

[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 03817329.8

[51] Int. Cl.

C07D 217/02 (2006.01)
C07D 217/04 (2006.01)
C07D 217/22 (2006.01)
C07D 217/24 (2006.01)
C07D 217/26 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 12 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 100354264C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.7.18 [21] 申请号 03817329.8

[30] 优先权

[32] 2002. 7. 22 [33] JP [31] 212053/2002

[32] 2002. 11. 12 [33] JP [31] 327751/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2003/009158 2003.7.18

[87] 国际公布 WO2004/009555 日 2004.1.29

[85] 进入国家阶段日期 2005.1.20

[73] 专利权人 旭化成制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 山田林太郎 濑户实

审查员 穆森昌

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 陈 昕

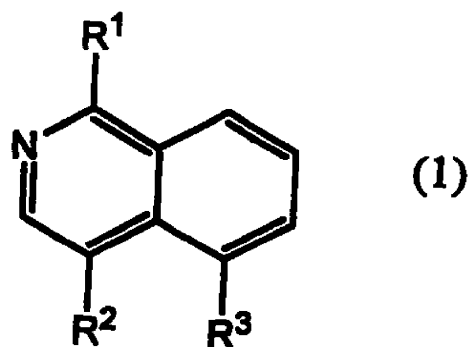
权利要求书 8 页 说明书 282 页

[54] 发明名称

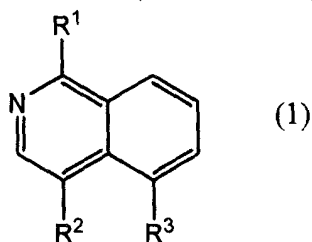
5-取代异喹啉衍生物及含有它们的药物

[57] 摘要

本发明提供具有肌球蛋白调节轻链磷酸化抑制活性、可用于治疗各种与细胞的收缩有关的疾病等的、由下述式(1)表示的化合物或其盐：〔式中， R^1 表示氢原子或者卤素原子等， R^2 表示氢原子、卤素原子、或者 C_{1-6} 烷基等， R^3 表示 $-O-X-C(A^1)(A^{11})-C(A^2)(A^{21})-N(A^{31})(A^3)$ (X 表示亚丙基等， A^{11} 、 A^{21} 表示氢原子或者 C_{1-6} 烷基， A^{31} 表示被羟基取代的 C_{1-6} 烷基或者氢原子， A^1 、 A^2 、和 A^3 表示氢原子或者 C_{1-6} 烷基等)等〕。



1. 一种由下述式(1)表示的化合物或其盐:



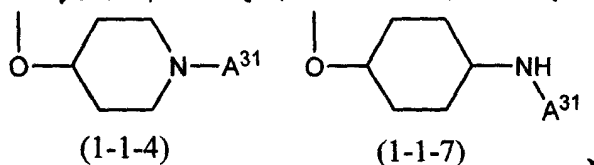
[式中, R^1 表示氢原子、卤素原子、羟基、氨基、或者 C_{1-6} 烷基基;

R^2 表示氢原子、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3} \text{ 亚烷基})O(G^1)$ 、 $-(C_{2-3} \text{ 亚烷基})CO_2(G^1)$ 、 $-N(G^2)(G^3)$ 、 $-O(C_{2-3} \text{ 亚烷基})O(G^1)$ 、 $-NH(C_{2-3} \text{ 亚烷基})O(G^1)$ 、 $-NH(C_{2-3} \text{ 亚烷基})N(G^2)(G^3)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(C_{2-3} \text{ 亚烷基})SO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_p(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-O(C_{2-3} \text{ 亚烷基})SO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、或者氰基;

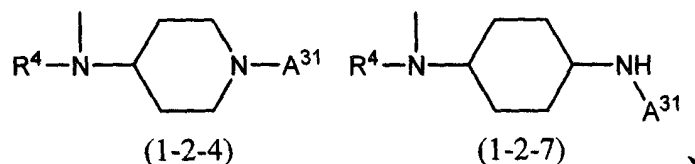
G^1 、 G^2 和 G^3 各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基;

p 表示 0~2 的整数;

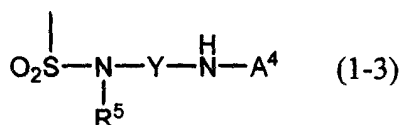
R^3 表示下述式(1-1-4)、式(1-1-7)



