂ Pr	H	H	H	H	CH
2-114	4-F-Ph	NHBn	H	H	H	H	CH
2-115	4-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
2-116	4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-117	4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-118	4-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-119	4-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-120	4-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-121	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-122	4-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-123	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-124	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-125	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-126	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
2-127	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-128	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-129	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-130	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-131	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-132	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-133	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-134	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-135	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-136	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-137	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-138	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-139	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-140	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-141	4-F-Ph	NHMe	H	H	Me	H	CH
2-142	4-F-Ph	NHMe	H	H	NH ₂	H	CH
2-143	4-F-Ph	NHMe	H	H	H	Me	CH
2-144	4-F-Ph	NHMe	H	H	H	NH ₂	CH
2-145	4-F-Ph	H	H	H	H	H	N
2-146	4-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
2-147	4-F-Ph	H	H	H	Me	H	N
2-148	4-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
2-149	4-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
2-150	4-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
2-151	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-152	4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-153	4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-154	4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-155	4-F-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	N
2-156	4-F-Ph	NHPr	H	H	H	H	N

2-157	4-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
2-158	4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-159	4-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
2-160	4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-161	4-F-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	N
2-162	4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-163	4-F-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	N
2-164	4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-165	4-F-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	N
2-166	4-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
2-167	4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-168	4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-169	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-170	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-171	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-172	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-173	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-174	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-175	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-176	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-177	3-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
2-178	3-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
2-179	3-F-Ph	H	H	H	Me	H	CH
2-180	3-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
2-181	3-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
2-182	3-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
2-183	3-F-Ph	H	H	H	H	Me	CH
2-184	3-F-Ph	H	H	H	H	CF ₃	CH
2-185	3-F-Ph	H	H	H	H	NH ₂	CH
2-186	3-F-Ph	H	H	H	H	NHMe	CH
2-187	3-F-Ph	H	H	H	H	NMe ₂	CH
2-188	3-F-Ph	H	H	H	H	NHCOMe	CH
2-189	3-F-Ph	H	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-190	3-F-Ph	H	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-191	3-F-Ph	F	H	H	H	H	CH
2-192	3-F-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
2-193	3-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-194	3-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-195	3-F-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-196	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-197	3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-198	3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-199	3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-200	3-F-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	CH
2-201	3-F-Ph	NHPr ^j	H	H	H	H	CH

2-202	3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-203	3-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
2-204	3-F-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
2-205	3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-206	3-F-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
2-207	3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-208	3-F-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
2-209	3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-210	3-F-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
2-211	3-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
2-212	3-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-213	3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-214	3-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-215	3-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-216	3-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-217	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-218	3-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-219	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-220	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-221	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-222	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
2-223	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-224	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-225	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-226	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-227	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-228	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-229	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-230	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-231	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-232	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-233	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-234	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-235	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-236	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-237	3-F-Ph	H	H	H	H	H	N
2-238	3-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
2-239	3-F-Ph	H	H	H	Me	H	N
2-240	3-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
2-241	3-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
2-242	3-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
2-243	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-244	3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-245	3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-246	3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N

2-247	3-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
2-248	3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-249	3-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
2-250	3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-251	3-F-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	N
2-252	3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-253	3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-254	3-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-255	3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-256	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-257	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-258	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-259	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-260	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-261	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-262	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-263	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-264	4-Cl-Ph	H	H	H	H	H	CH
2-265	4-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
2-266	4-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	CH
2-267	4-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
2-268	4-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
2-269	4-Cl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
2-270	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
2-271	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-272	4-Cl-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-273	4-Cl-Ph	H	H	H	H	Me	CH
2-274	4-Cl-Ph	H	H	H	H	CF ₃	CH
2-275	4-Cl-Ph	H	H	H	H	NH ₂	CH
2-276	4-Cl-Ph	H	H	H	H	NHMe	CH
2-277	4-Cl-Ph	H	H	H	H	NMe ₂	CH
2-278	4-Cl-Ph	H	H	H	H	NHCOMe	CH
2-279	4-Cl-Ph	H	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-280	4-Cl-Ph	H	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-281	4-Cl-Ph	F	H	H	H	H	CH
2-282	4-Cl-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
2-283	4-Cl-Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-284	4-Cl-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-285	4-Cl-Ph	OEt	H	H	H	H	CH
2-286	4-Cl-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-287	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-288	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-289	4-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-290	4-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-291	4-Cl-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	CH

2-292	4-Cl-Ph	NHPr	H	H	H	H	CH
2-293	4-Cl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
2-294	4-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-295	4-Cl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
2-296	4-Cl-Ph	NHHx ^c	H	H	H	H	CH
2-297	4-Cl-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
2-298	4-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-299	4-Cl-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
2-300	4-Cl-Ph	NHCOPr	H	H	H	H	CH
2-301	4-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-302	4-Cl-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
2-303	4-Cl-Ph	NHCOOPr	H	H	H	H	CH
2-304	4-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-305	4-Cl-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
2-306	4-Cl-Ph	NHBn	H	H	H	H	CH
2-307	4-Cl-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
2-308	4-Cl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-309	4-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-310	4-Cl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-311	4-Cl-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-312	4-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-313	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-314	4-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-315	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-316	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-317	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-318	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
2-319	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-320	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-321	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-322	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-323	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-324	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-325	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-326	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-327	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-328	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-329	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-330	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-331	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-332	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-333	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	Me	H	CH
2-334	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	NH ₂	H	CH
2-335	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	Me	CH
2-336	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	NH ₂	CH

2-337	4-Cl-Ph	H	H	H	H	H	N
2-338	4-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
2-339	4-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	N
2-340	4-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
2-341	4-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
2-342	4-Cl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
2-343	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-344	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-345	4-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-346	4-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-347	4-Cl-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	N
2-348	4-Cl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
2-349	4-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-350	4-Cl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
2-351	4-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-352	4-Cl-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	N
2-353	4-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-354	4-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-355	4-Cl-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
2-356	4-Cl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-357	4-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-358	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-359	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-360	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-361	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-362	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-363	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-364	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-365	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-366	3-Cl-Ph	H	H	H	H	H	CH
2-367	3-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
2-368	3-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	CH
2-369	3-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
2-370	3-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
2-371	3-Cl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
2-372	3-Cl-Ph	H	H	H	H	Me	CH
2-373	3-Cl-Ph	H	H	H	H	CF ₃	CH
2-374	3-Cl-Ph	H	H	H	H	NH ₂	CH
2-375	3-Cl-Ph	H	H	H	H	NHMe	CH
2-376	3-Cl-Ph	H	H	H	H	NMe ₂	CH
2-377	3-Cl-Ph	H	H	H	H	NHCOMe	CH
2-378	3-Cl-Ph	H	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-379	3-Cl-Ph	H	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-380	3-Cl-Ph	F	H	H	H	H	CH
2-381	3-Cl-Ph	Cl	H	H	H	H	CH

2-382	3-Cl-Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-383	3-Cl-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-384	3-Cl-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-385	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-386	3-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-387	3-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-388	3-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-389	3-Cl-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	CH
2-390	3-Cl-Ph	NHPr ^j	H	H	H	H	CH
2-391	3-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-392	3-Cl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
2-393	3-Cl-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
2-394	3-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-395	3-Cl-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
2-396	3-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-397	3-Cl-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
2-398	3-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-399	3-Cl-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
2-400	3-Cl-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
2-401	3-Cl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-402	3-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-403	3-Cl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-404	3-Cl-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-405	3-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-406	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-407	3-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-408	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-409	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-410	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-411	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
2-412	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-413	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-414	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-415	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-416	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-417	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-418	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-419	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-420	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-421	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-422	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-423	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-424	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-425	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-426	3-Cl-Ph	H	H	H	H	H	N

2-427	3-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
2-428	3-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	N
2-429	3-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
2-430	3-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
2-431	3-Cl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
2-432	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-433	3-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-434	3-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-435	3-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-436	3-Cl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
2-437	3-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-438	3-Cl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
2-439	3-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-440	3-Cl-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	N
2-441	3-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-442	3-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-443	3-Cl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-444	3-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-445	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-446	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-447	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-448	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-449	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-450	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-451	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-452	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-453	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	CH
2-454	3,4-diF-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
2-455	3,4-diF-Ph	H	H	H	Me	H	CH
2-456	3,4-diF-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
2-457	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
2-458	3,4-diF-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
2-459	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
2-460	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-461	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-462	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	Me	CH
2-463	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	CF ₃	CH
2-464	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	NH ₂	CH
2-465	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	NHMe	CH
2-466	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	NMe ₂	CH
2-467	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	NHCOMe	CH
2-468	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-469	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-470	3,4-diF-Ph	F	H	H	H	H	CH
2-471	3,4-diF-Ph	Cl	H	H	H	H	CH

2-472	3,4-diF-Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-473	3,4-diF-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-474	3,4-diF-Ph	OEt	H	H	H	H	CH
2-475	3,4-diF-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-476	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-477	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-478	3,4-diF-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-479	3,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-480	3,4-diF-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	CH
2-481	3,4-diF-Ph	NHPr	H	H	H	H	CH
2-482	3,4-diF-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
2-483	3,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-484	3,4-diF-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
2-485	3,4-diF-Ph	NHHx ^c	H	H	H	H	CH
2-486	3,4-diF-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
2-487	3,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-488	3,4-diF-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
2-489	3,4-diF-Ph	NHCOPr	H	H	H	H	CH
2-490	3,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-491	3,4-diF-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
2-492	3,4-diF-Ph	NHCOOPr	H	H	H	H	CH
2-493	3,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-494	3,4-diF-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
2-495	3,4-diF-Ph	NHBn	H	H	H	H	CH
2-496	3,4-diF-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
2-497	3,4-diF-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-498	3,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-499	3,4-diF-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-500	3,4-diF-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-501	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-502	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-503	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-504	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-505	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-506	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-507	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
2-508	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-509	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-510	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-511	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-512	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-513	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-514	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-515	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-516	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH

2-517	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-518	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-519	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-520	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-521	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-522	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	Me	H	CH
2-523	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	NH ₂	H	CH
2-524	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	Me	CH
2-525	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	NH ₂	CH
2-526	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	N
2-527	3,4-diF-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
2-528	3,4-diF-Ph	H	H	H	Me	H	N
2-529	3,4-diF-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
2-530	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
2-531	3,4-diF-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
2-532	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-533	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-534	3,4-diF-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-535	3,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-536	3,4-diF-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	N
2-537	3,4-diF-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
2-538	3,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-539	3,4-diF-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
2-540	3,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-541	3,4-diF-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	N
2-542	3,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-543	3,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-544	3,4-diF-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
2-545	3,4-diF-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-546	3,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-547	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-548	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-549	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-550	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-551	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-552	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-553	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-554	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-555	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	H	CH
2-556	3,4-diCl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
2-557	3,4-diCl-Ph	H	H	H	Me	H	CH
2-558	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
2-559	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
2-560	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
2-561	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	Me	CH

2-562	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	CF ₃	CH
2-563	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	NH ₂	CH
2-564	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	NHMe	CH
2-565	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	NMe ₂	CH
2-566	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	NHCOMe	CH
2-567	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-568	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-569	3,4-diCl-Ph	F	H	H	H	H	CH
2-570	3,4-diCl-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
2-571	3,4-diCl-Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-572	3,4-diCl-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-573	3,4-diCl-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-574	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-575	3,4-diCl-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-576	3,4-diCl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-577	3,4-diCl-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-578	3,4-diCl-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	CH
2-579	3,4-diCl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
2-580	3,4-diCl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-581	3,4-diCl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
2-582	3,4-diCl-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
2-583	3,4-diCl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-584	3,4-diCl-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
2-585	3,4-diCl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-586	3,4-diCl-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
2-587	3,4-diCl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-588	3,4-diCl-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
2-589	3,4-diCl-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
2-590	3,4-diCl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-591	3,4-diCl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-592	3,4-diCl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-593	3,4-diCl-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-594	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-595	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-596	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-597	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-598	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-599	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-600	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
2-601	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-602	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-603	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-604	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-605	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-606	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH

2-607	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-608	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-609	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-610	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-611	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-612	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-613	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-614	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-615	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	H	N
2-616	3,4-diCl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
2-617	3,4-diCl-Ph	H	H	H	Me	H	N
2-618	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
2-619	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
2-620	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
2-621	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-622	3,4-diCl-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-623	3,4-diCl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-624	3,4-diCl-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-625	3,4-diCl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
2-626	3,4-diCl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-627	3,4-diCl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
2-628	3,4-diCl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-629	3,4-diCl-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	N
2-630	3,4-diCl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-631	3,4-diCl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-632	3,4-diCl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-633	3,4-diCl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-634	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-635	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-636	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-637	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-638	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-639	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-640	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-641	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-642	3-Cl-4-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
2-643	3-Cl-4-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-644	3-Cl-4-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-645	3-Cl-4-F-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-646	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-647	3-Cl-4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-648	3-Cl-4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-649	3-Cl-4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-650	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
2-651	3-Cl-4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH

2-652	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
2-653	3-Cl-4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-654	3-Cl-4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-655	3-Cl-4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-656	3-Cl-4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-657	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-658	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-659	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-660	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-661	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-662	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-663	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-664	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-665	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-666	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-667	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-668	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-669	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-670	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-671	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-672	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-673	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-674	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-675	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-676	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-677	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-678	3-Cl-4-F-Ph	H	H	H	H	H	N
2-679	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-680	3-Cl-4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-681	3-Cl-4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-682	3-Cl-4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-683	3-Cl-4-F-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	N
2-684	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
2-685	3-Cl-4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-686	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
2-687	3-Cl-4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-688	3-Cl-4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-689	3-Cl-4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-690	3-Cl-4-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
2-691	3-Cl-4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-692	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-693	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-694	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-695	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-696	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N

2-697	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-698	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-699	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-700	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-701	4-Cl-3-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
2-702	4-Cl-3-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-703	4-Cl-3-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-704	4-Cl-3-F-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-705	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-706	4-Cl-3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-707	4-Cl-3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-708	4-Cl-3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-709	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
2-710	4-Cl-3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-711	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
2-712	4-Cl-3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-713	4-Cl-3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-714	4-Cl-3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-715	4-Cl-3-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-716	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-717	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-718	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-719	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-720	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-721	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-722	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-723	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-724	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-725	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-726	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-727	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-728	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-729	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-730	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-731	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-732	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-733	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-734	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-735	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-736	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-737	4-Cl-3-F-Ph	H	H	H	H	H	N
2-738	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-739	4-Cl-3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-740	4-Cl-3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-741	4-Cl-3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N

2-742	4-Cl-3-F-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	N
2-743	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
2-744	4-Cl-3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-745	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
2-746	4-Cl-3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-747	4-Cl-3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-748	4-Cl-3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-749	4-Cl-3-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
2-750	4-Cl-3-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-751	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-752	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-753	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-754	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-755	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-756	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-757	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-758	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-759	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-760	3-CF ₃ -Ph	H	H	H	H	H	CH
2-761	3-CF ₃ -Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-762	3-CF ₃ -Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-763	3-CF ₃ -Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-764	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-765	3-CF ₃ -Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-766	3-CF ₃ -Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-767	3-CF ₃ -Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-768	3-CF ₃ -Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
2-769	3-CF ₃ -Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-770	3-CF ₃ -Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
2-771	3-CF ₃ -Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-772	3-CF ₃ -Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-773	3-CF ₃ -Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-774	3-CF ₃ -Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-775	3-CF ₃ -Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-776	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-777	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-778	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-779	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-780	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-781	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-782	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-783	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-784	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-785	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-786	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH

2-787	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-788	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-789	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-790	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-791	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-792	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-793	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-794	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-795	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-796	3-CF ₃ -Ph	H	H	H	H	H	N
2-797	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-798	3-CF ₃ -Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-799	3-CF ₃ -Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-800	3-CF ₃ -Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-801	3-CF ₃ -Ph	NEt ₂	H	H	H	H	N
2-802	3-CF ₃ -Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
2-803	3-CF ₃ -Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-804	3-CF ₃ -Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
2-805	3-CF ₃ -Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-806	3-CF ₃ -Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-807	3-CF ₃ -Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-808	3-CF ₃ -Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
2-809	3-CF ₃ -Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-810	3-CF ₃ -Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-811	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-812	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-813	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-814	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-815	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-816	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-817	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-818	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-819	2-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
2-820	2-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
2-821	2-F-Ph	H	H	H	Me	H	CH
2-822	2-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
2-823	2-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
2-824	2-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
2-825	2-F-Ph	H	H	H	H	Me	CH
2-826	2-F-Ph	H	H	H	H	CF ₃	CH
2-827	2-F-Ph	H	H	H	H	NH ₂	CH
2-828	2-F-Ph	H	H	H	H	NHMe	CH
2-829	2-F-Ph	H	H	H	H	NMe ₂	CH
2-830	2-F-Ph	H	H	H	H	NHCOMe	CH
2-831	2-F-Ph	H	H	H	H	NHCOOMe	CH

2-832	2-F-Ph	H	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-833	2-F-Ph	F	H	H	H	H	CH
2-834	2-F-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
2-835	2-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-836	2-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-837	2-F-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-838	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-839	2-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-840	2-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-841	2-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-842	2-F-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	CH
2-843	2-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
2-844	2-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-845	2-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
2-846	2-F-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
2-847	2-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-848	2-F-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
2-849	2-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-850	2-F-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
2-851	2-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-852	2-F-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
2-853	2-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
2-854	2-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-855	2-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-856	2-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-857	2-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-858	2-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-859	2-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-860	2-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-861	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-862	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-863	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-864	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
2-865	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-866	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-867	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-868	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-869	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-870	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-871	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-872	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-873	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-874	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-875	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-876	2-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH

2-877	2-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-878	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-879	2-F-Ph	H	H	H	H	H	N
2-880	2-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
2-881	2-F-Ph	H	H	H	Me	H	N
2-882	2-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
2-883	2-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
2-884	2-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
2-885	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-886	2-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-887	2-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-888	2-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-889	2-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
2-890	2-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-891	2-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
2-892	2-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-893	2-F-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	N
2-894	2-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-895	2-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-896	2-F-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-897	2-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-898	2-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-899	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-900	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-901	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-902	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-903	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-904	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-905	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-906	2,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	CH
2-907	2,4-diF-Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-908	2,4-diF-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-909	2,4-diF-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-910	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-911	2,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-912	2,4-diF-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-913	2,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-914	2,4-diF-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
2-915	2,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-916	2,4-diF-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
2-917	2,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-918	2,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-919	2,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-920	2,4-diF-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-921	2,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH

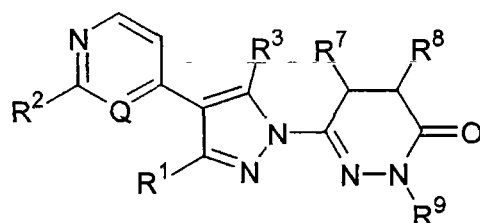
2-922	2,4-diF-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-923	2,4-diF-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-924	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-925	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-926	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-927	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-928	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-929	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-930	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-931	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-932	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-933	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-934	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-935	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-936	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-937	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-938	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-939	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-940	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-941	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-942	2,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	N
2-943	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-944	2,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-945	2,4-diF-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-946	2,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-947	2,4-diF-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	N
2-948	2,4-diF-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
2-949	2,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-950	2,4-diF-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
2-951	2,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-952	2,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-953	2,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-954	2,4-diF-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
2-955	2,4-diF-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-956	2,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-957	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-958	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-959	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-960	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-961	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-962	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-963	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-964	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-965	Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
2-966	Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH

2-967	Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
2-968	Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
2-969	Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
2-970	4-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
2-971	4-F-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
2-972	4-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
2-973	4-F-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	N
2-974	4-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
2-975	4-F-Ph	N(Me)COPn ^c	H	H	H	H	CH
2-976	4-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
2-977	4-F-Ph	NHCOHx ^c	H	H	H	H	CH
2-978	4-F-Ph	NHCOHx ^c	H	H	H	H	N
2-979	3-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
2-980	3-F-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
2-981	3-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
2-982	3-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
2-983	3-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
2-984	4-Cl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
2-985	4-Cl-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
2-986	4-Cl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
2-987	4-Cl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
2-988	4-Cl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
2-989	3-Cl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
2-990	3-Cl-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
2-991	3-Cl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
2-992	3-Cl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
2-993	3-Cl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
2-994	3,4-diF-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
2-995	3,4-diF-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
2-996	3,4-diF-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
2-997	3,4-diF-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
2-998	3,4-diF-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
2-999	3,4-diCl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
2-1000	3,4-diCl-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
2-1001	3,4-diCl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
2-1002	3,4-diCl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
2-1003	3,4-diCl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
2-1004	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
2-1005	3-Cl-4-F-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
2-1006	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
2-1007	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
2-1008	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
2-1009	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
2-1010	4-Cl-3-F-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
2-1011	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N

2-1012	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
2-1013	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
2-1014	3-CF ₃ -Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
2-1015	3-CF ₃ -Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
2-1016	3-CF ₃ -Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
2-1017	3-CF ₃ -Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
2-1018	3-CF ₃ -Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
2-1019	2-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
2-1020	2-F-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
2-1021	2-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
2-1022	2-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
2-1023	2-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
2-1024	2,4-diF-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
2-1025	2,4-diF-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
2-1026	2,4-diF-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
2-1027	2,4-diF-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
2-1028	2,4-diF-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
2-1029	Ph	SMe	H	H	H	H	N
2-1030	Ph	SOMe	H	H	H	H	N
2-1031	Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-1032	Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
2-1033	4-F-Ph	SMe	H	H	H	H	N
2-1034	4-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
2-1035	4-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-1036	4-F-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
2-1037	3-F-Ph	SMe	H	H	H	H	N
2-1038	3-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
2-1039	3-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-1040	3-F-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
2-1041	4-Cl-Ph	SMe	H	H	H	H	N
2-1042	4-Cl-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
2-1043	4-Cl-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-1044	4-Cl-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
2-1045	3-Cl-Ph	SMe	H	H	H	H	N
2-1046	3-Cl-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
2-1047	3-Cl-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-1048	3-Cl-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
2-1049	3,4-diF-Ph	SMe	H	H	H	H	N
2-1050	3,4-diF-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
2-1051	3,4-diF-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-1052	3,4-diF-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
2-1053	3,4-diCl-Ph	SMe	H	H	H	H	N
2-1054	3,4-diCl-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
2-1055	3,4-diCl-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-1056	3,4-diCl-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N

2-1057	3-Cl-4-F-Ph	SMe	H	H	H	H	N
2-1058	3-Cl-4-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
2-1059	3-Cl-4-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-1060	3-Cl-4-F-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
2-1061	4-Cl-3-F-Ph	SMe	H	H	H	H	N
2-1062	4-Cl-3-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
2-1063	4-Cl-3-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-1064	4-Cl-3-F-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
2-1065	3-CF ₃ -Ph	SMe	H	H	H	H	N
2-1066	3-CF ₃ -Ph	SOMe	H	H	H	H	N
2-1067	3-CF ₃ -Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-1068	3-CF ₃ -Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
2-1069	2-F-Ph	SMe	H	H	H	H	N
2-1070	2-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
2-1071	2-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-1072	2-F-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
2-1073	2,4-diF-Ph	SMe	H	H	H	H	N
2-1074	2,4-diF-Ph	SOMe	H	H	H	H	N
2-1075	2,4-diF-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-1076	2,4-diF-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N

表 3



化合物 No	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Q
3-1	Ph	H	H	H	H	H	CH
3-2	Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
3-3	Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
3-4	Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
3-5	Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
3-6	Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
3-7	Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
3-8	Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
3-9	Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
3-10	Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
3-11	Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
3-12	Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
3-13	Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
3-14	Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
3-15	Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH

3-16	Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
3-17	Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
3-18	Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
3-19	Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
3-20	Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
3-21	Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
3-22	Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-23	Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-24	Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
3-25	Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
3-26	Ph	H	H	H	H	H	N
3-27	Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
3-28	Ph	NHMe	H	H	H	H	N
3-29	Ph	NHEt	H	H	H	H	N
3-30	Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
3-31	Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
3-32	Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
3-33	Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
3-34	Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
3-35	Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
3-36	Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
3-37	Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
3-38	4-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
3-39	4-F-Ph	H	Me	H	H	H	CH
3-40	4-F-Ph	H	Et	H	H	H	CH
3-41	4-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
3-42	4-F-Ph	H	H	Me	H	H	CH
3-43	4-F-Ph	H	H	Et	H	H	CH
3-44	4-F-Ph	H	H	H	Me	H	CH
3-45	4-F-Ph	H	H	H	Et	H	CH
3-46	4-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
3-47	4-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
3-48	4-F-Ph	H	H	H	NHEt	H	CH
3-49	4-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
3-50	4-F-Ph	H	H	H	NEt ₂	H	CH
3-51	4-F-Ph	H	H	H	NHCHO	H	CH
3-52	4-F-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
3-53	4-F-Ph	H	H	H	NHCOEt	H	CH
3-54	4-F-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-55	4-F-Ph	H	H	H	NHCOOEt	H	CH
3-56	4-F-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-57	4-F-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Et	H	CH
3-58	4-F-Ph	H	H	H	H	Me	CH
3-59	4-F-Ph	H	H	H	H	Et	CH
3-60	4-F-Ph	F	H	H	H	H	CH

3-61	4-F-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
3-62	4-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
3-63	4-F-Ph	Et	H	H	H	H	CH
3-64	4-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
3-65	4-F-Ph	OEt	H	H	H	H	CH
3-66	4-F-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
3-67	4-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
3-68	4-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
3-69	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
3-70	4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
3-71	4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
3-72	4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
3-73	4-F-Ph	NHPr ^j	H	H	H	H	CH
3-74	4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
3-75	4-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
3-76	4-F-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
3-77	4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
3-78	4-F-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
3-79	4-F-Ph	NHCOPr	H	H	H	H	CH
3-80	4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
3-81	4-F-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
3-82	4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
3-83	4-F-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
3-84	4-F-Ph	NHBn	H	H	H	H	CH
3-85	4-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
3-86	4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
3-87	4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
3-88	4-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
3-89	4-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
3-90	4-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
3-91	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
3-92	4-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
3-93	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
3-94	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
3-95	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHEt	H	CH
3-96	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
3-97	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
3-98	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-99	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-100	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
3-101	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
3-102	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
3-103	4-F-Ph	H	H	H	H	H	N
3-104	4-F-Ph	H	Me	H	H	H	N
3-105	4-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N

3-106	4-F-Ph	H	H	Me	H	H	N
3-107	4-F-Ph	H	H	H	Me	H	N
3-108	4-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
3-109	4-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
3-110	4-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
3-111	4-F-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	N
3-112	4-F-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	N
3-113	4-F-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	N
3-114	4-F-Ph	H	H	H	H	Me	N
3-115	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
3-116	4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
3-117	4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
3-118	4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
3-119	4-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
3-120	4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
3-121	4-F-Ph	NHPr ^e	H	H	H	H	N
3-122	4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
3-123	4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
3-124	4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
3-125	4-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
3-126	4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
3-127	4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
3-128	4-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	N
3-129	4-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	N
3-130	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
3-131	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
3-132	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
3-133	3-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
3-134	3-F-Ph	H	Me	H	H	H	CH
3-135	3-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
3-136	3-F-Ph	H	H	Me	H	H	CH
3-137	3-F-Ph	H	H	H	Me	H	CH
3-138	3-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
3-139	3-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
3-140	3-F-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
3-141	3-F-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-142	3-F-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-143	3-F-Ph	H	H	H	H	Me	CH
3-144	3-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
3-145	3-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
3-146	3-F-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
3-147	3-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
3-148	3-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
3-149	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
3-150	3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH

3-151	3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
3-152	3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
3-153	3-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
3-154	3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
3-155	3-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
3-156	3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
3-157	3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
3-158	3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
3-159	3-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
3-160	3-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
3-161	3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
3-162	3-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
3-163	3-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
3-164	3-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
3-165	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
3-166	3-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
3-167	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
3-168	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
3-169	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
3-170	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
3-171	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-172	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-173	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
3-174	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
3-175	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
3-176	3-F-Ph	H	H	H	H	H	N
3-177	3-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
3-178	3-F-Ph	H	H	H	Me	H	N
3-179	3-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
3-180	3-F-Ph	H	H	H	H	Me	N
3-181	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
3-182	3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
3-183	3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
3-184	3-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
3-185	3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
3-186	3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
3-187	3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
3-188	3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
3-189	3-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
3-190	3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
3-191	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
3-192	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
3-193	4-Cl-Ph	H	H	H	H	H	CH
3-194	4-Cl-Ph	H	Me	H	H	H	CH
3-195	4-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH

3-196	4-Cl-Ph	H	H	Me	H	H	CH
3-197	4-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	CH
3-198	4-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
3-199	4-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
3-200	4-Cl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
3-201	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
3-202	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-203	4-Cl-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-204	4-Cl-Ph	H	H	H	H	Me	CH
3-205	4-Cl-Ph	F	H	H	H	H	CH
3-206	4-Cl-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
3-207	4-Cl-Ph	Me	H	H	H	H	CH
3-208	4-Cl-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
3-209	4-Cl-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
3-210	4-Cl-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
3-211	4-Cl-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
3-212	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
3-213	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
3-214	4-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
3-215	4-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
3-216	4-Cl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
3-217	4-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
3-218	4-Cl-Ph	NHPr ^e	H	H	H	H	CH
3-219	4-Cl-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
3-220	4-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
3-221	4-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
3-222	4-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
3-223	4-Cl-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
3-224	4-Cl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
3-225	4-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
3-226	4-Cl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
3-227	4-Cl-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
3-228	4-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
3-229	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
3-230	4-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
3-231	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
3-232	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
3-233	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
3-234	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
3-235	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-236	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-237	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
3-238	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
3-239	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
3-240	4-Cl-Ph	H	H	H	H	H	N

3-241	4-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
3-242	4-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	N
3-243	4-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
3-244	4-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
3-245	4-Cl-Ph	H	H	H	H	Me	N
3-246	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
3-247	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
3-248	4-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
3-249	4-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
3-250	4-Cl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
3-251	4-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
3-252	4-Cl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
3-253	4-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
3-254	4-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
3-255	4-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
3-256	4-Cl-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
3-257	4-Cl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
3-258	4-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
3-259	4-Cl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	N
3-260	4-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	N
3-261	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
3-262	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
3-263	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
3-264	3-Cl-Ph	H	H	H	H	H	CH
3-265	3-Cl-Ph	H	Me	H	H	H	CH
3-266	3-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
3-267	3-Cl-Ph	H	H	Me	H	H	CH
3-268	3-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	CH
3-269	3-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
3-270	3-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
3-271	3-Cl-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
3-272	3-Cl-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-273	3-Cl-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-274	3-Cl-Ph	H	H	H	H	Me	CH
3-275	3-Cl-Ph	Me	H	H	H	H	CH
3-276	3-Cl-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
3-277	3-Cl-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
3-278	3-Cl-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
3-279	3-Cl-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
3-280	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
3-281	3-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
3-282	3-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
3-283	3-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
3-284	3-Cl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
3-285	3-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH

3-286	3-Cl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
3-287	3-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
3-288	3-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
3-289	3-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
3-290	3-Cl-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
3-291	3-Cl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
3-292	3-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
3-293	3-Cl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
3-294	3-Cl-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
3-295	3-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
3-296	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
3-297	3-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
3-298	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
3-299	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
3-300	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
3-301	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
3-302	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-303	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-304	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
3-305	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
3-306	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
3-307	3-Cl-Ph	H	H	H	H	H	N
3-308	3-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
3-309	3-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	N
3-310	3-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
3-311	3-Cl-Ph	H	H	H	H	Me	N
3-312	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
3-313	3-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
3-314	3-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
3-315	3-Cl-Ph	NHPr ^j	H	H	H	H	N
3-316	3-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
3-317	3-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
3-318	3-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
3-319	3-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
3-320	3-Cl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
3-321	3-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
3-322	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
3-323	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
3-324	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	CH
3-325	3,4-diF-Ph	H	Me	H	H	H	CH
3-326	3,4-diF-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
3-327	3,4-diF-Ph	H	H	Me	H	H	CH
3-328	3,4-diF-Ph	H	H	H	Me	H	CH
3-329	3,4-diF-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
3-330	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH

3-331	3,4-diF-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
3-332	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
3-333	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-334	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-335	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	Me	CH
3-336	3,4-diF-Ph	F	H	H	H	H	CH
3-337	3,4-diF-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
3-338	3,4-diF-Ph	Me	H	H	H	H	CH
3-339	3,4-diF-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
3-340	3,4-diF-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
3-341	3,4-diF-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
3-342	3,4-diF-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
3-343	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
3-344	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
3-345	3,4-diF-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
3-346	3,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
3-347	3,4-diF-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
3-348	3,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
3-349	3,4-diF-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
3-350	3,4-diF-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
3-351	3,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
3-352	3,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
3-353	3,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
3-354	3,4-diF-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
3-355	3,4-diF-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
3-356	3,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
3-357	3,4-diF-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
3-358	3,4-diF-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
3-359	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
3-360	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
3-361	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
3-362	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
3-363	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
3-364	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
3-365	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
3-366	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-367	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-368	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
3-369	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
3-370	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
3-371	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	N
3-372	3,4-diF-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
3-373	3,4-diF-Ph	H	H	H	Me	H	N
3-374	3,4-diF-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
3-375	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHMe	H	N

3-376	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	Me	N
3-377	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
3-378	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
3-379	3,4-diF-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
3-380	3,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
3-381	3,4-diF-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
3-382	3,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
3-383	3,4-diF-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
3-384	3,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
3-385	3,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
3-386	3,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
3-387	3,4-diF-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
3-388	3,4-diF-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
3-389	3,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
3-390	3,4-diF-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	N
3-391	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	N
3-392	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
3-393	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
3-394	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
3-395	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	H	CH
3-396	3,4-diCl-Ph	H	Me	H	H	H	CH
3-397	3,4-diCl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
3-398	3,4-diCl-Ph	H	H	Me	H	H	CH
3-399	3,4-diCl-Ph	H	H	H	Me	H	CH
3-400	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
3-401	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
3-402	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
3-403	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-404	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-405	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	Me	CH
3-406	3,4-diCl-Ph	Me	H	H	H	H	CH
3-407	3,4-diCl-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
3-408	3,4-diCl-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
3-409	3,4-diCl-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
3-410	3,4-diCl-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
3-411	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
3-412	3,4-diCl-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
3-413	3,4-diCl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
3-414	3,4-diCl-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
3-415	3,4-diCl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
3-416	3,4-diCl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
3-417	3,4-diCl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
3-418	3,4-diCl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
3-419	3,4-diCl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
3-420	3,4-diCl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH

3-421	3,4-diCl-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
3-422	3,4-diCl-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	CH
3-423	3,4-diCl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
3-424	3,4-diCl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
3-425	3,4-diCl-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
3-426	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
3-427	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
3-428	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
3-429	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
3-430	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
3-431	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
3-432	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
3-433	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-434	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-435	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
3-436	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
3-437	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
3-438	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	H	N
3-439	3,4-diCl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
3-440	3,4-diCl-Ph	H	H	H	Me	H	N
3-441	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
3-442	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	Me	N
3-443	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
3-444	3,4-diCl-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
3-445	3,4-diCl-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
3-446	3,4-diCl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
3-447	3,4-diCl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
3-448	3,4-diCl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
3-449	3,4-diCl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
3-450	3,4-diCl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
3-451	3,4-diCl-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	N
3-452	3,4-diCl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
3-453	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
3-454	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
3-455	3-Cl-4-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
3-456	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
3-457	3-Cl-4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
3-458	3-Cl-4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
3-459	3-Cl-4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
3-460	3-Cl-4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
3-461	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
3-462	3-Cl-4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
3-463	3-Cl-4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
3-464	3-Cl-4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
3-465	3-Cl-4-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH

3-466	3-Cl-4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
3-467	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
3-468	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
3-469	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
3-470	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
3-471	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
3-472	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
3-473	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
3-474	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
3-475	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
3-476	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-477	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-478	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
3-479	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
3-480	3-Cl-4-F-Ph	H	H	H	H	H	N
3-481	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
3-482	3-Cl-4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
3-483	3-Cl-4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
3-484	3-Cl-4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
3-485	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
3-486	3-Cl-4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
3-487	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
3-488	3-Cl-4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
3-489	3-Cl-4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
3-490	3-Cl-4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
3-491	3-Cl-4-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
3-492	3-Cl-4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
3-493	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
3-494	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
3-495	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
3-496	4-Cl-3-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
3-497	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
3-498	4-Cl-3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
3-499	4-Cl-3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
3-500	4-Cl-3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
3-501	4-Cl-3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
3-502	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
3-503	4-Cl-3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
3-504	4-Cl-3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
3-505	4-Cl-3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
3-506	4-Cl-3-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
3-507	4-Cl-3-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
3-508	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
3-509	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
3-510	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH

3-511	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
3-512	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
3-513	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
3-514	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
3-515	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
3-516	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
3-517	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-518	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-519	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
3-520	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
3-521	4-Cl-3-F-Ph	H	H	H	H	H	N
3-522	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
3-523	4-Cl-3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
3-524	4-Cl-3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
3-525	4-Cl-3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
3-526	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
3-527	4-Cl-3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
3-528	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
3-529	4-Cl-3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
3-530	4-Cl-3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
3-531	4-Cl-3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
3-532	4-Cl-3-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
3-533	4-Cl-3-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
3-534	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
3-535	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
3-536	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
3-537	3-CF ₃ -Ph	H	H	H	H	H	CH
3-538	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
3-539	3-CF ₃ -Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
3-540	3-CF ₃ -Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
3-541	3-CF ₃ -Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
3-542	3-CF ₃ -Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
3-543	3-CF ₃ -Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
3-544	3-CF ₃ -Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
3-545	3-CF ₃ -Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
3-546	3-CF ₃ -Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
3-547	3-CF ₃ -Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
3-548	3-CF ₃ -Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
3-549	3-CF ₃ -Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
3-550	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
3-551	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
3-552	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
3-553	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
3-554	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
3-555	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH

3-556	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
3-557	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
3-558	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-559	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-560	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
3-561	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
3-562	3-CF ₃ -Ph	H	H	H	H	H	N
3-563	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
3-564	3-CF ₃ -Ph	NHMe	H	H	H	H	N
3-565	3-CF ₃ -Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
3-566	3-CF ₃ -Ph	NHEt	H	H	H	H	N
3-567	3-CF ₃ -Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
3-568	3-CF ₃ -Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
3-569	3-CF ₃ -Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
3-570	3-CF ₃ -Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
3-571	3-CF ₃ -Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
3-572	3-CF ₃ -Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
3-573	3-CF ₃ -Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
3-574	3-CF ₃ -Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
3-575	3-CF ₃ -Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
3-576	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
3-577	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
3-578	2-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
3-579	2-F-Ph	H	Me	H	H	H	CH
3-580	2-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
3-581	2-F-Ph	H	H	Me	H	H	CH
3-582	2-F-Ph	H	H	H	Me	H	CH
3-583	2-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
3-584	2-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
3-585	2-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
3-586	2-F-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
3-587	2-F-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-588	2-F-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-589	2-F-Ph	H	H	H	H	Me	CH
3-590	2-F-Ph	F	H	H	H	H	CH
3-591	2-F-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
3-592	2-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
3-593	2-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
3-594	2-F-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
3-595	2-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
3-596	2-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
3-597	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
3-598	2-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
3-599	2-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
3-600	2-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH

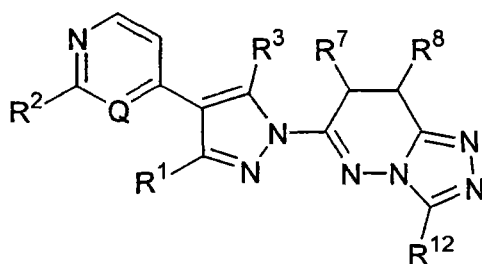
3-601	2-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
3-602	2-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
3-603	2-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
3-604	2-F-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
3-605	2-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
3-606	2-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
3-607	2-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
3-608	2-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
3-609	2-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
3-610	2-FPh	NHCOPh	H	H	H	H	CH
3-611	2-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
3-612	2-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
3-613	2-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
3-614	2-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
3-615	2-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
3-616	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
3-617	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
3-618	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
3-619	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
3-620	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-621	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-622	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
3-623	2-FPh	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
3-624	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
3-625	2-F-Ph	H	H	H	H	H	N
3-626	2-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
3-627	2-F-Ph	H	H	H	Me	H	N
3-628	2-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
3-629	2-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
3-630	2-F-Ph	H	H	H	H	Me	N
3-631	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
3-632	2-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
3-633	2-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
3-634	2-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
3-635	2-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
3-636	2-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
3-637	2-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
3-638	2-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
3-639	2-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
3-640	2-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
3-641	2-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
3-642	2-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
3-643	2-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
3-644	2-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	N
3-645	2-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	N