式(1-2-4)、式(1-2-7)



或者式(1-3);



{ 上述式中,

(i) 在 R^3 表示式 (1-1-4) 或式 (1-1-7) 的情况:

A^{31} 表示被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、或者氢原子;

(ii) 在 R^3 表示式 (1-2-4) 或式 (1-2-7) 的情况:

A^{31} 表示被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、或者氢原子;

R^4 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基;

(iii) 在 R^3 表示式 (1-3) 的情况:

Y 表示 C_{2-6} 亚烷基、被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 亚烷基、被苯基取代的 C_{2-6} 亚烷基、被苄基取代的 C_{2-6} 亚烷基、- (C_{1-6} 亚烷基) 亚苯基 (C_{1-6} 亚烷基) -、1, 2-亚环己基、或者 1, 3-亚环己基;

A^4 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基, 或者也可以通过与 Y 的亚烷基部分中的任一个碳原子键合, 形成 4 元至 7 元的环;

R^5 表示 - (C_{2-6} 亚烷基) (环烷基)、- (C_{2-6} 亚烷基) (芳基)、- (C_{2-6} 亚烷基) (杂芳基)、- (C_{2-6} 亚烷基) $S(O)_q$ (环烷基)、- (C_{2-6} 亚烷基) $S(O)_q$ (芳基)、- (C_{2-6} 亚烷基) $S(O)_q$ (杂芳基)、- (C_{2-6} 亚烷基) $N(G^6)$ (环烷基)、- (C_{2-6} 亚烷基) $N(G^6)$ (芳基)、- (C_{2-6} 亚烷基) $N(G^6)$ (杂芳基)、- (C_{2-6} 亚烷基) $CON(G^6)$ (环烷基)、- (C_{2-6} 亚烷基) $CON(G^6)$ (芳基)、或者 - (C_{2-6} 亚烷基) $CON(G^6)$ (杂芳基);

G^6 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基;

q 表示 0~2 的整数;

该 (芳基) 为可以被从卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 CF_3 基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、- $N(G^7)(G^8)$ 、- $CO_2(G^9)$ 、- $S(O)_r(G^9)$ 、或者 - $N(G^9)SO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 构成的物组中选出的 1 个以上的取代基取代的苯基;

G^9 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基;

G^7 和 G^8 各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基, 或者, 该 (芳基) 中的 - $N(G^7)(G^8)$ 也可以作为整体, 形成一种 4 元至 7 元的环, 该环除了该氮原子以外, 还可以含有氧原子、或硫原子、或者 $N(G^{10})$ 基;

G^{10} 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基；

该（杂芳基）选自吡喃基、吡嗪基、二噁茂基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、四唑基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、或者三唑基，根据不同场合，它们也可以被从可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、以及卤素原子构成的物组中选出的 1 个以上的取代基取代；

r 表示 0~2 的整数}]，

其中当 R^3 为上述的式 (1-1-4)、式 (1-1-7)、式 (1-2-4)、或式 (1-2-7) 时， R^2 不是氢原子。

2. 权利要求 1 中所述的化合物或其盐，其中， R^3 为式 (1-1-4) 或式 (1-1-7) 表示的基团。

3. 权利要求 1 中所述的化合物或其盐，其中， R^3 为式 (1-2-4) 或式 (1-2-7) 表示的基团。

4. 权利要求 1 中所述的化合物或其盐，其中，

R^3 为式 (1-2-4) 或式 (1-2-7) 表示的基团；

A^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基或者氢原子；

R^4 为氢原子或者 C_{1-6} 烷基。

5. 权利要求 1 中所述的化合物或其盐，其中， A^{31} 为氢原子。

6. 权利要求 1 中所述的化合物或其盐，其中， A^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基。

7. 权利要求 1、3~6 的任 1 项中所述的化合物或其盐，其中， R^4 为氢原子。

8. 权利要求 1 中所述的化合物或其盐，其中， R^3 为式 (1-3) 表示的基团。

9. 权利要求 1 或者 8 中所述的化合物或其盐，其中， Y 为 C_{2-4} 亚烷基。

10. 权利要求 1 或者 8 中所述的化合物或其盐，其中， R^5 为 $-(C_{2-4}$ 亚烷基) (芳基)、 $-(C_{2-4}$ 亚烷基) (噻吩基)、 $-(C_{2-4}$ 亚烷基) SO_2 (芳基)、或者 $-(C_{2-4}$ 亚烷基) SO_2 (噻吩基)，该 (芳基) 为可

以被从卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 CF_3 基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-N(G^7)(G^8)$ 、 $-CO_2(G^9)$ 、 $-S(O)_r(G^9)$ 、和 $-N(G^9)SO_2(C_{1-6}烷基)$ 构成的物组中选出的1个以上的取代基取代的苯基， G^9 为氢原子或者 C_{1-6} 烷基， G^7 和 G^8 各自独立地表示氢原子或者 C_{1-6} 烷基， r 为0~2的整数。

11. 权利要求1中所述的化合物或其盐，其中， R^1 为氢原子、羟基、或者氨基。

12. 权利要求1中所述的化合物或其盐，其中， R^2 为氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、卤素原子、 $-(C_{2-3}亚烷基)O(G^1)$ 、 $-S(O)_p(C_{1-6}烷基)$ 、或者氰基。

13. 权利要求1中所述的化合物或其盐，其中， R^2 为 C_{1-6} 烷基或者氰基。

14. 权利要求1中所述的化合物或其盐，其中， R^1 为氢原子、羟基、或者氨基， R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}亚烷基)O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}烷基)$ 、或者氰基。

15. 权利要求1中所述的化合物或其盐，其中， R^1 为氢原子、羟基、或者氨基， R^2 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、或者氰基， R^3 为式(1-1-4)或者式(1-1-7)表示的基团。

16. 权利要求1中所述的化合物或其盐，其中， R^1 为氢原子、羟基、或者氨基， R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}亚烷基)O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、或者 $-S(O)_p(C_{1-6}烷基)$ ， R^3 为式(1-2-4)或者式(1-2-7)表示的基团， R^4 为氢原子。

17. 权利要求1中所述的化合物或其盐，其中， R^1 为氢原子、羟基、或者氨基， R^2 为 C_{1-6} 烷基或者 C_{2-3} 链烯基， R^3 为式(1-2-4)或者式(1-2-7)表示的基团， R^4 为氢原子。

18. 权利要求1中所述的化合物或其盐，其中， R^3 为式(1-3)表示的基团， R^1 为氢原子、羟基、或者氨基， R^2 为氢原子或者 C_{1-6} 烷基， R^5 为3-苯基丙基、2-(2-噻吩基)乙基、2-(3-噻吩基)乙基或者2-(苯磺酰基)。

19. 权利要求1中所述的化合物或其盐，其中，式(1)的化合物

为从

4-[(4-甲基-5-异喹啉基)氧基]哌啶;
反式-4-[(4-甲基-5-异喹啉基)氧基]环己胺;
反式-4-[(4-乙基-5-异喹啉基)氧基]环己胺; 和
反式-4-[(4-氟基-5-异喹啉基)氧基]环己胺;
构成的物组中选出的化合物。

20. 权利要求1中所述的化合物或其盐, 其中, 式(1)的化合物
为从

1-(2-羟乙基)-4-[(4-氟基-5-异喹啉基)氧基]哌啶;
和
反式-1-[(4-氟基-5-异喹啉基)氧基]-4-[(2-羟乙基)氧基]环己烷;
构成的物组中选出的化合物。

21. 权利要求1中所述的化合物或其盐, 其中, 式(1)的化合物
为从

1-(3-羟丙基)-4-[(4-氟基-5-异喹啉基)氧基]哌啶;
和
反式-1-[(4-氟基-5-异喹啉基)氧基]-4-[(3-羟丙基)氧基]环己烷;
构成的物组中选出的化合物。

22. 权利要求1中所述的化合物或其盐, 其中, 式(1)的化合物
为从

4-[(4-甲基-5-异喹啉基)氨基]哌啶;
4-[(4-乙基-5-异喹啉基)氨基]哌啶;
4-[(4-乙烯基-5-异喹啉基)氨基]哌啶;
反式-N-(4-甲基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺;
顺式-N-(4-甲基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺;
N-(4-乙基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺; 和
N-(4-乙烯基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺

构成的物组中选出的化合物。

23. 权利要求 1 中所述的化合物或其盐, 其中, 式(1)的化合物为从

1 - (2 - 羟乙基) - 4 - (4 - 甲基 - 5 - 异喹啉基) 氨基哌啶;