3-646	2-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
3-647	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
3-648	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
3-649	2,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	CH
3-650	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
3-651	2,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
3-652	2,4-diF-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
3-653	2,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
3-654	2,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
3-655	2,4-diF-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
3-656	2,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
3-657	2,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
3-658	2,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
3-659	2,4-diF-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
3-660	2,4-diF-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
3-661	2,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
3-662	2,4-diF-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
3-663	2,4-diF-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
3-664	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
3-665	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
3-666	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
3-667	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
3-668	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
3-669	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
3-670	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
3-671	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
3-672	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
3-673	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
3-674	2,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	N
3-675	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
3-676	2,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
3-677	2,4-diF-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
3-678	2,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
3-679	2,4-diF-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
3-680	2,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
3-681	2,4-diF-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
3-682	2,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
3-683	2,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
3-684	2,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
3-685	2,4-diF-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	N
3-686	2,4-diF-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
3-687	2,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
3-688	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
3-689	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
3-690	Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH

3-691	Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
3-692	Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
3-693	Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
3-694	4-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
3-695	4-F-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
3-696	4-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
3-697	4-F-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	N
3-698	4-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
3-699	4-F-Ph	N(Me)COPn ^c	H	H	H	H	CH
3-700	4-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
3-701	4-F-Ph	NHCOHx ^c	H	H	H	H	CH
3-702	4-F-Ph	NHCOHx ^c	H	H	H	H	N
3-703	3-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
3-704	3-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
3-705	3-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
3-706	3-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
3-707	4-Cl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
3-708	4-Cl-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
3-709	4-Cl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
3-710	4-Cl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
3-711	4-Cl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
3-712	3-Cl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
3-713	3-Cl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
3-714	3,4-diF-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
3-715	3,4-diF-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
3-716	3,4-diF-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
3-717	3,4-diF-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
3-718	3,4-diF-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
3-719	3,4-diCl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
3-720	3,4-diCl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
3-721	3,4-diCl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
3-722	3,4-diCl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
3-723	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
3-724	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
3-725	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
3-726	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
3-727	3-CF ₃ -Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
3-728	3-CF ₃ -Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
3-729	3-CF ₃ -Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
3-730	3-CF ₃ -Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
3-731	2-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
3-732	2-F-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
3-733	2-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
3-734	2-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
3-735	2-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N

3-736	2,4-diF-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
3-737	2,4-diF-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
3-738	2,4-diF-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
3-739	2,4-diF-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N

表 4



化合物 No	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	R ⁸	R ¹²	Q
4-1	Ph	H	H	H	H	H	CH
4-2	Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
4-3	Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
4-4	Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
4-5	Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
4-6	Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
4-7	Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
4-8	Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
4-9	Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
4-10	Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
4-11	Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
4-12	Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
4-13	Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
4-14	Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
4-15	Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
4-16	Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
4-17	Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
4-18	Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
4-19	Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
4-20	Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
4-21	Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
4-22	Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
4-23	Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
4-24	Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
4-25	Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
4-26	Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
4-27	Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
4-28	Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH

4-29	Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
4-30	Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
4-31	Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
4-32	Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
4-33	Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
4-34	Ph	H	H	H	H	H	N
4-35	Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
4-36	Ph	NHMe	H	H	H	H	N
4-37	Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
4-38	Ph	NHEt	H	H	H	H	N
4-39	Ph	NHPr ^j	H	H	H	H	N
4-40	Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
4-41	Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
4-42	Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
4-43	Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
4-44	Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
4-45	Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
4-46	Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
4-47	Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
4-48	Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
4-49	Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
4-50	Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
4-51	4-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
4-52	4-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
4-53	4-F-Ph	H	H	H	Me	H	CH
4-54	4-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
4-55	4-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
4-56	4-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
4-57	4-F-Ph	H	H	H	H	Me	CH
4-58	4-F-Ph	H	H	H	H	CF ₃	CH
4-59	4-F-Ph	H	H	H	H	NH ₂	CH
4-60	4-F-Ph	H	H	H	H	NHMe	CH
4-61	4-F-Ph	H	H	H	H	NMe ₂	CH
4-62	4-F-Ph	H	H	H	H	NHCOMe	CH
4-63	4-F-Ph	H	H	H	H	NHCOOMe	CH
4-64	4-F-Ph	H	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
4-65	4-F-Ph	F	H	H	H	H	CH
4-66	4-F-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
4-67	4-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
4-68	4-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
4-69	4-F-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
4-70	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
4-71	4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
4-72	4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
4-73	4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH

4-74	4-F-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	CH
4-75	4-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
4-76	4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
4-77	4-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
4-78	4-F-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
4-79	4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
4-80	4-F-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
4-81	4-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
4-82	4-F-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
4-83	4-F-Ph	NHCOPh ^c	H	H	H	H	CH
4-84	4-F-Ph	NHCOHx ^c	H	H	H	H	CH
4-85	4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
4-86	4-F-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
4-87	4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
4-88	4-F-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
4-89	4-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
4-90	4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
4-91	4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
4-92	4-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
4-93	4-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
4-94	4-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
4-95	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
4-96	4-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
4-97	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
4-98	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
4-99	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
4-100	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
4-101	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
4-102	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
4-103	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
4-104	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
4-105	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
4-106	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
4-107	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
4-108	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
4-109	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
4-110	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
4-111	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
4-112	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
4-113	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
4-114	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
4-115	4-F-Ph	H	H	H	H	H	N
4-116	4-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
4-117	4-F-Ph	H	H	H	Me	H	N
4-118	4-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N

4-119	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
4-120	4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
4-121	4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
4-122	4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
4-123	4-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
4-124	4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
4-125	4-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
4-126	4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
4-127	4-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
4-128	4-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
4-129	4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
4-130	4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
4-131	4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
4-132	4-F-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
4-133	4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
4-134	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
4-135	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
4-136	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
4-137	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
4-138	3-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
4-139	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
4-140	3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
4-141	3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
4-142	3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
4-143	3-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
4-144	3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
4-145	3-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
4-146	3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
4-147	3-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
4-148	3-F-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
4-149	3-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
4-150	3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
4-151	3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
4-152	3-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
4-153	3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
4-154	3-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
4-155	3-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
4-156	3-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
4-157	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
4-158	3-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
4-159	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
4-160	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
4-161	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
4-162	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
4-163	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH

4-164	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
4-165	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
4-166	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
4-167	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
4-168	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
4-169	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
4-170	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
4-171	3-F-Ph	H	H	H	H	H	N
4-172	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
4-173	3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
4-174	3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
4-175	3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
4-176	3-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
4-177	3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
4-178	3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
4-179	3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
4-180	3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
4-181	3-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
4-182	3-F-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
4-183	3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
4-184	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
4-185	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
4-186	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
4-187	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
4-188	2-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
4-189	2-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
4-190	2-F-Ph	H	H	H	Me	H	CH
4-191	2-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
4-192	2-F-Ph	H	H	H	H	Me	CH
4-193	2-F-Ph	H	H	H	H	CF ₃	CH
4-194	2-F-Ph	H	H	H	H	NH ₂	CH
4-195	2-F-Ph	H	H	H	H	NHCOMe	CH
4-196	2-F-Ph	H	H	H	H	NHCOOMe	CH
4-197	2-F-Ph	H	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
4-198	2-F-Ph	F	H	H	H	H	CH
4-199	2-F-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
4-200	2-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
4-201	2-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
4-202	2-F-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
4-203	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
4-204	2-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
4-205	2-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
4-206	2-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
4-207	2-F-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	CH
4-208	2-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH

4-209	2-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
4-210	2-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
4-211	2-F-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
4-212	2-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
4-213	2-F-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
4-214	2-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
4-215	2-F-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
4-216	2-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
4-217	2-F-Ph	NHCOHx ^c	H	H	H	H	CH
4-218	2-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
4-219	2-F-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
4-220	2-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
4-221	2-F-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
4-222	2-F-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
4-223	2-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
4-224	2-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
4-225	2-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
4-226	2-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
4-227	2-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
4-228	2-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
4-229	2-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
4-230	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
4-231	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
4-232	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
4-233	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
4-234	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
4-235	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
4-236	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
4-237	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
4-238	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
4-239	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
4-240	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
4-241	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
4-242	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
4-243	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
4-244	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
4-245	2-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
4-246	2-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
4-247	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
4-248	2-F-Ph	H	H	H	H	H	N
4-249	2-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
4-250	2-F-Ph	H	H	H	Me	H	N
4-251	2-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
4-252	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
4-253	2-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N

4-254	2-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
4-255	2-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
4-256	2-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
4-257	2-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
4-258	2-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
4-259	2-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
4-260	2-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
4-261	2-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	N
4-262	2-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
4-263	2-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
4-264	2-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
4-265	2-F-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
4-266	2-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
4-267	2-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
4-268	2-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
4-269	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
4-270	2-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
4-271	4-Cl-Ph	H	H	H	H	H	CH
4-272	4-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
4-273	4-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	CH
4-274	4-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
4-275	4-Cl-Ph	H	H	H	H	Me	CH
4-276	4-Cl-Ph	H	H	H	H	CF ₃	CH
4-277	4-Cl-Ph	H	H	H	H	NH ₂	CH
4-278	4-Cl-Ph	Me	H	H	H	H	CH
4-279	4-Cl-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
4-280	4-Cl-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
4-281	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
4-282	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
4-283	4-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
4-284	4-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
4-285	4-Cl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
4-286	4-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
4-287	4-Cl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
4-288	4-Cl-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
4-289	4-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
4-290	4-Cl-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
4-291	4-Cl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
4-292	4-Cl-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
4-293	4-Cl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
4-294	4-Cl-Ph	NHCOHx ^c	H	H	H	H	CH
4-295	4-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
4-296	4-Cl-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
4-297	4-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
4-298	4-Cl-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH

4-299	4-Cl-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
4-300	4-Cl-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	CH
4-301	4-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
4-302	4-Cl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
4-303	4-Cl-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
4-304	4-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
4-305	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
4-306	4-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
4-307	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
4-308	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
4-309	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
4-310	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
4-311	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
4-312	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
4-313	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
4-314	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
4-315	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
4-316	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
4-317	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
4-318	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
4-319	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
4-320	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
4-321	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
4-322	4-Cl-Ph	H	H	H	H	H	N
4-323	4-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
4-324	4-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	N
4-325	4-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
4-326	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
4-327	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
4-328	4-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
4-329	4-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
4-330	4-Cl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
4-331	4-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
4-332	4-Cl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
4-333	4-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
4-334	4-Cl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
4-335	4-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
4-336	4-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
4-337	4-Cl-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	N
4-338	4-Cl-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
4-339	4-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
4-340	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
4-341	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
4-342	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
4-343	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N

4-344	3-Cl-Ph	H	H	H	H	H	CH
4-345	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
4-346	3-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
4-347	3-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
4-348	3-Cl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
4-349	3-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
4-350	3-Cl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
4-351	3-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
4-352	3-Cl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
4-353	3-Cl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
4-354	3-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
4-355	3-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
4-356	3-Cl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
4-357	3-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
4-358	3-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
4-359	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
4-360	3-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
4-361	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
4-362	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
4-363	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
4-364	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
4-365	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
4-366	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
4-367	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
4-368	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
4-369	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
4-370	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
4-371	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
4-372	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
4-373	3-Cl-Ph	H	H	H	H	H	N
4-374	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
4-375	3-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
4-376	3-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
4-377	3-Cl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
4-378	3-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
4-379	3-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
4-380	3-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
4-381	3-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
4-382	3-Cl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
4-383	3-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
4-384	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
4-385	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
4-386	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
4-387	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
4-388	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	CH

4-389	3,4-diF-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
4-390	3,4-diF-Ph	H	H	H	Me	H	CH
4-391	3,4-diF-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
4-392	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	Me	CH
4-393	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	CF ₃	CH
4-394	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	NH ₂	CH
4-395	3,4-diF-Ph	Me	H	H	H	H	CH
4-396	3,4-diF-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
4-397	3,4-diF-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
4-398	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
4-399	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
4-400	3,4-diF-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
4-401	3,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
4-402	3,4-diF-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
4-403	3,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
4-404	3,4-diF-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
4-405	3,4-diF-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
4-406	3,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
4-407	3,4-diF-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
4-408	3,4-diF-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
4-409	3,4-diF-Ph	N(Me)COPr ^c	H	H	H	H	CH
4-410	3,4-diF-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
4-411	3,4-diF-Ph	NHCOHx ^c	H	H	H	H	CH
4-412	3,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
4-413	3,4-diF-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
4-414	3,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
4-415	3,4-diF-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
4-416	3,4-diF-Ph	NH(4-F-Bn)	H	H	H	H	CH
4-417	3,4-diF-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
4-418	3,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
4-419	3,4-diF-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
4-420	3,4-diF-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
4-421	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
4-422	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
4-423	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
4-424	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
4-425	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
4-426	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
4-427	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
4-428	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
4-429	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
4-430	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
4-431	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
4-432	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
4-433	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH

4-434	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
4-435	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
4-436	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
4-437	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
4-438	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
4-439	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	N
4-440	3,4-diF-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
4-441	3,4-diF-Ph	H	H	H	Me	H	N
4-442	3,4-diF-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
4-443	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
4-444	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
4-445	3,4-diF-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
4-446	3,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
4-447	3,4-diF-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
4-448	3,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
4-449	3,4-diF-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
4-450	3,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
4-451	3,4-diF-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	N
4-452	3,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
4-453	3,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
4-454	3,4-diF-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
4-455	3,4-diF-Ph	NH(4-OMe-Bn)	H	H	H	H	N
4-456	3,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
4-457	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
4-458	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
4-459	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
4-460	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
4-461	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	H	CH
4-462	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
4-463	3,4-diCl-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
4-464	3,4-diCl-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
4-465	3,4-diCl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
4-466	3,4-diCl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
4-467	3,4-diCl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
4-468	3,4-diCl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
4-469	3,4-diCl-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
4-470	3,4-diCl-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
4-471	3,4-diCl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
4-472	3,4-diCl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
4-473	3,4-diCl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
4-474	3,4-diCl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
4-475	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
4-476	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
4-477	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
4-478	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH

4-479	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
4-480	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
4-481	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
4-482	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
4-483	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
4-484	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
4-485	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
4-486	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
4-487	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
4-488	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
4-489	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
4-490	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	H	N
4-491	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
4-492	3,4-diCl-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
4-493	3,4-diCl-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
4-494	3,4-diCl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
4-495	3,4-diCl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
4-496	3,4-diCl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
4-497	3,4-diCl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
4-498	3,4-diCl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
4-499	3,4-diCl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
4-500	3,4-diCl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
4-501	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
4-502	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
4-503	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
4-504	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
4-505	2,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	CH
4-506	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
4-507	2,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
4-508	2,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
4-509	2,4-diF-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
4-510	2,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
4-511	2,4-diF-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
4-512	2,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
4-513	2,4-diF-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
4-514	2,4-diF-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
4-515	2,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
4-516	2,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
4-517	2,4-diF-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
4-518	2,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
4-519	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
4-520	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
4-521	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
4-522	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
4-523	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH

4-524	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
4-525	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
4-526	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
4-527	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
4-528	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
4-529	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
4-530	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
4-531	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
4-532	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
4-533	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
4-534	2,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	N
4-535	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
4-536	2,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
4-537	2,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
4-538	2,4-diF-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
4-539	2,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
4-540	2,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
4-541	2,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
4-542	2,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
4-543	2,4-diF-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
4-544	2,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
4-545	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
4-546	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
4-547	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
4-548	2,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
4-549	3-Cl-4-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
4-550	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
4-551	3-Cl-4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
4-552	3-Cl-4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
4-553	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
4-554	3-Cl-4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
4-555	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
4-556	3-Cl-4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
4-557	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
4-558	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
4-559	3-Cl-4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
4-560	3-Cl-4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
4-561	3-Cl-4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
4-562	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
4-563	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
4-564	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
4-565	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
4-566	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
4-567	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
4-568	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH

4-569	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
4-570	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
4-571	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
4-572	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
4-573	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
4-574	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
4-575	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
4-576	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
4-577	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
4-578	3-Cl-4-F-Ph	H	H	H	H	H	N
4-579	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
4-580	3-Cl-4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
4-581	3-Cl-4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
4-582	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
4-583	3-Cl-4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
4-584	3-Cl-4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
4-585	3-Cl-4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
4-586	3-Cl-4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
4-587	3-Cl-4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
4-588	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
4-589	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
4-590	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
4-591	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
4-592	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
4-593	4-Cl-3-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
4-594	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
4-595	4-Cl-3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
4-596	4-Cl-3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
4-597	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
4-598	4-Cl-3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
4-599	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
4-600	4-Cl-3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
4-601	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
4-602	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
4-603	4-Cl-3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
4-604	4-Cl-3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
4-605	4-Cl-3-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
4-606	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
4-607	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
4-608	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
4-609	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
4-610	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
4-611	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
4-612	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
4-613	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH

4-614	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
4-615	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
4-616	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
4-617	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
4-618	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
4-619	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
4-620	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
4-621	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
4-622	4-Cl-3-F-Ph	H	H	H	H	H	N
4-623	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
4-624	4-Cl-3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
4-625	4-Cl-3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
4-626	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
4-627	4-Cl-3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
4-628	4-Cl-3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
4-629	4-Cl-3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
4-630	4-Cl-3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
4-631	4-Cl-3-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
4-632	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
4-633	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
4-634	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
4-635	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
4-636	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
4-637	3-CF ₃ -Ph	H	H	H	H	H	CH
4-638	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
4-639	3-CF ₃ -Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
4-640	3-CF ₃ -Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
4-641	3-CF ₃ -Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
4-642	3-CF ₃ -Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
4-643	3-CF ₃ -Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
4-644	3-CF ₃ -Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
4-645	3-CF ₃ -Ph	NHCOPr ^c	H	H	H	H	CH
4-646	3-CF ₃ -Ph	NHCOPn ^c	H	H	H	H	CH
4-647	3-CF ₃ -Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
4-648	3-CF ₃ -Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
4-649	3-CF ₃ -Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
4-650	3-CF ₃ -Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
4-651	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
4-652	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
4-653	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
4-654	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
4-655	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
4-656	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
4-657	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
4-658	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH

4-659	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
4-660	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
4-661	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
4-662	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
4-663	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
4-664	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
4-665	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
4-666	3-CF ₃ -Ph	H	H	H	H	H	N
4-667	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
4-668	3-CF ₃ -Ph	NHMe	H	H	H	H	N
4-669	3-CF ₃ -Ph	NHEt	H	H	H	H	N
4-670	3-CF ₃ -Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
4-671	3-CF ₃ -Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
4-672	3-CF ₃ -Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
4-673	3-CF ₃ -Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
4-674	3-CF ₃ -Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
4-675	3-CF ₃ -Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
4-676	3-CF ₃ -Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
4-677	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
4-678	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
4-679	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
4-680	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N

上述表中的缩写表示以下基团。

Me: 甲基

Et: 乙基

Pr: 丙基

Prⁱ: 异丙基

Pr^c: 环丙基

Pn^c: 环戊基

Hx^c: 环己基

Ph: 苯基

Bn: 苄基

4-F-Bn: 4-氟苄基

4-OMe-Bn: 4-甲氧基苄基

α-Me-Bn: 1-苯乙基。

上述表中, 更优选化合物序号为 1-1、1-2、1-3、1-5、

1-6、1-8、1-9、1-16、1-17、1-18、1-24、
1-26、1-27、1-28、1-32、1-34、1-40、1-
41、1-42、1-45、1-46、1-48、1-50、1-51、
1-56、1-58、1-60、1-66、1-68、1-70、1-
73、1-74、1-75、1-76、1-77、1-78、1-79、
1-81、1-84、1-86、1-89、1-90、1-91、1-
94、1-95、1-97、1-98、1-100、1-101、1-
102、1-103、1-104、1-106、1-107、1-11
9、1-124、1-126、1-130、1-133、1-134、
1-135、1-137、1-156、1-157、1-159、1-
160、1-161、1-162、1-163、1-164、1-16
7、1-171、1-172、1-174、1-175、1-180、
1-183、1-189、1-190、1-192、1-193、1-
194、1-196、1-203、1-204、1-205、1-20
7、1-210、1-211、1-212、1-214、1-215、
1-220、1-222、1-224、1-230、1-232、1-
234、1-237、1-238、1-239、1-240、1-24
1、1-242、1-243、1-245、1-248、1-250、
1-253、1-254、1-255、1-258、1-259、1-
261、1-262、1-264、1-265、1-266、1-26
7、1-268、1-270、1-271、1-283、1-288、
1-290、1-297、1-298、1-299、1-301、1-
320、1-321、1-323、1-324、1-325、1-32
6、1-327、1-328、1-331、1-335、1-336、
1-338、1-339、1-344、1-347、1-353、1-
354、1-356、1-357、1-358、1-360、1-36
7、1-368、1-369、1-371、1-374、1-378、
1-379、1-384、1-386、1-388、1-401、1-
402、1-403、1-404、1-405、1-406、1-40
7、1-409、1-412、1-414、1-418、1-419、

1-4 2 2、1-4 2 3、1-4 2 5、1-4 2 6、1-4 2 8、1-4 2 9、1-4 3 0、1-4 3 1、1-4 3 2、1-4 3 4、1-4 3 5、1-4 4 7、1-4 5 2、1-4 5 4、1-4 6 1、1-4 6 2、1-4 6 3、1-4 6 5、1-4 8 4、1-4 8 5、1-4 8 7、1-4 8 8、1-4 8 9、1-4 9 0、1-4 9 1、1-4 9 2、1-4 9 5、1-4 9 9、1-5 0 0、1-5 0 2、1-5 0 3、1-5 0 8、1-5 1 1、1-5 1 7、1-5 1 8、1-5 2 0、1-5 2 1、1-5 2 2、1-5 2 4、1-5 3 1、1-5 3 2、1-5 3 3、1-5 3 5、1-5 3 6、1-5 3 7、1-5 3 9、1-5 4 0、1-5 4 1、1-5 4 2、1-5 4 3、1-5 4 6、1-5 5 0、1-5 5 1、1-5 5 2、1-5 5 8、1-5 6 0、1-5 6 1、1-5 6 6、1-5 6 8、1-5 7 6、1-5 7 7、1-5 7 8、1-5 8 0、1-5 8 1、1-5 8 2、1-5 8 3、1-5 8 4、1-5 8 7、1-5 9 1、1-5 9 2、1-5 9 3、1-5 9 9、1-6 0 1、1-6 0 2、1-6 0 7、1-6 0 9、1-6 1 7、1-6 1 8、1-6 1 9、1-6 2 1、1-6 2 2、1-6 2 3、1-6 2 4、1-6 2 5、1-6 2 8、1-6 3 2、1-6 3 3、1-6 3 4、1-6 4 0、1-6 4 2、1-6 4 3、1-6 4 8、1-6 5 0、1-6 5 6、1-6 5 7、1-6 5 8、1-6 6 3、1-6 7 2、1-6 7 3、1-6 7 4、1-6 7 7、1-6 7 8、1-6 7 9、1-6 8 0、1-6 8 1、1-6 8 2、1-6 8 3、1-6 8 4、1-6 8 5、1-6 8 6、1-6 8 7、1-6 8 8、1-6 8 9、1-6 9 2、1-6 9 3、1-6 9 5、1-6 9 6、1-7 0 0、1-7 0 1、1-7 0 3、1-7 0 4、1-7 1 0、1-7 1 5、1-7 1 7、1-7 2 1、1-7 2 4、1-7 2 5、1-7 2 6、1-7 2 8、1-7 2 9、1-7 3 0、1-7 3 2、1-7 3 3、1-7 3 4、1-7 3 5、1-7 3 6、1-7 3 9、1-7 4 3、1-7 4 4、1-7 4 5、1-7 5 1、1-7 5 3、1-7 5 4、1-7 5 9、1-7 6 1、1-7 6 9、1-7 7 4、1-7 7 5、1-7 7 6、1-7 7 7、1-7 7 8、1-7 7 9、1-7 8 0、1-7 8 1、1-7 8 2、1-7 8 3、1-7 8 8、1-7 8 9、1-7 9 1、1-7 9 3、

1-798、1-799、1-801、1-803、1-808、1-813、1-818、1-823、1-824、1-825、1-826、1-828、1-836、1-837、1-838、1-839、1-840、1-844、1-845、1-846、1-848、1-852、1-856、1-860、1-872、1-873、1-874、1-875、1-876、1-880、2-1、2-5、2-6、2-8、2-9、2-10、2-11、2-12、2-13、2-14、2-15、2-16、2-22、2-25、2-26、2-28、2-38、2-44、2-46、2-60、2-62、2-64、2-65、2-71、2-72、2-73、2-82、2-83、2-84、2-86、2-88、2-94、2-95、2-96、2-97、2-99、2-100、2-101、2-102、2-104、2-105、2-108、2-111、2-114、2-115、2-116、2-117、2-118、2-120、2-121、2-123、2-126、2-127、2-128、2-129、2-130、2-132、2-133、2-135、2-136、2-137、2-145、2-151、2-152、2-154、2-157、2-158、2-159、2-160、2-162、2-164、2-167、2-168、2-177、2-180、2-185、2-194、2-196、2-197、2-199、2-201、2-202、2-203、2-205、2-207、2-209、2-212、2-213、2-219、2-225、2-226、2-228、2-231、2-232、2-233、2-237、2-243、2-244、2-248、2-250、2-264、2-266、2-267、2-273、2-275、2-281、2-282、2-284、2-287、2-288、2-289、2-290、2-292、2-293、2-294、2-295、2-298、2-301、2-304、2-306、2-307、2-308、2-309、2-315、2-316、2-321、2-322、2-324、2-327、2-328、2-329、2-337、2-343、2-344、2-349、2-351、2-366、2-

3 6 9、2-3 7 4、2-3 8 3、2-3 8 5、2-3 8 6、2-3 8
7、2-3 8 8、2-3 9 0、2-3 9 1、2-3 9 2、2-3 9 4、
2-3 9 6、2-3 9 8、2-4 0 1、2-4 0 2、2-4 0 8、2-
4 1 4、2-4 1 5、2-4 1 7、2-4 2 0、2-4 2 1、2-4 2
2、2-4 2 6、2-4 3 2、2-4 3 3、2-4 3 7、2-4 3 9、
2-4 5 3、2-4 5 5、2-4 5 6、2-4 6 2、2-4 6 4、2-
4 7 3、2-4 7 6、2-4 7 7、2-4 7 8、2-4 7 9、2-4 8
2、2-4 8 3、2-4 8 4、2-4 8 7、2-4 9 0、2-4 9 3、
2-4 9 7、2-4 9 8、2-5 0 4、2-5 1 0、2-5 1 1、2-
5 1 3、2-5 1 4、2-5 1 6、2-5 1 7、2-5 1 8、2-5 2
6、2-5 3 2、2-5 3 3、2-5 3 8、2-5 4 0、2-5 5 5、
2-5 5 8、2-5 6 3、2-5 7 2、2-5 7 4、2-5 7 5、2-
5 7 7、2-5 7 9、2-5 8 0、2-5 8 1、2-5 8 3、2-5 8
5、2-5 8 7、2-5 9 0、2-5 9 1、2-5 9 7、2-6 0 3、
2-6 0 4、2-6 0 6、2-6 0 9、2-6 1 0、2-6 1 1、2-
6 1 5、2-6 2 1、2-6 2 2、2-6 2 6、2-6 2 8、2-6 4
2、2-6 4 6、2-6 4 7、2-6 4 8、2-6 4 9、2-6 5 0、
2-6 5 1、2-6 5 2、2-6 5 3、2-6 5 4、2-6 5 5、2-
6 5 6、2-6 5 7、2-6 6 3、2-6 6 6、2-6 6 9、2-6 7
8、2-6 7 9、2-6 8 0、2-6 8 5、2-6 8 7、2-7 0 1、
2-7 0 5、2-7 0 6、2-7 0 7、2-7 0 8、2-7 0 9、2-
7 1 0、2-7 1 1、2-7 1 2、2-7 1 3、2-7 1 4、2-7 1
5、2-7 1 6、2-7 2 2、2-7 2 5、2-7 2 8、2-7 3 7、
2-7 3 8、2-7 3 9、2-7 4 4、2-7 4 6、2-7 6 0、2-
7 6 4、2-7 6 5、2-7 6 6、2-7 6 7、2-7 6 8、2-7 6
9、2-7 7 0、2-7 7 1、2-7 7 2、2-7 7 3、2-7 7 4、
2-7 7 5、2-7 8 1、2-7 8 4、2-7 8 7、2-7 9 6、2-
7 9 7、2-7 9 8、2-8 0 3、2-8 0 5、2-8 1 9、2-8 2
1、2-8 2 2、2-8 2 5、2-8 2 7、2-8 3 6、2-8 3 8、
2-8 3 9、2-8 4 0、2-8 4 1、2-8 4 3、2-8 4 4、2-

8 4 5、2-8 4 7、2-8 4 9、2-8 5 1、2-8 5 4、2-8 5
5、2-8 6 1、2-8 6 7、2-8 6 8、2-8 7 0、2-8 7 1、
2-8 7 3、2-8 7 4、2-8 7 5、2-8 7 9、2-8 8 5、2-
8 8 6、2-8 9 0、2-8 9 2、2-9 0 6、2-9 1 0、2-9 1
1、2-9 1 3、2-9 1 4、2-9 1 5、2-9 1 6、2-9 1 7、
2-9 1 8、2-9 1 9、2-9 2 0、2-9 2 1、2-9 2 7、2-
9 3 0、2-9 3 1、2-9 3 3、2-9 4 3、2-9 4 9、2-9 5
1、2-9 6 5、2-9 7 0、2-9 7 1、2-9 7 2、2-9 7 3、
2-9 7 4、2-9 7 5、2-9 7 6、2-9 7 7、2-9 7 8、2-
9 7 9、2-9 8 4、2-9 8 5、2-9 8 7、2-9 8 9、2-9 9
4、2-9 9 5、2-9 9 7、2-9 9 9、2-1 0 0 4、2-1 0 0
9、2-1 0 1 4、2-1 0 1 9、2-1 0 2 4、2-1 0 3 2、2-
1 0 3 3、2-1 0 3 4、2-1 0 3 5、2-1 0 3 6、2-1 0 4 0、
2-1 0 4 1、2-1 0 4 2、2-1 0 4 4、2-1 0 4 8、2-1 0
5 2、2-1 0 5 6、2-1 0 6 8、2-1 0 6 9、2-1 0 7 0、2
-1 0 7 1、2-1 0 7 2、2-1 0 7 6、3-1、3-2、3-3、
3-5、3-6、3-8、3-9、3-1 6、3-1 7、3-1 8、3
-2 4、3-2 6、3-2 7、3-2 8、3-3 1、3-3 2、3-3
8、3-4 1、3-4 2、3-4 4、3-4 6、3-4 7、3-5 2、
3-5 4、3-5 6、3-6 2、3-6 4、3-6 6、3-6 9、3-
7 0、3-7 1、3-7 2、3-7 3、3-7 4、3-7 5、3-7 6、
3-7 7、3-8 0、3-8 2、3-8 5、3-8 6、3-8 7、3-
9 0、3-9 1、3-9 3、3-9 4、3-9 6、3-9 7、3-9 8、
3-9 9、3-1 0 0、3-1 0 1、3-1 0 3、3-1 1 5、3-1
2 0、3-1 2 2、3-1 2 6、3-1 2 9、3-1 3 0、3-1 3 2、
3-1 3 3、3-1 4 9、3-1 5 0、3-1 5 2、3-1 5 3、3-
1 5 4、3-1 5 5、3-1 5 6、3-1 5 7、3-1 6 0、3-1 6
4、3-1 6 5、3-1 6 7、3-1 7 3、3-1 7 6、3-1 8 1、
3-1 8 2、3-1 8 3、3-1 8 4、3-1 8 5、3-1 8 6、3-
1 9 1、3-1 9 2、3-1 9 3、3-1 9 5、3-1 9 6、3-1 9

7、3-198、3-207、3-208、3-209、3-212、
3-213、3-214、3-215、3-216、3-217、3-
218、3-219、3-220、3-221、3-222、3-22
3、3-224、3-225、3-228、3-229、3-231、
3-234、3-235、3-236、3-237、3-240、3-
246、3-251、3-253、3-260、3-261、3-26
3、3-264、3-280、3-281、3-283、3-284、
3-285、3-286、3-287、3-288、3-291、3-
295、3-296、3-298、3-304、3-307、3-31
2、3-313、3-314、3-315、3-316、3-317、
3-322、3-323、3-324、3-326、3-327、3-
328、3-329、3-338、3-339、3-340、3-34
3、3-344、3-345、3-346、3-347、3-348、
3-349、3-350、3-351、3-352、3-353、3-
354、3-355、3-356、3-359、3-360、3-36
2、3-365、3-366、3-367、3-368、3-371、
3-377、3-382、3-384、3-391、3-392、3-
394、3-395、3-411、3-412、3-414、3-41
5、3-416、3-417、3-418、3-419、3-422、
3-426、3-427、3-429、3-435、3-438、3-
443、3-444、3-445、3-446、3-447、3-44
8、3-453、3-454、3-455、3-456、3-457、
3-459、3-460、3-462、3-463、3-466、3-
470、3-471、3-472、3-478、3-480、3-48
1、3-486、3-488、3-492、3-496、3-497、
3-498、3-500、3-501、3-503、3-504、3-
507、3-511、3-512、3-513、3-519、3-52
1、3-522、3-527、3-529、3-533、3-537、
3-538、3-539、3-541、3-542、3-544、3-
545、3-548、3-552、3-553、3-554、3-56

0、3-5 6 2、3-5 6 3、3-5 6 8、3-5 7 0、3-5 7 4、
3-5 7 8、3-5 8 0、3-5 8 1、3-5 8 2、3-5 8 3、3-
5 9 2、3-5 9 3、3-5 9 4、3-5 9 7、3-5 9 8、3-5 9
9、3-6 0 0、3-6 0 1、3-6 0 2、3-6 0 3、3-6 0 4、
3-6 0 5、3-6 0 6、3-6 0 7、3-6 0 8、3-6 0 9、3-
6 1 0、3-6 1 3、3-6 1 4、3-6 1 6、3-6 1 9、3-6 2
0、3-6 2 1、3-6 2 2、3-6 2 5、3-6 3 1、3-6 3 6、
3-6 3 8、3-6 4 2、3-6 4 6、3-6 4 8、3-6 4 9、3-
6 5 0、3-6 5 1、3-6 5 3、3-6 5 4、3-6 5 6、3-6 5
7、3-6 6 0、3-6 6 4、3-6 6 5、3-6 6 6、3-6 7 2、
3-6 7 4、3-6 7 5、3-6 8 0、3-6 8 2、3-6 8 6、3-
6 9 0、3-6 9 4、3-6 9 5、3-6 9 6、3-6 9 7、3-6 9
8、3-6 9 9、3-7 0 0、3-7 0 1、3-7 0 2、3-7 0 3、
3-7 0 7、3-7 0 8、3-7 1 0、3-7 1 2、3-7 1 4、3-
7 1 5、3-7 1 7、3-7 1 9、3-7 2 3、3-7 2 5、3-7 2
7、3-7 3 1、3-7 3 2、3-7 3 3、3-7 3 4、3-7 3 6、
4-1、4-2、4-3、4-7、4-9、4-1 0、4-1 9、4-
2 0、4-2 2、4-2 3、4-2 4、4-2 5、4-3 4、4-3 5、
4-4 0、4-4 1、4-5 1、4-5 3、4-5 7、4-7 0、4-
7 1、4-7 2、4-7 3、4-7 5、4-7 6、4-7 7、4-7 8、
4-7 9、4-8 1、4-8 2、4-8 3、4-8 5、4-8 7、4-
9 0、4-9 1、4-9 4、4-9 5、4-9 7、4-1 0 0、4-1
0 1、4-1 0 2、4-1 0 3、4-1 0 4、4-1 0 6、4-1 0 9、
4-1 1 0、4-1 1 1、4-1 1 5、4-1 1 9、4-1 2 4、4-
1 2 6、4-1 2 7、4-1 3 2、4-1 3 8、4-1 3 9、4-1 4
0、4-1 4 4、4-1 4 6、4-1 4 7、4-1 5 6、4-1 5 7、
4-1 5 9、4-1 6 0、4-1 6 1、4-1 6 2、4-1 7 1、4-
1 7 2、4-1 7 7、4-1 7 8、4-1 8 8、4-2 0 3、4-2 0
4、4-2 0 5、4-2 0 6、4-2 0 8、4-2 0 9、4-2 1 0、
4-2 1 1、4-2 1 2、4-2 1 4、4-2 1 5、4-2 1 6、4-

2 1 8、4-2 2 0、4-2 2 3、4-2 2 4、4-2 2 7、4-2 2 8、4-2 3 0、4-2 3 3、4-2 3 4、4-2 3 5、4-2 3 6、4-2 3 7、4-2 3 9、4-2 4 2、4-2 4 3、4-2 4 4、4-2 4 8、4-2 5 2、4-2 5 7、4-2 5 9、4-2 6 0、4-2 7 1、4-2 8 1、4-2 8 2、4-2 8 3、4-2 8 4、4-2 8 5、4-2 8 6、4-2 8 9、4-2 9 1、4-2 9 5、4-2 9 7、4-3 0 0、4-3 0 1、4-3 0 4、4-3 0 5、4-3 0 7、4-3 1 1、4-3 1 2、4-3 1 3、4-3 2 3、4-3 2 6、4-3 3 1、4-3 3 3、4-3 3 4、4-3 4 4、4-3 4 5、4-3 4 6、4-3 4 9、4-3 5 1、4-3 5 2、4-3 5 8、4-3 5 9、4-3 6 1、4-3 6 2、4-3 6 3、4-3 6 4、4-3 7 3、4-3 7 4、4-3 7 8、4-3 7 9、4-3 8 8、4-3 9 8、4-3 9 9、4-4 0 0、4-4 0 1、4-4 0 2、4-4 0 3、4-4 0 6、4-4 0 8、4-4 1 2、4-4 1 4、4-4 1 7、4-4 1 8、4-4 2 1、4-4 2 2、4-4 2 4、4-4 2 8、4-4 2 9、4-4 3 0、4-4 3 9、4-4 4 3、4-4 4 8、4-4 5 0、4-4 5 1、4-4 6 1、4-4 6 2、4-4 6 3、4-4 6 6、4-4 6 8、4-4 6 9、4-4 7 5、4-4 7 6、4-4 7 8、4-4 7 9、4-4 8 0、4-4 8 1、4-4 9 0、4-4 9 1、4-4 9 5、4-4 9 6、4-5 0 5、4-5 0 6、4-5 0 7、4-5 1 0、4-5 1 2、4-5 1 3、4-5 3 4、4-5 3 5、4-5 3 9、4-5 4 0、5-5 4 9、5-5 5 0、4-5 5 1、4-5 5 4、4-5 5 6、4-5 5 7、4-5 7 8、4-5 7 9、4-5 8 3、4-5 8 4、4-5 9 3、4-5 9 4、4-5 9 5、4-5 9 8、4-6 0 0、4-6 0 1、4-6 2 2、4-6 2 3、4-6 2 7、4-6 2 8、4-6 3 7、4-6 3 8、4-6 3 9、4-6 4 2、4-6 4 4、4-6 4 5、4-6 5 1、4-6 5 2、4-6 5 4、4-6 5 5、4-6 5 6、4-6 5 7、4-6 6 6、4-6 6 7、4-6 7 1或者4-6 7 2的化合物，

更优选的是化合物序号为1-2、1-3、1-5、1-6、1-8、1-16、1-17、1-18、1-24、1-27、1-42、1-

50、1-73、1-74、1-75、1-76、1-77、1-78、
1-79、1-81、1-84、1-86、1-90、1-91、1-
94、1-95、1-97、1-98、1-100、1-104、1-
107、1-119、1-126、1-137、1-156、1-15
7、1-159、1-161、1-163、1-164、1-171、
1-172、1-174、1-180、1-183、1-189、1-
196、1-207、1-214、1-237、1-238、1-23
9、1-240、1-241、1-242、1-243、1-245、
1-248、1-250、1-254、1-255、1-258、1-
259、1-261、1-262、1-264、1-268、1-27
1、1-283、1-290、1-301、1-320、1-321、
1-323、1-325、1-327、1-328、1-335、1-
336、1-338、1-344、1-347、1-353、1-36
0、1-371、1-378、1-401、1-402、1-403、
1-404、1-405、1-406、1-407、1-409、1-
412、1-414、1-418、1-419、1-422、1-42
3、1-425、1-432、1-435、1-447、1-454、
1-465、1-484、1-485、1-487、1-489、1-
491、1-492、1-499、1-500、1-502、1-50
8、1-511、1-517、1-524、1-536、1-540、
1-542、1-550、1-551、1-552、1-558、1-
561、1-577、1-581、1-583、1-591、1-59
2、1-593、1-599、1-602、1-618、1-619、
1-621、1-622、1-624、1-632、1-633、1-
634、1-640、1-643、1-658、1-677、1-67
8、1-679、1-680、1-681、1-682、1-683、
1-684、1-685、1-688、1-689、1-692、1-
693、1-695、1-696、1-701、1-704、1-71
0、1-717、1-729、1-733、1-735、1-743、
1-744、1-745、1-751、1-754、1-769、1-