1 - (3 - 羟丙基) - 4 - (4 - 甲基 - 5 - 异喹啉基) 氨基哌啶;

反式 - N - (4 - 甲基 - 5 - 异喹啉基) - N' - (2 - 羟乙基) - 1, 4 - 环己二胺;

反式 - N - (4 - 甲基 - 5 - 异喹啉基) - N' - (3 - 羟丙基) - 1, 4 - 环己二胺;

顺式 - N - (4 - 甲基 - 5 - 异喹啉基) - N' - (2 - 羟乙基) - 1, 4 - 环己二胺; 和

顺式 - N - (4 - 甲基 - 5 - 异喹啉基) - N' - (3 - 羟丙基) - 1, 4 - 环己二胺;

构成的物组中选出的化合物。

24. 权利要求 1 中所述的化合物或其盐, 其中, 式(1)的化合物为

反式 - N - (1 - 羟基 - 4 - 甲基 - 5 - 异喹啉基) - 1, 4 - 环己二胺的化合物。

25. 权利要求 1 中所述的化合物或其盐, 其中, 式(1)的化合物为从

N - [(5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - (3 - 苯基丙基) - 1, 3 - 丙二胺;

N - [(5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - [2 - (2 - 噻吩基) 乙基] - 1, 3 - 丙二胺;

N - [(5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - [2 - (苯磺酰基) 乙基] - 1, 3 - 丙二胺;

N - [(5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - (3 - 苯基丙基) 乙二胺;

N - [(5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - [2 - (2 - 噻吩基) 乙基] 乙二胺;

N - [(5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - [2 - (苯磺酰基) 乙基]
乙二胺; 和

N - [(4 - 甲基 - 5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - (3 - 苯基丙基)
- 1, 3 - 丙二胺;

构成的物组中选出的化合物。

26. 权利要求 1 中所述的化合物或其盐, 其中, 式 (1) 的化合物
为从

N - [(1 - 羟基 - 5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - (3 - 苯基丙基)
- 1, 3 - 丙二胺;

N - [(1 - 羟基 - 5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - [2 - (苯磺酰基)
乙基] - 1, 3 - 丙二胺;

N - [(1 - 羟基 - 5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - [2 - (苯磺酰基)
乙基] 乙二胺;

N - [(1 - 氨基 - 5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - (3 - 苯基丙基)
- 1, 3 - 丙二胺; 和

N - [(1 - 氨基 - 5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - [2 - (苯磺酰基)
乙基] 乙二胺

构成的物组中选出的化合物。

27. 权利要求 1 中所述的化合物或其盐, 其中, R^2 表示 C_{1-6} 烷基、
- (C_{2-3} 亚烷基) $O(G^1)$ 、- (C_{2-3} 亚烷基) $CO_2(G^1)$ 、- $N(G^2)(G^3)$ 、
- $O(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、- $NH(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、- $NH(C_{2-3}$
亚烷基) $N(G^2)(G^3)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、- (C_{2-3}
亚烷基) $SO_2(C_{1-6}$ 烷基)、- $S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、- $O(C_{2-3}$ 亚烷
基) $SO_2(C_{1-6}$ 烷基), 或者氰基;

R^3 表示式 (1-1-4) 或式 (1-1-7), 其中,

A^{31} 表示被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、或者氧原子。

28. 权利要求 27 中所述的化合物或其盐, 其中, R^2 表示 C_{1-6} 烷基、
 C_{2-3} 链烯基, 或者氰基。

29. 权利要求 1 中所述的化合物或其盐, 其中, R^2 表示 C_{1-6} 烷基、

- (C₂₋₃ 亚烷基) O (G¹)、- (C₂₋₃ 亚烷基) CO₂ (G¹)、- N (G²) (G³)、
- O (C₂₋₃ 亚烷基) O (G¹)、- NH (C₂₋₃ 亚烷基) O (G¹)、- NH (C₂₋₃
亚烷基) N (G²) (G³)、C₂₋₃ 链烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₆ 烷基、- (C₂₋₃
亚烷基) SO₂ (C₁₋₆ 烷基)、- S (O)_p (C₁₋₆ 烷基)、- O (C₂₋₃ 亚烷
基) SO₂ (C₁₋₆ 烷基), 或者氰基;