7 7 4、1-7 7 5、1-7 7 8、1-7 8 1、1-7 8 3、1-7 8 8、1-7 9 3、1-7 9 8、1-8 0 3、1-8 1 8、1-8 2 3、1-8 2 8、1-8 3 7、1-8 3 8、1-8 3 9、1-8 4 0、1-8 4 8、1-8 7 3、1-8 7 4、1-8 7 5、1-8 7 6、2-1、2-5、2-6、2-1 0、2-1 2、2-2 5、2-2 8、2-3 8、2-6 0、2-8 2、2-8 3、2-8 4、2-8 6、2-9 4、2-9 5、2-9 6、2-9 7、2-1 0 0、2-1 0 1、2-1 0 2、2-1 0 5、2-1 0 8、2-1 1 1、2-1 1 4、2-1 1 5、2-1 1 6、2-1 1 7、2-1 2 1、2-1 2 3、2-1 2 9、2-1 3 0、2-1 3 2、2-1 3 3、2-1 3 5、2-1 3 6、2-1 3 7、2-1 4 5、2-1 5 1、2-1 5 2、2-1 6 0、2-1 7 7、2-1 9 6、2-1 9 7、2-1 9 9、2-2 0 1、2-2 0 2、2-2 0 5、2-2 0 7、2-2 1 2、2-2 1 3、2-2 2 5、2-2 2 8、2-2 4 3、2-2 4 8、2-2 6 4、2-2 8 1、2-2 8 2、2-2 8 4、2-2 8 7、2-2 8 8、2-2 9 0、2-2 9 3、2-2 9 4、2-2 9 5、2-2 9 8、2-3 0 1、2-3 0 4、2-3 0 8、2-3 0 9、2-3 2 1、2-3 2 2、2-3 2 4、2-3 3 7、2-3 4 3、2-3 5 1、2-3 6 6、2-3 8 5、2-3 8 6、2-3 8 8、2-3 9 0、2-3 9 1、2-3 9 4、2-3 9 6、2-4 0 1、2-4 0 2、2-4 1 4、2-4 1 5、2-4 1 7、2-4 3 2、2-4 5 3、2-4 7 3、2-4 7 6、2-4 7 7、2-4 7 9、2-4 8 2、2-4 8 3、2-4 8 4、2-4 8 7、2-4 9 0、2-4 9 3、2-4 9 7、2-4 9 8、2-5 1 0、2-5 1 1、2-5 1 3、2-5 2 6、2-5 3 2、2-5 3 8、2-5 4 0、2-5 5 5、2-5 7 4、2-5 7 5、2-5 7 7、2-5 7 9、2-5 8 0、2-5 8 3、2-5 8 5、2-5 9 0、2-5 9 1、2-6 0 3、2-6 0 4、2-6 0 6、2-6 1 5、2-6 2 1、2-6 4 2、2-6 4 6、2-6 4 7、2-6 4 9、2-6 5 1、2-6 5 3、2-6 5 4、2-6 6 6、2-6 6 9、2-6 7 9、2-7 0 1、2-7 0 5、2-7 0 6、2-7 0 8、2-7 1 0、2-7 1 2、2-7 1 3、2-7 2 5、2-7 2 8、

2-738、2-760、2-764、2-765、2-767、2-769、2-771、2-772、2-784、2-787、2-797、2-819、2-836、2-838、2-839、2-841、2-843、2-844、2-845、2-847、2-849、2-851、2-854、2-855、2-867、2-868、2-870、2-873、2-879、2-885、2-890、2-892、2-906、2-910、2-911、2-915、2-917、2-918、2-930、2-933、2-943、2-965、2-970、2-971、2-974、2-977、2-979、2-984、2-989、2-994、2-999、2-1019、2-1033、2-1034、2-1035、2-1036、2-1044、2-1069、2-1070、2-1071、2-1072、3-2、3-3、3-5、3-6、3-8、3-16、3-17、3-18、3-24、3-27、3-38、3-46、3-69、3-70、3-71、3-72、3-73、3-74、3-75、3-77、3-80、3-82、3-86、3-87、3-90、3-91、3-93、3-100、3-103、3-115、3-120、3-122、3-133、3-149、3-150、3-152、3-154、3-156、3-157、3-164、3-165、3-167、3-173、3-176、3-181、3-186、3-193、3-212、3-213、3-215、3-216、3-217、3-218、3-220、3-221、3-222、3-224、3-225、3-228、3-229、3-231、3-237、3-240、3-246、3-253、3-264、3-280、3-281、3-283、3-285、3-287、3-288、3-295、3-296、3-298、3-304、3-307、3-312、3-317、3-324、3-343、3-344、3-346、3-347、3-348、3-349、3-351、3-352、3-353、3-355、3-356、3-359、3-360、3-362、3-368、3-371、3-377、3-384、3-395、3-411、3-412、3-414、3-416、

3-4 1 8、3-4 1 9、3-4 2 6、3-4 2 7、3-4 2 9、3-4 3 5、3-4 3 8、3-4 4 3、3-4 4 8、3-4 5 6、3-4 5 9、3-4 6 0、3-4 6 2、3-4 7 0、3-4 7 1、3-4 7 2、3-4 7 8、3-4 8 1、3-4 9 7、3-5 0 0、3-5 0 1、3-5 0 3、3-5 1 1、3-5 1 2、3-5 1 3、3-5 1 9、3-5 2 2、3-5 3 8、3-5 4 1、3-5 4 2、3-5 4 4、3-5 5 2、3-5 5 3、3-5 5 4、3-5 6 0、3-5 6 3、3-5 7 8、3-5 9 7、3-5 9 8、3-6 0 0、3-6 0 1、3-6 0 2、3-6 0 3、3-6 0 5、3-6 0 6、3-6 0 7、3-6 0 9、3-6 1 0、3-6 1 3、3-6 1 4、3-6 1 6、3-6 2 2、3-6 2 5、3-6 3 1、3-6 3 8、3-6 5 0、3-6 5 3、3-6 5 4、3-6 5 6、3-6 6 4、3-6 6 5、3-6 6 6、3-6 7 2、3-6 7 5、3-6 9 0、3-6 9 4、3-6 9 5、3-6 9 8、3-7 0 1、3-7 0 3、3-7 0 7、3-7 1 2、3-7 1 4、3-7 1 9、3-7 2 7、3-7 3 1、3-7 3 2、4-1、4-2、4-7、4-9、4-1 0、4-2 0、4-2 3、4-3 5、4-5 1、4-7 0、4-7 1、4-7 3、4-7 5、4-7 6、4-7 9、4-8 1、4-8 3、4-8 5、4-8 7、4-9 0、4-9 1、4-9 4、4-9 5、4-9 7、4-1 0 3、4-1 0 4、4-1 0 6、4-1 0 9、4-1 1 0、4-1 1 1、4-1 1 9、4-1 3 8、4-1 3 9、4-1 4 4、4-1 4 6、4-1 4 7、4-1 5 7、4-1 6 0、4-1 7 2、4-1 8 8、4-2 0 3、4-2 0 4、4-2 0 6、4-2 0 8、4-2 0 9、4-2 1 2、4-2 1 4、4-2 1 8、4-2 2 0、4-2 2 3、4-2 2 4、4-2 2 7、4-2 2 8、4-2 3 0、4-2 3 6、4-2 3 7、4-2 3 9、4-2 4 2、4-2 4 3、4-2 4 4、4-2 5 2、4-2 7 1、4-2 8 1、4-2 8 2、4-2 8 6、4-2 8 9、4-2 9 1、4-2 9 5、4-2 9 7、4-3 0 0、4-3 0 1、4-3 0 5、4-3 1 1、4-3 2 6、4-3 4 5、4-3 4 9、4-3 5 1、4-3 5 2、4-3 6 2、4-3 7 4、4-3 8 8、4-3 9 8、4-3 9 9、4-4 0 3、4-4 0 6、4-4 0 8、4-4 1 2、4-4 1 4、

4-4 1 7、4-4 1 8、4-4 2 2、4-4 2 8、4-4 4 3、4-4 6 2、4-4 6 6、4-4 6 8、4-4 6 9、4-4 7 9、4-4 9 1、4-5 0 6、4-5 1 0、4-5 1 2、4-5 1 3、4-5 3 5、5-5 5 0、4-5 5 4、4-5 5 6、4-5 5 7、4-5 7 9、4-5 9 4、4-5 9 8、4-6 0 0、4-6 0 1、4-6 2 3、4-6 3 8、4-6 4 2、4-6 4 4、4-6 4 5、4-6 5 5或4-6 6 7的化合物,

特别优选的是化合物序号为 1-2、1-16、1-17、1-18、1-42、1-50、1-73、1-74、1-76、1-78、1-81、1-84、1-94、1-95、1-97、1-98、1-100、1-104、1-119、1-156、1-161、1-163、1-171、1-172、1-174、1-180、1-189、1-207、1-237、1-238、1-242、1-245、1-258、1-259、1-261、1-268、1-283、1-320、1-325、1-327、1-335、1-336、1-338、1-344、1-353、1-371、1-401、1-402、1-406、1-409、1-422、1-423、1-425、1-432、1-447、1-484、1-489、1-491、1-499、1-500、1-502、1-508、1-517、1-536、1-540、1-542、1-552、1-577、1-581、1-583、1-593、1-618、1-622、1-624、1-634、1-658、1-677、1-678、1-680、1-682、1-684、1-685、1-692、1-693、1-695、1-701、1-710、1-729、1-733、1-735、1-745、1-774、1-775、1-778、1-788、1-798、1-823、1-837、1-838、1-839、1-840、1-876、2-5、2-12、2-38、2-60、2-82、2-86、2-94、2-95、2-96、2-97、2-100、2-101、2-102、2-105、2-108、2-111、2-115、2-116、2-117、2-121、2-123、2-129、2-130、

2-1 3 2、2-1 3 5、2-1 5 1、2-1 7 7、2-1 9 6、2-1 9 7、2-2 0 2、2-2 0 5、2-2 4 3、2-2 6 4、2-2 8 1、2-2 8 7、2-2 8 8、2-2 9 8、2-3 0 1、2-3 0 8、2-3 0 9、2-3 4 3、2-3 6 6、2-3 8 5、2-3 9 1、2-3 9 4、2-4 3 2、2-4 5 3、2-4 7 6、2-4 7 7、2-4 8 3、2-4 8 7、2-4 9 0、2-4 9 7、2-4 9 8、2-5 3 2、2-5 5 5、2-5 7 4、2-5 8 0、2-5 8 3、2-6 2 1、2-6 4 6、2-6 5 1、2-6 5 3、2-7 0 5、2-7 1 0、2-7 1 2、2-7 6 4、2-7 6 9、2-7 7 1、2-8 1 9、2-8 3 8、2-8 3 9、2-8 4 4、2-8 4 7、2-8 5 4、2-8 5 5、2-8 8 5、2-9 1 0、2-9 1 7、2-9 7 0、2-9 7 1、2-9 7 4、2-9 8 4、2-9 9 4、2-1 0 1 9、2-1 0 3 3、2-1 0 3 4、2-1 0 3 5、2-1 0 3 6、2-1 0 7 2、3-2, 3-6, 3-8、3-1 7、3-2 7、3-3 8、3-6 9、3-7 0、3-7 2、3-7 4、3-7 7、3-8 0、3-9 0、3-9 1、3-9 3、3-1 0 0、3-1 1 5、3-1 3 3、3-1 4 9、3-1 5 4、3-1 5 6、3-1 5 7、3-1 7 3、3-1 8 1、3-1 9 3、3-2 1 2、3-2 1 3、3-2 1 7、3-2 2 0、3-2 2 9、3-2 3 7、3-2 4 0、3-2 4 6、3-2 6 4、3-2 8 0、3-2 8 5、3-2 8 7、3-2 8 8、3-3 0 4、3-3 1 2、3-3 2 4、3-3 4 3、3-3 4 4、3-3 4 8、3-3 5 1、3-3 6 0、3-3 6 8、3-3 7 1、3-3 7 7、3-3 9 5、3-4 1 1、3-4 1 6、3-4 1 8、3-4 1 9、3-4 3 5、3-4 4 3、3-4 5 6、3-4 6 0、3-4 6 2、3-4 8 1、3-4 9 7、3-5 0 1、3-5 0 3、3-5 2 2、3-5 3 8、3-5 4 2、3-5 4 4、3-5 6 3、3-5 7 8、3-5 9 7、3-5 9 8、3-6 0 2、3-6 0 5、3-6 1 3、3-6 1 4、3-6 2 2、3-6 2 5、3-6 3 1、3-6 5 0、3-6 5 4、3-6 5 6、3-6 7 5、3-6 9 0、3-6 9 4、3-6 9 5、3-6 9 8、3-7 0 7、3-7 1 4、3-7 3 1、4-2、4-7、4-9、4-1 0、4-5 1、4-7 0、4-7 6、4-7 9、

4-81、4-85、4-90、4-95、4-103、4-119、
4-139、4-144、4-146、4-147、4-188、4-
203、4-209、4-212、4-214、4-218、4-22
3、4-228、4-236、4-252、4-271、4-281、
4-286、4-289、4-291、4-326、4-345、4-
351、4-352、4-388、4-398、4-403、4-40
6、4-408、4-443、4-462、4-466、4-468、
4-469、4-506、4-512、4-513、5-550、4-
556、4-557、4-594、4-600、4-601、4-63
8、4-642、4-644或者4-645的化合物。

最优选的化合物是：

化合物序号 1-2：4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑，

化合物序号 1-42：3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑，

化合物序号 1-50：1-(5-氨基-1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑，

化合物序号 1-73：4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑，

化合物序号 1-74：3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(2-甲基胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑，

化合物序号 1-76：4-(2-乙基胺基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑，

化合物序号 1-78：3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)胺基吡啶-4-基]-1H-吡唑，

化合物序号 1-81：4-(2-乙酰基胺基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑，

化合物序号 1-84：3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(2-甲氧基羰基胺基吡啶-4-基)-1H-吡唑，

化合物序号 1-94: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 6-二氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 1-95: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 6-二氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 1-97: 1-(5-氨基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-(吡啶-4-基)-1H-吡唑,

化合物序号 1-104: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 6-二氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 1-119: 4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 1-156: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1-(1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 1-237: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯苯基)-1-(1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 1-320: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氯苯基)-1-(1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 1-401: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3, 4-二氟苯基)-1-(1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 1-484: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3, 4-二氯苯基)-1-(1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 1-618: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑,

化合物序号 1-677: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 1-682: 3-(2-氟苯基)-1-(1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2, 2, 2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1H-吡唑,

化合物序号 1-684: 4-(2-乙酰基氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 1-710: 4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 1-729: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(2,4-二氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 1-774: 4-(2-环丙基羰基胺基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 1-823: 4-(2-环丙基羰基胺基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 1-840: 3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(4-甲氧基苄基胺基)嘧啶-4-基]-1H-吡唑,

化合物序号 2-5: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-苯基-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-60: 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-86: 3-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-94: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-95: 3-(4-氟苯基)-4-(2-甲基胺基吡啶-4-基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-97: 4-(2-乙基胺基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-100: 3-(4-氟苯基)-4-(2-异丙基胺基吡啶-4-基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-101: 3-(4-氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)胺基吡啶-4-基]-1H-吡唑,

化合物序号 2-105: 4-(2-乙酰基胺基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-108: 3-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基羰基胺基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-111: 3-(4-氟苯基)-4-(2-甲基磺酰基胺基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-116: 3-(4-氟苯基)-4-[2-(1-苯乙基胺基)吡啶-4-基]-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-117: 4-(2-苯甲酰基胺基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-129: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-130: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-三氟甲基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-132: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(3-氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-135: 1-(3-乙酰基胺基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-151: 4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-177: 3-(3-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-196: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-287: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,

化合物序号 2-385: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氯苯基)

—1—([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑,

化合物序号 2-453: 3—(3, 4-二氟苯基)—4—(吡啶—4—基)

—1—([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑,

化合物序号 2-476: 4—(2-氨基吡啶—4—基)—3—(3, 4-二氟苯基)—1—([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑,

化合物序号 2-574: 4—(2-氨基吡啶—4—基)—3—(3, 4-二氯苯基)—1—([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑,

化合物序号 2-646: 4—(2-氨基吡啶—4—基)—3—(3-氯-4-氟苯基)—1—([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑,

化合物序号 2-705: 4—(2-氨基吡啶—4—基)—3—(4-氯-3-氟苯基)—1—([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑,

化合物序号 2-764: 4—(2-氨基吡啶—4—基)—1—([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基)—3—(3-三氟甲基苯基)—1H—吡唑,

化合物序号 2-838: 4—(2-氨基吡啶—4—基)—3—(2-氟苯基)—1—([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑,

化合物序号 2-885: 4—(2-氨基嘧啶—4—基)—3—(2-氟苯基)—1—([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑,

化合物序号 2-910: 4—(2-氨基吡啶—4—基)—3—(2, 4-二氟苯基)—1—([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑,

化合物序号 2-970: 4—(2-环丙基羰基胺基吡啶—4—基)—3—(4-氟苯基)—1—([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑,

化合物序号 2-974: 4—(2-环戊基羰基胺基吡啶—4—基)—3—(4-氟苯基)—1—([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑,

化合物序号 2-1036: 3—(4-氟苯基)—4—[2—(4-甲氧基苄基)胺基嘧啶—4—基]—1—([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑,

化合物序号 3-2: 4—(2-氨基吡啶—4—基)—1—(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪—3—基)—3-苯基—1H—吡唑,

化合物序号 3-38: 3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-69: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-74: 3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2, 2, 2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1H-吡唑,

化合物序号 3-77: 4-(2-乙酰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-90: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-91: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-100: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-115: 4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-149: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-212: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-280: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氯苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-343: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3, 4-二氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-411: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3, 4-二氯苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-456: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-497: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯-3-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-538: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-597: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-602: 3-(2-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2, 2, 2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1H-吡唑,

化合物序号 3-605: 4-(2-乙酰基氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-631: 4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-650: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(2, 4-二氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-690: 4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑,

化合物序号 3-694: 4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 3-731: 4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,

化合物序号 4-2: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-3-苯基-1H-吡唑,

化合物序号 4-51: 3-(4-氟苯基)-1-(7, 8-二氢-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑,

化合物序号 4-70: 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)

—1—(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)—1H-吡唑,

化合物序号 4-76: 3-(4-氟苯基)—1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)—4-[2-(2,2,2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基)—1H-吡唑,

化合物序号 4-79: 4-(2-乙酰基氨基吡啶-4-基)—3-(4-氟苯基)—1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)—1H-吡唑,

化合物序号 4-81: 4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)—3-(4-氟苯基)—1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)—1H-吡唑,

化合物序号 4-119: 4-(2-氨基嘧啶-4-基)—3-(4-氟苯基)—1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)—1H-吡唑,

化合物序号 4-139: 4-(2-氨基吡啶-4-基)—3-(3-氟苯基)—1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)—1H-吡唑,

化合物序号 4-203: 4-(2-氨基吡啶-4-基)—3-(2-氟苯基)—1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)—1H-吡唑,

化合物序号 4-209: 3-(2-氟苯基)—1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)—4-[2-(2,2,2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基)—1H-吡唑,

化合物序号 4-212: 4-(2-乙酰基氨基吡啶-4-基)—3-(2-氟苯基)—1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)—1H-吡唑,

化合物序号 4-214: 4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)—3-(2-氟苯基)—1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)—1H-吡唑,

化合物序号 4-281: 4-(2-氨基吡啶-4-基)—3-(4-氯苯基)

—1—(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)—1H-吡唑,

化合物序号 4-345: 4-(2-氨基吡啶-4-基)—3-(3-氯苯基)—1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)—1H-吡唑,

化合物序号 4-398: 4-(2-氨基吡啶-4-基)—3-(3,4-二氟苯基)—1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)—1H-吡唑,

化合物序号 4-403: 3-(3,4-二氟苯基)—1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)—4-[2-(2,2,2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基)—1H-吡唑,

化合物序号 4-406: 4-(2-乙酰基氨基吡啶-4-基)—3-(3,4-二氟苯基)—1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)—1H-吡唑,

化合物序号 4-408: 4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)—3-(3,4-二氟苯基)—1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)—1H-吡唑,

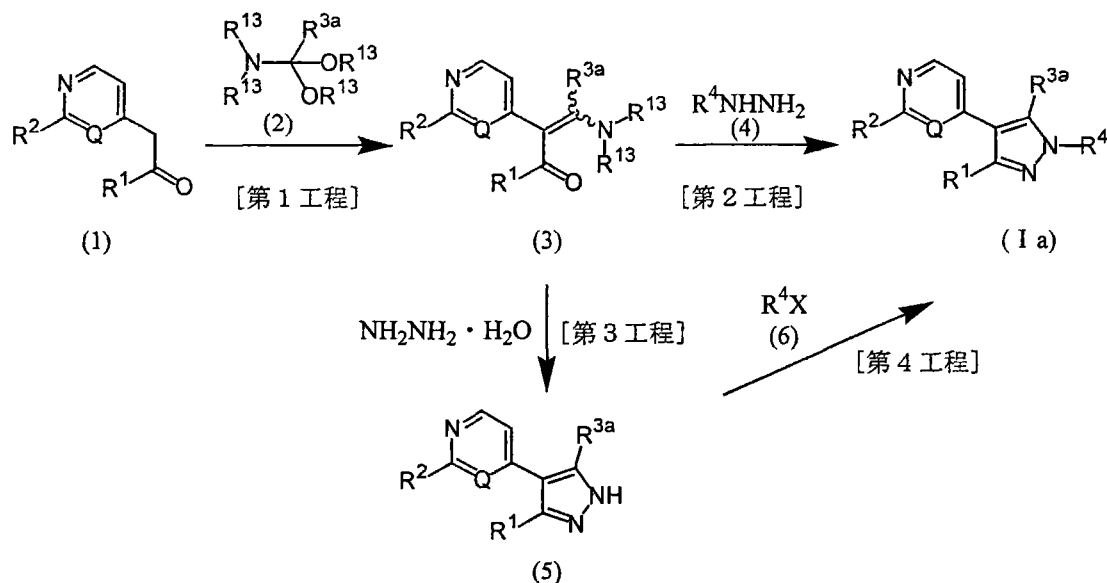
化合物序号 4-462: 4-(2-氨基吡啶-4-基)—3-(3,4-二氯苯基)—1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)—1H-吡唑或者

化合物序号 4-638: 4-(2-氨基吡啶-4-基)—1-(7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)—3-(3-三氟甲基苯基)—1H-吡唑。

具有通式(1)的化合物用例如以下的方法制造。

[方法 1]

“方法 1”是制造通式(I)中 R^3 为氢原子或者 C_1-C_6 烷基的本发明吡唑化合物(Ia)的通常的方法。



(式中, R^1 、 R^2 、 R^4 和 Q 表示与上述相同的意思, R^{3a} 表示氢原子或者 C_1 - C_6 烷基, R^{13} 表示 C_1 - C_6 烷基, X 表示卤原子)。

第 1 工序是使酮化合物 (1) 和缩醛化合物 (2) 在有机溶剂中反应, 制造化合物 (3) 的工序。该工序在碱和酸的共存下进行, 也可以使用任何一种进行反应。

酮化合物 (1) 可以按照例如 WO97/5878 号公报中记载的方法制造。

缩醛化合物 (2) 可以是公知的, 或者可以利用公知化合物通过公知的方法制造。

缩醛化合物 (2) 的使用量相对于酮化合物 (1), 通常使用 1—10 倍摩尔, 优选 1—3 倍摩尔。

作为使用的有机溶剂, 如果是不阻碍反应且使原料物质溶解至某种程度的物质, 就没有特别的限制, 可以举例为例如苯、甲苯、二甲苯或者均三甲苯。等芳香族烃类; 戊烷、己烷或者环己烷等脂肪族烃类; 四氢呋喃、二乙醚、二异丙醚、乙二醇二甲醚、二噁烷或者二甘醇二甲醚等醚类; N,N -二甲基甲酰胺、 N,N -二甲基乙酰胺、 N -甲基-2-吡咯烷酮或者六甲基磷酰三酰胺等酰胺类; 二甲基亚砷等亚砷类; 或者这些的混合溶剂, 优选醚类, 特别优选四氢呋喃。

作为使用的碱, 可以举例为例如三乙胺、吡啶、1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一碳烯或者二异丙基乙基胺等胺类; 氢化钠、氢化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾或者氢氧化钠等无机碱; 或者甲基锂、

丁基锂、氨化二异丙基锂、氨化双三甲基硅烷基钠、甲醇钠、乙醇钠或者叔丁醇钾等有机碱，优选三乙胺。

作为碱的使用量，相对于酮化合物(1)，通常使用 0.1—5 倍摩尔，优选 0.1—2 倍摩尔。

作为使用的酸，可以举例为例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸或者硝酸等无机酸类；或者甲酸、乙酸、丙酸或者丁酸等低级脂肪族羧酸类，优选盐酸或者乙酸。

作为酸的使用量，相对于酮化合物(1)，通常使用 0.1—5 倍摩尔，优选 0.1—2 倍摩尔。

反应温度随原料化合物、试剂或者溶剂等而变化，通常为 0℃—150℃，优选 0℃—100℃。

反应时间随反应温度而变化，但是通常为 1 小时至 24 小时，优选 1 小时至 8 小时。

第 2 工序是使化合物(3)在有机溶剂中与胍化合物(4)缩合而制造本发明的吡唑化合物(Ia)的工序。

胍化合物(4)可以是公知的，或者可利用公知化合物通过公知的方法制造。

胍化合物(4)的使用量相对于化合物(3)，通常使用 1—20 倍摩尔，优选 1—10 倍摩尔。

作为使用的有机溶剂，如果是不阻碍反应且使原料物质溶解至某种程度的物质，就没有特别的限制，可以在例如醇(例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或者乙二醇)或者醇和有机溶剂(可以举例为例如四氢呋喃、二噁烷或者二甘醇二甲醚等醚类；N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或者 N-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类；或者二甲基亚砷等亚砷类或者这些的混合溶剂，优选醚类)的混合溶剂中进行。

反应温度随原料化合物、试剂或者溶剂等而变化，但是通常为 0℃—150℃，优选 0℃—100℃。

反应时间随反应温度而变化，但是通常为 1 小时至 48 小时，优选 1 小时至 24 小时。

第 3 工序是通过使化合物(3)在有机溶剂中与胍一水合物缩合制造

吡唑化合物(5)的工序。该工序除了使用肼一水合物代替肼化合物(4)以外,其它按照上述“第2工序”进行。

第4工序是在惰性气体氛围下,在有机溶剂中用碱使吡唑化合物(5)和卤素化合物(6)反应,制造本发明的化合物(Ia)的工序。

卤素化合物(6)可以是公知的,或者可利用公知化合物通过公知的方法制造。

使用的惰性气体是指在本反应中为惰性的气体,可列举例如氩、氮气或者氦气等,可在引入于反应容器的状态下使用。

作为使用的有机溶剂,如果是不阻碍反应且使原料物质溶解至某种程度的物质,就没有特别的限制,可以举例为例如四氢呋喃、二乙醚、二异丙醚、乙二醇二甲醚、二噁烷或者二甘醇二甲醚等醚类;N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮或者六甲基磷酰三酰胺等酰胺类;二甲基亚砷等亚砷类;或者这些的混合溶剂,优选醚类,特别优选四氢呋喃。

作为使用的碱,可以举例为例如三乙胺、吡啶、1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一碳烯或者二异丙基乙基胺等胺类;氢化钠、氢化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾或者氢氧化钠等无机碱;或者甲基锂、丁基锂、氨化二异丙基锂、氨化双三甲基硅烷基钠、甲醇钠、乙醇钠或者叔丁醇钾等有机碱,优选氢化钠。

作为碱的使用量,相对于吡唑化合物(5),通常使用1-5倍摩尔,优选1-3倍摩尔。

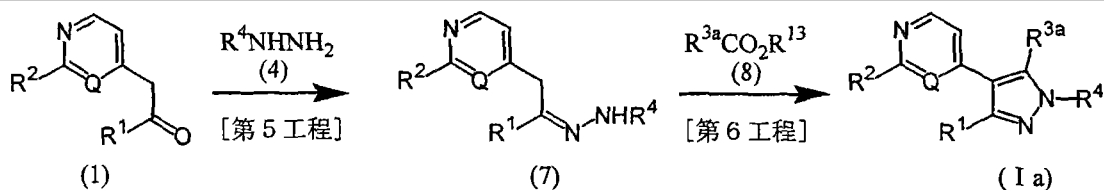
卤素化合物(6)的使用量相对于吡唑化合物(5),通常使用1-5倍摩尔,优选1-3倍摩尔。

反应温度随原料化合物、试剂或者溶剂等而变化,但是通常为0℃-150℃,优选0℃-100℃。

反应时间随反应温度而变化,通常为1小时至24小时,优选1小时至12小时。

[方法2]

“方法2”是制造通式(I)中的R³为氢原子或者C₁-C₆烷基的本发明吡唑化合物(Ia)的另一种方法。



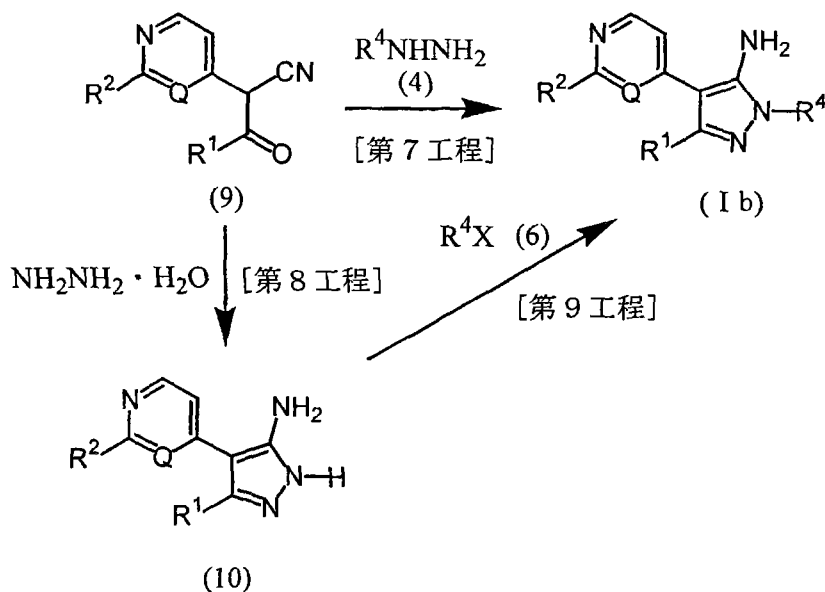
(式中, R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{13} 和 Q 表示与上述相同的意思)。

第 5 工序是使酮化合物 (1) 和肼化合物 (4) 在有机溶剂中反应, 制造腙化合物 (7) 的工序。本工序按照缩合酮化合物和肼化合物的通常的公知方法进行。

第 6 工序是使用碱使腙化合物 (7) 和酯化合物 (8) 在有机溶剂中反应, 制造本发明的吡唑化合物 (Ia) 的工序。本工序按照例如 J.Heterocyclic Chem, 24, 555 (1987) 记载的方法进行。

[方法 3]

“方法 3”是制造通式 (I) 中的 R^3 是氨基的本发明吡唑化合物 (Ib) 的常用方法。



(式中, R^1 、 R^2 、 R^4 、 Q 和 X 表示与上述相同的意思)。

第 7 工序是使酮化合物 (9) 和肼化合物 (4) 在有机溶剂中反应, 制造本发明吡唑化合物 (Ib) 的工序。

酮化合物 (9) 可以按照例如 WO94/19350 号记载的方法制造。

本工序除了使用酮化合物 (9) 代替化合物 (3) 以外, 其它按照上述“第 2 工序”进行。

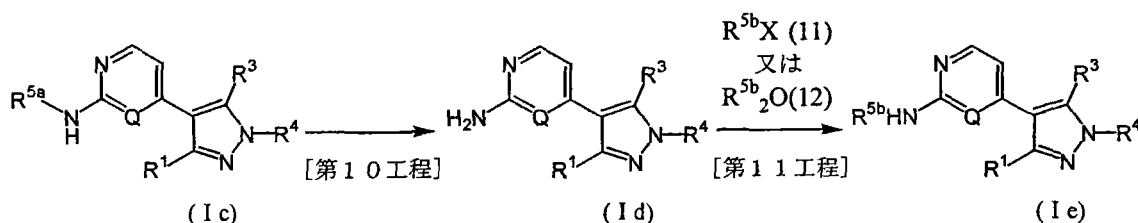
第 8 工序是使酮化合物 (9) 在有机溶剂中与肼一水合物缩合制造吡

唑化合物(10)的工序。本工序除了使用酮化合物(9)代替化合物(3)以外,其它按照上述“第3工序”进行。

第9工序是在有机溶剂中,在惰性气体氛围下,使用碱使吡唑化合物(10)和卤素化合物(6)反应,制造本发明吡唑化合物(Ib)的工序。本工序除了使用吡唑化合物(10)代替吡唑化合物(5)以外,其它按照上述“第4工序”进行。

[方法4]

“方法4”是制造通式(I)中的 R^2 是氨基的本发明化合物(Id)和 R^2 是 C_1 - C_6 烷基羰基氨基、 C_3 - C_7 环烷基羰基氨基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基氨基或者 C_1 - C_6 烷氧基羰基氨基的本发明吡唑化合物(Ie)的另一种方法。



(式中, R^1 、 R^3 、 R^4 、 Q 和 X 表示与上述相同的意思, R^{5a} 表示 C_1 - C_6 烷氧基羰基, R^{5b} 表示 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_3 - C_7 环烷基羰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基或者 C_1 - C_6 烷氧基羰基)。

第10工序是通过在有机溶剂中用酸处理吡唑化合物(Ic),制造本发明的吡唑化合物(Id)的工序。

吡唑化合物(Ic)可以用上述“方法1”或“方法3”制造。

作为使用的酸,可以举例为例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸或者硝酸等无机酸类;或者甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸或者丁酸等低级脂肪族羧酸类;甲磺酸、苯磺酸、萘磺酸或者樟脑磺酸等磺酸类;或者这些的混合溶剂,优选无机酸类或者低级脂肪族羧酸类,特别优选盐酸、硫酸、乙酸或者三氟乙酸。

作为酸的使用量,相对于吡唑化合物(Ic),通常使用1—300倍摩尔,优选1—200倍摩尔。

反应可以在无溶剂下进行,或者在有机溶剂中进行,作为使用的有机溶剂,如果是不阻碍反应且使原料物质溶解至某种程度的物质,就没有特别的限制,可列举例如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷或者四氯化碳等卤化

烃类；甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或者乙二醇等醇类；四氢呋喃、二乙醚、二异丙醚、乙二醇二甲醚、二噁烷或者二甘醇二甲醚等醚类；N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或者N-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类；二甲基亚砷等亚砷类；水；或者这些的混合溶剂，优选醇类、醚类或者水，特别优选丁醇、二噁烷或水。

反应温度随原料化合物、试剂或者溶剂等而变化，但是通常为 0°C — 200°C ，优选 50°C — 150°C 。

反应时间随反应温度而变化，但是通常为1小时至12小时，优选1小时至6小时。

第11工序是在惰性气体氛围下，使用碱使吡唑化合物(Id)和卤素化合物(11)或者酸酐(12)反应，而制造本发明的吡唑化合物(Ie)的工序。

卤素化合物(11)和酸酐(12)可以是公知的，或者可利用公知化合物通过公知的方法制造。

卤素化合物(11)和酸酐(12)的使用量相对于吡唑化合物(Id)，通常使用1—50倍摩尔，优选1—30倍摩尔。

使用的所谓惰性气体指在本反应中是惰性的气体，可列举例如氩、氮气或者氦气等，在向反应容器中引入的状态下使用。

反应可以在无溶剂下进行，或者在有机溶剂中进行，作为使用的有机溶剂，如果是不阻碍反应且使原料物质溶解至某种程度的物质，就没有特别的限制，可以举例为例如苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯或者硝基苯等芳香族烃类；二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷或者四氯化碳等卤化烃类；戊烷、己烷或者环己烷等脂肪族烃类；或者这些的混合溶剂，优选卤化烃类。

作为使用的碱，可以举例为例如三乙胺、吡啶、1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一碳烯或者二异丙基乙基胺等有机胺类，优选吡啶。

作为碱的使用量，相对于吡唑化合物(Id)，通常使用10—500倍摩尔，优选10—300倍摩尔。

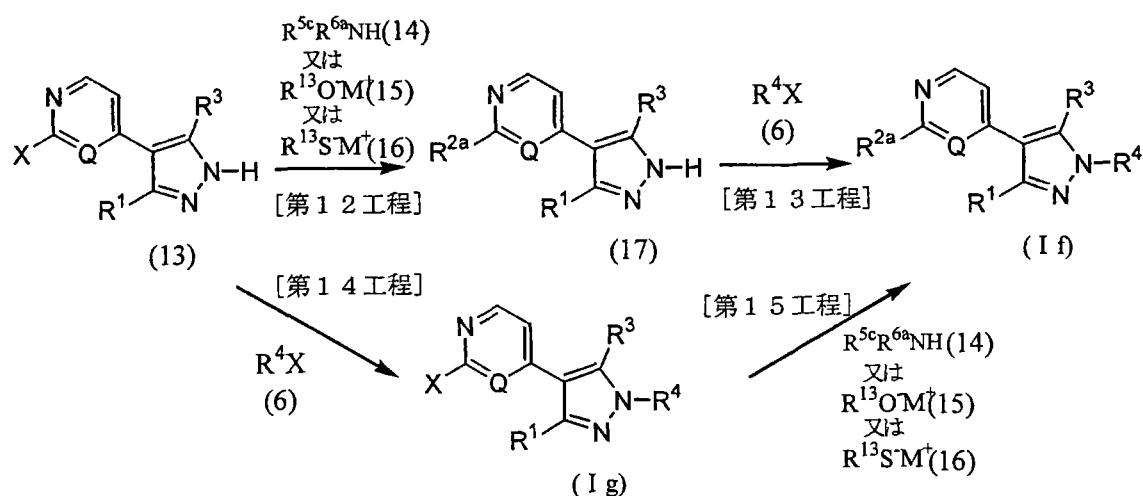
反应温度随原料化合物、试剂或者溶剂等而变化，但是通常为 0°C — 150°C ，优选 0°C — 100°C 。

反应时间随反应温度而变化，但是通常为1小时至48小时，优选1

小时至 24 小时。

[方法 5]

“方法 5”是制造通式 (I) 中的 R^2 是可以用 (C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基或者可以用选自卤原子、 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和卤代 C_1 - C_6 烷氧基取代的 C_7 - C_{12} 芳烷基) 取代的氨基、 C_1 - C_6 烷氧基或者 C_1 - C_6 烷硫基的本发明吡唑化合物 (If) 和 R^2 是卤原子的本发明吡唑化合物 (Ig) 的另一种方法。



(式中, R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^{13} 、 Q 和 X 表示与上述相同的意思, R^{5c} 和 R^{6a} 相同或者不同, 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基或者可以用选自卤原子、 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和卤代 C_1 - C_6 烷氧基取代的 C_7 - C_{12} 芳烷基, R^{2a} 表示 $-NR^{5c}R^{6a}$ 、 C_1 - C_6 烷氧基或者 C_1 - C_6 烷硫基, M^+ 表示阳离子。作为 M^+ 的定义中的“阳离子”, 可列举例如钾离子、钠离子、银离子或者铜 (I) 离子之类的 1 价金属离子)。

第 12 工序是通过在有机溶剂中使吡唑化合物 (13) 和化合物 (14)、化合物 (15) 或化合物 (16) 进行亲核置换反应, 制造吡唑化合物 (17) 的工序。

吡唑化合物 (13) 可以用上述“第 3 工序”或者“第 8 工序”制造。

化合物 (14)、化合物 (15) 和化合物 (16) 可以是公知的, 或者可利用公知化合物通过公知的方法制造。

化合物 (14)、化合物 (15) 和化合物 (16) 的使用量相对于吡唑化合物 (13), 通常使用 1—100 倍摩尔, 优选 1—50 倍摩尔。

作为使用的有机溶剂，如果是不阻碍反应且使原料物质溶解至某种程度的物质，就没有特别的限制，可列举例如甲醇、乙醇、丙醇或者丁醇等醇类；四氢呋喃、二乙醚、二异丙醚、乙二醇二甲醚、二噁烷或者二甘醇二甲醚等醚类；N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮或者六甲基磷酰三酰胺等酰胺类；二甲基亚砷等亚砷类；或者这些的混合溶剂。

反应温度随原料化合物、试剂或者溶剂等而变化，但是在常压或者密封管中，通常为 50℃—250℃，优选 50℃—200℃。

反应时间随反应温度而变化，但是通常为 1 小时至 48 小时，优选 1 小时至 24 小时。

第 12 工序中，吡唑化合物 (13) 和化合物 (14) 的反应也可以使用酸进行。这时，如果大量地使用化合物 (14)，则并非必须使用有机溶剂。

作为使用的酸，可以举例为例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸或者硝酸等无机酸类；或者甲磺酸、苯磺酸、萘磺酸或者樟脑磺酸等磺酸类，优选无机酸类，特别优选盐酸。