R³ 表示式 (1-2-4) 或式 (1-2-7), 其中,

A³¹ 表示被羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、或者氢原子;

R⁴ 表示氢原子、或者 C₁₋₆ 烷基。

30. 权利要求 29 所述的化合物或其盐, 其中, R² 表示 C₁₋₆ 烷基、
- (C₂₋₃ 亚烷基) CO₂ (G¹)、C₂₋₃ 链烯基、或者 - S (O)_p (C₁₋₆ 烷基)。

31. 一种药物, 其中含有权利要求 1 中所述的由式 (1) 表示的化
合物或其生理学上容许的盐。

32. 权利要求 30 的药物, 是肌球蛋白调节轻链磷酸化抑制剂。

33. 权利要求 30 的药物, 是 Rho/Rho 致活酶通路抑制剂。

34. 权利要求 1 中所述的化合物在制备预防和 / 或治疗青光眼的
药物中的应用。

35. 权利要求 1 中所述的化合物在制备预防和 / 或治疗支气管哮
喘和 / 或慢性阻塞性肺病的药物中的应用。

5-取代异喹啉衍生物及含有它们的药物

技术领域

本发明涉及新的 5-取代异喹啉衍生物或其盐、以及含有该 5-取代异喹啉衍生物或其盐作为有效成分的药物。

背景技术

作为细胞的运动，有收缩、迁移、放出、凝聚等，但是，在这些细胞运动中，肌球蛋白调节轻链的磷酸化是重要的。肌球蛋白调节轻链是指构成肌球蛋白的一种分子量约 20KDa 的亚单位的物质，上述的肌球蛋白存在于温血动物的平滑肌细胞和例如嗜中性白血球、血小板、神经细胞等各种非肌细胞中（Barany, K., 等, Biochemistry of smooth muscle contraction. pp.21-35, 1996）。存在于温血动物的平滑肌细胞和例如嗜中性白血球、血小板、神经细胞等各种非肌细胞中的肌球蛋白由一些分子量约 200KDa 的肌球蛋白重链亚单位、分子量约 20KDa 的肌球蛋白调节轻链亚单位和分子量约 17KDa 的肌球蛋白构成轻链亚单位构成。肌球蛋白调节轻链主要是由于肌球蛋白轻链磷酸化酶（肌球蛋白轻链活化酶）的作用而被磷酸化，从而提高存在于肌球蛋白重链亚单位中的肌球蛋白 ATPase 的活性（Barany, M., 等, Biochemistry of smooth muscle contraction. pp.321-339, 1996）。肌球蛋白 ATPase 活性提高了的活化肌球蛋白可以与肌动蛋白相互作用，并能使细胞骨架的运动装置活化，从而激活细胞运动，这一点是已知的。

即，已知肌球蛋白的活化与细胞的收缩有关（Kamm, K. 等, Annu. Rev. Physiol. 51, pp.299-313, 1989）。还有，已知肌球蛋白的活化与细胞的形态变化有关（Schmidt, J. T. 等, J. Neurobiol., 52(3), pp.175-188, 2002）。另外，已知肌球蛋白的活化与细胞的迁移有关

(Niggli, V., FEBS Lett., 445, pp.69-72, 1999), 另外还已知肌球蛋白的活化与细胞的放出有关(Kitani, S.等, Biochem. Biophys. Res. Commun., 183, pp.48-54, 1992)。还有, 已知肌球蛋白的活化与细胞的凝聚有关(Itoh, K.等, Biochim. Biophys. Acta., 1136, pp.52-56, 1992), 并且还已知肌球蛋白的活化与细胞的凋亡(アポトーシス)有关(Mills, J.C.等, J. Cell Biol., Vol.140, No.3, pp.627-636, 1998)。

根据这些发现, 可以认为, 只要是可以阻断肌球蛋白调节轻链的磷酸化的药剂, 便能抑制细胞的收缩、调节细胞的形态变化、抑制细胞的迁移、抑制细胞的放出、抑制细胞的凝聚和抑制细胞的凋亡。