作为酸的使用量，相对于吡唑化合物 (13)，通常使用 0.1—100 倍摩尔，优选 1—50 倍摩尔。

这时化合物 (14) 的使用量相对于吡唑化合物 (13)，通常使用 1—100 倍摩尔，优选 5—50 倍摩尔。

反应温度随原料化合物、试剂或者溶剂等而变化，但是通常为 50℃—200℃，优选 50℃—150℃。

反应时间随反应温度而变化，但是通常为 1 小时至 24 小时，优选 1 小时至 12 小时。

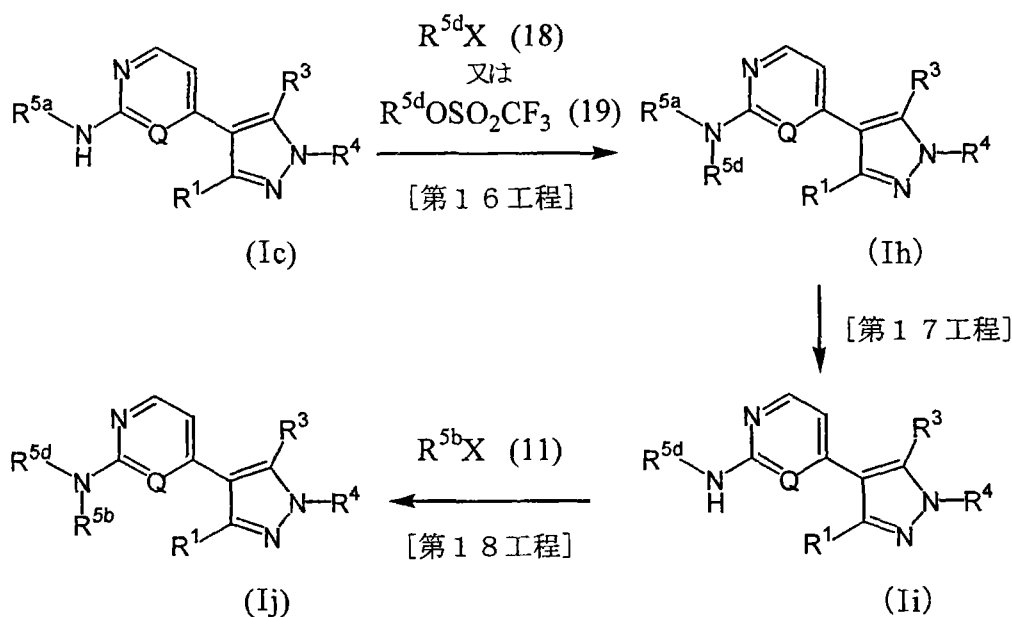
第 13 工序是通过使吡唑化合物 (17) 在有机溶剂中和卤素化合物 (6) 反应，制造本发明的吡唑化合物 (If) 的工序。本工序除了使用吡唑化合物 (17) 代替吡唑化合物 (5) 以外，其它按照上述“第 4 工序”进行。

第 14 工序是通过在有机溶剂中，使吡唑化合物 (13) 和卤素化合物 (6) 反应，制造本发明的吡唑化合物 (Ig) 的工序。本工序除了使用吡唑化合物 (13) 代替吡唑化合物 (5) 以外，其它按照上述“第 4 工序”进行。

第 15 工序是通过在有机溶剂中,使吡唑化合物 (Ig) 和化合物 (14)、化合物 (15) 或者化合物 (16) 进行亲核置换反应,制造本发明的吡唑化合物 (If) 的工序。本工序除了使用吡唑化合物 (Ig) 代替吡唑化合物 (13) 以外,其它按照上述“第 12 工序”进行。

[方法 6]

“方法 6”是制造通式 (I) 中的 R^2 是用 C_1 - C_6 烷氧基羰基和 (C_1 - C_6 烷基或者氟代 C_1 - C_6 烷基) 二取代的氨基的本发明的吡唑化合物 (Ih)、 R^2 是用 C_1 - C_6 烷基或者氟代 C_1 - C_6 烷基一取代的氨基的本发明的吡唑化合物 (Ii)、和 R^2 是用 (C_1 - C_6 烷基或者氟代 C_1 - C_6 烷基) 和 (C_1 - C_6 烷基羰基、 C_3 - C_7 环烷基羰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基或者 C_1 - C_6 烷氧基羰基) 二取代的氨基的本发明的吡唑化合物 (Ij) 的另一种方法。



(式中, R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 Q 和 X 表示与上述相同的意思, R^{5d} 表示 C_1 - C_6 烷基或者氟代 C_1 - C_6 烷基)。

第 16 工序是通过使用碱使吡唑化合物 (Ic) 在有机溶剂中和卤素化合物 (18) 或者三氟甲磺酸酯 (トリフレート) 化合物 (19) 反应,制造本发明的吡唑化合物 (Ih) 的工序。

吡唑化合物 (Ic) 可以用上述“方法 1”或者“方法 4”制造。

卤素化合物 (18) 和三氟甲磺酸酯化合物 (19) 可以是公知的,或者可利用公知化合物通过公知的方法制造。

卤素化合物(18)和三氟甲磺酸酯化合物(19)的使用量相对于吡唑化合物(Ic),通常使用1-40倍摩尔,优选1-20倍摩尔。

作为使用的碱,可以举例为例如三乙胺、吡啶、1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一碳烯或者二异丙基乙基胺等有机胺类;氢化钠、氢化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾或者氢氧化钠等无机碱;或者甲基锂、丁基锂、氮化二异丙基锂、氮化双三甲基硅烷基钠、甲醇钠、乙醇钠或者叔丁醇钾等有机碱,优选氢化钠。

作为碱的使用量,相对于吡唑化合物(Ic),通常使用1-10倍摩尔,优选1-5倍摩尔。

作为使用的有机溶剂,如果是不阻碍反应且使原料物质溶解至某种程度的物质,就没有特别的限制,可以举例为例如四氢呋喃、二乙醚、二异丙醚、二噁烷或者二甘醇二甲醚等醚类;N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类;二甲基亚砷等亚砷类;或者这些的混合溶剂,优选酰胺类,特别优选N,N-二甲基甲酰胺。

反应温度随原料化合物、试剂或者溶剂等而变化,但是通常为0℃-200℃,优选0℃-150℃。

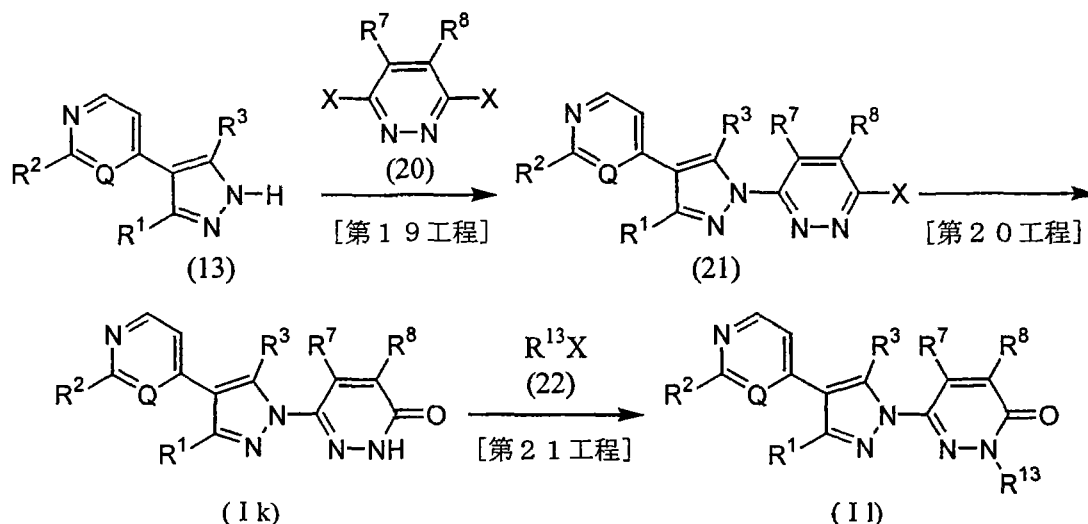
反应时间随反应温度而变化,但是通常为1小时至24小时,优选1小时至8小时。

第17工序是在有机溶剂中,使用酸使本发明的吡唑化合物(Ih)反应来制造本发明的吡唑化合物(Ii)的工序。本工序除了使用化合物(Ih)代替化合物(Ic)以外,其它按照上述“第10工序”进行。

第18工序是在惰性气体氛围下,通过使用碱使吡唑化合物(Ii)和卤素化合物(11)反应,制造本发明的吡唑化合物(Ij)的工序。本工序除了使用化合物(Ii)代替化合物(Id)以外,其它按照上述“第11工序”进行。

[方法7]

“方法7”是制造通式(I)中的 R^4 为用通式(II)表示的基团且 R^9 为氢原子的本发明的吡唑化合物(Ik),和 R^9 为 C_1 - C_6 烷基的本发明的吡唑化合物(II)的另一种方法。



(式中, R¹、R²、R³、R⁷、R⁸、R¹³、Q 和 X 表示与上述相同的意思)。

第19工序是在有机溶剂中,通过使用碱使吡唑化合物(13)和卤素化合物(20)反应,制造吡唑化合物(21)的工序。本工序除了使用卤素化合物(20)代替卤素化合物(6)以外,其它按照上述“第4工序”进行。

卤素化合物(20)可以是公知的,或者可利用公知化合物通过公知的方法制造。

第20工序是在水、或者水和有机溶剂的混合溶剂中,通过使用酸使吡唑化合物(21)进行水解,制造本发明的吡唑化合物(Ik)的工序。

作为使用的酸,可以举例为例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸或者硝酸等无机酸类;甲酸、乙酸、丙酸或者丁酸等低级脂肪族羧酸类;甲磺酸、苯磺酸、萘磺酸或者樟脑磺酸等磺酸类;或者这些的混合溶剂,优选无机酸类或者低级脂肪族羧酸类,特别优选盐酸或者乙酸。

作为酸的使用量,相对于吡唑化合物(21),通常使用1—200倍摩尔,优选5—100倍摩尔。

在使用的溶剂是水、或者水和有机溶剂(可列举例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或者乙二醇等醇类;四氢呋喃、二乙醚、二异丙醚、乙二醇二甲醚、二噁烷或者二甘醇二甲醚等醚类;N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类;二甲基亚砷等亚砷类;或者这些的混合溶剂,优选醚类)的混合溶剂。

反应温度随原料化合物、试剂或者溶剂等而变化,但是通常为50℃

—200℃，优选 50℃—150℃。

反应时间随反应温度而变化，但是通常为 1 小时至 48 小时，优选 1 小时至 24 小时。

第 21 工序是在惰性气体氛围下，在有机溶剂中，通过使用碱使化合物 (Ik) 和卤素化合物 (22) 反应，制造本发明的化合物 (II) 的工序。

卤素化合物 (22) 可以是公知的，或者可利用公知化合物通过公知的方法制造。

卤素化合物 (22) 的使用量相对于吡啶化合物 (Ik)，通常使用 1—20 倍摩尔，优选 1—10 倍摩尔。

使用的惰性气体是指在本反应中是惰性的气体，可列举例如氩、氮气或者氦气等，在向反应容器中引入的状态下使用。

作为使用的有机溶剂，如果是不阻碍反应且使原料物质溶解至某种程度的物质，就没有特别的限制，可列举例如四氢呋喃、二乙醚、二异丙醚、乙二醇二甲醚、二噁烷或者二甘醇二甲醚等醚类；N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮或者六甲基磷酰三酰胺等酰胺类；二甲基亚砷等亚砷类；或者这些的混合溶剂，优选非质子性极性溶剂，特别优选 N,N-二甲基甲酰胺。

作为使用的碱，可以举例为例如氢化钠、氢化钾、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠或者氢氧化钾等无机碱；或者三乙胺、1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一碳烯或者二异丙基乙基胺等有机胺类，优选无机碱，特别优选氢化钠或者碳酸钾。

作为碱的使用量，相对于吡啶化合物 (Ik)，通常使用 1—10 倍摩尔，优选 1—5 倍摩尔。

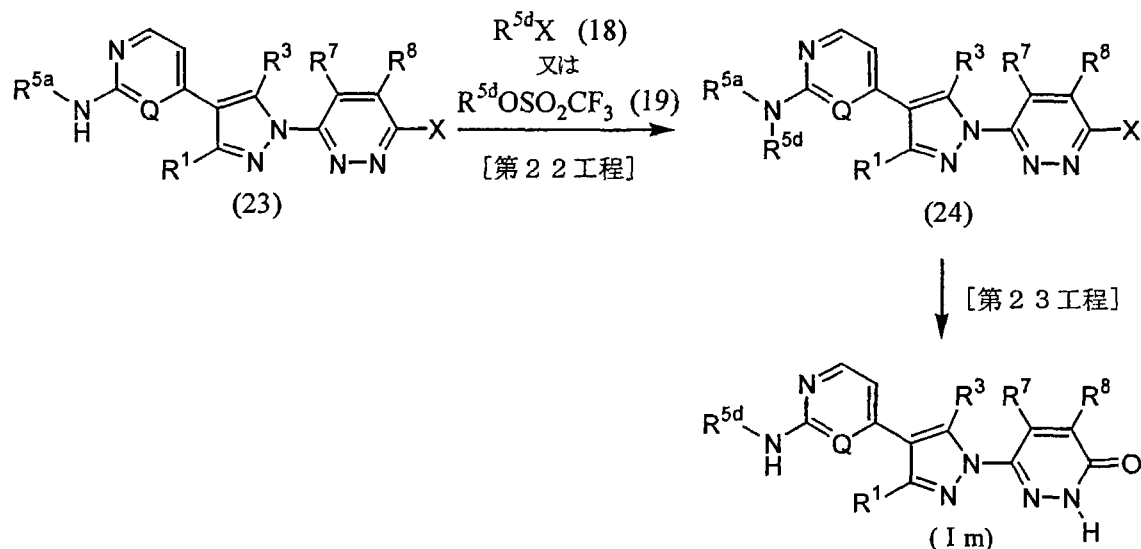
反应温度随原料化合物、试剂或者溶剂等而变化，但是通常为 0℃—150℃，优选 0℃—100℃。

反应时间随反应温度而变化，但是通常为 1 小时至 48 小时，优选 1 小时至 24 小时。

[方法 8]

“方法 8”是制造通式 (I) 中的 R^4 是用通式 (II) 表示的基团、 R^2 是用 C_1 - C_6 烷基或者氟代 C_1 - C_6 烷基取代的氨基的本发明的吡啶化合物

(Im) 的另一种方法。



(式中, R^1 、 R^3 、 R^{5a} 、 R^{5d} 、 R^7 、 R^8 、 Q 和 X 表示与上述相同的意思)。

第 22 工序是在有机溶剂中, 通过使用碱使吡唑化合物 (23) 和卤素化合物 (18) 或者三氟甲磺酸酯化合物 (19) 反应, 制造吡唑化合物 (24) 的工序。本工序除了使用吡唑化合物 (23) 代替吡唑化合物 (Ic) 以外, 其它按照上述“第 16 工序”进行。

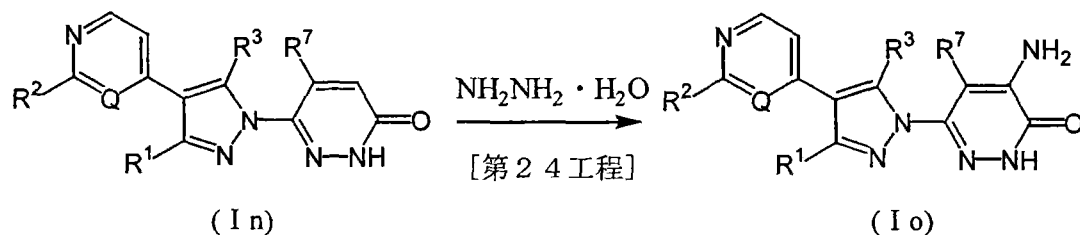
吡唑化合物 (23) 是在吡唑化合物 (21) 中 R^2 是 C_1 - C_6 烷基羰基氨基的化合物, 可以用上述“第 19 工序”制造。

第 23 工序是在有机溶剂中, 通过使用酸使吡唑化合物 (24) 反应, 制造本发明的吡唑化合物 (Im) 的工序。

本工序中, 按照上述“第 17 工序”对 C_1 - C_6 烷氧基羰基进行脱保护, 然后按照上述“第 20 工序”进行水解, 从而完成反应。

[方法 9]

“方法 9”是制造通式 (I) 中的 R^4 是用通式 (II) 表示的基团、 R^8 是氨基、 R^9 是氢原子的本发明的吡唑化合物 (Io) 的另一种方法。



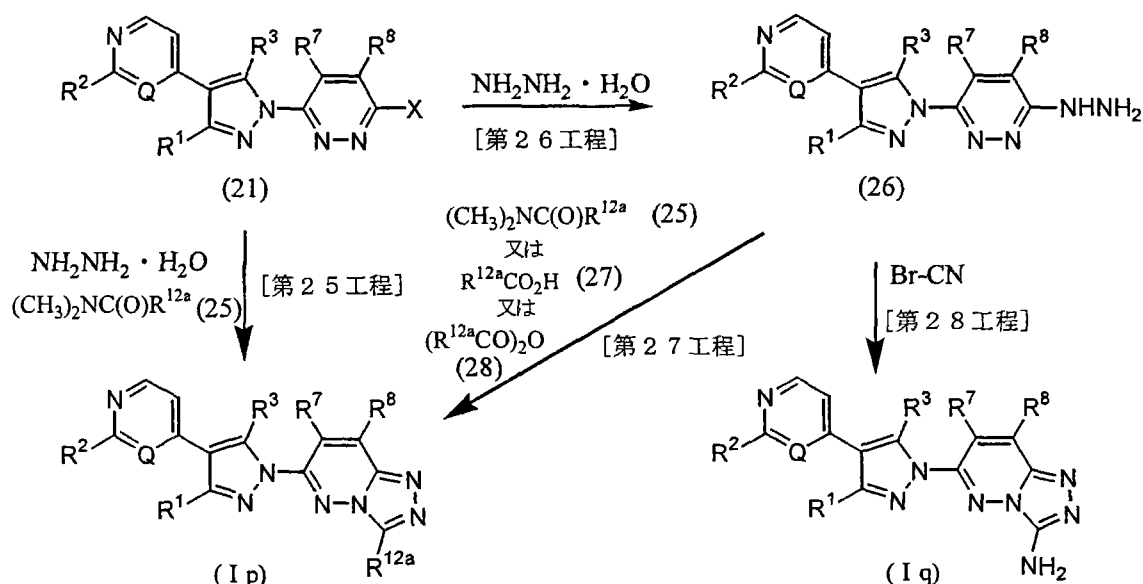
(式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、和 Q 表示与上述相同的意思)。

第 24 工序是在有机溶剂中，通过使吡唑化合物 (In) 和胍一水合物反应，制造本发明的吡唑化合物 (Io) 的工序。本工序按照例如 *Heterocycles*, 29, 1077 (1989) 记载的方法进行。

吡唑化合物 (In) 是在吡唑化合物 (Ik) 或者吡唑化合物 (Im) 中， R^8 是氢原子的化合物，可以用上述“第 20 工序”或者“第 23 工序”制造。

[方法 10]

“方法 10”是制造通式 (I) 中的 R^4 是用通式 (III) 表示的基团、 R^{12} 是氢原子、 C_1 - C_6 烷基或者卤代 C_1 - C_6 烷基的本发明的吡唑化合物 (Ip)，和 R^{12} 是氨基的本发明的吡唑化合物 (Iq) 的另一种方法。



(式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 Q 和 X 表示与上述相同的意思， R^{12a} 表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基或者卤代 C_1 - C_6 烷基)。

第 25 工序是在有机溶剂中，通过使吡唑化合物 (21)、胍一水合物和化合物 (25) 反应而使其环化，制造本发明的吡唑化合物 (Ip) 的工序。

吡唑化合物 (21) 可以用上述“第 19 工序”制造。

化合物 (25) 可以是公知的，或者可利用公知化合物通过公知的方法制造。

作为使用的有机溶剂，如果是不阻碍反应且使原料物质溶解至某种程度的物质，就没有特别的限制，可列举例如二乙醚、二异丙醚、四氢呋喃、二噁烷、乙二醇二甲醚或者二甘醇二甲醚等醚类；甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或者乙二醇等醇类；二甲基亚砷等亚砷类；乙腈等腈类；乙酸甲酯、

乙酸乙酯等酯类；苯、甲苯或者二甲苯等芳香族烃类；或者这些的混合溶剂，优选醇类。

作为胍一水合物的使用量，相对于吡唑化合物（21），通常使用 1—100 倍摩尔，优选 10—50 倍摩尔。

作为化合物（25）的使用量，相对于吡唑化合物（21），通常使用 20—100 倍摩尔，优选 40—80 倍摩尔。

反应温度随原料化合物、试剂或者溶剂等而变化，但是通常为 0℃—200℃，优选 50℃—150℃。

反应时间随反应温度而变化，但是通常为 1 小时至 24 小时，优选 1 小时至 10 小时。

第 26 工序是在有机溶剂中，使吡唑化合物（21）和胍一水合物反应，制造吡唑化合物（26）的工序。

胍一水合物的使用量相对于吡唑化合物（21），通常使用 1—50 倍摩尔，优选 5—30 倍摩尔。

作为使用的有机溶剂，如果是不阻碍反应且使原料物质溶解至某种程度的物质，就没有特别的限制，可列举例如苯、甲苯、二甲苯或者均三甲苯等芳香族烃类；甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或者乙二醇等醇类；二乙醚、二异丙醚、四氢呋喃、二噁烷、乙二醇二甲醚或者二甘醇二甲醚等醚类；或者这些的混合溶剂，优选醇类。

反应温度随原料化合物、试剂或者溶剂等而变化，但是通常为 0℃—200℃，优选 50℃—150℃。

反应时间随反应温度而变化，但是通常为 1 小时至 24 小时，优选 1 小时至 10 小时。

第 27 工序是在有机溶剂中，通过使吡唑化合物（26）和化合物（25）、化合物（27）或者化合物（28）反应而使其环化，制造本发明的吡唑化合物（Ip）的工序。

化合物（27）和化合物（28）可以是公知的，或者可利用公知化合物通过公知的方法制造。

反应可以在无溶剂下进行，或者在有机溶剂中进行，作为使用的有机溶剂，如果是不阻碍反应且使原料物质溶解至某种程度的物质，就没有

特别的限制,可列举例如二乙醚、二异丙醚、四氢呋喃、二噁烷、乙二醇二甲醚或者二甘醇二甲醚等醚类;甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或者乙二醇等醇类;二甲基亚砩等亚砩类;乙腈等腈类;乙酸甲酯或者乙酸乙酯等酯类;苯、甲苯或者二甲苯等芳香族烃类;或者这些的混合溶剂,优选醇类。

化合物(25)、化合物(27)或者化合物(28)的使用量相对于吡唑化合物(26),通常为1—50倍摩尔,优选10—30倍摩尔。

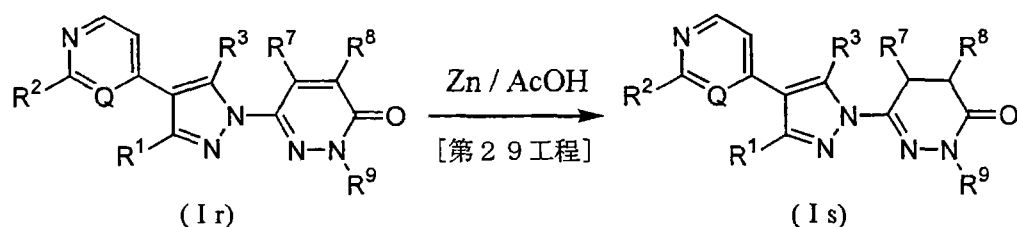
反应温度随原料化合物、试剂或者溶剂等而变化,但是通常为0℃—200℃,优选50℃—150℃。

反应时间随反应温度而变化,但是通常为1小时至24小时,优选1小时至10小时。

第28工序是在有机溶剂中,通过使吡唑化合物(26)与溴化氰反应而使其环化,制造本发明的吡唑化合物(Iq)的工序。本工序可按照例如J.Med.Chem.,37,2153(1994)记载的方法进行。

[方法 11]

“方法 11”是制造通式(I)中的R⁴是用通式(IV)表示的基团的本发明的吡唑化合物(Is)的另一种方法。



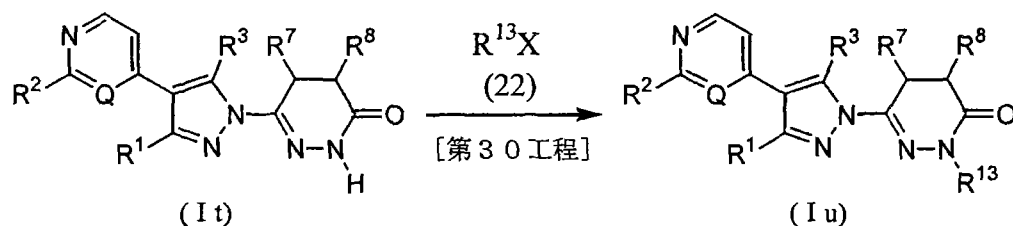
(式中, R¹、R²、R³、R⁷、R⁸、R⁹和Q表示与上述相同的意思)。

第29工序是在乙酸中,用锌处理吡唑化合物(Ir),制造本发明的吡唑化合物(Is)的工序。本工序可按照例如J. Chem.Soc. Chem.Comm.,20,1373(1984)记载的方法进行。

吡唑化合物(Ir)可以用上述“方法7”、“方法8”或者“方法9”制造。

[方法 12]

“方法 12”是制造通式(I)中的R⁴是用通式(IV)表示的基团且R⁹是C₁-C₆烷基的本发明的吡唑化合物(Iu)的另一种方法。



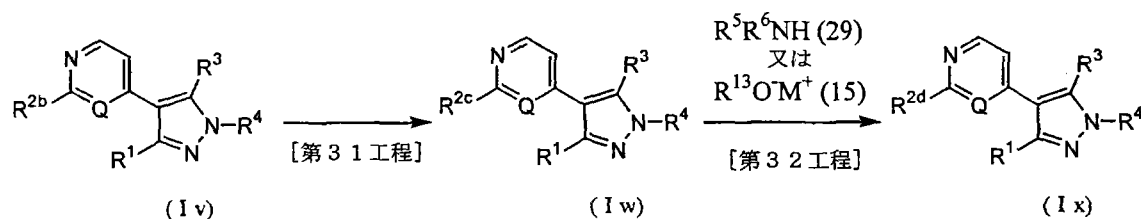
(式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^{13} 、 Q 和 X 表示与上述相同的意思)。

第 30 工序是在惰性气体氛围下, 在有机溶剂中, 通过使用碱使吡唑化合物 (It) 和卤素化合物 (22) 反应, 制造本发明的吡唑化合物 (Iu) 的工序。本工序除了使用吡唑化合物 (It) 代替吡唑化合物 (Ik) 以外, 其它按照上述“第 12 工序”进行。

吡唑化合物 (It) 是在吡唑化合物 (Is) 中 R^9 是氢原子的化合物, 可以用上述“方法 11”制造。

[方法 13]

“方法 13”是制造通式 (I) 中的 R^2 是 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基或者 C_1 - C_6 烷基磺酰基的本发明的吡唑化合物 (Iw), 和 R^2 是 $-NR^5R^6$ 或者 C_1 - C_6 烷氧基的本发明的吡唑化合物 (Ix) 的另一种方法。



(式中, R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{13} 、 Q 和 M^+ 表示与上述相同的意思, R^{2b} 表示 C_1 - C_6 烷基硫基, R^{2c} 表示 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基或者 C_1 - C_6 烷基磺酰基, R^{2d} 表示基 $-NR^5R^6$ 或者 C_1 - C_6 烷氧基)。

第 31 工序是在有机溶剂中, 使用 R^2 是 C_1 - C_6 烷基硫基的吡唑化合物 (Iv), 使用氧化剂, 制造 R^2 是 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基或者 C_1 - C_6 烷基磺酰基的本发明的吡唑化合物 (Iw) 的工序。

吡唑化合物 (Iv) 可以用上述“方法 1”或者“方法 5”制造。

作为使用的有机溶剂, 可列举例如苯、甲苯、二甲苯或者均三甲苯等芳香族烃类; 甲醇、乙醇、丙醇或者丁醇等醇类; 二氯甲烷、氯仿、四氯化碳或者二氯乙烷等卤化烃类; 甲酸、乙酸或者丙酸等低级脂肪族羧酸

类；二乙醚、二异丙醚、四氢呋喃、二噁烷、乙二醇二甲醚或者二甘醇二甲醚等醚类；水；或者这些的混合溶剂，优选醇类、卤化烃类、脂肪族羧酸类、水或者这些的混合溶剂，特别优选甲醇、氯仿、乙酸、水或者这些的混合溶剂。

作为使用的氧化剂，可列举例如オキシソ（OXONE，商品名）、过乙酸、过苯甲酸或者间氯过苯甲酸等过酸类；过氧化氢；或者偏高氯酸钠、偏高碘酸钠或者偏高碘酸钾等碱金属高卤酸盐类，优选 OXONE 或者过酸类，特别优选 OXONE 或者间氯过苯甲酸。

作为氧化剂的使用量，相对于吡唑化合物（Iv），通常使用 1—3 倍摩尔，优选 1—2 倍摩尔。

反应温度随原料化合物、试剂或者溶剂而变化，但是通常为 -20°C — 100°C ，优选 0°C — 50°C 。

反应时间随原料化合物、反应温度、试剂或者溶剂等而变化，但是通常为 10 分钟至 10 小时，优选 30 分钟至 5 小时。

第 32 工序是在惰性有机溶剂中，通过使吡唑化合物（Iw）和化合物（29）或者化合物（15）进行亲核置换反应，制造本发明的吡唑化合物（Ix）的工序。

反应可以在无溶剂下进行，或者在有机溶剂中进行，作为使用的有机溶剂，可列举例如苯、甲苯、二甲苯或者均三甲苯等芳香族烃类；甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或者乙二醇等醇类；二乙醚、二异丙醚、四氢呋喃、二噁烷、乙二醇二甲醚或者二甘醇二甲醚等醚类；或者这些的混合溶剂，优选醚类。

化合物（29）的使用量通常相对于化合物（Iw），为 1—100 倍摩尔，优选 5—50 倍摩尔。

化合物（15）的使用量通常相对于化合物（Iw），为 1—50 倍摩尔，优选 2—10 倍摩尔。

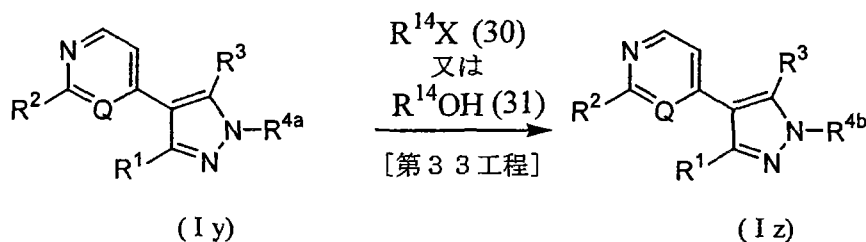
反应温度随原料化合物、试剂或者溶剂而变化，但是通常为 0°C — 200°C ，优选 50°C — 150°C 。

反应时间随原料化合物、反应温度、试剂或者溶剂等而变化，但是通常为 10 分钟至 24 小时，优选 10 分钟至 10 小时。

还有,当吡唑化合物(Ix)的 R^{2d} 是 $-NR^5R^6$ 且 R^5 和 R^6 的任选一个是氢原子而另一个表示4-甲氧基苄基时,可以根据公知的方法(例如,J.Chem.Soc.Perkin Trans I,627(1982))除去4-甲氧基苄基。

[方法 14]

“方法 14”是制造通式(I)中的 R^4 是用通式(II)或(IV)表示的基团且 R^8 和 R^{12} 是 C_1-C_6 烷基羰基氨基、甲酰基氨基、 C_1-C_6 烷氧基羰基氨基或者 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基的本发明的吡唑化合物(Iz)的另一种方法。



(式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、Q和X表示与上述相同的意思, R^{14} 表示 C_1-C_6 烷基羰基、甲酰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基或者 C_1-C_6 烷基磺酰基, R^{4a} 表示具有氨基的(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基或者7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基), R^{4b} 表示具有 C_1-C_6 烷基羰基氨基、甲酰基氨基、 C_1-C_6 烷氧基羰基氨基或者 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基的(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基、1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基或者7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)。

第33工序是在有机溶剂中,通过使吡唑化合物(Iy)和化合物(30)或者化合物(31)反应,制造本发明的吡唑化合物(Iz)的工序,当使用化合物(30)时,通常可以在有机溶剂中,在碱的存在下或者非存在下进行,当使用化合物(31)时,通常可以在有机溶剂中,使用缩合剂使其反应。

吡唑化合物(Iy)是在化合物(1)中,当 R^4 是用通式(II)或者(IV)表示的基团时 R^8 为氨基,当 R^4 是用通式(III)表示的基团时, R^8 或 R^{12} 为氨基的化合物,可以用上述“方法1”、“方法9”或者“方法10”中的任何一种方法制造。

化合物(30)和化合物(31)可以是公知的,或者可利用公知化合

物通过公知的方法制造。

作为与化合物(30)反应时使用的有机溶剂,可列举例如二乙醚、二异丙醚、四氢呋喃、二噁烷、乙二醇二甲醚或者二甘醇二甲醚等醚类;N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或者二甲基亚砷等非质子性极性溶剂;苯、甲苯或者二甲苯等芳香族烃类;戊烷、己烷或者庚烷等脂肪族烃类;或者这些的混合溶剂,优选非质子性极性溶剂。

作为使用的碱,可以举例为例如甲醇钠、乙醇钠或者叔丁醇钾等碱金属烷氧化物类;氢氧化钠、氢氧化钾或者氢氧化锂等碱金属氢氧化物类;碳酸钠或者碳酸钾等碱金属碳酸盐;或者三乙胺、三丁胺、二异丙基乙基胺或者1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一碳烯等有机胺类,优选有机胺类或者碱金属碳酸盐。

作为碱的使用量,通常相对于吡唑化合物(Iy)使用1-10倍摩尔,优选1-5倍摩尔。

作为化合物(30)的使用量,通常相对于吡唑化合物(Iy)使用1-50倍摩尔,优选1-10倍摩尔。

反应温度随原料化合物、试剂或者溶剂而变化,但是通常为0℃-200℃,优选0℃-100℃。

反应时间随原料化合物、反应温度、试剂或者溶剂等而变化,但是通常为1小时至24小时,优选1小时至10小时。

当与化合物(31)反应时,作为使用的有机溶剂,可列举例如二乙醚、二异丙醚、四氢呋喃、二噁烷、乙二醇二甲醚或者二甘醇二甲醚等醚类;N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或者二甲基亚砷等非质子性极性溶剂;苯、甲苯或者二甲苯等芳香族烃类;戊烷、己烷或者庚烷等脂肪族烃类;或者这些的混合溶剂,优选非质子性极性溶剂。

化合物(31)的使用量,通常相对于吡唑化合物(Iy)为1-5倍摩尔,优选1-3倍摩尔。

作为使用的缩合剂,可列举例如苯并三唑-1-基氧代三(二甲基氨基)磷六氟磷化物盐、苯并三唑-1-基氧代三吡咯烷基磷六氟磷化物盐、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-三甲基脲鎓(Uronium)六氟磷化物盐、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-三甲基脲鎓四氟

硼化物盐、溴代三吡咯烷基磷六氟磷化物盐、1-羟基苯并三唑、3-羟基-4-氧代-3,4-二氢-1,2,3-苯并三嗪、1,1'-羰基二咪唑、N,N'-二环己基碳化二亚胺、4-二甲基氨基吡啶、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉、1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐或者N-羟基琥珀酰亚胺等,还可列举这些缩合剂的组合。

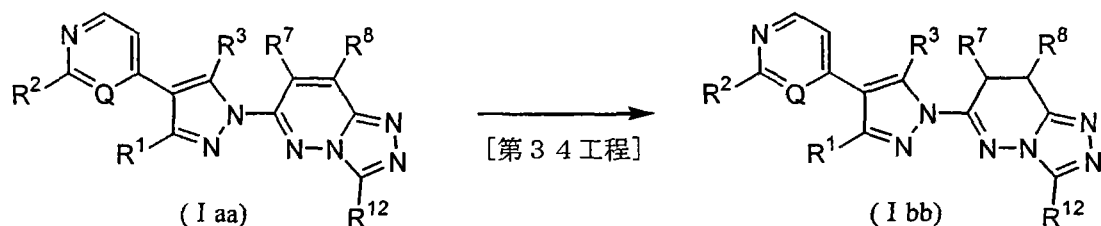
作为缩合剂的使用量,通常相对于吡唑化合物(Iy)是1-3倍摩尔,优选1-1.5倍摩尔。

反应温度随原料化合物、试剂或者溶剂而变化,但是通常为0℃-100℃,优选0℃-50℃。

反应时间随原料化合物、反应温度、试剂或者溶剂等而变化,但是通常为1小时至12小时,优选1小时至6小时。

[方法 15]

“方法 15”是制造通式(I)中的R⁴是用通式(V)表示的基团的本发明的吡唑化合物(Ibb)的另一种方法。



(式中, R¹、R²、R³、R⁷、R⁸、R¹²和Q表示与上述相同的意思)。

第34工序是通过由吡唑化合物(Iaa)使用还原剂制造本发明的吡唑化合物(Ibb)的工序。

本工序中,除了在乙酸中用锌处理时使用吡唑化合物(Iaa)代替吡唑化合物(Ir)以外,其它按照上述“第29工序”进行。

另外,当使用氢化铝锂或者硼氢化钠还原时,按照例如Pharmazie,38(6),369(1983)记载的方法进行。

吡唑化合物(Iaa)可以用选自上述“方法1”至“方法6”和方法10中的任何一种方法制造。

上述各反应结束后,目标化合物可以按照常规方法从反应混合物中取出。例如,适当中和反应混合物,另外,当存在不溶物时,将此过滤除去,然后加入不与水混合的醋酸乙酯之类的有机溶剂,水洗后,分离含有

目标化合物的有机层，用无水硫酸镁等干燥剂干燥，然后通过馏出溶剂而获得。

必要时可以适当组合常规方法，例如重结晶、再沉淀，或者通常用于有机化合物分离精制的方法（例如使用硅胶、矾土等载体的吸附柱层析法、离子交换层析法，或者，用硅胶或者烷基化硅胶的顺相、逆相柱层析法（适合的是高速液相层析法）），用适当的分离液溶出得到的目标化合物，从而完成分离、精制。

本发明的化合物（1），如下所述，通过用酸处理可以容易地转换为药理上可接受的盐。作为这些盐，可列举例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐或者磷酸盐等无机酸盐；或者，醋酸盐、丙酸盐、丁酸盐、苯甲酸盐、酞酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、三氟甲磺酸盐、苯磺酸盐、2，4-二甲基苯磺酸盐、2，4，6-三甲基苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、4-乙基苯磺酸盐、2-萘磺酸盐、谷氨酸盐或者天冬氨酸盐等有机酸盐，优选盐酸盐、溴化氢盐、硫酸盐、甲磺酸盐或者苯磺酸盐。

另外，化合物（I）或者其盐的水合物也包括在本发明中。

本发明的化合物（I）可以通过在惰性溶剂中或者不存在溶剂下（优选惰性溶剂中），使其与酸反应，根据需要加入结晶种，或者根据需要加入弱溶剂或者馏出溶剂，并滤取析出的晶体，制造上述的酸加成盐。

用于反应的酸为一价酸的情况下，例如可以相对于化合物（I）是 0.1—10 当量，优选是 0.3—5 当量，更优选 0.5—3 当量。

用于反应的酸为二价酸的情况下，例如可以相对于化合物（I）是 0.1—5 当量，优选是 0.2—3 当量，更优选 0.3—1.5 当量。

用于反应的酸为三价酸的情况下，例如可以相对于化合物（I）是 0.1—3 当量，优选是 0.2—2 当量，更优选 0.3—1 当量。

使用的有机溶剂如果是不阻碍反应且使原料物质溶解至某种程度的物质，就没有特别的限制，可列举例如戊烷、己烷、庚烷或者环己烷等脂肪族烃类；苯、甲苯或者二甲苯等芳香族烃类；二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、氯苯或者二氯苯等卤化烃类；二乙醚、二异丙醚、丁基甲基醚、四氢呋喃、二噁烷、乙二醇二甲醚或者二甘醇二甲醚等醚类；甲醇、乙醇、丙

醇、2-丙醇、丁醇、2-丁醇、2-甲基-1-丙醇、2-甲基-2-丙醇或者乙二醇等醇类；丙酮、甲乙酮、甲基异丁基酮或者环己酮等酮类；醋酸甲酯、醋酸乙酯、醋酸丙酯或者醋酸丁酯等酯类；乙腈、丙腈、丁腈或异丁腈等腈类；甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或者 N-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类；二甲基亚砜等亚砜类；水；或者这些的混合溶剂，优选醇类、酰胺类、二甲基亚砜或者这些的混合溶剂，更优选酰胺类、二甲基亚砜或者这些的混合溶剂。

反应温度随原料化合物、试剂或者溶剂等而变化，但是通常为 -20°C — 150°C ，优选 0°C — 60°C 。

反应时间随反应温度而变化，但是通常为10分钟至24小时，优选30分钟至12小时。

反应结束后，本发明的化合物(I)的酸加成盐按照常规方法，从反应混合物中进行离析。例如，反应结束后，通过滤取析出的晶体或者馏出溶剂，获得目标化合物。得到的目标化合物如果需要，可以用常规方法，例如重结晶、再沉淀或者柱层析法等进行精制。

作为具有本发明的通式(I)的化合物、其药理上可接受的盐或者衍生物的给与形式，可列举例如由药片、胶囊、颗粒、散剂或者糖浆剂等的口服、或者由注射剂或者座剂等的非口服。这些制剂可使用赋形剂、润滑剂、结合剂、崩解剂、稳定剂、矫味矫臭剂、稀释剂等添加剂用公知的方法制造。

赋形剂可列举例如乳糖、白糖、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇等糖衍生物；玉米淀粉、马铃薯淀粉、 α -淀粉、糊精或者羧甲基淀粉等淀粉衍生物；结晶纤维素、低置换度羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙或者内部交联羧甲基纤维素钠等纤维素衍生物；阿拉伯树胶；葡聚糖；支链淀粉；轻质无水硅酸、合成硅酸铝、硅酸钙或者硅酸(H_2SiO_3)铝酸镁等硅酸盐衍生物；磷酸氢钙等磷酸盐衍生物；碳酸钙等碳酸盐衍生物；或者硫酸钙等硫酸盐衍生物等。

润滑剂可列举例如滑石；硬脂酸；硬脂酸钙或者硬脂酸镁等硬脂酸金属盐；胶态硅石；ビーガム（硅酸铝镁）、鲸蜡等蜡类；硼酸；乙二醇；DL-亮氨酸；富马酸或者己二酸等羧酸类；苯甲酸钠等羧酸钠盐；硫酸钠

等硫酸盐；十二烷基硫酸钠或者十二烷基硫酸镁等十二烷基硫酸盐；硫酸钠等硫酸盐；无水硅酸或者硅酸水合物等硅酸类；或者上述赋形剂中的淀粉衍生物等。

结合剂可列举例如上述的赋形剂；明胶；聚乙烯吡咯烷酮；或者聚乙二醇。

崩解剂可列举例如上述的赋形剂；croscarmellose sodium 或者羧甲基淀粉等经化学改性的淀粉或者纤维素衍生物；或者交联聚乙烯吡咯烷酮等。

稳定剂可列举例如对羟基苯甲酸甲酯或者对羟基苯甲酸丙酯等对羟基苯甲酸酯类；氯丁醇、苄醇或者苯乙醇等醇类；氯化苄烷铵；苯酚或者甲酚等酚类；乙基汞硫代水杨酸钠；乙酸酐；或者山梨酸。

乳化剂可列举例如膨润土或者ビーガム（硅酸铝镁）之类的胶体性粘土；氢氧化镁或者氢氧化铝等金属氧化物；十二烷基硫酸钠或者硬脂酸钙等阴离子表面活性剂；氯化苄烷铵等阳离子表面活性剂；或者聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯或者蔗糖脂肪酸酯等非离子表面活性剂等。

矫味矫臭剂可列举例如通常使用的甜味料、酸味料或者香料等。

稀释剂可列举例如水、乙醇、丙二醇、乙氧基化异硬脂醇或者聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯类。

注射用溶剂可列举例如水、乙醇或者甘油等。

具有本发明的通式（I）的化合物及其药理上可接受的盐或者衍生物的使用量根据症状、年龄、给与方法等的不同而不同，例如在口服的情况下，对成人根据症状每天分为一次或者数次给与的下限为0.1mg（优选0.5mg）、上限为2000mg（优选500mg）为宜。在静脉给与的情况下，对成人根据症状每天分为一次或者数次给与的下限为0.01mg（优选0.05mg）、上限为200mg（优选50mg）为宜。

实施例

下面列举参考例、实施例、试验例和制剂例，对本发明进行更加详细

的说明,但是本发明并不限于这些。还有实施例的物性中的 Rf 值是采用薄层色谱法 (メルク社制, T L C 板二氧化硅凝胶 6 0 F₂₅₄ (商品名)) 测量的值, 括号内的记载表示展开溶剂 (容量比)。

实施例 1

3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代吡嗪-3-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑 (化合物序号 1-42)

1-1) 3-二甲基氨基-1-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-2-丙烯-1-酮

在室温下, 向 1-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)乙烷-1-酮 (参考 I. Lantos et al., J. Med. Chem., 27(1), 72(1984)) 15.0 g (69.7 mmol) 的四氢呋喃 25 ml 溶液中, 加入 N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛 25.0 ml (188 mmol)。加入后搅拌 3 小时。

反应结束后, 将把反应溶液减压浓缩后得到的残渣供于硅胶柱层析法 (洗出溶剂: 醋酸乙酯), 通过将含有已分离的目标物的成分减压浓缩, 获得作为黄色粉末的标记化合物 10.7g。(收率 57%)

Rf 值: 0.70 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 271 (M⁺+1)。

¹H-NMR 光谱 (CDCl₃, δ ppm): 2.80(s,6H),6.93-7.02(m,2H),7.06(dd,J₁=4.4Hz,J₂=1.6Hz,2H),7.39-7.47 (m,3H), 8.49 (dd,J₁=4.4Hz,J₂=1.6Hz,2H)。

1-2) 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑

向由实施例 1-1) 得到的 3-二甲基氨基-1-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-2-丙烯-1-酮 5.60 g (20.7 mmol) 的乙醇 40ml 溶液中, 在室温下加入胍一水合物 2.56 ml (52.8 mmol)。加入后搅拌 16 小时。

反应结束后, 用二异丙醚 60ml 洗涤把反应溶液减压浓缩后得到的粗结晶, 获得作为微黄色粉末的标记化合物 4.65g。(收率 94%)

Rf 值: 0.67 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 240 (M⁺+1)。

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm):

7.23-7.30(m,4H),7.42-7.48(m,2H),8.13(brs,1H),

8.45(dd, $J_1=4.8\text{Hz}$, $J_2=1.3\text{Hz}$,2H),13.36(brs,1H)。

1-3) 1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑

向氢化钠(60%矿物油的分散物) 0.48g (12.0 mmol) 的四氢呋喃 30 ml 溶液中,在氩气氛围下,一边在室温下搅拌,一边加入由实施例 1-2) 获得的 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑 2.39g (10.0 mmol)。加入后搅拌 15 分钟,然后加入 3,6-二氯哒嗪 1.64g (11.0 mmol)。再搅拌 1 小时,接着在 50℃下加热搅拌 45 分钟。

反应结束后,将反应溶液注入 200ml 冰水中,用饱和氯化铵水溶液中和,用混合溶剂(氯仿:甲醇=9:1 (V/V)) 500ml 萃取。依次用水、饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸镁干燥,然后减压浓缩。将得到的残渣供于硅胶柱层析法(洗出溶剂:氯仿:醋酸乙酯:甲醇=30:4:1 (V/V/V)),将含有已分离的目标物的成分减压浓缩。通过用混合溶剂(氯仿:甲醇=9:1 (v/v)) 50ml 洗涤得到的粗晶体,获得作为白色粉末的标记化合物 1.42g。(收率 40%)

Rf 值: 0.36 (氯仿:醋酸乙酯:甲醇=30:4:1)。

质谱 (CI, m/z): 352 (M^++1)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :

7.28-7.36(m,2H),7.38(dd, $J_1=4.5\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$,

2H),7.53-7.60(m,2H),8.15(d, $J=9.3\text{Hz}$,1H),8.38(d, $J=9.3\text{Hz}$,1H),8.56(dd, $J_1=4.5\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$,2H),9.29(s,1H)。

1-4) 3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑

向由实施例 1-3) 得到的 1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑 352mg (1.00 mmol) 的乙酸 9ml 溶液中加入水 3ml,在 110℃下加热搅拌 4 小时。

反应结束后,将反应溶液减压浓缩,将得到的残渣供于硅胶柱层析法(洗出溶剂:氯仿:甲醇=19:1 (V/V)),将含有已分离的目标物的成

分减压浓缩。通过用混合溶剂（二异丙醚：甲醇=19：1（V/V））40ml 洗涤得到的粗晶体，获得作为米黄色粉末的标记化合物 249mg。（收率 75 %）

R f 值：0.40（氯仿：甲醇=9：1）。

质谱（C I，m / z）：334（M⁺+1）。

¹ H — N M R 光 谱 （ DMSO-d₆, δ ppm ）：
7.17(d,J=10.0Hz,1H),7.30-7.36(m,2H),7.55-7.60(m,2H),7.74(d,J=6.0Hz,2H),8.14(d,J=10.0Hz,1H),8.73(d,J=6.0Hz,2H),9.10(s,1H), 13.23(s,1H)。

实施例 2

4—（2—氨基吡啶—4—基）—3—（4—氟苯基）—1—（1，6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基）—1H—吡唑（化合物序号 1—73）

2—1）2—（2—叔丁氧基羰基氨基吡啶—4—基）—3—二甲基氨基—1—（4—氟苯基）—2—丙烯—1—酮

向 2—（2—叔丁氧基羰基氨基吡啶—4—基）—1—（4—氟苯基）乙烷—1—酮（参考 W O 0 1 7 4 8 1 1 号公报）10.0 g（30.3 mmol）的四氢呋喃 50ml 溶液中，加入 N,N—二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛 6.04 ml（45.5 mmol）和三乙胺 4.64 ml（33.3 mmol），加热回流 4 小时。

反应结束后，将反应溶液减压浓缩，通过用混合溶剂（二异丙醚：甲醇=19：1（V/V））50ml 洗涤得到的粗晶体，获得作为淡黄色粉末的标记化合物 10.7g。（收率 92%）

R f 值：0.41（醋酸乙酯：己烷=1：1）。

质谱（C I，m / z）：386（M⁺+1）。

¹ H — N M R 光 谱 （ CDCl₃, δ ppm ）：
1.52(s,9H),2.84(s,6H),6.72(dd,J₁=5.2Hz,J₂=1.6Hz,1H),6.91-7.00(m,2H),7.35(s,1H),7.42-7.49(m,2H),7.75(s,1H),7.86(s,1H),8.08(dd,J₁=5.2Hz,J₂=0.7Hz,1H)。

2—2）4—（2—叔丁氧基羰基氨基吡啶—4—基）—3—（4—氟苯基）—1H—吡唑

向由实施例 2—1）得到的 2—（2—叔丁氧基羰基氨基吡啶—4—基）

—3—二甲基氨基—1—(4—氟苯基)—2—丙烯—1—酮 1.80 g (4.67 mmol) 的混合溶液 (四氢呋喃/甲醇=1:1 (V/V)) 54ml 中, 在室温下加入胍—水合物 544 μ l (11.2 mmol)。加入后, 再搅拌 2 小时。

反应结束后, 将反应溶液减压浓缩, 通过用二异丙醚 30ml 洗涤得到的粗晶体, 获得作为白色粉末的标记化合物 1.56g。(收率 95%)

Rf 值: 0.31 (醋酸乙酯: 己烷=1:1)。

质谱 (CI, m/z): 355 ($M^+ + 1$)。

^1H — NMR 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm):
1.42(s,9H),6.84(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$,1H),
7.21-7.27(m,2H),7.41-7.47(m,2H),7.73(dd, $J_1=1.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.04(brs,1H),
8.11(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),9.63(s,1H),13.32(brs,1H)。

2—3) 4—(2—叔丁氧基羰基氨基吡啶—4—基)—1—(6—氯哒嗪—3—基)—3—(4—氟苯基)—1H—吡啶

除了使用由与实施例 2—2) 相同的反应得到的 4—(2—叔丁氧基羰基氨基吡啶—4—基)—3—(4—氟苯基)—1H—吡啶 2.00 g (5.64 mmol) 代替 3—(4—氟苯基)—4—(吡啶—4—基)—1H—吡啶, 并使用氢化钠 (60%矿物油的分散物) 497 mg (12.4 mmol) 以外, 通过与实施例 1—3) 相同地进行反应获得作为淡米黄色粉末的标记化合物 2.50g。(收率 95%)

Rf 值: 0.26 (醋酸乙酯: 己烷=1:5)。

质谱 (CI, m/z): 467 ($M^+ + 1$)。

^1H — NMR 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm):
1.43(s,9H),7.01(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$,1H),
7.23-7.32(m,2H),7.55-7.59(m,2H),7.82(s,1H),8.15(d, $J=9.3\text{Hz}$,1H),8.21(d, $J=5.1\text{Hz}$,1H),
8.39(d, $J=9.3\text{Hz}$,1H),9.19(s,1H),9.77(s,1H)。

2—4) 4—(2—氨基吡啶—4—基)—3—(4—氟苯基)—1—(1,6—二氢—6—氧代哒嗪—3—基)—1H—吡啶

将与实施例 2—3) 相同地进行反应获得的 4—(2—叔丁氧基羰基氨基吡啶—4—基)—1—(6—氯哒嗪—3—基)—3—(4—氟苯基)—1H

一吡唑 5.50 g (11.8 mmol) 的 4N 盐酸/二噁烷溶液 (市售品) 30ml 在 90℃ 下加热搅拌 150 分钟。然后, 加入水 15ml 和浓盐酸 10ml, 再在 90℃ 下加热搅拌 7 小时。

反应结束后, 将反应溶液注入 200ml 水中, 用 2N 氢氧化钠水溶液中和, 滤取生成的沉淀物。把得到的滤取物供于硅胶柱层析法 (洗出溶剂: 氯仿: 甲醇=14:1 (V/V)), 将含有已分离的目标物的成分减压浓缩。通过用混合溶剂 (氯仿: 甲醇=9:1 (V/V)) 10ml 洗涤得到的粗晶体, 获得作为白色粉末的标记化合物 980mg。 (收率 24%)

R_f 值: 0.45 (氯仿: 甲醇=9:1)。

质谱 (CI, m/z): 349 (M⁺+1)。

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm): 5.90(s, 2H), 6.38(s, 1H), 6.42(dd, J₁=5.3Hz, J₂=1.6Hz, 1H), 7.13(d, J=10.0Hz, 1H), 7.23-7.31(m, 2H), 7.52-7.58(m, 2H), 7.87(dd, J₁=5.3Hz, J₂=0.5Hz, 1H), 8.13(d, J=10.0Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 13.08(s, 1H)。

实施例 3

3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(2-甲基氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑 (化合物序号 1-74) 3-1) 4-{2-[(t-丁氧基羰基)甲基氨基]吡啶-4-基}-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑

向由与实施例 2-3) 相同反应得到的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑 880 mg (1.88 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 100ml 溶液中, 在 0℃ 下加入氢化钠 (60% 矿物油的分散物) 226 mg (5.64 mmol), 取下冷却浴慢慢使其升温至室温。然后, 加入甲基碘 1.18 ml (18.8 mmol), 在 40℃ 下加热搅拌 30 分钟。

反应结束后, 将反应溶液慢慢地注入饱和氯化铵水溶液 700ml 中, 用氯仿 900ml 萃取析出来的固体。依次用水、饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 然后用无水硫酸钠干燥, 之后减压浓缩。将得到的残渣供于硅胶柱层析法 (洗出溶剂: 醋酸乙酯: 己烷=1:3 (V/V)), 将含有已分离的目标物的成分减压浓缩。通过用二异丙醚 10ml 洗涤得到的粗晶体, 获得作为白

色粉末的标记化合物 360mg。(收率 40%)

R f 值: 0.50 (醋酸乙酯: 己烷 = 1 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 481 ($M^+ + 1$)。

^1H — N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :
1.40(s,9H),3.30(s,3H),7.15(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$,
 $J_2=1.5\text{Hz}$,1H),7.27-7.35(m,2H),7.54-7.61(m,2H),7.68(dd, $J_1=1.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.14(d, $J=9.3\text{Hz}$,1H),8.35(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.38(d, $J=9.3\text{Hz}$,1H),9.24(s,1H)。

3-2) 3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(2-甲基氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 3-1) 得到的 4-{2-[(t-丁氧基羰基)甲基氨基]吡啶-4-基}-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑 330mg (0.69mmol) 代替 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑以外,通过与实施例 2-4) 相同地进行反应获得作为淡米黄色粉末的标记化合物 222mg。(收率 89%)

R f 值: 0.37 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 363 ($M^+ + 1$)。

^1H — N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :
2.78(d, $J=4.4\text{Hz}$,3H),6.55-6.57(m,2H),7.13-7.33
(m,4H),7.53-7.60(m,2H),7.92(dd, $J_1=5.6\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.13(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),8.75(s,1H),13.14(s,1H)。

实施例 4

1-(5-氨基-1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑 (化合物序号 1-97)

向由与实施例 2-4) 相同的反应得到的 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑 208mg (0.60mmol) 和胼-水合物 1.16ml (23.9mmol) 的混合物中加入乙二醇 3ml,在 150℃ 下加热搅拌 1 小时。

反应结束后,将反应溶液注入 50ml 冰水中,滤取生成的沉淀物。通

过用混合溶剂（二异丙醚：甲醇=19：1（V/V））20ml 洗涤得到的滤取物，获得作为淡米黄色粉末的标记化合物 87.0mg。（收率 40%）

R f 值：0.43（氯仿：甲醇=9：1）。

质谱（CI，m/z）：364（M⁺+1）。

¹H-NMR 光谱（DMSO-d₆, δ ppm）：
5.88(s,2H),6.37(s,1H),6.41(dd,J₁=5.3Hz,
J₂=1.5Hz,1H),6.86(brs,2H),7.00(s,1H),7.24-7.30(m,2H),7.50-7.55(m,2H),7.86(d,J=5.3Hz,1H),8.46(s,1H),12.60(s,1H)。

实施例 5

3-（4-氟苯基）-4-（吡啶-4-基）-1-（[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基）-1H-吡唑（化合物序号 2-60）

向氢化钠（60%矿物油的分散物）20.1mg（0.50mmol）的四氢呋喃 4.2ml 溶液中，在氩气氛围下，一边在室温下搅拌，一边加入由实施例 1-2）获得的 3-（4-氟苯基）-4-（吡啶-4-基）-1H-吡唑 100mg（0.42mmol）。加入后搅拌 10 分钟，然后加入 6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 64.6mg（0.42mmol）。加入后搅拌 30 分钟，接着加热回流 2 小时。

反应结束后，将反应溶液注入 100ml 冰水中，用饱和氯化铵水溶液中和，用混合溶剂（氯仿：甲醇=9：1（V/V））100 毫升萃取。依次用水、饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥，然后减压浓缩。将得到的残渣供于硅胶柱层析法（洗出溶剂；氯仿：醋酸乙酯：甲醇=15：4：1（V/V/V）），将含有已分离的目标物的成分减压浓缩。通过用二乙醚 10ml 洗涤得到的粗晶体，获得作为白色粉末的标记化合物 43.3mg。（收率 26%）

R f 值：0.37（氯仿：醋酸乙酯：甲醇=5：4：1）。

质谱（CI，m/z）：358（M⁺+1）。

¹H-NMR 光谱（DMSO-d₆, δ ppm）：
7.30-7.39(m,4H),7.55-7.60(m,2H),8.13(d,J=10.0Hz,1H),8.57(dd,J₁=4.5Hz,
J₂=1.6Hz,2H),8.60(d,J=10.0Hz,1H),9.11(s,1H),9.69(s,1H)。

实施例 6

3-(3,4-二氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基)-1H-吡唑(化合物序号 2-453)

6-1) 3-二甲基氨基-1-(3,4-二氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-2-丙烯-1-酮

除了使用 1-(3,4-二氟苯基)-2-(吡啶-4-基)乙烷-1-酮(参考 US5837719 号公报) 2.33 g (10.0 mmol) 代替 1-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)乙烷-1-酮以外,通过与实施例 1-1) 相同地进行反应获得作为黑色油状物的标记化合物 2.86g。(收率 99%)

R_f 值: 0.50 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 289 (M⁺+1)。

¹H-NMR 光谱 (CDCl₃, δ ppm): 2.82(s,6H),7.00-7.17(m,4H),7.25-7.32(m,1H), 7.41(s,1H),8.50(dd,J₁=4.4Hz,J₂=1.5Hz,2H)。

6-2) 3-(3,4-二氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 6-1) 得到的 3-二甲基氨基-1-(3,4-二氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-2-丙烯-1-酮 2.54g (8.81mmol) 代替 3-二甲基氨基-1-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-2-丙烯-1-酮以外,通过与实施例 1-2) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 2.05g。(收率 90%)

R_f 值: 0.45 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 258 (M⁺+1)。

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm): 7.19-7.27(m,3H),7.43-7.53(m,2H),8.16(s,1H), 8.45(dd,J₁=4.5Hz,J₂=1.6Hz,2H),13.20(brs,1H)。

6-3) 3-(3,4-二氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 6-2) 得到的 3-(3,4-二氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑 566 mg (2.20 mmol) 代替 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑以外,通过与实施例 5 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 553mg。(收率 67%)

R f 值: 0.43 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇 = 5 : 4 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 376 ($M^+ + 1$)。

^1H - N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :
7.31-7.34(m,1H),7.40(dd, $J_1=4.5\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$,
2H),7.51-7.69(m,2H),8.15(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),8.58-8.64(m,3H),9.12(s,1H),9.70(d,
 $J=0.7\text{Hz}$, 1H)。

实施例 7

3-(3-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 (化合物序号 2-177)
7-1) 3-二甲基氨基-1-(3-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-2-丙烯-1-酮

除了使用 1-(3-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)乙烷-1-酮 (参考 WO0110865 号公报) 15.0 g (69.7 mmol) 代替 1-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)乙烷-1-酮以外, 通过与实施例 1-1) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 18.5g。(收率 98%)

R f 值: 0.45 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 271 ($M^+ + 1$)

^1H - N M R 光 谱 (CDCl_3 , δ ppm) :
2.80(s,6H),7.02-7.33(m,6H),7.37(s,1H),8.50(dd, $J_1=4.4\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$,2H).
7-2) 3-(3-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 7-1) 得到的 3-二甲基氨基-1-(3-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-2-丙烯-1-酮 18.3 g (67.7 mmol) 代替 3-二甲基氨基-1-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-2-丙烯-1-酮以外, 通过与实施例 1-2) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 11.3g。(收率 70%)

R f 值: 0.40 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 240 ($M^+ + 1$)。

^1H - N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :
7.20-7.27(m,5H),7.43-7.50(m,1H),8.14(s,1H),
8.48(dd, $J_1=4.4\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$,2H),13.39(brs,1H)。

7-3) 3-(3-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡啶

除了使用由实施例 7-2) 得到的 3-(3-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡啶 4.00 g (16.7 mmol) 代替 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡啶以外, 通过与实施例 5 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 5.35g。(收率 90%)

Rf 值: 0.31 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇 = 5: 4: 1)。

质谱 (CI, m/z): 358 ($M^+ + 1$)。

^1H - NMR 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 7.30-7.40(m, 5H), 7.48-7.56(m, 1H), 8.15(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.57-8.63(m, 3H), 9.11(s, 1H), 9.70(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H)。

实施例 8

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡啶 (化合物序号 2-94)

8-1) 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡啶

除了使用由与实施例 2-2) 相同的反应得到的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡啶 1.30 g (3.67 mmol) 代替 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡啶, 并使用氢化钠 (60%矿物油的分散物) 352 mg (8.81 mmol) 以外, 通过与实施例 5 相同地进行反应获得作为米黄色粉末的标记化合物 1.65g。(收率 95%)

Rf 值: 0.48 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇 = 15: 4: 1)。

质谱 (FAB, m/z): 473 ($M^+ + 1$)。

^1H - NMR 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.44(s, 9H), 6.97(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.33(m, 2H), 7.55-7.61(m, 2H), 7.85(s, 1H), 8.13(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.22(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=0.5\text{Hz}$, 1H), 8.60(dd, $J_1=10.0\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 9.00(s, 1H), 9.71(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 9.81(s, 1H)。

8-2) 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

将由实施例 8-1) 获得的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 200 mg (0.42 mmol) 的 4N 盐酸/二噁烷溶液 (市售品) 3.0ml 在 90℃ 下加热搅拌 2 小时。

反应结束后, 将反应溶液注入 100ml 水中, 用 1N 氢氧化钠水溶液中和, 滤取生成的沉淀物。通过用甲醇 5ml 洗涤得到的粗晶体, 获得作为淡米黄色粉末的标记化合物 130mg。(收率 83%)

R_f 值: 0.49 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 373 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm): 5.98(brs, 2H), 6.42(s, 1H), 6.46(dd, J₁=5.5Hz, J₂=1.5Hz, 1H), 7.27-7.35(m, 2H), 7.57-7.64(m, 2H), 7.90(d, J=5.5Hz, 1H), 8.12(d, J=10.0Hz, 1H), 8.59(dd, J₁=10.0Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 8.85(s, 1H), 9.68(d, J=0.7Hz, 1H)。

实施例 9

4-(2-乙酰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 (化合物序号 2-105)

向由与实施例 8-2) 相同反应得到的 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 60.0 mg (0.16 mmol) 的 3ml 吡啶溶液中加入乙酸酐 329 mg (3.22 mmol), 在 80℃ 下加热搅拌 4 小时。

反应结束后, 将反应溶液减压浓缩, 通过用混合溶剂 (二异丙醚: 甲醇 = 9: 1 (V/V)) 2 毫升洗涤得到的粗晶体, 获得作为淡米黄色粉末的标记化合物 59.0mg。(收率 89%)

R_f 值: 0.23 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇 = 15: 4: 1)。

质谱 (CI, m/z): 415 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm): 2.07(s, 3H), 7.05(dd, J₁=5.2Hz, J₂=1.7Hz, 1H), 7.27-7.33(m, 2H), 7.55-7.61(m, 2H), 8.11-8.14(m, 2H), 8.29(d, J=5.2Hz, 1H), 8.60(d

,J=10.0Hz, 1H),8.98(s,1H),9.70(s,1H),10.53(s,1H)。

实施例 1 0

4-(2-苯甲酰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑(化合物序号 2-117)

除了使用由与实施例 8-2)相同反应得到的 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 100 mg (0.27 mmol), 并使用苯甲酰氯 170 mg (1.21 mmol) 代替乙酸酐以外, 通过与实施例 9 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 65.1mg。(收率 51%)

R_f 值: 0.41 (氯仿: 甲醇=9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 477 (M⁺+1)。

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm): 7.11(dd, J₁=4.8Hz, J₂=1.5Hz, 1H), 7.29-7.35(m, 2H), 7.49-7.66(m, 5H), 8.01(d, J=7.1Hz, 2H), 8.14(d, J=9.7Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.38(d, J=4.8Hz, 1H), 8.61(d, J=9.7Hz, 1H), 9.04(s, 1H), 9.71(s, 1H), 10.85(s, 1H)。

实施例 1 1

3-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑(化合物序号 2-108)

除了使用由与实施例 8-2)相同反应得到的 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 420 mg (1.13 mmol), 并使用氯甲酸甲酯 0.87 ml (11.3 mmol) 代替乙酸酐以外, 通过与实施例 9 相同地进行反应获得作为淡米黄色粉末的标记化合物 283mg。(收率 58%)

R_f 值: 0.66 (氯仿: 甲醇=9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 431 (M⁺+1)。

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm): 3.64(s, 3H), 7.01(dd, J₁=5.1Hz, J₂=1.5Hz, 1H), 7.27-7.35(m, 2H), 7.56-7.63(m, 2H), 7.88(dd, J₁=1.5Hz, J₂=0.8Hz, 1H), 8.13(d, J=9.9Hz, 1H), 8.25(dd, J₁=5.1Hz, J₂=0.8Hz, 1H), 8.60(dd, J₁=9.9Hz, J₂=0.8Hz, 1H), 8.98(s, 1H), 9.70(d, J=0.8Hz, 1H), 10.24(s, 1H)。

实施例 1 2

3-(4-氟苯基)-4-(2-甲基磺酰基氨基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 (化合物序号 2-111)

除了使用由与实施例 8-2) 相同反应得到的 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 300 mg (0.81 mmol), 并使用甲磺酰氯 0.37 ml (4.84 mmol) 代替乙酸酐以外, 通过与实施例 9 相同地进行反应获得作为淡米黄色粉末的标记化合物 50.7mg。(收率 14%)

R_f 值: 0.37 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 451 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm): 3.22(s,3H),6.95(s,1H),7.01(d,J=5.5Hz,1H), 7.30-7.36(m,2H),7.57-7.62(m,2H),8.12(d,J=10.0Hz,1H),8.21(d,J=5.5Hz,1H),8.59(d,J=0.7Hz,1H),9.05(s,1H),9.70(s,1H),10.94(s,1H)。

实施例 1 3

3-(4-氟苯基)-4-(2-甲基氨基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 (化合物序号 2-95)

13-1) 4-{2-[(叔丁氧基羰基)甲基氨基]吡啶-4-基}-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

除了使用由与实施例 8-1) 相同反应得到的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 6.00 g (12.7 mmol) 代替 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑以外, 通过与实施例 3-1) 相同地进行反应获得作为茶色粉末的标记化合物 4.33g。(收率 70%)

R_f 值: 0.57 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 487 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm): 1.41(s,9H),3.30(s,3H),7.14(dd,J₁=5.2Hz,

$J_2=1.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.29-7.35(m, 2H), 7.56-7.61(m, 2H), 7.70(s, 1H), 8.13(d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 8.35-8.37(m, 1H), 8.60(dd, $J_1=9.9\text{Hz}, J_2=0.6\text{Hz}$, 1H), 9.06(s, 1H), 9.70(d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H)。

1 3 - 2) 3 - (4-氟苯基) - 4 - (2-甲基氨基吡啶-4-基) - 1 - ([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基) - 1H-吡啶

除了使用由实施例 1 3 - 1) 得到的 4 - { 2 - [(叔丁氧基羰基)甲基氨基]吡啶-4-基} - 3 - (4-氟苯基) - 1 - ([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基) - 1H-吡啶 4.00g (8.22 mmol) 代替 4 - (2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基) - 3 - (4-氟苯基) - 1 - ([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基) - 1H-吡啶以外, 通过与实施例 8-2) 相同地进行反应获得作为淡米黄色粉末的标记化合物 1.52g。(收率 48%)

Rf 值: 0.43 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 387 ($M^+ + 1$)。

^1H - NMR 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.73(d, $J=4.9\text{Hz}$, 3H), 6.40(s, 1H), 6.44-6.50(m, 2H), 7.27-7.34(m, 2H), 7.57-7.63(m, 2H), 7.97(dd, $J_1=5.1\text{Hz}, J_2=0.5\text{Hz}$, 1H), 8.12(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.59(dd, $J_1=10.0\text{Hz}, J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.89(s, 1H), 9.67(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H)。

实施例 1 4

4 - (2-乙基氨基吡啶-4-基) - 3 - (4-氟苯基) - 1 - ([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基) - 1H-吡啶 (化合物序号 2-97)

1 4 - 1) 4 - { 2 - [(叔丁氧基羰基)乙基氨基]吡啶-4-基} - 3 - (4-氟苯基) - 1 - ([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基) - 1H-吡啶

除了使用由与实施例 8 - 1) 相同反应得到的 4 - (2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基) - 3 - (4-氟苯基) - 1 - ([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基) - 1H-吡啶 747mg (1.58 mmol) 代替 4 - (2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基) - 1 - (6-氯哒嗪-3-基) - 3 - (4-氟苯基) - 1H-吡啶, 并使用乙基碘 0.38 ml (4.74 mmol) 代替甲基碘以外, 通过与实施例 3-1) 相同地

进行反应获得作为淡米黄色粉末的标记化合物 668mg。(收率 84%)

R_f 值: 0.49 (醋酸乙酯)。

质谱 (C I, m/z): 501 (M⁺+1)。

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm): 1.15(t, J=6.9Hz, 3H), 1.40(s, 9H), 3.86(q, J=6.9Hz, 2H), 7.16(dd, J₁=5.1Hz, J₂=1.5Hz, 1H), 7.28-7.34(m, 2H), 7.55-7.61(m, 3H), 8.12(d, J=10.0Hz, 1H), 8.37(dd, J₁=5.1Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 8.60(dd, J₁=10.0Hz, J₂=0.9Hz, 1H), 9.08(s, 1H), 9.70(d, J=0.9Hz, 1H)。

14-2) 4-(2-乙基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 14-1) 得到的 4-{2-[(叔丁氧基羰基)乙基氨基]吡啶-4-基}-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 659mg (1.32mmol) 代替 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑以外, 通过与实施例 8-2) 相同地进行反应获得作为米黄色粉末的标记化合物 413mg。(收率 78%)

R_f 值: 0.14 (醋酸乙酯)。

质谱 (C I, m/z): 401 (M⁺+1)。

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm): 1.10(t, J=7.1Hz, 3H), 3.20(qd, J₁=7.1Hz, J₂=5.5Hz, 2H), 6.39(s, 1H), 6.44(dd, J₁=5.1Hz, J₂=1.5Hz, 1H), 6.50(t, J=5.5Hz, 1H), 7.27-7.35(m, 2H), 7.57-7.64(m, 2H), 7.95-7.97(m, 1H), 8.11(d, J=9.9Hz, 1H), 8.59(dd, J₁=9.9Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 8.87(s, 1H), 9.68(d, J=0.7Hz, 1H)。

实施例 15

3-(4-氟苯基)-4-(2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 (化合物序号 2-100)

除了使用由与实施例 8-1) 相同反应得到的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 800mg (1.69

mmol) 代替 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑, 并使用异丙基碘 1.68 ml (16.9 mmol) 代替甲基碘以外, 通过与实施例 3-1) 相同地进行反应获得 4-{2-[(叔丁氧基羰基)异丙基氨基]吡啶-4-基}-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑的粗晶体 362mg。

得到的粗晶体不进行精制, 在 4N 盐酸/二噁烷溶液(市售品) 3.5ml 中, 在 90℃ 下加热搅拌 1 小时。

反应结束后, 将反应溶液注入 100ml 水中, 用 1N 氢氧化钠水溶液中和, 然后用混合溶剂(氯仿: 甲醇=9: 1 (V/V)) 100ml 萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 之后减压浓缩。将得到的残渣供于硅胶柱层析法(洗出溶剂: 氯仿: 甲醇=30: 1 (V/V)), 将含有已分离的目标物的成分减压浓缩。通过用二异丙醚 20ml 洗涤得到的粗晶体, 获得作为淡黄色粉末的标记化合物 20.0mg。(收率 3%)
Rf 值: 0.48 (氯仿: 甲醇=19: 1)。

质谱 (CI, m/z): 415 (M⁺+1)。

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm): 1.11(d, J=6.6Hz, 6H), 3.88-3.95(m, 1H), 6.35-6.43 (m, 3H), 7.29-7.35(m, 2H), 7.59-7.64(m, 2H), 7.95(d, J=5.1Hz, 1H), 8.12(d, J=10.0Hz, 1H), 8.59 (d, J=10.0Hz, 1H), 8.87(s, 1H), 9.68(s, 1H)。

实施例 16

3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-4-[2-(2, 2, 2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1H-吡唑(化合物序号 2-101)

16-1) 4-{2-[(叔丁氧基羰基)(2, 2, 2-三氟乙基)氨基]吡啶-4-基}-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

除了使用由与实施例 8-1) 相同反应得到的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 300mg (0.64

mmol) 代替 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑, 并使用 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸盐 0.27ml (1.91mmol) 代替甲基碘以外, 通过与实施例 3-1) 相同地进行反应获得作为淡米黄色粉末的标记化合物 290mg。(收率 82%)

Rf 值: 0.46 (醋酸乙酯)。

质谱 (FAB, m/z): 555 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.40(s,9H),4.78(q, $J=9.1\text{Hz}$,2H),7.28-7.32(m,3H),7.55-7.59(m,3H),8.13(d, $J=9.8\text{Hz}$,1H),8.40(d, $J=5.9\text{Hz}$,1H),8.60(dd, $J_1=9.8\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$,1H),9.15(s,1H),9.69(s,1H)。

16-2) 3-(4-氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1H-吡唑

除了使用由实施例 16-1) 得到的 4-{2-[(叔丁氧基羰基)(2,2,2-三氟乙基)氨基]吡啶-4-基}-3-(4-氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 280mg (0.51mmol) 代替 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑以外, 通过与实施例 8-2) 相同地进行反应获得作为米黄色粉末的标记化合物 120mg。(收率 52%)

Rf 值: 0.49 (氯仿: 甲醇=9:1)。

质谱 (CI, m/z): 455 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.15(qd, $J_1=9.8\text{Hz}$, $J_2=6.8\text{Hz}$,2H),6.60-6.61(m,2H),7.18(t, $J=6.8\text{Hz}$,1H),7.30-7.34(m,2H),7.58-7.62(m,2H),8.02(d, $J=5.9\text{Hz}$,1H),8.12(d, $J=9.5\text{Hz}$,1H),8.59(d, $J=9.5\text{Hz}$,1H),8.93(s,1H),9.68(s,1H)。

实施例 17

3-(4-氟苯基)-4-(2-氟吡啶-4-基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 (化合物序号 2-82)

17-1) 3-二甲基氨基-1-(4-氟苯基)-2-(2-氟吡啶-4

—基)—2—丙烯—1—酮

除了使用1—(4—氟苯基)—2—(2—氟吡啶—4—基)乙烷—1—酮(参考W O 0 0 6 3 2 0 4号公报)3.80g(16.3mmol)代替1—(4—氟苯基)—2—(吡啶—4—基)乙烷—1—酮以外,通过与实施例1—1)相同地进行反应获得作为黄色油状物的标记化合物4.46g。(收率95%)

Rf值:0.55(氯仿:醋酸乙酯:甲醇=15:4:1)。

质谱(CI, m/z): 289 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱(CDCl_3 , δ ppm): 2.83(s,6H),6.70(s,1H),6.94-7.05(m,3H),7.38(s,1H),7.42-7.48(m,2H),8.10(d,J=5.1Hz,1H)。

17—2)3—(4—氟苯基)—4—(2—氟吡啶—4—基)—1H—吡唑

除了使用由实施例17—1)得到的3—二甲基氨基—1—(4—氟苯基)—2—(2—氟吡啶—4—基)—2—丙烯—1—酮4.17g(14.5mmol)代替3—二甲基氨基—1—(4—氟苯基)—2—(吡啶—4—基)—2—丙烯—1—酮以外,通过使其与实施例1—2)相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物3.28g。(收率88%)

Rf值:0.67(氯仿:甲醇=9:1)。

质谱(CI, m/z): 258 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱(CDCl_3 , δ ppm) 6.82-6.83(m,1H), 7.04-7.17(m,3H),7.39-7.46(m,2H),7.85(s,1H),8.12(d,J=5.4Hz,1H),10.49(s,1H)。

17—3)3—(4—氟苯基)—4—(2—氟吡啶—4—基)—1—([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑

除了使用由实施例17—2)得到的3—(4—氟苯基)—4—(2—氟吡啶—4—基)—1H—吡唑50.0mg(0.19mmol)代替3—(4—氟苯基)—4—(吡啶—4—基)—1H—吡唑以外,通过使其与实施例5相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物43.2mg。(收率59%)

Rf值:0.32(氯仿:醋酸乙酯:甲醇=15:4:1)。

质谱(CI, m/z): 376 ($M^+ + 1$)。

^1H - N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) : 7.24-7.39(m,4H),7.58-7.63(m,2H),8.12(d,J=9.9Hz,1H),8.22(d,J=5.4Hz,1H),8.62(dd,J₁=9.9Hz, J₂=0.9Hz,1H),9.23(s,1H),9.69(d,J= 0.9Hz,1H)。

实施例 1 8

3-(4-氟苯基)-4-[2-(1-苯乙基氨基)吡啶-4-基]-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 (化合物序号 2-116)
1 8-1) 3-(4-氟苯基)-4-[2-(1-苯乙基氨基)吡啶-4-基]-1H-吡唑

向由实施例 1 7-2) 得到的 3-(4-氟苯基)-4-(2-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑 1 0 0 m g (0 . 3 9 m m o l) 中加入 1-苯乙胺 1 . 5 m l (1 . 4 1 g 、 1 1 . 6 m m o l) 和浓盐酸 0 . 1 6 m l , 在 1 5 0 °C 下加热搅拌 7 小时。

反应结束后, 将反应溶液注入 20ml 饱和氯化铵水溶液中, 用醋酸乙酯 30ml 萃取两次。依次用水、饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 接着用无水硫酸镁干燥, 之后减压浓缩。用混合溶剂(二乙醚: 己烷=1: 4 (V / V)) 10ml 洗涤得到的粗晶体, 获得作为淡黄色粉末的标记化合物 85.3mg。(收率 61%)