细胞收缩与由于各种平滑肌层的收缩所引起的疾病有密切的关系。作为这些疾病的例子, 可列举出: 高血压(A.P. Samlyo等, Rev. physiol. Biochem. Pharmacol., Vol. 134, pp.209-34, 1999)、心绞痛(Shimokawa等, Cardiovasc. Res., Vol. 43, No. 4, pp.1029-39, 1999; Satoh, H.等, Jpn. J. Pharmacol., 79(suppl), 211p, 1999)、脑血管痉挛(佐藤元彦等, 第57回日本脑外科学会总会抄录集, 153, 1998; N. Ono等, Pharmacol. Ther. Vol. 82, No.2-3, pp.123-31, 1991; Shimokawa等, Cardiovasc. Res., Vol.43, No.4, pp.1029-39, 1999)、勃起障碍(Andersson, K.E.等, World J. Vrol. 15, pp.14-20, 1997)、支气管哮喘(饭塚邦彦、アレルギー, 47, 943, 1998; 饭塚邦彦等, 日本呼吸学杂志, 37, 196, 1999)等。

细胞的形态变化与由于各种细胞的形态变化而引起的疾病有密切的关系。作为与各种细胞的形态变化所引起的疾病的例子, 可列举出与神经细胞有关的各种神经障碍等。作为神经障碍的例子, 可列举出外伤性的神经损伤, 或者阿兹海默氏病、帕金森氏病或糖尿病性网膜症等的神经变性疾病等(Arakawa, Y.等, BIO Clinica, 17(13), pp.26-28, 2002)。

细胞迁移与由于各种细胞的迁移而引起的疾病有密切的关系, 作为这些疾病的例子, 可列举出癌浸润·转移(Itoh, K.等, Nat. Med.,

Vol15, No. 2, pp. 221-5, 1999、Keely, P. 等, Trends Cell Biol. Vol18, No. 3, pp. 101-6, 1998)、肾炎(藤本修等, 日本内科学杂志, 88(1), pp. 148-58, 1998)等。

另外, 可以认为, 细胞的放出与各种变应性疾病(アレルギー)等有密切的关系(Keane-Myers A. 等, Curr. Allergy Asthma Rep. 1(6): 550-557, 2001)、细胞的凝聚与血栓症等有密切的关系(Nakai, K. 等, Blood, Vol. 90, No. 10, pp. 3736-42., 1997)。另外, 已知细胞的凋亡与阿兹海默氏病、帕金森氏病等的神经变性疾病、过滤性病毒疾病、肝脏疾病等有关(Thompson, C.B., Science, Vol. 267, pp. 1456-1462, 1995)。

根据这些发现, 可以认为, 作为能够抑制肌球蛋白调节轻链磷酸化的药剂的本发明的肌球蛋白调节轻链磷酸化抑制剂, 可以作为用于预防和/或治疗与细胞的收缩有关的疾病、与细胞的形态变化有关的疾病、与细胞的迁移有关的疾病、与细胞的放出有关的疾病、与细胞的凝聚有关的疾病和/或与细胞的凋亡有关的疾病的药物的有效成分使用。

另一方面, 据报导, 作为异喹啉衍生物的 1-(5-异喹啉磺酰基)-2-甲基哌嗪(H-7)可以抑制肠间膜动脉(Suzuki, A. 等, Br. J. Pharmacol., 109, pp. 703-712, 1993), 虹彩平滑肌(Howe, P.H. 等, Biochem. J., 255, pp. 423-429, 1988)、以及星状细胞(Mobley, P.L. 等, Exp. Cell Res., 214, pp. 55-66, 1994)的肌球蛋白调节轻链的磷酸化。

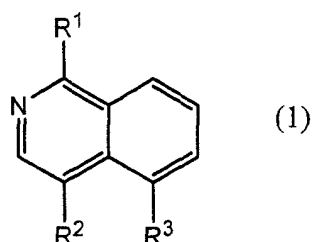
发明内容

迄今为止, 人们都一直希望提供一种对肌球蛋白调节轻链的磷酸化具有强抑制作用的新的化合物。

本发明者们从异喹啉衍生物的生理作用着眼, 合成了各种异喹啉衍生物, 并对其药理作用进行了研究, 结果发现, 由下述通式(1)表示的化合物或其盐具有所希望的药理作用, 可作为预防和/或治疗与

细胞的收缩有关的疾病、与细胞的形态变化有关的疾病、与细胞的迁移有关的疾病、与细胞的放出有关的疾病、与细胞的凝聚有关的疾病和/或与细胞的凋亡有关的疾病的药物的有效成分使用。本发明就是在这些发现的基础上完成的。