R f 值: 0.38 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇=1 5 : 4 : 1)。

质谱 (C I , m / z): 359 (M⁺+1)。

^1H - N M R 光 谱 (CDCl₃+DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.48(d,J=6.8Hz,3H),4.67-4.76(m,1H), 5.79(d,J=6.8Hz,1H),6.24(s,1H),6.41(dd,J₁=5.2Hz,J₂=1.5Hz,1H),7.00-7.06(m,2 H),7.15-7.28(m,5H),7.41-7.46 (m,2H),7.60(s,1H),7.89(d,J=5.2Hz,1H),12.89(brs,1H)。

1 8-2) 3-(4-氟苯基)-4-[2-(1-苯乙基氨基)吡啶-4-基]-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 1 8-1) 得到的 3-(4-氟苯基)-4-[2-(1-苯乙基氨基)吡啶-4-基]-1H-吡唑 8 0 . 0 m g (0 . 2 2 m m o l) 代替 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑以外, 通过使其与实施例 5 相同地进行反应获得作为微黄白色粉末的

标记化合物 58.0mg。(收率 55%)

R f 值: 0.39 (醋酸乙酯: 甲醇 = 9 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 477 ($M^+ + 1$)。

^1H - N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :
1.40(d, J=6.8Hz, 3H), 4.90-4.98(m, 1H), 6.44-6.46(m, 2H), 7.04(d, J=7.8Hz, 1H),
7.14-7.20(m, 1H), 7.25-7.33(m, 6H), 7.55-7.60(m, 2H), 7.91(d, J=5.9Hz,
1H), 8.10(d, J=10.0Hz, 1H), 8.59(dd, J_1 =10.0Hz, J_2 =0.7Hz, 1H), 8.83(s, 1H), 9.68(d, J
= 0.7Hz, 1H)。

实施例 1 9

3-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1-([1, 2, 4]
三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 (化合物序号 2-86)
1 9-1) 3-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1
H-吡唑

向由实施例 1 7-2) 获得的 3-(4-氟苯基)-4-(2-氟吡啶
-4-基)-1H-吡唑 300mg (1.16mmol) 的甲醇 15ml
溶液中, 加入甲醇钠粉末 1.11g (20.6mmol), 在 160
℃的密封管中加热搅拌 4 小时。

反应结束后, 用 2N 盐酸中和, 用氯仿 100ml 萃取。依次用水、
饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 接着用无水硫酸镁干燥, 之后减压浓缩。
将得到的残渣供于硅胶柱层析法 (洗出溶剂: 氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇 = 1
5 : 4 : 1 (V / V / V)), 将含有已分离的目标物的成分减压浓缩。通
过用混合溶剂 (己烷: 二异丙醚 = 10 : 1 (V / V)) 22ml 洗涤得到的粗
晶体, 获得作为白色粉末的标记化合物 226mg。(收率 72%)

R f 值: 0.48 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇 = 15 : 4 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 270 ($M^+ + 1$)。

^1H - N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) : 3.81(s, 3H), 6.65(dd, J_1 =1.5Hz,
 J_2 =0.7Hz, 1H), 6.83(dd, J_1 =5.4Hz, J_2 =1.5Hz, 1H), 7.24-7.30(m, 2H),
7.42-7.48(m, 2H), 8.04(dd, J_1 =5.4Hz, J_2 =0.7Hz, 1H), 8.10(brs, 1H), 13.32(brs, 1H)。
1 9-2) 3-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1-([1,
2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 19-1) 得到的 3-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吡唑 120mg (0.45mmol) 代替 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑以外, 通过使其与实施例 5 相同地进行反应获得作为微灰色粉末的标记化合物 90.0mg。(收率 52%)

Rf 值: 0.31 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇 = 15: 4: 1)。

质谱 (CI, m/z): 388 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.85(s,3H), 6.80(s,1H), 6.96(dd, $J_1=5.4\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.37(m, 2H), 7.55-7.61(m, 2H), 8.12(d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 8.15(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.60(d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 9.09(s, 1H), 9.68(s, 1H)。

实施例 20

4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑 (化合物序号 1-2)

20-1) 2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-二甲基氨基-1-苯基-2-丙烯-1-酮

除了使用 2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-苯基乙烷-1-酮 (参考 Nathan C. Ihle et al., J. Org. Chem. 61(14), 4810(1996)) 21.9g (70.0mmol) 代替 2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-酮以外, 通过使其与实施例 2-1) 相同地进行反应获得作为微黄色粉末的标记化合物 23.8g。(收率 93%)

Rf 值: 0.12 (醋酸乙酯: 己烷 = 1: 1)。

质谱 (CI, m/z): 368 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (CDCl_3 , δ ppm): 1.46(s,9H), 2.75(brs,6H), 6.76-6.77(m,1H), 7.23(s,1H), 7.35-7.46(m,5H), 7.57(s,1H), 8.09-8.11(m,1H), 9.66(s,1H)。

20-2) 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-苯基-1H-吡唑

除了使用由实施例 20-1) 得到的 2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-二甲基氨基-1-苯基-2-丙烯-1-酮 18.4

g (50.0 mmol) 代替 2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-二甲基氨基-1-(4-氟苯基)-2-丙烯-1-酮以外, 通过使其与实施例 2-2) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 14.5g。(收率 86%)

Rf 值: 0.31 (醋酸乙酯: 己烷 = 1: 1)。

质谱 (CI, m/z): 337 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.43(s,9H), 6.81(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.44(m, 5H), 7.78(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.00(brs, 1H), 8.10(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 9.66(s, 1H), 13.32 (brs, 1H)。

20-3) 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑

除了使用由实施例 20-2) 获得的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-苯基-1H-吡唑 9.00g (26.8 mmol) 代替 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑, 并使用氢化钠 (60%矿物油的分散物) 2.35g (58.8 mmol) 以外, 通过使其与实施例 (1-3) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 7.01g。(收率 58%)

Rf 值: 0.43 (氯仿: 醋酸乙酯 = 30: 1)。

质谱 (CI, m/z): 449 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.43(s,9H), 6.95(dd, $J_1=5.3\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.56(m, 5H), 7.87(s, 1H), 8.15(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.20(d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.39(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 9.16(s, 1H), 9.77(s, 1H)。

20-4) 4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑

除了使用由实施例 20-3) 得到的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑 4.00g (8.91 mmol) 代替 1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑以外, 通过使其与实施例 (1-4) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 2.82g。(收率 96%)

R f 值: 0.32 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 331 ($M^+ + 1$)。

^1H - N M R 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.89(brs, 2H), 6.40-6.42(m, 2H), 7.14(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.54(m, 5H), 7.86(d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.13(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.55(s, 1H), 13.09(brs, 1H)。

实施例 2 1

1-(5-氨基-1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑 (化合物序号 1-50)

除了使用由实施例 1-4) 得到的 3-(4-氟苯基)-1-(1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑 213 mg (0.64 mmol) 代替 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑以外, 通过使其与实施例 4 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 90.3mg。(收率 40%)

R f 值: 0.25 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 349 ($M^+ + 1$)。

^1H - N M R 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.88(brs, 2H), 7.00(s, 1H), 7.26-7.29(m, 2H), 7.32(dd, $J_1=4.4\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.52(m, 2H), 8.51(dd, $J_1=4.4\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$, 2H), 8.71(s, 1H), 12.63(s, 1H)。

实施例 2 2

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1-(1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑 (化合物序号 1-156)

2 2-1) 2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-二甲基氨基-1-(3-氟苯基)-2-丙烯-1-酮

除了使用 2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(3-氟苯基)乙烷-1-酮 (参考 WO 01 74 811 号公报) 16.5 g (50.0 mmol) 代替 2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-酮以外, 通过使其与实施例 2-1) 相同地进行反应获得作为微黄色粉末的标记化合物 18.0g。(收率 93%)

R f 值: 0.12 (醋酸乙酯: 己烷 = 1 : 2)。

质谱 (C I, m / z): 386 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR 光谱 (CDCl_3 , δ ppm): 1.52(s,9H),2.84(brs,6H),6.76(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$,1H),7.01-7.08(m,1H),7.15-7.30(m,3H),7.33(s,1H),7.78(s,1H),8.14(d, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.43(s,1H)。

2 2-2) 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1H-吡啶

除了使用由实施例 2 2-1) 得到的 2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-二甲基氨基-1-(3-氟苯基)-2-丙烯-1-酮 13.5 g (35.0 mmol) 代替 2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-二甲基氨基-1-(4-氟苯基)-2-丙烯-1-酮以外,通过使其与实施例 2-2) 相同地进行反应获得作为黄白色粉末的标记化合物 12.4g。(收率 定量)

Rf 值: 0.31 (醋酸乙酯: 己烷=1:1)。

质谱 (C I, m / z): 355 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR 光谱 (DMSO-d_6 , δ ppm): 1.43(s,9H),6.86(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$,1H),7.18-7.26(m,3H),7.40-7.48(m,1H),7.77(dd, $J_1=1.5\text{Hz}$, $J_2=0.8\text{Hz}$,1H),8.07(s,1H),8.13(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=0.8\text{Hz}$,1H),9.68(s,1H),13.40(brs,1H)。

2 2-3) 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(3-氟苯基)-1H-吡啶

除了使用由实施例 2 2-2) 获得的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1H-吡啶 4.00 g (11.3 mmol) 代替 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡啶并使用氢化钠(矿物油 60%分散物) 993 mg (24.8 mmol) 以外,通过使其与实施例 1-3) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 4.13g。(收率 78%)

Rf 值: 0.38 (醋酸乙酯: 己烷=1:2)。

质谱 (C I, m / z): 467 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR 光谱 (DMSO-d_6 , δ ppm): 1.43(s,9H),7.03(dd, $J_1=5.3\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$,1H),7.26-7.41(m,3H),7.46-7.53(m,1H),7.86

(dd, $J_1=1.6\text{Hz}$, $J_2=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.16(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H),
8.23(dd, $J_1=5.3\text{Hz}$, $J_2=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.42(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 9.20(s, 1H), 9.82(s, 1H)。

2 2 - 4) 4 - (2-氨基吡啶-4-基) - 3 - (3-氟苯基) - 1 - (1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基) - 1H-吡唑

除了使用由实施例 2 2 - 3) 得到的 4 - (2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基) - 1 - (6-氯哒嗪-3-基) - 3 - (3-氟苯基) - 1H-吡唑 3.00 g (6.43 mmol) 代替 1 - (6-氯哒嗪-3-基) - 3 - (4-氟苯基) - 4 - (吡啶-4-基) - 1H-吡唑以外, 通过使其与实施例 1-4) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 875mg。(收率 39%)

Rf 值: 0.31 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 349 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.94(s, 2H), 6.40-6.45(m, 2H), 7.14(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.35(m, 3H), 7.44-7.51(m, 1H), 7.89(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.15(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.57(s, 1H), 13.09(brs, 1H)。

实施例 2 3

4 - (2-氨基吡啶-4-基) - 3 - (4-氯苯基) - 1 - (1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基) - 1H-吡唑 (化合物序号 1-237)

2 3 - 1) 2 - (2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基) - 1 - (4-氯苯基) - 3 - 二甲基氨基-2-丙烯-1-酮

除了使用 2 - (2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基) - 1 - (4-氯苯基) 乙烷-1-酮 (参考 WO 01 74 811 号公报) 11.4 g (33.0 mmol) 代替 2 - (2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基) - 1 - (4-氟苯基) 乙烷-1-酮以外, 通过使其与实施例 2-1) 相同地进行反应获得作为淡黄色粉末的标记化合物 12.3g。(收率 93%)

Rf 值: 0.18 (醋酸乙酯: 己烷 = 1: 1)。

质谱 (CI, m/z): 402 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (CDCl_3 , δ ppm): 1.52(s, 9H), 2.84(brs, 6H), 6.72(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.41(m, 5H), 7.75(s, 1H), 7.98(s, 1H), 8.09(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H)。

2 3-2) 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯苯基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 2 3-1) 得到的 2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(4-氯苯基)-3-二甲基氨基-2-丙烯-1-酮 10.1g (25.0 mmol) 代替 2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-二甲基氨基-1-(4-氟苯基)-2-丙烯-1-酮以外, 通过使其与实施例 2-2) 相同地进行反应获得作为微黄白色粉末的标记化合物 9.01g。(收率 97%)

Rf 值: 0.39 (醋酸乙酯: 己烷=1: 1)。

质谱 (CI, m/z): 371 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.42(s,9H),6.86(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$,1H),7.41-7.48(m,4H),7.73(dd, $J_1=1.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.07(s,1H),8.12(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),9.66(s,1H),13.39(brs,1H)。

2 3-3) 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯苯基)-1-(6-氯哒嗪-3-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 2 3-2) 得到的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯苯基)-1H-吡唑 4.50g (12.1 mmol) 代替 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑, 并使用氢化钠 (60%矿物油的分散物) 1.07g (26.7 mmol) 以外, 通过使其与实施例 1-3) 相同地进行反应获得作为米黄色粉末的标记化合物 4.08g。(收率 70%)

Rf 值: 0.45 (醋酸乙酯: 己烷=1: 2)。

质谱 (CI, m/z): 483 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.43(s,9H),7.03(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$,1H),7.06-7.60(m,4H),7.82(dd, $J_1=1.6\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.15(d, $J=9.3\text{Hz}$,1H),8.22(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.39(d, $J=9.3\text{Hz}$,1H),9.20(s,1H),9.77(s,1H)。

2 3-4) 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 2 3-3) 得到的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡

啉-4-基)-3-(4-氯苯基)-1-(6-氯哒嗪-3-基)-1
H-吡唑 3.50 g (7.24 mmol) 代替 1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑以外,
通过使其与实施例 1-4) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物
1.73g。(收率 65%)

Rf 值: 0.43 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 365 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.92(s, 2H), 6.39(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 6.43(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.11(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.56(m, 4H), 7.87-7.89 (m, 1H), 8.11 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.57(s, 1H), 13.06(brs, 1H)。

实施例 24

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑 (化合物序号 1-401)
24-1) 2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(3,4-二氟苯基)乙烷-1-酮

向 2-[N-(叔丁氧基羰基)氨基]-4-甲基吡啶 (参考 WO 97 14417 号公报) 15.1 g (72.3 mmol) 的四氢呋喃 200 ml 溶液中, 在氩气氛围下, 在 -45°C 下, 在 30 分钟内滴入正丁基锂 (1.6M 己烷溶液) 100ml。结束滴入后, 慢慢升温, 在 0°C 下搅拌 30 分钟。再在相同温度下, 在 1 小时内滴入 3,4-二氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (参考 WO 97 05877 号公报) 16.0 g (79.5 mmol) 的四氢呋喃 50 ml 溶液。全都滴入后, 慢慢升温至室温, 再搅拌 2 小时。

反应结束后, 将反应溶液注入 300ml 饱和氯化铵水溶液中, 进行分液。用醋酸乙酯萃取水层, 用饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机层, 用无水硫酸镁干燥, 然后减压浓缩。向得到的残渣中加入二异丙醚 100ml 并滤取析出的晶体后, 通过用混合溶剂 (二异丙醚: 己烷 = 1: 1 (V/V)) 100 ml 洗涤, 获得作为淡黄色粉末的标记化合物 11.7g。(收率 47%)

Rf 值: 0.49 (醋酸乙酯: 己烷 = 1: 2)。

质谱 (CI, m/z): 349 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (CDCl_3 , δ ppm): 1.53(s, 9H), 4.23(s, 2H), 6.84(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$,

$J_2=1.5\text{Hz}, 1\text{H}), 7.23-7.31(\text{m}, 1\text{H}), 7.74-7.86(\text{m}, 3\text{H}), 7.90(\text{d}, J=0.7\text{Hz}, 1\text{H}), 8.20(\text{dd}, J_1=5.1\text{Hz}, J_2=0.7\text{Hz}, 1\text{H})$ 。

2 4 - 2) 2 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 1 - (3 , 4 - 二氟苯基) - 3 - 二甲基氨基 - 2 - 丙烯 - 1 - 酮

除了使用由实施例 2 4 - 1) 得到的 2 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 1 - (3 , 4 - 二氟苯基) 乙烷 - 1 - 酮 1 0 . 5 g (3 0 . 0 m m o l) 代替 2 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 1 - (4 - 氟苯基) 乙烷 - 1 - 酮以外, 通过使其与实施例 2 - 1) 相同地进行反应获得作为淡黄色粉末的标记化合物 11.0g。(收率 91%)

R f 值: 0.18 (醋酸乙酯: 己烷 = 1 : 2)。

质谱 (C I , m / z): 404 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (CDCl_3 , δ ppm): 1.52(s, 9H), 2.86(brs, 6H), 6.70(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}, 1\text{H}), 7.01-7.17(\text{m}, 1\text{H}), 7.18-7.20(\text{m}, 1\text{H}), 7.27-7.34(\text{m}, 1\text{H}), 7.37(\text{s}, 1\text{H}), 7.74(\text{s}, 1\text{H}), 7.90(\text{s}, 1\text{H}), 8.10(\text{dd}, J_1=5.2\text{Hz}, J_2=0.6\text{Hz}, 1\text{H})$ 。

2 4 - 3) 4 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (3 , 4 - 二氟苯基) - 1 H - 吡啶

除了使用由实施例 2 4 - 2) 得到的 2 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 1 - (3 , 4 - 二氟苯基) - 3 - 二甲基氨基 - 2 - 丙烯 - 1 - 酮 9 . 2 8 g (2 3 . 0 m m o l) 代替 2 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - 二甲基氨基 - 1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 丙烯 - 1 - 酮以外, 通过使其与实施例 2 - 2) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 7.41g。(收率 87%)

R f 值: 0.51 (醋酸乙酯: 己烷 = 1 : 2)。

质谱 (C I , m / z): 373 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.42(s, 9H), 6.92(dd, $J_1=5.2\text{Hz}, J_2=1.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.21-7.25(\text{m}, 1\text{H}), 7.42-7.51(\text{m}, 2\text{H}), 7.71(\text{dd}, J_1=1.6\text{Hz}, J_2=0.7\text{Hz}, 1\text{H}), 8.12(\text{s}, 1\text{H}), 8.14(\text{dd}, J_1=5.2\text{Hz}, J_2=0.7\text{Hz}, 1\text{H}), 9.65(\text{s}, 1\text{H}), 13.46(\text{brs}, 1\text{H})$ 。

2 4 - 4) 4 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 1 - (6 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 3 - (3 , 4 - 二氟苯基) - 1 H - 吡啶

除了使用由实施例 2 4 - 3) 得到的 4 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (3 , 4 - 二氟苯基) - 1 H - 吡啶 4 . 0 0 g (1 0 . 7 m m o l) 代替 3 - (4 - 氟苯基) - 4 - (吡啶 - 4 - 基) - 1 H - 吡啶, 并使用氢化钠 (60 % 矿物油的分散物) 9 4 5 m g (2 3 . 6 m m o l) 以外, 通过使其与实施例 1 - 3) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 4.33g。 (收率 83 %)

R f 值: 0.36 (醋酸乙酯: 己烷 = 1 : 2)。

质谱 (C I , m / z): 485 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ 光谱 (DMSO-d_6 , δ ppm): 1.43(s,9H),7.12(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$,1H),7.34-7.65(m,3H),7.79(s,1H),8.16(d, $J=9.3\text{Hz}$,1H), 8.24(d, $J=5.1\text{Hz}$,1H),8.41(d, $J=9.3\text{Hz}$,1H), 9.25(s,1H),9.77(s,1H)。

2 4 - 5) 4 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (3 , 4 - 二氟苯基) - 1 - (1 , 6 - 二氢 - 6 - 氧代哒嗪 - 3 - 基) - 1H - 吡啶

除了使用由实施例 2 4 - 4) 得到的 4 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 1 - (6 - 氯哒嗪 - 3 - 基) - 3 - (3 , 4 - 二氟苯基) - 1 H - 吡啶 3 . 5 0 g (7 . 2 2 m m o l) 代替 1 - (6 - 氯哒嗪 - 3 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 4 - (吡啶 - 4 - 基) - 1 H - 吡啶以外, 通过使其与实施例 1 - 4) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 1.49g。 (收率 56 %)

R f 值: 0.31 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1)。

质谱 (C I , m / z): 367 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ 光谱 (DMSO-d_6 , δ ppm) : 5.93(s,2H),6.38(s,1H),6.46(dd, $J_1=5.3\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$,1H),7.14(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),7.30-7.35(m,1H),7.46-7.60(m,2H),7.89(dd, $J_1=5.3\text{Hz}$, $J_2=0.6\text{Hz}$,1H),8.14(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),8.58(s,1H),13.10(brs,1H)。

实施例 2 5

4 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基) - 1 - (1 , 6 - 二氢 - 6 - 氧代哒嗪 - 3 - 基) - 3 - (3 - 三氟甲基苯基) - 1H - 吡啶 (化合物序号 1 - 618)

2 5 - 1) 2 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - 二甲基氨基 - 1 - (3 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯 - 1 - 酮

除了使用 2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(3-三氟甲基苯基)乙烷-1-酮(参考 WO 0 1 7 4 8 1 1 号公报) 8.40 g (22.1 mmol) 代替 2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-酮, 又加入乙酸 0.13 ml (2.21 mmol) 以外, 通过使其与实施例 2-1) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 8.90g。(收率 93%)

Rf 值: 0.12 (醋酸乙酯: 己烷 = 1: 2)。

质谱 (CI, m/z): 436 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm): 1.45(s, 9H), 2.79(brs, 6H), 6.78(d, J=4.8Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.55-7.78(m, 5H), 8.10(d, J=4.8Hz, 1H), 9.62(s, 1H)。

25-2) 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 25-1) 得到的 2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-二甲基氨基-1-(3-三氟甲基苯基)-2-丙烯-1-酮 8.71 g (20.0 mmol) 代替 2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-二甲基氨基-1-(4-氟苯基)-2-丙烯-1-酮以外, 通过使其与实施例 2-2) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 7.76g。(收率 96%)

Rf 值: 0.37 (醋酸乙酯: 己烷 = 1: 1)。

质谱 (CI, m/z): 405 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm): 1.40(s, 9H), 6.90(dd, J₁=5.1Hz, J₂=1.7Hz, 1H), 7.61-7.78(m, 5H), 8.13-8.15(m, 2H), 9.64(s, 1H), 13.59(brs, 1H)。

25-3) 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 25-2) 得到的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑 5.66 g (14.0 mmol) 代替 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑, 并使用氢化钠 (60%矿物油的分散物) 1.23 g (30.8 mmol) 以外, 通过使其与实施例 2-3) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 7.76g。(收率 96%)

m o l 以外, 通过使其与实施例 1-3) 相同地进行反应获得作为淡米黄色粉末的标记化合物 2.74g。(收率 38%)

R f 值: 0.24 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 517 ($M^+ + 1$)。

^1H - N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :
1.41(s,9H),7.08(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$,1H),
7.70(t, $J=7.7\text{Hz}$,1H),7.80-7.87(m,4H),8.16(d, $J=9.3\text{Hz}$,1H),8.23(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.45(d, $J=9.3\text{Hz}$,1H),9.25(s,1H),9.77(bris,1H)。

2 5 - 4) 4 - (2-氨基吡啶-4-基) - (1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基) - 3 - (3-三氟甲基苯基) - 1 - 1H-吡啶

除了使用由实施例 2 5 - 3) 得到的 4 - (2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基) - 1 - (6-氯哒嗪-3-基) - 3 - (3-三氟甲基苯基) - 1 H-吡啶 2 . 5 8 g (5 . 0 0 m m o l) 代替 1 - (6-氯哒嗪-3-基) - 3 - (4-氟苯基) - 4 - (吡啶-4-基) - 1 H-吡啶以外, 通过使其与实施例 1-4) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 1.21g。(收率 61%)

R f 值: 0.45 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 399 ($M^+ + 1$)。

^1H - N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :
5.94(bris,2H),6.40-6.44(m,2H),7.14(d, $J=10.0\text{Hz}$,
1H),7.67(t, $J=7.8\text{Hz}$,1H),7.77-7.81(m,2H),7.87(s,1H),7.89(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H), 8.18(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),8.61(s,1H),13.09(bris,1H)。

实施例 2 6

4 - (2-氨基吡啶-4-基) - 3 - (2-氟苯基) - 1 - (1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基) - 1H-吡啶 (化合物序号 1-677)

2 6 - 1) 2 - (2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基) - 1 - (2-氟苯基) 乙烷-1-酮

除了使用 2-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (参考 W O 9 7 4 0 0 2 7 号公报) 2 0 . 8 g (1 0 0 m m o l) 代替 3 , 4 - 二氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺以外, 通过使其与实施例 24-1) 相同地

进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 26.3g。(收率 80%)

R f 值: 0.38 (醋酸乙酯: 己烷 = 1 : 2)。

质谱 (C I, m / z): 331 ($M^+ + 1$)。

^1H - N M R 光 谱 (CDCl_3 , δ ppm) :

1.53(s,9H),4.30(d,J=2.7Hz,2H),6.86(dd,J₁=5.2Hz,J₂=1.6Hz,1H),7.13-7.27(m,2H),7.51-7.58(m,1H),7.85-7.90(m,2H),8.24(dd,J₁=5.2Hz, J₂=0.7Hz,1H),8.55(brs,1H)。

2 6 - 2) 2 - (2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基) - 3 - 二甲基氨基-1 - (2-氟苯基) - 2 - 丙烯-1 - 酮

除了使用由实施例 2 6 - 1) 得到的 2 - (2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基) - 1 - (2-氟苯基) 乙烷-1 - 酮 6 . 1 5 g (1 8 . 6 mmol) 代替 2 - (2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基) - 1 - (4-氟苯基) 乙烷-1 - 酮以外, 通过使其与实施例 2-1) 相同地进行反应获得作为淡黄色粉末的标记化合物 7.10g。(收率 99%)

R f 值: 0.35 (醋酸乙酯: 己烷 = 1 : 5)。

质谱 (C I, m / z): 386 ($M^+ + 1$)。

^1H - N M R 光 谱 (CDCl_3 , δ ppm): 1.59(s,9H),2.82(brs,6H),6.87(dd,J₁=5.1Hz, J₂=1.5Hz,1H),6.97-7.03(m,1H),7.09-7.14(m,1H),7.23-7.36(m,3H),7.63(brs,1H),7.75(s, 1H),8.11(dd,J₁=5.1Hz,J₂=0.7Hz,1H)。

2 6 - 3) 4 - (2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基) - 3 - (2-氟苯基) - 1 H - 吡啶

除了使用由实施例 2 6 - 2) 得到的 2 - (2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基) - 3 - 二甲基氨基-1 - (4-氟苯基) - 2 - 丙烯-1 - 酮 14 . 6 g (3 7 . 8 mmol) 代替 2 - (2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基) - 3 - 二甲基氨基-1 - (4-氟苯基) - 2 - 丙烯-1 - 酮以外, 通过使其与实施例 2-2) 相同地进行反应获得作为淡黄色粉末的标记化合物 11.7g。(收率 87%)

R f 值: 0.41 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 355 ($M^+ + 1$)。

^1H - N M R 光 谱 (DMSO-d_6 , δ ppm) :

1.42(s,9H),6.78(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$,1H),
7.23-7.32(m,2H),7.44-7.52(m,2H),7.69(d, $J=0.7\text{Hz}$,1H),8.06(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H), 8.17(brs,1H),9.56(s,1H),13.41(brs,1H)。

2 6-4) 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 2 6-3) 得到的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑 6.00g (16.9 mmol) 代替 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑, 并使用氢化钠(60%矿物油的分散物) 1.49g (37.2 mmol) 以外, 通过使其与实施例 1-3) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 3.40g。(收率 43%)

Rf 值: 0.46 (醋酸乙酯: 己烷 = 1: 3)。

质谱 (CI, m/z): 467 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm):

1.42(s,9H),6.98(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$,1H),
7.27-7.39(m,2H),7.52-7.65(m,2H),7.78(s,1H),8.14(d, $J=9.3\text{Hz}$,1H),8.16(d, $J=5.1\text{Hz}$,1H), 8.36(d, $J=9.3\text{Hz}$,1H),9.33(s,1H),9.69(s,1H)。

2 6-5) 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 2 6-4) 得到的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑 3.20g (6.85 mmol) 代替 1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑以外, 通过使其与实施例 1-4) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 2.29g。(收率 96%)

Rf 值: 0.41 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 349 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm):

5.82(brs,2H),6.33-6.34(m,2H),7.13(d, $J=10.1\text{Hz}$,
1H),7.26-7.36(m,2H),7.50-7.58(m,2H),7.79-7.81(m,1H),8.08(d, $J=10.1\text{Hz}$,1H),

8.68(s,1H), 13.12(brs,1H)。

实施例 2 7

4-(2-乙基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑(化合物序号 1-76)

27-1) 4-{2-[(叔丁氧基羰基)乙基氨基]吡啶-4-基}-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑

除了使用由与实施例 2-3) 相同反应得到的 4-(2-叔丁氧基羰基吡啶-4-基)-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑 3.74 g (8.00 mmol), 并使用乙基碘 6.24 g (40.0 mmol) 代替甲基碘以外, 通过使其与实施例 3-1) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 1.66g。(收率 42%)

Rf 值: 0.29 (醋酸乙酯: 己烷 = 1: 5)。

质谱 (CI, m/z): 495 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (CDCl_3 , δ ppm): 1.24(t, J=7.0Hz, 3H), 1.50(s, 9H), 3.99(q, J=7.0Hz, 2H), 6.89(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.06-7.13(m, 2H), 7.51-7.63(m, 2H), 7.66(d, J=9.3Hz, 1H), 7.72(dd, $J_1=1.6\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.29(d, J=9.3Hz, 1H), 8.31(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.94 (s, 1H)。

27-2) 4-(2-乙基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 27-1) 得到的 4-{2-[(叔丁氧基羰基)乙基氨基]吡啶-4-基}-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑 1.50 g (3.03 mmol) 代替 1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑以外, 通过使其与实施例 1-4) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 180mg。(收率 16%)

Rf 值: 0.21 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 377 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (DMSO-d_6 , δ ppm): 1.09(t, J=7.2Hz, 3H), 3.18-3.22(m, 2H), 6.41(s, 1H), 6.45(d, J=5.3Hz, 1H), 6.66(brs, 1H), 7.14(d, J=10.0Hz, 1H), 7.24-7.32(m, 2H), 7.52-7.59(m,

2H),7.92(d,J=5.3Hz,1H),8.13(d,J=10.0Hz,1H),8.63(s,1H),13.10(s,1H)。

实施例 2 8

3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1H-吡唑(化合物序号 1-78)

28-1) 4-{2-[(叔丁氧基羰基)(2,2,2-三氟乙基)氨基]吡啶-4-基}-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑

除了使用由与实施例 2-3) 相同反应获得的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑 5.60 g (12.0 mmol), 并使用 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸盐 4.18 g (18.0 mmol) 代替甲基碘以外, 通过使其与实施例 3-1) 相同地进行反应获得作为淡灰白色粉末的标记化合物 3.45g。(收率 52%)

Rf 值: 0.24 (醋酸乙酯: 己烷 = 1: 5)。

质谱 (CI, m/z): 549 (M⁺+1)。

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm): 1.40(s,9H),4.72-4.81(m,2H),7.26-7.34(m,3H),7.53-7.60(m,3H),8.15(d,J=9.2Hz,1H),8.39(d,J=9.2Hz,1H),8.39(dd,J₁=5.4Hz,J₂=0.7Hz,1H), 9.35(s,1H)。

28-2) 3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1H-吡唑

除了使用由实施例 28-1) 获得的 4-{2-[(叔丁氧基羰基)(2,2,2-三氟乙基)氨基]吡啶-4-基}-1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑 3.00 g (5.47 mmol) 代替 1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑以外, 通过使其与实施例 1-4) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 1.95g。(收率 83%)

Rf 值: 0.19 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 431 (M⁺+1)。

^1H — N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :
 4.08-4.20(m,2H),6.54-6.62(m,2H),7.08-7.19
 (m,2H),7.24-7.35(m,2H),7.51-7.58(m,2H),7.99(dd, $J_1=4.9\text{Hz}$, $J_2=1.2\text{Hz}$,1H),8.1
 2(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H),8.64(s,1H),13.10(brs,1H)。

实施例 2 9

4 — (2 — 乙酰胺基吡啶 — 4 — 基) — 3 — (4 — 氟苯基) — 1 — (1 ,
 6 — 二氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 1 H — 吡唑 (化合物序号 1 — 8 1)

除了使用由与实施例 2 — 4) 相同反应得到的 4 — (2 — 氨基吡啶 —
 4 — 基) — 3 — (4 — 氟苯基) — 1 — (1 , 6 — 二氢 — 6 — 氧代哒嗪 —
 3 — 基) — 1 H — 吡唑 5 2 2 m g (1 . 3 6 m m o l) 代替 4 — (2 —
 氨基吡啶 — 4 — 基) — 3 — (4 — 氟苯基) — 1 — ([1 , 2 , 4] 三唑
 并 [4 , 3 — b] 哒嗪 — 6 — 基) — 1 H — 吡唑以外, 通过使其与实施例
 9 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 396mg。(收率 75%)

R f 值: 0.53 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1)。

质谱 (C I , m / z): 391 ($M^+ + 1$)。

^1H — N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :
 2.07(s,3H),7.08(dd, $J_1=5.3\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$,1H),
 7.15(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),7.24-7.31(m,2H),7.50-7.56(m,2H),8.01(s,1H),8.13(d, $J=1$
 0.0Hz,1H), 8.27(d, $J=5.3\text{Hz}$,1H),8.72(s,1H),10.61(brs,1H),13.13(brs,1H)。

实施例 3 0

3 — (4 — 氟苯基) — 1 — (1 , 6 — 二氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基)
 — 4 — (2 — 甲氧基羰基氨基吡啶 — 4 — 基) — 1 H — 吡唑 (化合物序号
 1 — 8 4)

除了使用由与实施例 2 — 4) 相同反应得到的 4 — (2 — 氨基吡啶 — 4
 — 基) — 3 — (4 — 氟苯基) — 1 — (1 , 6 — 二氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3
 — 基) — 1 H — 吡唑 5 0 0 m g (1 . 3 0 m m o l) 代替 4 — (2 — 氨
 基吡啶 — 4 — 基) — 3 — (4 — 氟苯基) — 1 — ([1 , 2 , 4] 三唑并
 [4 , 3 — b] 哒嗪 — 6 — 基) — 1 H — 吡唑, 并使用氯代甲酸甲酯 1 . 2
 3 g (1 3 . 0 m m o l) 代替乙酸酐以外, 通过使其与实施例 9 相同地
 进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 4 4 . 8 m g。(收率 8%)

R f 值: 0.35 (氯仿: 甲醇 = 19 : 1)。

质谱 (CI, m/z): 407 ($M^+ + 1$)。

^1H - NMR 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.62(s,3H),7.00(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$,1H),7.09(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),7.24-7.30(m,2H),7.51-7.56(m,2H),7.81(s,1H),8.10(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),8.22(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.70(s,1H),10.17(s,1H),13.11(brs,1H)。

实施例 3 1

4 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 1 - (1, 6 - 二氢 - 4 - 甲基 - 6 - 氧代哒嗪 - 3 - 基) - 1 H - 吡唑 (化合物序号 1 - 94)

3 1 - 1) 4 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 1 - (6 - 氯 - 4 - 甲基哒嗪 - 3 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 1 H - 吡唑

除了使用由与实施例 2 - 2) 相同反应获得的 4 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 1 H - 吡唑 6.02 g (17.0 mmol) 代替 3 - (4 - 氟苯基) - 4 - (吡啶 - 4 - 基) - 1 H - 吡唑, 并使用 3, 6 - 二氯 - 4 - 甲基哒嗪 3.05 g (18.7 mmol) 代替 3, 6 - 二氯哒嗪, 使用氢化钠 (60% 矿物油的分散物) 1.50 g (37.4 mmol) 以外, 通过使其与实施例 1 - 3) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 800 mg。(收率 10%)

R f 值: 0.44 (醋酸乙酯: 己烷 = 3 : 7)。

质谱 (CI, m/z): 481 ($M^+ + 1$)。

^1H - NMR 光谱 (CDCl_3 , δ ppm): 1.51(s,9H),2.79(d, $J=1.0\text{Hz}$,3H),6.83(dd, $J_1=5.3\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$,1H),7.03-7.11(m,2H),7.49-7.56(m,4H),8.06(s,1H),8.16(dd, $J_1=5.3\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.74(s,1H)。

3 1 - 2) 4 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 1 - (1, 6 - 二氢 - 4 - 甲基 - 6 - 氧代哒嗪 - 3 - 基) - 1 H - 吡唑

除了使用由实施例 3 1 - 1) 获得的 4 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 1 - (6 - 氯 - 4 - 甲基哒嗪 - 3 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 1 H - 吡唑 765 mg (1.59 mmol) 代替 1 - (6 - 氯哒

嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑以外,通过使其与实施例1-4)相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物442mg。(收率77%)

Rf值:0.17(氯仿:甲醇=19:1)。

质谱(CI, m/z): 363 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.28(d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 5.90(brs, 2H), 6.37-6.40(m, 2H), 7.01(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.29(m, 2H), 7.49-7.55(m, 2H), 7.86(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=0.6\text{Hz}$, 1H), 8.39(s, 1H), 13.13(brs, 1H)。

实施例32

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑(化合物序号1-95)

32-1) 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(6-氯-5-甲基哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑

除了使用由与实施例2-2)相同反应获得的4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑6.02g(17.0mmol)代替3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑,并使用3,6-二氯-4-甲基哒嗪3.05g(18.7mmol)代替3,6-二氯哒嗪,使用氢化钠(60%矿物油的分散物)1.50g(37.4mmol)以外,通过使其与实施例1-3)相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物1.07g。(收率13%)

Rf值:0.51(醋酸乙酯:己烷=3:7)。

质谱(CI, m/z): 481 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (CDCl_3 , δ ppm): 1.52(s, 9H), 2.53(d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H), 6.80(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.06-7.12(m, 2H), 7.46(brs, 1H), 7.52-7.57(m, 2H), 8.05-8.06(m, 1H), 8.15(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.18(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.97(s, 1H)。

32-2) 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 3 2 - 1) 获得的 4 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 1 - (6 - 氯 - 5 - 甲基哒嗪 - 3 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 1 H - 吡唑 9 7 9 m g (2 . 0 4 m m o l) 代替 1 - (6 - 氯哒嗪 - 3 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 4 - (吡啶 - 4 - 基) - 1 H - 吡唑以外, 通过使其与实施例 1 - 4) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 5 5 8 m g 。 (收率 7 6 %)

R f 值: 0.24 (氯仿: 甲醇 = 1 9 : 1)。

质谱 (C I , m / z): 363 (M⁺ + 1)。

¹ H - N M R 光 谱 (DMSO-d₆, δ ppm) :

2.19(d, J=1.5Hz, 3H), 5.97(brs, 2H), 6.39(dd, J₁=1.5Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 6.44

(dd, J₁=5.3Hz, J₂=1.5Hz, 1H), 7.23-7.31(m, 2H), 7.52-7.59(m, 2H), 7.87

(dd, J₁=5.3Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 8.07(d, J=1.5Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 12.98(brs, 1H)。

实施例 3 3

4 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 1 - (1 , 6 - 二氢 - 1 - 甲基 - 6 - 氧代哒嗪 - 3 - 基) - 1 H - 吡唑 (化合物序号 1 - 1 0 4)

向由与实施例 2 - 4) 相同反应获得的 4 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 1 - (1 , 6 - 二氢 - 6 - 氧代哒嗪 - 3 - 基) - 1 H - 吡唑 1 0 0 m g (0 . 2 9 m m o l) 的四氢呋喃 1 m l 溶液中, 在氩气氛围下, 一边在室温下进行搅拌, 一边加入氢化钠 (60% 矿物油的分散物) 1 3 . 8 m g (0 . 3 4 m m o l), 搅拌 3 0 分钟。然后在冰冷却下, 加入甲基碘 4 8 . 9 m g (0 . 3 4 m m o l) 的四氢呋喃 0 . 5 m l 溶液并搅拌 10 分钟, 然后卸下冷却浴而使其慢慢升温至室温。在室温下加热搅拌 1 小时, 在 5 0 ° C 下加热搅拌 9 小时。其中, 在加热搅拌 3 小时后和 6.5 小时后, 分别加入甲基碘 4 8 . 9 m g (0 . 3 4 m m o l) 的四氢呋喃 0 . 5 m l 溶液。

反应结束后, 向反应溶液中加入水 20ml, 用醋酸乙酯 60ml 萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥, 然后减压浓缩。将得到的残渣供于硅胶柱层析法 (洗出溶剂: 氯仿: 甲醇 = 1 9 : 1 (V / V)), 并将含有已分离的目标物的成分减压浓缩。用二异丙醚 5ml 洗涤得到的粗

晶体, 获得作为白色粉末的标记化合物 17.4mg。(收率 17%)

R f 值: 0.50 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 363 ($M^+ + 1$)。

^1H — N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :
3.71(s,3H),5.92(s,2H),6.39-6.43(m,2H),7.20
(d,J=9.8Hz,1H),7.25-7.31(m,2H),7.53-7.58(m,2H),7.88(d,J=5.1Hz,1H),8.14(d,
J=9.8Hz, 1H),8.61(s,1H)。

实施例 3 4

3 — (2 — 氟苯基) — 1 — (1, 6 — 二氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基)
— 4 — [2 — (2, 2, 2 — 三氟乙基) 氨基吡啶 — 4 — 基] — 1 H — 吡
啶 (化合物序号 1 — 6 8 2)

3 4 — 1) 4 — {2 — [(叔丁氧基羰基) (2, 2, 2 — 三氟乙基) 氨基]
吡啶 — 4 — 基} — 1 — (6 — 氯哒嗪 — 3 — 基) — 3 — (2 — 氟苯基) —
1 H — 吡啶

除了用由与实施例 2 6 — 4) 相同反应获得的 4 — (2 — 叔丁氧基羰基
氨基吡啶 — 4 — 基) — 1 — (6 — 氯哒嗪 — 3 — 基) — 3 — (2 — 氟苯基)
— 1 H — 吡啶 7 0 0 m g (1. 5 0 m m o l) 代替 4 — (2 — 叔丁氧基
羰基氨基吡啶 — 4 — 基) — 1 — (6 — 氯哒嗪 — 3 — 基) — 3 — (4 — 氟
苯基) — 1 H — 吡啶, 并使用 2, 2, 2 — 三氟乙基三氟甲磺酸酯 5 2 2
m g (2. 2 5 m m o l) 代替甲基碘以外, 通过使其与实施例 3 — 1) 相
同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 7 1 5 m g。(收率 8 7 %)

R f 值: 0.59 (氯仿: 醋酸乙酯 = 3 0 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 549 ($M^+ + 1$)。

^1H — N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :
1.37(s,9H),4.72(q,J=9.0Hz,2H),7.27-7.33(m,
2H),7.35-7.41(m,1H),7.48(s,1H),7.55-7.67(m,2H),8.15(d,J=9.3Hz,1H),8.35(dd
,J₁=5.1Hz, J₂=0.7Hz,1H),8.37(d,J=9.3Hz,1H),9.51(s,1H)。

3 4 — 2) 3 — (2 — 氟苯基) — 1 — (1, 6 — 二氢 — 6 — 氧代哒嗪 —
3 — 基) — 4 — [2 — (2, 2, 2 — 三氟乙基) 氨基吡啶 — 4 — 基] —
1 H — 吡啶

除了使用由实施例 3 4 - 1) 获得的 4 - { 2 - [(叔丁氧基羰基) (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) 氨基] 吡啶 - 4 - 基 } - 1 - (6 - 氯哒嗪 - 3 - 基) - 3 - (2 - 氟苯基) - 1 H - 吡啶 7 0 0 m g (1 . 2 8 m m o l) 代替 1 - (6 - 氯哒嗪 - 3 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 4 - (吡啶 - 4 - 基) - 1 H - 吡啶以外, 通过使其与实施例 1 - 4) 相同地进行反应获得作为米黄色粉末的标记化合物 3 7 0 m g 。 (收率 6 7 %)

R f 值: 0.14 (氯仿: 甲醇 = 3 0 : 1)。

质谱 (C I , m / z): 431 (M⁺ + 1)。

¹ H - N M R 光 谱 (DMSO-d₆, δ ppm) :
4.03-4.15(m,2H),6.49(dd,J₁=5.4Hz,J₂=1.5Hz,1H),
6.53(s,1H),7.04(t,J=6.7Hz,1H),7.12(d,J=10.0Hz,1H),7.27-7.37(m,2H),7.51-7.60(m,2H), 7.92(d,J=5.4Hz,1H),8.08(d,J=10.0Hz,1H),8.76(s,1H),13.12(brs,1H)。
实施例 3 5

4 - (2 - 乙酰胺基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (2 - 氟苯基) - 1 - (1 , 6 - 二氢 - 6 - 氧代哒嗪 - 3 - 基) - 1 H - 吡啶 (化合物序号 1 - 6 8 4)

除了使用由实施例 2 6 - 5) 获得的 4 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (2 - 氟苯基) - 1 - (1 , 6 - 二氢 - 6 - 氧代哒嗪 - 3 - 基) - 1 H - 吡啶 4 9 . 2 m g (0 . 1 4 m m o l) 代替 4 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 1 - ([1 , 2 , 4] 三唑并 [4 , 3 - b] 哒嗪 - 6 - 基) - 1 H - 吡啶以外, 通过使其与实施例 9 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 3 2 . 8 m g 。 (收率 6 0 %)

R f 值: 0.28 (氯仿: 甲醇 = 1 9 : 1)。

质谱 (C I , m / z): 391 (M⁺ + 1)。

¹ H - N M R 光 谱 (DMSO-d₆, δ ppm) : 2.02(s,3H),7.00(dd,J₁=5.2Hz,J₂=1.6Hz,1H),7.13(d,J=10.0Hz,1H),7.24-7.36(m,2H),
7.50-7.60(m,2H),8.02(s,1H),8.09(d,J=10.0Hz,1H),
8.20(dd,J₁=5.2Hz,J₂=0.7Hz,1H),8.82(s,1H),10.40(brs,1H),13.15(brs,1H)。

实施例 3 6

4 - (2 - 环丙基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (2 - 氟苯基) - 1

— (1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑 (化合物序号 1-823)

除了使用由实施例 26-5) 得到的 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑 50.0 mg (0.14 mmol) 代替 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑, 并使用环丙基羰基氯化物 31.5 mg (0.30 mmol) 代替乙酸酐以外, 通过使其与实施例 9 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 18.5 mg。(收率 31%)
Rf 值: 0.31 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇 = 15: 4: 1)。

质谱 (CI, m/z): 417 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.75-0.78(m, 4H), 1.92-1.99(m, 1H), 6.91(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.13(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.36(m, 2H), 7.49-7.60(m, 2H), 8.07(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.09(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.19(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.80(s, 1H), 10.80(s, 1H), 13.12(brs, 1H)。

实施例 37

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-苯基-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 (化合物序号 2-5) 37-1) 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-苯基-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 20-2) 获得的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-苯基-1H-吡唑 5.00 g (14.9 mmol) 代替 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑, 并使用氢化钠 (60%矿物油的分散物) 1.49 g (37.2 mmol) 以外, 通过使其与实施例 5 相同地进行反应获得作为淡米黄色粉末的标记化合物 6.28 g。(收率 93%)

Rf 值: 0.42 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇 = 15: 4: 1)。

质谱 (CI, m/z): 455 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.44(s, 9H), 6.91(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.48(m, 3H), 7.53-7.57(m, 2H), 7.89(dd, $J_1=1.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,

1H), 8.14(d, J=9.9Hz, 1H), 8.20(dd, J₁=5.2Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 8.60(dd, J₁=9.9Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 8.98(s, 1H), 9.71(d, J=0.7Hz, 1H), 9.82(s, 1H)。

37-2) 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-苯基-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

向由实施例37-1)得到的4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-苯基-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑4.00g (8.80mmol)的正丁醇50ml溶液中, 在50℃下加入浓硫酸1.76ml (33.0mmol)。加入后, 在80℃下搅拌3小时。

反应结束后, 将反应溶液注入200ml水中, 用28%氨水中和。通过用混合溶剂(二异丙醚: 甲醇=9: 1 (V/V)) 100ml洗涤经滤取析出的晶体而得到的滤取物, 获得作为淡米黄色粉末的标记化合物2.58g。(收率83%)

Rf值: 0.32 (氯仿: 甲醇=9: 1)。

质谱(CI, m/z): 355 (M⁺+1)

¹H-NMR光谱(DMSO-d₆, δ ppm): 5.95(brs, 2H), 6.40-6.49(m, 2H), 7.43-7.48(m, 3H), 7.50-7.59(m, 2H), 7.89(dd, J₁=4.4Hz, J₂=1.7Hz, 1H), 8.12(d, J=10.0Hz, 1H), 8.59(d, J₁=10.0Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 8.83(s, 1H), 9.68(d, J=0.7Hz, 1H)。

实施例38

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑(化合物序号2-196)

38-1) 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例22-2)获得的4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1H-吡唑5.00g (14.1mmol)代替3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑, 并使用氢化钠(60%矿物油的分散物)1.41g (35.3mmol)

以外,通过使其与实施例5相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物6.13g。(收率92%)

Rf值:0.48(氯仿:醋酸乙酯:甲醇=15:4:1)。

质谱(FAB, m/z): 473 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱(DMSO- d_6 , δ ppm): 1.44(s,9H),6.99(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$,1H),7.27-7.42(m,3H),7.47-7.55(m,1H),7.88(dd, $J_1=1.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.16(d, $J=9.9\text{Hz}$,1H),8.23(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.61(dd, $J_1=9.9\text{Hz}$, $J_2=0.8\text{Hz}$,1H),9.02(s,1H),9.72(d, $J=0.8\text{Hz}$,1H),9.84(s,1H)。

38-2) 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例38-1)获得的4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑4.00g(8.47mmol)代替4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-苯基-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑以外,通过使其与实施例37-2)相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物2.44g。(收率78%)

Rf值:0.40(氯仿:甲醇=9:1)。

质谱(CI, m/z): 373 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱(DMSO- d_6 , δ ppm): 5.99(brs,2H),6.44-6.48(m,2H),7.27-7.34(m,1H),7.37-7.42(m,2H),7.47-7.55(m,1H),7.92(d, $J=5.1\text{Hz}$,1H),8.14(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),8.60(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),8.86(s,1H),9.69(s,1H)。

实施例39

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑(化合物序号2-287)

39-1) 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氯苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 2 3 - 2) 获得的 4 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氯苯基) - 1 H - 吡啶 3 . 0 0 g (8 . 0 9 m m o l) 代替 3 - (4 - 氟苯基) - 4 - (吡啶 - 4 - 基) - 1 H - 吡啶, 并使用氢化钠 (60 % 矿物油的分散物) 8 0 9 m g (2 0 . 2 m m o l) 以外, 通过使其与实施例 5 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 3 . 6 7 g 。 (收率 9 3 %)

R f 值: 0.33 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇 = 1 5 : 4 : 1)。

质谱 (F A B , m / z): 489 ($M^+ + 1$)。

^1H - N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :

1.44(s,9H),6.98(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$,1H),
7.51-7.58(m,4H),7.85(d, $J=0.7\text{Hz}$,1H),8.13(d, $J=9.9\text{Hz}$,1H),8.22-8.23(m,1H),8.6
0(dd, $J_1=9.9\text{Hz}$, $J_2=0.8\text{Hz}$,1H),9.01(s,1H),9.70(d, $J=0.8\text{Hz}$,1H),9.80(s,1H)。

3 9 - 2) 4 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氯苯基) - 1 -
([1 , 2 , 4] 三唑并 [4 , 3 - b] 哒嗪 - 6 - 基) - 1 H - 吡啶

除了使用由实施例 3 9 - 1) 获得的 4 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氯苯基) - 1 - ([1 , 2 , 4] 三唑并 [4 , 3 - b] 哒嗪 - 6 - 基) - 1 H - 吡啶 3 . 0 0 g (6 . 1 4 m m o l) 代替 4 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - 苯基 - 1 - ([1 , 2 , 4] 三唑并 [4 , 3 - b] 哒嗪 - 6 - 基) - 1 H - 吡啶以外, 通过使其与实施例 3 7 - 2) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 1 . 8 3 g 。 (收率 7 7 %)

R f 值: 0.44 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1)。

质谱 (C I , m / z): 389 ($M^+ + 1$)

^1H - N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :

6.00(brs,2H),6.41(d, $J=0.7\text{Hz}$,1H),6.46(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$,1H),
7.51-7.62(m,4H),7.91-7.92(m,1H),8.12(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),8.60
(dd, $J_1=10.0\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.85(s,1H),9.69(d, $J=0.7\text{Hz}$,1H)。

实施例 4 0

4 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (3 , 4 - 二氟苯基) - 1 - ([1 , 2 , 4] 三唑并 [4 , 3 - b] 哒嗪 - 6 - 基) - 1 H - 吡啶 (化合物序

号 2-476)

40-1) 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 24-3) 获得的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑 3.00 g (8.06 mmol) 代替 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑, 并使用氢化钠 (60%矿物油的分散物) 806 mg (20.1 mmol) 以外, 通过使其与实施例 5 相同地进行反应获得作为淡米黄色粉末的标记化合物 3.33 g。(收率 84%)

Rf 值: 0.33 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇 = 15: 4: 1)。

质谱 (FAB, m/z): 491 ($M^+ + 1$)

^1H - NMR 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.44(s,9H),7.07(dd, $J_1=5.1\text{Hz},J_2=1.6\text{Hz},1\text{H}$), 7.33-7.37(m,1H),7.49-7.67(m,2H), 7.82(dd, $J_1=1.6\text{Hz},J_2=0.7\text{Hz},1\text{H}$),8.14(d, $J=10.0\text{Hz},1\text{H}$),8.24(dd, $J_1=5.1\text{Hz},J_2=0.7\text{Hz},1\text{H}$),8.61(dd, $J_1=10.0\text{Hz},J_2=0.7\text{Hz},1\text{H}$),9.06(s,1H),9.71(d, $J=0.7\text{Hz},1\text{H}$),9.82(s,1H)。

40-2) 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 40-1) 获得的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 3.00 g (6.12 mmol) 代替 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-苯基-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑以外, 通过使其与实施例 37-2) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 2.09 g。(收率 88%)

Rf 值: 0.40 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 391 ($M^+ + 1$)

^1H - NMR 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm):

5.99(bris,2H),6.41(s,1H),6.49(dd, $J_1=5.3\text{Hz}$,
 $J_2=1.5\text{Hz}$,1H),7.36-7.39(m,1H),7.50-7.67(m,2H),7.93(d, $J=5.3\text{Hz}$,1H),8.14(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),8.60(dd, $J_1=10.0\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.87(s,1H),9.68(d, $J=0.7\text{Hz}$,1H)。

实施例 4 1

4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑(化合物序号 2-764)

41-1) 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 25-2) 获得的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑 2.00 g (4.95 mmol) 代替 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑, 并使用氢化钠(60%矿物油的分散物) 495 mg (12.4 mmol) 以外, 通过使其与实施例 5 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 2.37 g。(收率 92%)

Rf 值: 0.80 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 523 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm):
 1.42(s,9H),7.04(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$,1H),7.71(t, $J=7.7\text{Hz}$,1H),7.82-7.88
 (m,4H),8.18(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),8.24(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.61
 (dd, $J_1=10.0\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),9.06(s,1H),9.71(d, $J=0.7\text{Hz}$,1H),9.81(bris,1H)。

41-2) 4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 41-1) 获得的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑 2.35 g (4.50 mmol) 代替 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-苯基-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑以

外,通过使其与实施例3 7-2)相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物1.25 g。(收率66%)

Rf值:0.50(氯仿:甲醇=9:1)。

质谱(CI, m/z): 423 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR光谱(DMSO- d_6 , δ ppm): 5.99(brs,2H),6.44(m,1H),6.46(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$,1H),7.70(t, $J=7.8\text{Hz}$,1H),7.81-7.86(m,2H),7.91-7.93(m,2H),8.17(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),8.60(dd, $J_1=10.0\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.89(s,1H),9.69(d, $J=0.7\text{Hz}$,1H)。

实施例4 2

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑(化合物序号2-838)

42-1) 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例2 6-3)获得的4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1H-吡唑5.00 g(14.1 mmol)代替3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑,并使用氢化钠(60%矿物油的分散物)1.41 g(35.3 mmol)以外,通过使其与实施例5相同地进行反应获得作为淡米黄色粉末的标记化合物6.35 g。(收率95%)

Rf值:0.70(氯仿:甲醇=9:1)。

质谱(CI, m/z): 473 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR光谱(DMSO- d_6 , δ ppm): 1.44(s,9H),6.92(dd, $J_1=5.3\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$,1H),7.28-7.40(m,2H),7.54-7.66(m,2H),7.82(s,1H),8.09(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),8.16(d, $J=5.3\text{Hz}$,1H),8.60(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),9.13(s,1H),9.73(s,1H),9.75(s,1H)。

42-2) 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例4 2-1)获得的4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶

—4—基)—3—(2—氟苯基)—1—([1, 2, 4]三唑并[4, 3—b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑 4.00 g (8.47 mmol)
代替4—(2—叔丁氧基羰基氨基吡啶—4—基)—3—苯基—1—([1, 2, 4]三唑并[4, 3—b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑以外, 通过使其与实施例37—2)相同地进行反应获得作为淡米黄色粉末的标记化合物 2.71 g。(收率86%)

Rf值: 0.36 (氯仿: 甲醇=9: 1)。

质谱(CI, m/z): 373 (M⁺+1)。

¹H—NMR光谱(DMSO-d₆, δ ppm):

5.88(brs, 2H), 6.34-6.43(m, 2H), 7.30-7.39(m, 2H),

7.54-7.64(m, 2H), 7.83(dd, J₁=5.0Hz, J₂=0.9Hz, 1H), 8.07(d, J=10.0Hz, 1H), 8.58(d, J₁=10.0Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 8.97(s, 1H), 9.70(s, 1H)。

实施例43

4—(2—环丙基羰基氨基吡啶—4—基)—3—(4—氟苯基)—1—([1, 2, 4]三唑并[4, 3—b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑
(化合物序号2—970)

除了使用由与实施例8—2)相同反应获得的4—(2—氨基吡啶—4—基)—3—(4—氟苯基)—1—([1, 2, 4]三唑并[4, 3—b]哒嗪—6—基)—1H—吡唑 200 mg (0.54 mmol), 并使用环丙基羰基氯化物 59.0 mg (0.56 mmol) 代替乙酸酐以外, 通过使其与实施例9相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 88.6 mg。(收率37%)

Rf值: 0.36 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇=15: 4: 1)。

质谱(CI, m/z): 441 (M⁺+1)

¹H—NMR光谱(DMSO-d₆, δ ppm):

0.78-0.81(m, 4H), 1.97-2.05(m, 1H), 6.97(dd, J₁=5.3Hz, J₂=1.6Hz, 1H), 7.26-7.34(m, 2H), 7.55-7.61(m, 2H), 8.12(d, J=9.8Hz, 1H), 8.17-8.18(m, 1H), 8.28-8.31(m, 1H), 8.60(dd, J₁=9.8Hz, J₂=0.8Hz, 1H), 8.95(s, 1H), 9.70(d, J=0.8Hz, 1H), 10.86(s, 1H)。

实施例44

4- { 2- [(环丙基羰基) 甲基氨基] 吡啶-4-基} - 3- (4-氟苯基) - 1- ([1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪-6-基) - 1H-吡唑 (化合物序号 2-971)

除了使用由实施例 13-2) 获得的 3- (4-氟苯基) - 4- (2-甲基氨基吡啶-4-基) - 1- ([1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪-6-基) - 1H-吡唑 100 mg (0.26 mmol) 代替 4- (2-氨基吡啶-4-基) - 3- (4-氟苯基) - 1- ([1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪-6-基) - 1H-吡唑, 并使用环丙基羰基氯化物 81.2 mg (0.78 mmol) 代替乙酸酐以外, 通过使其与实施例 9 相同地进行反应获得作为微黄色粉末的标记化合物 93.8 mg。 (收率 80%)

R_f 值: 0.33 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇 = 15: 4: 1)。

质谱 (CI, m/z): 455 (M⁺+1)

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm): 0.54-0.60(m, 2H), 0.76-0.81(m, 2H), 1.58-1.66(m, 1H), 3.27(s, 3H), 7.28-7.36(m, 3H), 7.44(d, J=0.7Hz, 1H), 7.56-7.62(m, 2H), 8.13(d, J=9.8Hz, 1H), 8.51(d, J=6.1Hz, 1H), 8.61(dd, J₁=9.8Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 9.15(s, 1H), 9.69(d, J=0.7Hz, 1H)。

实施例 45

4- (2-环戊基羰基氨基吡啶-4-基) - 3- (4-氟苯基) - 1- ([1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪-6-基) - 1H-吡唑 (化合物序号 2-974)

除了使用由与实施例 8-2) 相同反应获得的 4- (2-氨基吡啶-4-基) - 3- (4-氟苯基) - 1- ([1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪-6-基) - 1H-吡唑 2.00 g (5.37 mmol), 并使用环戊基羰基氯化物 1.07 g (8.06 mmol) 代替乙酸酐以外, 通过使其与实施例 9 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 219 mg。(收率 9%)

R_f 值: 0.46 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇 = 15: 4: 1)。

质谱 (CI, m/z): 469 (M⁺+1)

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm):

1.51-1.87(m,8H),2.91-2.96(m,1H),6.97(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$,1H),
7.27-7.34(m,2H),7.56-7.62(m,2H),8.13(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),8.21-8.22(m,
1H),8.27(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.60(dd, $J_1=10.0\text{Hz}$, $J_2=0.8\text{Hz}$,1H),8.97(s,1
H),9.71(d, $J=0.8\text{Hz}$,1H),10.50(s,1H)。

实施例 4 6

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑
(化合物序号 2-129)

46-1) 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

除了使用由与实施例 2-2) 相同反应获得的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑 325 mg (0.92 mmol) 代替 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑, 使用 6-氯-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (参考 S. Baloniak et al., Pol. J. Chem. 68(4), 683(1994)) 170 mg (1.01 mmol) 代替 6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪, 使用氢化钠 (60%矿物油的分散物) 91.8 mg (2.30 mmol) 以外, 通过使其与实施例 5 相同地进行反应获得作为淡黄色粉末的标记化合物 335 mg。(收率 75%)

Rf 值: 0.49 (氯仿: 甲醇 = 9:1)。

质谱 (EI, m/z): 486 (M^+)。

^1H -NMR 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm):
1.44(s,9H),2.78(s,3H),6.99(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$,1H),7.26-7.32(m,2H),
7.55-7.60(m,2H),7.84(s,1H),8.07(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),8.23
(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H),8.52(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),9.11(s,1H),9.80(s,1H)。

46-2) 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

向由实施例 46-1) 获得的 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4

一基) - 3 - (4-氟苯基) - 1 - (3-甲基- [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪-6-基) - 1 H-吡唑 300 mg (0.62 mmol) 中加入乙酸 3 ml, 在 80 °C 下加热搅拌 5 小时。

反应结束后, 将反应液减压浓缩, 注入 50ml 水中, 用 28% 氨水中和。把将生成的沉淀滤取得到的残渣供于硅胶柱层析法 (洗出溶剂: 氯仿: 甲醇 = 14: 1 (V / V)), 并将含有已分离的目标物的成分减压浓缩。用二异丙醚 20ml 洗涤得到的粗晶体, 获得作为淡黄色粉末的标记化合物 85.9mg。 (收率 36%)

Rf 值: 0.30 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 387 ($M^+ + 1$)。

^1H - NMR 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm):

2.50(s, 3H), 5.97(brs, 2H), 6.44-6.47(m, 2H),

7.27-7.35(m, 2H), 7.58-7.65(m, 2H), 7.91(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.05(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.51(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.96(s, 1H)。

实施例 47

4 - (2-氨基吡啶-4-基) - 3 - (4-氟苯基) - 1 - (3-三氟甲基- [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪-6-基) - 1 H-吡唑 (化合物序号 2-130)

47-1) 4 - (2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基) - 3 - (4-氟苯基) - 1 - (3-三氟甲基- [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪-6-基) - 1 H-吡唑

除了使用由与实施例 2-2) 相同反应获得的 4 - (2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基) - 3 - (4-氟苯基) - 1 H-吡唑 290 mg (0.82 mmol) 代替 3 - (4-氟苯基) - 4 - (吡啶-4-基) - 1 H-吡唑, 使用 6-氯-3-三氟甲基- [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪 (参考 A. Pollak et al., Monatsh. Chem. 103, 1591(1972)) 200 mg (0.90 mmol) 代替 6-氯- [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-b] 哒嗪, 使用氢化钠 (60% 矿物油的分散物) 81.7 mg (2.04 mmol) 以外, 通过使其与实施例 5 相同地进行反应获得作为淡茶色粉末的标记化合物 235 mg。 (收率 53%)

R f 值: 0.68 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 541 ($M^+ + 1$)。

^1H - N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :

1.43(s,9H),7.02(dd, $J_1=5.3\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$,1H),

7.28-7.34(m,2H),7.56-7.61(m,2H),7.81-7.82(m,1H),8.24(dd, $J_1=5.3\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$,1H), 8.35(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),8.79(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),8.96(s,1H),9.79(s,1H)。

4 7 - 2) 4 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 1 - (3 - 三氟甲基 - [1 , 2 , 4] 三唑并 [4 , 3 - b] 哒嗪 - 6 - 基) - 1 H - 吡唑

除了使用由实施例 4 7 - 1) 获得的 4 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 1 - (3 - 三氟甲基 - [1 , 2 , 4] 三唑并 [4 , 3 - b] 哒嗪 - 6 - 基) - 1 H - 吡唑 2 0 0 m g (0 . 3 7 m m o l) 代替 4 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - 苯基 - 1 - ([1 , 2 , 4] 三唑并 [4 , 3 - b] 哒嗪 - 6 - 基) - 1 H - 吡唑以外, 通过使其与实施例 3 7 - 2) 相同地进行反应获得作为米黄色粉末的标记化合物 1 1 5 m g 。 (收率 7 1 %)

R f 值: 0.32 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 441 ($M^+ + 1$)。

^1H - N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :

5.99(brs,2H),6.43-6.46(m,2H),7.29-7.35(m,2H),

7.60-7.65(m,2H),7.91(d, $J=4.9\text{Hz}$,1H),8.33(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),8.76-8.79(m,2H)。

实施例 4 8

4 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基) - 1 - (3 - 氨基 - [1 , 2 , 4] 三唑并 [4 , 3 - b] 哒嗪 - 6 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 1 H - 吡唑 (化合物序号 2 - 1 3 2)

4 8 - 1) 1 - (3 - 氨基 - [1 , 2 , 4] 三唑并 [4 , 3 - b] 哒嗪 - 6 - 基) - 4 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 1 H - 吡唑

除了使用由与实施例 2 - 2) 相同反应获得的 4 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 1 H - 吡唑 2 1 0 m g (0 . 5

9 mmol) 代替 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑, 使用 3-氨基-6-氯-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪 (参考 N. K. Baus et al., J. Chem. Soc. 5660(1963)) 110 mg (0.65 mmol) 代替 6-氯-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪, 使用氢化钠 (60%矿物油的分散物) 49.7 mg (1.24 mmol) 以外, 通过使其与实施例 5 相同地进行反应获得作为黄色粉末的标记化合物 115 mg。(收率 40%)

Rf 值: 0.38 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (FAB, m/z): 488 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.44(s, 9H), 6.73(brs, 2H), 6.90(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.32(m, 2H), 7.54-7.60(m, 2H), 7.77(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.88(dd, $J_1=1.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.23(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.24(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 9.07(s, 1H), 9.84(s, 1H)。

48-2) 4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(3-氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 48-1) 获得的 1-(3-氨基-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑 40.0 mg (0.082 mmol) 代替 4-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-苯基-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑以外, 通过使其与实施例 37-2) 相同地进行反应获得作为黄色粉末的标记化合物 18.0 mg。(收率 57%)

Rf 值: 0.22 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 388 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.99(brs, 2H), 6.41-6.43(m, 2H), 6.70(brs, 2H), 7.27-7.34(m, 2H), 7.58-7.63(m, 2H), 7.76(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.92(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.23(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.96(s, 1H)。

实施例 49

4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑(化合物序号3-2)

向由实施例20-4)获得的4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑1.80g(5.45mmol)的乙酸17ml溶液中,在氩气氛围下,在室温下加入锌(90%)792mg(10.9mmol)。加入后,在60℃下加热搅拌1小时。

反应结束后,向反应溶液中加入混合溶剂(氯仿:甲醇=9:1(V/V))47ml,滤除不溶物,然后将滤液减压浓缩。将得到的残渣供于硅胶柱层析法(洗出溶剂:氯仿:甲醇=9:1(V/V)),并将含有已分离的目标物的成分减压浓缩。用混合溶剂(二异丙醚:甲醇=20:1(V/V))20ml洗涤得到的粗晶体,获得作为白色粉末的标记化合物1.03g。(收率57%)

Rf值:0.41(氯仿:甲醇=9:1)。

质谱(CI, m/z): 333(M⁺+1)。

¹H-NMR光谱(CDCl₃, δ ppm): 2.73(t, J=8.3Hz, 2H), 3.46(t, J=8.3Hz, 2H), 4.39(brs, 2H), 6.42(dd, J₁=1.5Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 6.57(dd, J₁=5.4Hz, J₂=1.5Hz, 1H), 7.36-7.40(m, 3H), 7.51-7.54(m, 2H), 8.01(dd, J₁=5.4Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 8.13(brs, 1H), 8.31(s, 1H)。

实施例50

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑(化合物序号3-69)

除了使用由与实施例2-4)相同反应获得的4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑7.18g(20.6mmol)代替4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑以外,通过使其与实施例49相同地进行反应获得作为白粉末的标记化合物4.48g。(收率62%)

Rf值:0.41(氯仿:甲醇=9:1)。

质谱 (C I, m / z): 351 ($M^+ + 1$)。

^1H — N M R 光 谱 (CDCl_3 , δ ppm) :

2.73(t, J=8.4Hz, 2H), 3.45(t, J=8.4Hz, 2H), 4.51(bris, 2H), 6.40(dd, $J_1=1.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 6.55(dd, $J_1=5.4\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.03-7.11(m, 2H), 7.47-7.54(m, 2H), 8.01(dd, $J_1=5.4\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.17(bris, 1H), 8.30(s, 1H)。

实施例 5 1

4 — (2 — 氨基吡啶 — 4 — 基) — 3 — (3 — 氟苯基) — 1 — (1 , 4 , 5 , 6 — 四氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 1 H — 吡啶 (化合物序号 3 — 1 4 9)

除了使用由实施例 2 2 — 4) 获得的 4 — (2 — 氨基吡啶 — 4 — 基) — 3 — (3 — 氟苯基) — 1 — (1 , 6 — 二氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 1 H — 吡啶 3 0 0 m g (0 . 8 6 m m o l) 代替 4 — (2 — 氨基吡啶 — 4 — 基) — 1 — (1 , 6 — 二氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 3 — 苯基 — 1 H — 吡啶以外, 通过使其与实施例 49 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 2 0 7 m g 。 (收率 6 9 %)

R f 值: 0.23 (氯仿: 甲醇 = 1 9 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 351 ($M^+ + 1$)。

^1H — N M R 光 谱 ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$, δ ppm) :

2.68(t, J=8.4Hz, 2H), 3.41(t, J=8.4Hz, 2H), 5.01(bris, 2H), 6.46-6.49(m, 2H), 7.02-7.09(m, 1H), 7.26-7.37(m, 3H), 7.97(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.34(s, 1H), 10.37(bris, 1H)。

实施例 5 2

4 — (2 — 氨基吡啶 — 4 — 基) — 3 — (4 — 氯苯基) — 1 — (1 , 4 , 5 , 6 — 四氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 1 H — 吡啶 (化合物序号 3 — 2 1 2)

除了使用由实施例 2 3 — 4) 获得的 4 — (2 — 氨基吡啶 — 4 — 基) — 3 — (4 — 氯苯基) — 1 — (1 , 6 — 二氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 1 H — 吡啶 3 0 0 m g (0 . 8 2 m m o l) 代替 4 — (2 — 氨基吡啶 — 4 — 基) — 1 — (1 , 6 — 二氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 3 — 苯基 — 1 H — 吡啶以外, 通过使其与实施例 49 相同地进行反应获得作为白色粉

末的标记化合物 147 mg。(收率 49%)。

Rf 值: 0.26 (氯仿: 甲醇 = 19: 1)。

质谱 (CI, m/z): 367 ($M^+ + 1$)。

^1H - NMR 光谱 (CDCl_3 , δ ppm) :
2.73(t, J=8.3Hz, 2H), 3.45(t, J=8.3Hz, 2H), 4.43(bris, 2H), 6.40(dd, $J_1=1.5\text{Hz}$,
 $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 6.55(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.37(m, 2H),
7.45-7.49(m, 2H), 8.03(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.16(bris, 1H), 8.30(s, 1H)。

实施例 53

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑 (化合物序号 3-343)

除了使用由实施例 24-5) 获得的 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑 300 mg (0.82 mmol) 代替 4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑以外, 通过使其与实施例 49 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 198 mg。(收率 66%)

Rf 值: 0.26 (氯仿: 甲醇 = 19: 1)。

质谱 (CI, m/z): 369 ($M^+ + 1$)。

^1H - NMR 光谱 (CDCl_3 , δ ppm) :
2.74(t, J=8.4Hz, 2H), 3.44(t, J=8.4Hz, 2H), 4.49(bris, 2H), 6.41(dd, $J_1=1.4\text{Hz}$,
 $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 6.54(dd, $J_1=5.4\text{Hz}$, $J_2=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.26(m, 2H),
7.41(ddd, $J_1=11.2\text{Hz}$, $J_2=7.7\text{Hz}$, $J_3=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.04(dd, $J_1=5.4\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.16(bris, 1H), 8.29(s, 1H)。

实施例 54

4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑 (化合物序号 3-538)

除了使用由实施例 25-4) 获得的 4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑以外, 通过使其与实施例 49 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 198 mg。(收率 66%)

基) - 1 H-吡唑 797 mg (2.00 mmol) 代替 4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1 H-吡唑以外, 通过使其与实施例 49 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 387 mg。(收率 48%)

Rf 值: 0.50 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 401 ($M^+ + 1$)。

^1H - NMR 光谱 (CDCl₃+DMSO-d₆, δ ppm): 2.70(t, J=8.4Hz, 2H), 3.43(t, J=8.4Hz, 2H), 5.34(brs, 2H), 6.48-6.50(m, 2H), 7.47-7.52(m, 1H), 7.62-7.68(m, 2H), 7.89(s, 1H), 7.98(dd, J₁=5.4Hz, J₂=1.0Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 10.10(brs, 1H)。

实施例 55

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1 H-吡唑 (化合物序号 3-597)

除了使用由实施例 26-5) 获得的 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1 H-吡唑 1.40 g (4.02 mmol) 代替 4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1 H-吡唑以外, 通过使其与实施例 49 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 540 mg。(收率 38%)

Rf 值: 0.50 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 351 ($M^+ + 1$)。

^1H - NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm): 2.60(t, J=8.3Hz, 2H), 3.29(t, J=8.3Hz, 2H), 5.80 (brs, 2H), 6.30-6.32(m, 2H), 7.24-7.34(m, 2H), 7.48-7.56(m, 2H), 7.78(dd, J₁=5.0Hz, J₂=1.1Hz, 1H), 8.58(s, 1H), 10.79(brs, 1H)。

实施例 56

3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1 H-吡唑 (化合物序号 3-74)

除了使用由实施例 28-2) 获得的 3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1H-吡唑 200 mg (0.47 mmol) 代替 4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑以外, 通过使其与实施例 49 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 130 mg。(收率 65%)
Rf 值: 0.43 (氯仿: 甲醇 = 19: 1)。

质谱 (CI, m/z): 433 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR 光谱 (CDCl_3 , δ ppm):
2.74(t, J=8.3Hz, 2H), 3.45(t, J=8.3Hz, 2H), 4.07
(qd, $J_1=9.1\text{Hz}$, $J_2=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.61(t, J=6.9Hz, 1H), 6.39(dd, $J_1=1.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 6.59(dd, $J_1=5.4\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.03-7.11(m, 2H), 7.46-7.52(m, 2H), 8.08(dd, $J_1=5.4\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.15(s, 1H), 8.31(s, 1H)。

实施例 57

4-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑 (化合物序号 3-77)

除了使用由实施例 50 得到的 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑 150 mg (0.43 mmol) 代替 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑以外, 通过使其与实施例 9 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 119 mg。(收率 71%)

Rf 值: 0.30 (氯仿: 甲醇 = 19: 1)。

质谱 (CI, m/z): 393 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR 光谱 ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$, δ ppm):
2.15(s, 3H), 2.66(t, J=8.4Hz, 2H), 3.39(t, J=8.4Hz, 2H), 6.83(dd, $J_1=5.4\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.10(m, 2H), 7.47-7.52(m, 2H), 8.17-8.18(m, 2H), 8.42(s, 1H), 10.16(s, 1H), 10.60(s, 1H)。

实施例 58

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑(化合物序号3-90)

除了使用由实施例31-2)获得的4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-4-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑100mg(0.28mmol)代替4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑以外,通过使其与实施例49相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物48.0mg。(收率48%)

R_f值:0.24(氯仿:甲醇=19:1)。

质谱(CI, m/z): 365 (M⁺+1)。

¹H-NMR光谱(CDCl₃, δ ppm): 1.39(d, J=7.3Hz, 3H), 2.55(d, J=17.0Hz, 1H), 2.86(dd, J₁=17.0Hz, J₂=7.4Hz, 1H), 3.99-4.09(m, 1H), 4.43(brs, 2H), 6.40(dd, J₁=1.5Hz, J₂=0.8Hz, 1H), 6.55(dd, J₁=5.2Hz, J₂=1.5Hz, 1H), 7.03-7.11(m, 2H), 7.48-7.54(m, 2H), 8.03(dd, J₁=5.2Hz, J₂=0.8Hz, 1H), 8.23(brs, 1H), 8.27(s, 1H)。

实施例59

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑(化合物序号3-91)

除了使用由实施例32-2)获得的4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-5-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑100mg(0.28mmol)代替4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑以外,通过使其与实施例49相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物51.9mg。(收率51%)

R_f值:0.29(氯仿:甲醇=19:1)。

质谱(CI, m/z): 365 (M⁺+1)。

¹H-NMR光谱(DMSO-d₆, δ ppm): 1.19(d, J=6.8Hz, 3H), 2.66-2.75(m, 1H), 2.93(dd, J₁=17.2Hz, J₂=12.2Hz, 1H), 3.56(dd, J₁=17.2Hz, J₂=7.0Hz, 1H), 5.89(brs, 2H), 6.36(s, 1H), 6.40(d, J=5.2Hz,

1H),7.23-7.29(m,2H),7.49-7.53(m,2H),7.86(d,J=5.2Hz,1H),8.46(s,1H),10.77(bris,1H)。

实施例 6 0

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-1-甲基-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑(化合物序号 3-100)

除了使用由实施例 50 得到的 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑 100 mg (0.29 mmol) 代替 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑,作为溶剂使用 N,N-二甲基甲酰胺 3 毫升代替四氢呋喃以外,通过使其与实施例 33 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 39.5 mg。(收率 38%)

Rf 值: 0.27 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇=10:10:1)。

质谱 (CI, m/z): 365 (M⁺+1)。

¹H-NMR 光谱 (CDCl₃, δ ppm): 2.71(t,J=8.4Hz,2H),3.38-3.44(m,5H),4.43(bris,2H),6.42(dd,J₁=1.5Hz,J₂=0.7Hz,1H),6.57(dd,J₁=5.4Hz,J₂=1.5Hz,1H),7.03-7.10(m,2H),7.47-7.54(m,2H),8.02(dd,J₁=5.4Hz,J₂=0.7Hz,1H),8.36(s,1H)。

实施例 6 1

3-(2-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1H-吡唑(化合物序号 3-602)

除了使用由实施例 34-2) 得到的 3-(2-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1H-吡唑 243 mg (0.57 mmol) 代替 4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑以外,通过使其与实施例 49 相同地进行反应获得作为米黄色粉末的标记化合物 155 mg。(收率 64%)

R f 值: 0.49 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 433 ($M^+ + 1$)。

^1H — N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :
2.60(t, J=8.4Hz, 2H), 3.29(t, J=8.4Hz, 2H), 4.02-4.14(m, 2H), 6.46(dd, $J_1=5.4\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.51(s, 1H), 7.03(t, J=6.6Hz, 1H), 7.25-7.35
(m, 2H), 7.50-7.57(m, 2H), 7.90(d, J=5.4Hz, 1H), 8.66(s, 1H), 10.81(s, 1H)。

实施例 6 2

4 — (2 — 乙酰胺基吡啶 — 4 — 基) — 3 — (2 — 氟苯基) — 1 — (1 , 4 , 5 , 6 — 四氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 1 H — 吡唑 (化合物序号 3 — 6 0 5)

除了使用由实施例 5 5 得到的 4 — (2 — 氨基吡啶 — 4 — 基) — 3 — (2 — 氟苯基) — 1 — (1 , 4 , 5 , 6 — 四氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 1 H — 吡唑 4 6 . 7 m g (0 . 1 3 m m o l) 代替 4 — (2 — 氨基吡啶 — 4 — 基) — 3 — (4 — 氟苯基) — 1 — ([1 , 2 , 4] 三唑并 [4 , 3 — b] 哒嗪 — 6 — 基) — 1 H — 吡唑以外, 通过使其与实施例 9 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 9 . 2 m g 。 (收率 1 8 %)

R f 值: 0.41 (氯仿: 甲醇 = 1 9 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 393 ($M^+ + 1$)。

^1H — N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :
2.02(s, 3H), 2.61(t, J=8.4Hz, 2H), 3.30(t, J= 8.4Hz, 2H), 6.97(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.35(m, 2H), 7.49-7.56(m, 2H), 8.00(s, 1H),
8.18(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.71(s, 1H), 10.39(brs, 1H), 10.82(brs, 1H)。

实施例 6 3

4 — (2 — 环丙基羰基氨基吡啶 — 4 — 基) — 1 — (1 , 4 , 5 , 6 — 四氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 3 — 苯基 — 1 H — 吡唑 (化合物序号 3 — 6 9 0)

除了使用由实施例 4 9 获得的 4 — (2 — 氨基吡啶 — 4 — 基) — 1 — (1 , 4 , 5 , 6 — 四氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 3 — 苯基 — 1 H — 吡唑 5 6 . 0 m g (0 . 1 7 m m o l) 代替 4 — (2 — 氨基吡啶 — 4 — 基) — 3 — (4 — 氟苯基) — 1 — ([1 , 2 , 4] 三唑并 [4 , 3 — b]

哒嗪-6-基)-1H-吡唑,使用环丙基羰基氯化物19.3mg(0.19mmol)代替乙酸酐以外,通过使其与实施例9相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物55.0mg。(收率82%)

Rf值:0.55(氯仿:甲醇=9:1)。

质谱(CI, m/z): 401 ($M^+ + 1$)

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$, δ ppm): 0.82-0.88(m,2H),1.00-1.05(m,2H),1.81-1.86(m,1H),2.68(t,J=8.4Hz,2H),3.42(t,J=8.4Hz,2H),6.77(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$,1H),7.33-7.38(m,3H),7.48-7.51(m,2H),8.12(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=0.9\text{Hz}$,1H),8.29(s,1H),8.43(s,1H),9.64(bris,1H),9.88(s,1H)。

实施例64

4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑(化合物序号3-694)

除了使用由实施例50得到的4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑27.0mg(0.077mmol)代替4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑,使用环丙基羰基氯化物8.9mg(0.085mmol)代替乙酸酐以外,通过使其与实施例9相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物14.6mg。(收率45%)

Rf值:0.49(氯仿:甲醇=9:1)。

质谱(CI, m/z): 419 ($M^+ + 1$)

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$, δ ppm): 0.79-0.82(m,2H),0.91-0.94(m,2H),1.95-2.01(m,1H),2.65(t,J=8.4Hz,2H),3.38(t,J=8.4Hz,2H),6.79(dd, $J_1=5.4\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$,1H),7.04-7.10(m,2H),7.47-7.52(m,2H),8.16(d,J=5.4Hz,1H),8.22(s,1H),8.41(s,1H),10.48(bris,1H),10.62(bris,1H)。

实施例65

4-(2-环丙基羰基氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑(化

合物序号 3-731)

除了使用由实施例 55 得到的 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-1-(1,4,5,6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑 50.0 mg (0.14 mmol) 代替 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑, 使用环丙基羰基氯化物 15.7 mg (0.15 mmol) 代替乙酸酐以外, 通过使其与实施例 9 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 41.9 mg。(收率 70%)

Rf 值: 0.34 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇 = 15: 4: 1)。

质谱 (CI, m/z): 419 ($M^+ + 1$)

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$, δ ppm): 0.75-0.82(m, 2H), 0.88-0.93(m, 2H), 1.93-2.00(m, 1H), 2.65(t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.36(t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.69(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.15(m, 1H), 7.24-7.29(m, 2H), 7.42-7.54(m, 2H), 8.09(dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=0.6\text{Hz}$, 1H), 8.18-8.20(m, 1H), 8.54(s, 1H), 10.47(s, 1H), 10.69(s, 1H)。

实施例 66

3-(4-氟苯基)-4-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 (化合物序号 2-1033)

66-1) 3-二甲基氨基-1-(4-氟苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-丙烯-1-酮

除了使用 1-(4-氟苯基)-2-(甲硫基嘧啶-4-基)乙烷-1-酮 (参考 WO 9856788 号公报) 3.41 g (13.0 mmol) 代替 2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-酮以外, 通过使其与实施例 2-1) 相同地进行反应获得作为黄色油状物的标记化合物 4.13 g。(收率 定量)

Rf 值: 0.21 (醋酸乙酯: 己烷 = 1: 1)。

质谱 (CI, m/z): 318 ($M^+ + 1$)

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (DMSO-d_6 , δ ppm): 2.22(s, 3H), 2.90(brs, 6H), 6.80(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H),

7.16-7.28(m,2H),7.61-7.63(m,2H),7.73(s,1H),8.17(d,J=5.6Hz,1H)。

66-2) 3-(4-氟苯基)-4-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例66-1)得到的3-二甲基氨基-1-(4-氟苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-丙烯-1-酮4.13g (13.0 mmol)代替2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-4-基)-3-二甲基氨基-1-(4-氟苯基)-2-丙烯-1-酮以外,通过使其与实施例2-2)相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物3.44g。(收率93%)

Rf值: 0.34(醋酸乙酯:己烷=1:1)。

质谱(CI, m/z): 287 (M⁺+1)

¹H-NMR光谱(DMSO-d₆, δ ppm):

2.23(s,3H),7.14(d,J=5.4Hz,1H),7.25-7.32

(m,2H),7.52-7.59(m,2H),8.36(s,1H),8.44(d,J=5.4Hz,1H),13.53(brs,1H)。

66-3) 3-(4-氟苯基)-4-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例66-2)得到的3-(4-氟苯基)-4-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-1H-吡唑1.00g (3.50 mmol)代替3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑以外,通过使其与实施例1-3)相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物1.11g。(收率78%)

Rf值: 0.36(氯仿:醋酸乙酯:甲醇=15:4:1)。

质谱(CI, m/z): 405 (M⁺+1)

¹H-NMR光谱(DMSO-d₆, δ ppm):

2.24(s,3H),7.29-7.41(m,3H),7.64-7.71(m,2H),

8.12(d,J=9.8Hz,1H),8.59-8.64(m,2H),9.34(s,1H),9.72(d,J=0.7Hz,1H)。

实施例67

3-(4-氟苯基)-4-(2-甲基亚磺酰基嘧啶-4-基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑(化合物序号2-1034)和3-(4-氟苯基)-4-(2-甲基磺酰基

嘧啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑(化合物序号2-1035)

使由实施例66-3)得到的3-(4-氟苯基)-4-(2-甲基磺酰基嘧啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑1.00g(2.47mmol)溶解于混合溶剂(氯仿:甲醇:水=7:7:1(V/V/V))110ml,在室温下,加入OXONE 1.52g(2.47mmol)。结束加入后,在相同温度下搅拌2小时。

反应结束后,向反应液中加入氯仿400ml并过滤,将得到的滤液依次用水300ml、饱和氯化钠溶液300ml洗涤。用无水硫酸镁干燥有机层,然后将通过减压浓缩得到的粗晶体供于硅胶柱层析法(洗出溶剂:氯仿:醋酸乙酯:甲醇=15:4:1(V/V/V))。将含有先洗出的3-(4-氟苯基)-4-(2-甲基磺酰基嘧啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑的成分减压浓缩,获得84.3mg作为白色粉末的化合物2-1035(收率8%)。再将含有之后洗出的3-(4-氟苯基)-4-(2-甲基亚磺酰基嘧啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑的成分减压浓缩,获得740mg作为白色粉末的化合物2-1034(收率71%)。

3-(4-氟苯基)-4-(2-甲基亚磺酰基嘧啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

Rf值:0.17(氯仿:醋酸乙酯:甲醇=15:4:1)。

质谱(CI, m/z):421(M⁺+1)

¹H-NMR光谱(DMSO-d₆, δ ppm):

2.75(s,3H),7.29-7.37(m,2H),7.73-7.80(m,3H),

8.13(d,J=9.9Hz,1H),8.63(dd,J₁=9.9Hz,J₂=0.7Hz,1H),8.96(d,J=5.4Hz,1H),9.45(s,1H),9.74(d,J=0.7Hz,1H)。

3-(4-氟苯基)-4-(2-甲基磺酰基嘧啶-4-基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑

Rf值:0.33(氯仿:醋酸乙酯:甲醇=15:4:1)。

质谱 (C I, m / z): 437 ($M^+ + 1$)

^1H — N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :
3.15(s,3H),7.29-7.36(m,2H),7.73-7.78(m,2H),
8.03(d,J=5.2Hz,1H),8.13(d,J=9.9Hz,1H),8.64(dd,J₁=9.9Hz,J₂=0.7Hz,1H),9.04(
d,J=5.2Hz, 1H),9.55(s,1H),9.74(d,J=0.7Hz,1H)。

实施例 6 8

3 — (4 — 氟苯基) — 4 — [2 — (4 — 甲氧基苄基氨基) 嘧啶 — 4 — 基] — 1 — ([1, 2, 4] 三唑并 [4, 3 — b] 哒嗪 — 6 — 基) — 1 H — 吡唑 (化合物序号 2 — 1 0 3 6)

向由与实施例 6 7 相同反应得到的 3 — (4 — 氟苯基) — 4 — (2 — 甲基亚磺酰基嘧啶 — 4 — 基) — 1 — ([1, 2, 4] 三唑并 [4, 3 — b] 哒嗪 — 6 — 基) — 1 H — 吡唑 7 5 7 m g (1 . 8 0 m m o l) 中加入 4 — 甲氧基苄基胺 4 . 9 4 g (3 6 . 0 m m o l), 在 7 0 °C 下加热搅拌 20 分钟。

反应结束后, 向反应溶液中加入二异丙醚 5 0 m l , 通过用二异丙醚 5 0 m l 洗涤将析出的粗晶体滤取后得到的滤取物, 获得作为白色粉末的标记化合物 8 6 4 m g 。(收率 9 7 %)

R f 值: 0.38 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇 = 1 5 : 4 : 1)。

质谱 (C I, m / z): 494 ($M^+ + 1$)

^1H — N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :
3.71(s,3H),4.24(brs,2H),6.73-6.86(m,3H),
7.13-7.26(m,4H),7.60-7.71(m,3H),8.10(d,J=9.9Hz,1H),8.25(d,J=5.1Hz,1H),8.5
9(dd,J₁=9.9Hz,J₂=0.9Hz,1H),9.11(brs,1H),9.71(d,J=0.9Hz,1H)。

实施例 6 9

4 — (2 — 氨基嘧啶 — 4 — 基) — 3 — (4 — 氟苯基) — 1 — ([1, 2, 4] 三唑并 [4, 3 — b] 哒嗪 — 6 — 基) — 1 H — 吡唑 (化合物序号 2 — 1 5 1)

向由实施例 6 8 得到的 3 — (4 — 氟苯基) — 4 — [2 — (4 — 甲氧基苄胺基) 嘧啶 — 4 — 基] — 1 — ([1, 2, 4] 三唑并 [4, 3 — b] 哒嗪 — 6 — 基) — 1 H — 吡唑 8 0 0 m g (1 . 6 2 m m o l) 中加入三

氟乙酸 5.00 ml (64.8 mmol), 在 65 °C 下加热搅拌 7 小时。

反应结束后, 将反应溶液注入到 50 ml 水中, 用 28% 氨水溶液中和。依次用水 30 ml、混合溶剂 (乙醇: 二异丙醚 = 1: 1 (V/V)) 100 ml 洗涤将析出的粗晶体滤取后得到的滤取物, 获得作为白色粉末的标记化合物 605 mg。(收率 定量)

Rf 值: 0.31 (氯仿: 甲醇 = 9: 1)。

质谱 (CI, m/z): 374 (M⁺ + 1)

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm): 6.53(d, J=5.0Hz, 1H), 6.66(s, 2H), 7.30-7.36(m, 2H), 7.72-7.78(m, 2H), 8.11(d, J=10.0Hz, 1H), 8.21(d, J=5.0Hz, 1H), 8.59(dd, J₁=10.0Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 9.03(s, 1H), 9.72(d, J=0.7Hz, 1H)。

实施例 70

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 (化合物序号 4-70)

除了使用由与实施例 8-2) 相同反应得到的 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 300 mg (0.81 mmol) 代替 4-(2-氨基吡啶-4-基)-1-([1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑以外, 通过使其与实施例 49 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 60.6 mg。(收率 20%)

Rf 值: 0.30 (氯仿: 甲醇 = 19: 1)。

质谱 (CI, m/z): 375 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR 光谱 (CDCl₃, δ ppm): 3.35-3.41(m, 2H), 3.60-3.65(m, 2H), 4.46(brs, 2H), 6.42(dd, J₁=1.5Hz, J₂=0.8Hz, 1H), 6.57(dd, J₁=5.3Hz, J₂=1.5Hz, 1H), 7.05-7.13(m, 2H), 7.50-7.56(m, 2H), 8.06(dd, J₁=5.3Hz, J₂=0.8Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.49(s, 1H)。

实施例 71

3-(4-氟苯基)-1-([1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-1H-吡唑 (化合物序号 1-83)

7)

7 1-1) 1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-4-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 6 6-2) 得到的 3-(4-氟苯基)-4-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-1H-吡唑 2.41 g (8.40 mmol) 代替 3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑以外, 通过使其与实施例 1-3) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 1.08 g。(收率 32%)

Rf 值: 0.26 (氯仿)。

质谱 (CI, m/z): 399 ($M^+ + 1$)

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.20(s,3H), 7.27-7.33 (m,2H), 7.44(d, J=5.2Hz, 1H), 7.61-7.67(m,2H), 8.14(d, J=9.3Hz, 1H), 8.37(d, J=9.3Hz, 1H), 8.57(d, J=5.2Hz, 1H), 9.52(s, 1H)。

7 1-2) 3-(4-氟苯基)-1-(1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-1H-吡唑

除了使用由实施例 7 1-1) 获得的 1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-4-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-1H-吡唑 1.04 g (2.60 mmol) 代替 1-(6-氯哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑以外, 通过使其与实施例 1-4) 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 973 mg。(收率 98%)

Rf 值: 0.46 (氯仿:醋酸乙酯: 甲醇=15: 4: 1)。

质谱 (CI, m/z): 381 ($M^+ + 1$)

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.22(s,3H), 7.14(d, J=10.0Hz, 1H), 7.25-7.35 (m,3H), 7.59-7.64(m,2H), 8.11(d, J=10.0Hz, 1H), 8.54(d, J=5.1Hz, 1H), 9.05(s, 1H), 13.16 (brs, 1H)。

实施例 7 2

3-(4-氟苯基)-1-(1, 6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(2-甲基亚磺酰基嘧啶-4-基)-1H-吡唑 (化合物序号 1

— 8 3 8) 和 3 — (4 — 氟苯基) — 1 — (1 , 6 — 二氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 4 — (2 — 甲基磺酰基嘧啶 — 4 — 基) — 1 H — 吡唑 (化合物序号 1 — 8 3 9)

除了使用由实施例 7 1 — 2) 得到的 3 — (4 — 氟苯基) — 1 — (1 , 6 — 二氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 4 — (2 — 甲硫基嘧啶 — 4 — 基) — 1 H — 吡唑 8 3 7 m g (2 . 2 0 m m o l) 代替 3 — (4 — 氟苯基) — 4 — (2 — 甲硫基嘧啶 — 4 — 基) — 1 — ([1 , 2 , 4] 三唑并 [4 , 3 — b] 哒嗪 — 6 — 基) — 1 H — 吡唑以外, 使其与实施例 6 7 相同地进行反应, 将含有先洗出的 3 — (4 — 氟苯基) — 1 — (1 , 6 — 二氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 4 — (2 — 甲基磺酰基嘧啶 — 4 — 基) — 1 H — 吡唑的成分减压浓缩, 获得 6 7 . 2 m g 作为白色粉末的化合物 1 — 8 3 9 (收率 7 %) 。再将含有之后洗出的 3 — (4 — 氟苯基) — 1 — (1 , 6 — 二氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 4 — (2 — 甲基亚磺酰基嘧啶 — 4 — 基) — 1 H — 吡唑的成分减压浓缩, 获得 4 5 6 m g 作为白色粉末的化合物 1 — 8 3 8 (收率 5 2 %) 。

3 — (4 — 氟苯基) — 1 — (1 , 6 — 二氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 4 — (2 — 甲基亚磺酰基嘧啶 — 4 — 基) — 1 H — 吡唑

R f 值: 0.17 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇 = 1 5 : 4 : 1) 。

质谱 (F A B , m / z): 397 (M⁺ + 1)

¹ H — N M R 光 谱 (DMSO-d₆, δ ppm) :

2.72(s,3H),7.15(d,J=10.0Hz,1H),7.26-7.32

(m,2H),7.68-7.73(m,2H),7.78(d,J=5.2Hz,1H),8.13(d,J=10.0Hz,1H),8.92(d,J=5.2Hz,1H),9.17(s,1H),13.21(brs,1H)。

3 — (4 — 氟苯基) — 1 — (1 , 6 — 二氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 4 — (2 — 甲基磺酰基嘧啶 — 4 — 基) — 1 H — 吡唑

R f 值: 0.25 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇 = 1 5 : 4 : 1) 。

质谱 (C I , m / z): 413 (M⁺ + 1)

¹ H — N M R 光 谱 (DMSO-d₆, δ ppm) :

3.11(s,3H),7.15(d,J=10.1Hz,1H),7.25-7.33

(m,2H),7.64-7.74(m,2H),8.00(d,J=5.4Hz,1H),8.13(d,J=10.1Hz,1H),8.99(d,J=5.

4Hz,1H), 9.27(s,1H),13.22(brs,1H)。

实施例 7 3

3-(4-氟苯基)-1-((1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(4-甲氧基苄氨基)嘧啶-4-基])-1H-吡唑(化合物序号 1-840)

除了使用由实施例 7 2 得到的 3-(4-氟苯基)-1-((1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-(2-甲基亚磺酰基嘧啶-4-基))-1H-吡唑 436 mg (1.10 mmol) 代替 3-(4-氟苯基)-4-(2-甲基亚磺酰基嘧啶-4-基)-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑以外,通过使其与实施例 68 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 432 mg。(收率 84%)

R_f 值: 0.57 (氯仿:醋酸乙酯:甲醇=15:4:1)。

质谱 (CI, m/z): 470 (M⁺+1)

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm):

3.70(s,3H),4.24(brs,2H),6.64(brs,1H),6.83

(d,J=8.5Hz,2H),7.08-7.25(m,5H),7.55(t,J=6.6Hz,1H),7.64-7.68(m,2H),8.09(d,J=10.0Hz,1H),8.20(d,J=5.1Hz,1H),8.83(s,1H),13.14(brs,1H)。

实施例 7 4

4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-((1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑(化合物序号 1-119)

除了使用由实施例 7 3 得到的 3-(4-氟苯基)-1-((1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(4-甲氧基苄基氨基)嘧啶-4-基])-1H-吡唑 423 mg (0.90 mmol) 代替 3-(4-氟苯基)-4-[2-(4-甲氧基苄基氨基)嘧啶-4-基]-1-([1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑以外,通过使其与实施例 69 相同地进行反应获得作为白色粉末的标记化合物 289 mg。(收率 92%)

R_f 值: 0.26 (氯仿:醋酸乙酯:甲醇=15:4:1)。

质谱 (CI, m/z): 350 (M⁺+1)

^1H — N M R 光 谱 (DMSO- d_6 , δ ppm) :
 6.50(d,J=5.0Hz,1H),6.59(brs,2H),7.12(d,
 J=10.0Hz,1H),7.25-7.33(m,2H),7.67-7.74(m,2H),8.11(d,J=10.0Hz,1H),8.16(d,
 J=5.0Hz, 1H),8.76(s,1H),13.12(brs,1H)。

实施例 7 5

4 — (2 — 氨基嘧啶 — 4 — 基) — 3 — (4 — 氟苯基) — 1 — (1 , 4 ,
 5 , 6 — 四氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 1 H — 吡唑 (化合物序号 3 —
 1 1 5)

向由实施例 7 4 得到的 4 — (2 — 氨基嘧啶 — 4 — 基) — 3 — (4 — 氟
 苯基) — 1 — (1 , 6 — 二氢 — 6 — 氧代哒嗪 — 3 — 基) — 1 H — 吡唑 3
 4 . 9 m g (0 . 1 0 m m o l) 的四氢呋喃溶液 2 5 m l 中, 在室温下
 加入氢化铝锂 1 5 . 2 m g (0 . 4 0 m m o l) 和氯化铝 3 2 . 0 m g
 (0 . 2 4 m m o l) 。加入后搅拌四个半小时。

反应结束后, 将反应液注入饱和氯化铵水溶液 1 0 0 m l 中, 用混合溶
 剂 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1 (V / V)) 1 0 0 m l 萃取, 将有机层减压浓
 缩。将得到的残渣供于硅胶柱层析法 (洗出溶剂: 氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇
 = 1 5 : 4 : 1 (V / V / V)), 将含有已分离的目标物的成分减压浓缩,
 获得作为白色粉末的标记化合物 1 . 1 m g 。 (收率 3 %)

R f 值: 0.31 (氯仿: 醋酸乙酯: 甲醇 = 1 5 : 4 : 1) 。

质谱 (C I , m / z): 352 ($M^+ + 1$)

^1H — N M R 光 谱 (CDCl_3 , δ ppm): 2.73(t,J=8.4Hz,2H),3.44(t,J=8.4Hz,2H),
 5.21(brs,2H),6.45(d,J=5.2Hz,1H),7.08-7.17(m,2H),7.51-7.62(m,2H),8.16(d,J=
 5.2Hz,1H), 8.71(s,1H),11.59(brs,1H)。

实施例 7 6

1 — (3 — 乙酰胺基 — [1 , 2 , 4] 三唑并 [4 , 3 — b] 哒嗪 — 6
 — 基) — 4 — (2 — 氨基吡啶 — 4 — 基) — 3 — (4 — 氟苯基) — 1 H — 吡
 唑 (化合物 2 — 1 3 5)

7 6 — 1) 1 — (3 — 乙酰胺基 — [1 , 2 , 4] 三唑并 [4 , 3 — b]
 哒嗪 — 6 — 基) — 4 — (2 — 叔丁氧基羰基氨基吡啶 — 4 — 基) — 3 — (4
 — 氟苯基) — 1 H — 吡唑

向由与实施例 4 8 - 1) 相同反应得到的 1 - (3 - 氨基 - [1 , 2 , 4] 三唑并 [4 , 3 - b] 哒嗪 - 6 - 基) - 4 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 1 H - 吡唑 2 0 0 m g (0 . 4 1 m m o l) 的吡啶 2 m l 溶液中, 加入乙酰氯 6 4 . 3 m g (0 . 8 2 m m o l), 在室温下搅拌 4 小时。

反应结束后, 将反应液注入 1 0 0 m l 水中, 滤取沉淀物。将得到的粗晶体供于硅胶柱层析法 (洗出溶剂: 氯仿: 甲醇 = 1 4 : 1 (V / V)), 并将含有已分离的目标物的成分减压浓缩。通过用混合溶剂 (二异丙醚: 甲醇 = 1 9 : 1 (V / V)) 2 0 m l 洗涤得到的粗晶体, 获得作为淡黄色粉末的标记化合物 1 1 4 m g 。 (收率 5 3 %)

R f 值: 0.41 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1)。

质谱 (F A B , m / z): 530 (M ⁺ + 1)。

¹ H - N M R 光 谱 (DMSO-d₆, δ ppm) : 1.44(s,9H),2.24(s,3H), 6.97(dd,J₁=5.3Hz,J₂=1.5Hz,1H),7.27-7.33(m,2H),7.56-7.60 (m,2H),7.83(s,1H),8.10(d,J=9.8Hz,1H),8.23(dd,J₁=5.3Hz,J₂=0.7Hz,1H), 8.54(d,J=9.8Hz,1H),8.93(s,1H),9.81(s,1H),10.79(brs,1H)。

7 6 - 2) 1 - (3 - 乙酰胺基 - [1 , 2 , 4] 三唑并 [4 , 3 - b] 哒嗪 - 6 - 基) - 4 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 1 H - 吡唑

将由实施例 7 6 - 1) 得到的 1 - (3 - 乙酰胺基 - [1 , 2 , 4] 三唑并 [4 , 3 - b] 哒嗪 - 6 - 基) - 4 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 1 H - 吡唑 6 0 . 0 m g (0 . 1 1 m m o l) 的三氟乙酸 1 m l 溶液在室温下搅拌 1 . 5 小时。

反应结束后, 将反应液注入 20m l 水中, 用 28%氨水溶液中和。滤取析出的粗晶体, 用混合溶剂 (二异丙醚: 甲醇 = 9 : 1 (V / V)) 5 m l 洗涤, 获得作为淡黄色粉末的标记化合物 4 0 . 0 m g 。 (收率 8 2 %)

R f 值: 0.22 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1)。

质谱 (C I , m / z): 430 (M ⁺ + 1)。

¹ H - N M R 光 谱 (DMSO-d₆, δ ppm) : 2.24(s,3H),5.98(s,2H),6.43-6.45(m,2H),7.28-7.33(m,2H),7.58-7.63(m,2H),7.90

-7.92(m,1H),8.09(d,J=10.0Hz,1H),8.53(d,J=10.0Hz,1H),
8.79(s,1H),10.79(brs,1H)。

实施例 7 7

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑 苯磺酸盐

向由与实施例 2-4) 相同反应得到的 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑 174 mg (0.50 mmol) 的二甲基亚砜 1.5 ml 溶液中,在 45℃下,在 15 分钟内加入苯磺酸一水合物 185 mg (1.05 mmol) 的二甲基亚砜 0.3 ml 溶液,在该温度下搅拌 30 分钟。然后在 10 分钟内加入醋酸乙酯 17 ml,慢慢冷却至室温后,再搅拌 30 分钟。滤取生成的晶体,用醋酸乙酯 20 ml 洗涤,在减压下干燥,获得作为白色粉末的标记化合物 210 mg。(收率 83%)

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm):

6.80(d,J=1.5Hz,1H),6.90(dd,J₁=6.7Hz,J₂=1.5Hz,1H),7.17(d,J=10.1Hz,1H),7.26-7.37(m,5H),7.56-7.66(m,4H),7.84(brs,2H),7.92(d,J=6.7Hz,1H),8.12(d,J=10.1Hz,1H),8.96(s,1H),13.20(brs,2H)。

实施例 7 8

3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1H-吡唑 硫酸盐

向由实施例 28-2) 得到的 3-(4-氟苯基)-1-(1,6-二氢-6-氧代哒嗪-3-基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙基)氨基吡啶-4-基]-1H-吡唑 430 mg (1.00 mmol) 的二甲基亚砜 1.5 ml 溶液中,在 45℃下,在 5 分钟内加入 0.041 M 稀硫酸 0.2 ml,在该温度下搅拌 1 小时。然后,在 30 分钟内加入醋酸乙酯 3.0 ml,再搅拌 5 分钟。滤取生成的晶体,用醋酸乙酯 100 ml 洗涤,在减压下干燥,获得作为白色粉末的标记化合物 464 mg。(收率 88%)

¹H-NMR 光谱 (DMSO-d₆, δ ppm) :

4.23-4.32(m,2H),6.85(d,J=6.1Hz,1H),7.03(s,1H),7.16(d,J=10.0Hz,1H),
7.28-7.36(m,2H),7.55-7.60(m,2H),8.04(d,J=6.1Hz,1H),8.13(d,J=10.0Hz,
1H),8.40(brs,1H),8.94(s,1H),13.20(brs,1H)。

实施例 7 9

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 甲磺酸盐
向由与实施例 8-2) 相同反应得到的 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-([1, 2, 4]三唑并[4, 3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑 5.00g (13.4 mmol) 的二甲基亚砜 50 ml 溶液中, 在 50℃下, 在 15 分钟内加入甲磺酸 2.35 ml (36.2 mmol), 在该温度下加热搅拌 1 小时。然后, 在 10 分钟内加入醋酸乙酯 100 ml, 再搅拌 1 小时。滤取生成的晶体, 用醋酸乙酯 150 ml 洗涤, 在减压下干燥, 获得作为米黄色粉末的标记化合物 5.80 g。
(收率 92%)

¹H-NMR 光谱(DMSO-d₆, δ ppm): 2.33(s,3H),6.84(d,J=1.5Hz,1H),6.92(dd,
J₁=6.7Hz,J₂=1.5Hz,1H),7.32-7.40(m,2H),7.62-7.69(m,2H),7.88(brs,2H),7.94-7.
.97(m,1H),8.12(d,J=9.9Hz,1H),8.63(dd,J₁=9.9Hz,J₂=0.8Hz,1H),9.24(s,1H),
9.70(d,J=0.8Hz,1H),13.30(brs,1H)。

实施例 8 0

4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑 甲磺酸盐
向由实施例 5 0 得到的 4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑 350 mg (1.00 mmol) 的二甲基亚砜溶液 1.5 ml 中, 在 45℃下, 在 4 分钟内加入甲磺酸 130 μl (2.00 mmol), 并在该温度下搅拌 30 分钟。然后, 在 30 分钟内加入醋酸乙酯 4.5 ml, 再搅拌 5 分钟。滤取生成的晶体, 用醋酸乙酯 30 ml 洗涤, 获得作为白色粉末的标记化合物 380 mg。(收率 85%)

¹H-NMR 光谱(CD₃OD, δ ppm): 2.70(s,3H),2.73(t,J=8.4Hz,2H),3.42(t,J=8.4Hz,

2H), 6.81(dd, $J_1=6.6\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$, 1H), 6.84(dd, $J_1=1.7\text{Hz}$, $J_2=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.24(m, 2H), 7.52-7.59(m, 2H), 7.76(dd, $J_1=6.6\text{Hz}$, $J_2=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.76(s, 1H)。

实施例 8 1

4-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑 盐酸盐

向由实施例 5 7 得到的 4-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1-(1, 4, 5, 6-四氢-6-氧代哒嗪-3-基)-1H-吡唑 58.9 mg (0.15 mmol) 的二甲基亚砜 0.60 ml 溶液中, 在 45℃ 下, 在 1 分钟内加入 1.2 N 盐酸 15.5 μl (0.18 mmol), 在该温度下搅拌 15 分钟。然后, 在 10 分钟内加入醋酸乙酯 3 ml, 慢慢冷却至室温后, 再搅拌 30 分钟。滤取生成的晶体, 用醋酸乙酯 3 ml 洗涤, 在减压下干燥, 获得作为白色粉末的标记化合物 63.5 mg (99%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光谱 (DMSO- d_6 , δ ppm):

2.10(s, 3H), 2.61(t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.32(t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.16(dd, $J_1=5.6\text{Hz}$, $J_2=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.30(m, 2H), 7.47-7.54(m, 2H), 7.88(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.27(dd, $J_1=5.6\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.68(s, 1H), 10.83(s, 1H), 10.97(brs, 1H)。

试验例 1 对 p 38 MAP 激酶的酶阻碍试验

(1) 活性型 p 38 MAP 激酶的调制

在 30℃ 下将含有 p 38 MAP 激酶 (Stratagene、#206145) 和 SKK / MKK 6 (Upstate、#14-225 或者 #14-303) 的反应液 (25 mM Tris-HCl pH 7.5, 5 mM β -glycerol phosphate, 2 mM DTT, 0.1 mM Na_3VO_3 , 10 mM MgCl_2 , 1 mM ATP) 保温 1-3 小时, 调制活性型 p 38 MAP 激酶。将该酶溶液用保存用缓冲溶液 (50 mM Tris-HCl pH 7.5, 0.1 mM EGTA, 0.2 mM Orthovanadate, 0.1% 2-ME, 10% glycerol, 0.03% Brij-35, 0.5 μM Microcystin) 稀释 5~10 倍, 进行冷冻保存 (-80℃)。

(2) p 38 MAP 激酶阻碍活性的测定

向含有由上述调制的活性型 p 3 8 M A P 激酶和基質(最终浓度 2 5 0 μ M E G F R; K R E L V E P L T P A G E A P N Q A L L R)的 3 4 μ L 反应液 (2 5 m M H E P E S p H 7. 5, 1 0 m M M a g n e s i u m a c e t a t e) 中, 加入 D M S O 或者用 D M S O 溶解的被试验化合物 1 μ L, 然后在 4 $^{\circ}$ C 下进行预诱导 (preincubation) 3 0 分钟。加入 A T P 溶液 (4 0 0 μ M A T P, 1 μ C i / μ L [γ - 32 P] A T P) 5 μ L 引发反应, 在 3 0 $^{\circ}$ C 下使其反应 3 0 分钟后, 加入 2 5 0 m M 的 $H_3 P O_4$ 5 μ L 使反应停止。在纸上层析法用滤纸 (W h a t m a n、# P 8 1) 上载入反应溶液 2 5 μ L, 使其干燥约 2 分钟, 然后用 7 5 m M $H_3 P O_4$ 洗涤。用 95% 乙醇除去水分, 然后移入放入了液体闪烁鸡尾酒 (scintillation cocktail) (ナカライテスク) 的小玻璃瓶中, 测量放射活性。用 X L - f i t (I D B S) 算出了在没有处理被试验化合物的条件下要用酶阻碍 50% 基质磷酸化 (放射活性) 所需的被试验化合物的浓度 (I C₅₀ 值)。试验结果示于表 5 中。

表 5

被试验化合物 实施例 编号	p 3 8 M A P 激酶阻碍 I C ₅₀ 值 (n M)
实施例 1	8.9
实施例 2	2.5
实施例 4	2.5
实施例 5	25
实施例 8	7.4
实施例 9	5.4
实施例 1 1	6.1
实施例 1 3	29
实施例 1 6	2.0
实施例 1 8	3.7
实施例 2 2	6.6
实施例 2 5	5.9
实施例 2 7	1.3
实施例 3 2	3.4

实施例 3 4	0.2
实施例 4 0	8.7
实施例 4 2	9.5
实施例 4 5	4.9
实施例 4 9	7.0
实施例 5 7	2.1
实施例 6 2	1.3

在本试验中,本发明的化合物显示出了良好的 p 3 8 M A P 激酶阻碍作用。

试验例 2 人 P B M C T N F - α 产生抑制试验 (i n v i t r o)

按照 W e l k e r 等的方法 (Int. Arch. Allergy Immunol., 109, 110-115(1996)) 进行。

将经同意从健康正常人身上采取的肝素加血液重层于比重分离液 (Lymphoprep; 第一化学药品), 离心分离 (8 0 0 x g、2 5 分钟) 后, 回收单核细胞层。使用 P B S (S I G M A) 将得到的单核细胞 (人 P B M C) 洗涤两次, 用含有 1 % F C S 的 R P M I 培养基 (G I B C O) 使之悬浮, 达到 5×10^6 c e l l s / m L。用含有 1 % F C S 的 R P M I 培养基将该细胞悬浮液稀释 1 / 1 0, 加入最终浓度为 0. 5 % 的 D M S O (或者被试验化合物), 在 3 7 $^{\circ}$ C, 用 5 % C O₂ 培养 1 小时。然后, 加入用 P B S 调制的 L P S (来自 E. C o l i 0 5 5: 5 B, S I G M A) 溶液, 使最终浓度为 1 0 μ g / m l, 然后再进行 18 小时培养。培养后, 离心分离 (8 0 0 x g、1 0 分钟) 培养液, 用酶免疫测量 (E L I S A) 工具 (T N F - α E L I S A K i t、R & D) 测量上清中的 T N F - α 的浓度。

用 X L - f i t (I D B S) 算出在没有处理被试验化合物的条件下要阻碍 50% T N F - α 产生所需的被试验化合物的浓度 (I C₅₀ 值)。试验结果示于表 6 中。

表 6

被试验化合物实施例编号	人PBMCLPS刺激TNF- α 产生阻碍 IC ₅₀ 值(nM)
实施例2	24
实施例4	28
实施例5	4
实施例28	7
实施例35	6
实施例43	14
实施例55	36
实施例61	4
实施例65	15

在使用人PBMCL的本试验中,本发明的化合物显示出了良好的TNF- α 产生抑制作用。

试验例3 大白鼠 IL-6产生抑制试验(in vivo)

将IL-1 β 和TNF- α 的细胞因子混合液静脉内注射至大白鼠体内,诱导IL-6的产生。将溶解于PBS的IL-1 β (R&D)(4 μ g/ml)和TNF- α (R&D)(2 μ g/ml)的混合液以1ml/kg的量投与绝食一晚的LEW系大白鼠(雌性,体重140~170g左右,日本チャールスリバー)的尾静脉。2小时后在乙醚麻醉下,由颈静脉采血,在20℃、10000xg的条件下进行离心分离而分离血清,然后用酶免疫测量(ELISA)工具(IL-6 ELISA KIT、R&D)测量血清中的IL-6浓度。

被试验化合物或者溶剂在给与细胞因子混合液的1小时之前按照10ml/kg的量口服。给与溶剂的对照组以及被试验化合物组中1组有5只,算出被试验化合物组相对对照组的抑制率。试验结果示于表7中。

表 7

被试验化合物 实施例编号	大白鼠 细胞因子诱导 I L - 6 产生抑制率 (%) @ 3 m g / K g
实施例 3	81
实施例 5	92
实施例 1 6	97
实施例 2 0	78
实施例 2 6	77
实施例 4 2	73
实施例 4 9	84
实施例 5 6	85

在使用大白鼠的本试验中，本发明的化合物显示出了良好的 I L - 6 产生抑制作用。

试验例 4 大白鼠佐剂关节炎模型药效评价试验

用玛瑙乳钵使 M y c o b a c t e r i u m b u t y r i c u m 的加热死菌体 (D i f c o) 微细化，并将其悬浮于干热灭菌的液体石蜡 (和光纯药) 中，达到 1 0 m g / m l，通过进行超声波处理制作佐剂。在吸入异氟烷 (フオーレン，アボットジャパン) 麻醉的条件下，向 L E W 系大白鼠 (雌性，7 周龄，日本チャールス・リバー) 的右后肢脚掌皮内，给与佐剂 5 0 0 μ g / 5 0 μ l / p a w，制作关节炎模型。另外，用相同的方法给与不含死菌体的液体石蜡，作为未处置组。

将被试验化合物悬浮于 0.5 % 羧甲基纤维素钠水溶液内，或者溶解于注射用蒸馏水中，从佐剂的注射日 (第 0 天) 至第 27 天每天按照 1 0 m l / k g 的量口服 1 次。

佐剂给与后第 7、14、21、28 天用容积测量装置 (T K - 1 0 1 C M P、U N I C O M) 测量给与佐剂的右后肢和未给与佐剂的左后肢的容积，由下式算出浮肿率。

$$\text{浮肿率 (\%)} = [(\text{测量时的脚掌容积}) / (\text{试验开始前的脚掌容积}) - 1] \times 100$$

另外，对给与溶剂的对照组由下式算出浮肿抑制率。

$$\text{浮肿抑制率 (\%)} = [1 - \{ (\text{被试验化合物给与组的浮肿率}) - (\text{未处置组的浮肿率}) \} / \{ (\text{对照组的浮肿率}) - (\text{未处置组的浮肿率}) \}] \times 100$$

试验结果示于表8中。

表 8

被试验化合物 实施例编号	左后肢浮肿抑制率 (%) @ 3 m g / K g
2	83 (第 2 8 天)
8	79 (第 2 8 天)
1 3	79 (第 2 1 天)

在本试验中，本发明的化合物显示出了良好的浮肿抑制作用。

制剂例

(制剂例 1) (硬质胶囊剂)

将 50 m g 的粉末状的实施例 1 的化合物、128.7 m g 的乳糖、70 m g 的纤维素和 1.3 m g 的硬脂酸镁混合，通过 60 号的筛网，然后将该粉末装入 250 m g 的 3 号明胶胶囊中，形成胶囊剂。

(制剂例 2) (药片)

将 50 m g 的实施例 1 的化合物、124 m g 的乳糖、25 m g 的纤维素和 1 m g 的硬脂酸镁混合，用打錠机打錠，形成 1 片 200 m g 的药片。该药片可以根据需要施行糖衣包覆。

工业上的可利用性

本发明的用通式 (I) 表示的化合物具有良好的 p 3 8 M A P 激酶阻碍作用以及基于它的良好炎症性细胞因子产生抑制作用 (特别是 T N F - α 、I L - 6 产生抑制作用)，显示出良好的经口吸收性和低毒性的同时作为药品的稳定性也良好，所以适于用作药品，特别示于用作炎症性细胞因子干预的疾病的预防剂或者治疗剂。更加具体地讲，本发明的化合物适于用作镇痛·消炎症剂、抗病毒剂、以及慢性类风湿关节炎、变形性关节

症、过敏性疾病（例如过敏性皮炎、过敏性鼻炎等）、哮喘、慢性闭塞性肺病、败血症、干癣、骨质疏松症、自体免疫疾病（例如全身性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、克隆氏病、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症等）、糖尿病、肾小球肾炎、肝炎、缺血性心脏病、阿尔茨海默氏病、动脉硬化症的预防剂或者治疗剂，特别适于用作镇痛・消炎剂、以及慢性类风湿关节炎、变形性关节炎、过敏性疾病、败血症、干癣、骨质疏松症、溃疡性结肠炎、糖尿病、动脉硬化症的预防剂或者治疗剂。