即，本发明提供一种由下述式(1)表示的化合物或其盐：



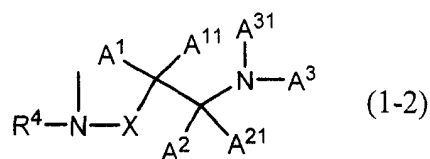
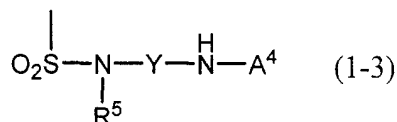
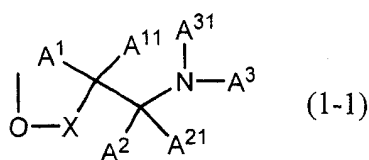
[式中， R^1 表示氢原子、卤素原子、羟基、氨基、或者 C_{1-6} 烷氧基；

R^2 表示氢原子、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}\text{亚烷基})O(G^1)$ 、 $-(C_{2-3}\text{亚烷基})CO_2(G^1)$ 、 $-N(G^2)(G^3)$ 、 $-O(C_{2-3}\text{亚烷基})O(G^1)$ 、 $-NH(C_{2-3}\text{亚烷基})O(G^1)$ 、 $-NH(C_{2-3}\text{亚烷基})N(G^2)(G^3)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(C_{2-3}\text{亚烷基})SO_2(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-S(O)_p(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-O(C_{2-3}\text{亚烷基})SO_2(C_{1-6}\text{烷基})$ 、或者氰基；

G^1 、 G^2 和 G^3 各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基；

p 表示0~2的整数；

R^3 表示下述式(1-1)、式(1-2)、或者式(1-3)。



{上述式中，

(i) 在 R^3 表示式(1-1)的情况：

X 表示亚丙基、亚丁基、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键；

A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、和 A^{61} 各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基；

A^{31} 表示被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、或者氢原子；

在从 A^3 与 A^2 、 A^3 与 A^1 、 A^3 与 A^5 、 A^3 与 A^6 、 A^2 与 A^1 、 A^2 与 A^5 、 A^2 与 A^6 、 A^1 与 A^5 、 A^1 与 A^6 、以及 A^5 与 A^6 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元或 6 元的环；但是，在 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^5 、和 A^6 中，与环的形成无关的基团各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基；

(II) 在 R^3 表示式 (1-2) 的情况：

X 表示亚丙基、亚丁基、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键；

A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、和 A^{61} 各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基；

A^{31} 表示被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、或者氢原子；

R^4 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基；

A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^5 、和 A^6 各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基；

或者，在从 A^3 与 A^2 、 A^3 与 A^1 、 A^3 与 A^5 、 A^3 与 A^6 、 A^2 与 A^1 、 A^2 与 A^5 、 A^2 与 A^6 、 A^1 与 A^5 、 A^1 与 A^6 、以及 A^5 与 A^6 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团也可以相互键合，形成 5 元或 6 元的环。

(iii) 在 R^3 表示式 (1-3) 的情况：

Y 表示 C_{2-6} 亚烷基、被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 亚烷基、被苯基取代的 C_{2-6} 亚烷基、被苄基取代的 C_{2-6} 亚烷基、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})$ 亚苯基 (C_{1-6} 亚烷基)、1, 2-亚环己基、或者 1, 3-亚环己基；

A^4 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基，或者也可以通过与 Y 的亚烷基部分中的任一个碳原子键合，形成 4 元至 7 元的环；

R^5 表示 $-(C_{2-6} \text{ 亚烷基})(\text{环烷基})$ 、 $-(C_{2-6} \text{ 亚烷基})(\text{芳基})$ 、 $-(C_{2-6} \text{ 亚烷基})(\text{杂芳基})$ 、 $-(C_{2-6} \text{ 亚烷基})S(O)_q(\text{环烷基})$ 、 $-(C_{2-6} \text{ 亚烷基})S(O)_q(\text{芳基})$ 、 $-(C_{2-6} \text{ 亚烷基})S(O)_q(\text{杂芳基})$ 、 $-(C_{2-6} \text{ 亚烷基})N(G^6)(\text{环烷基})$ 、 $-(C_{2-6} \text{ 亚烷基})N(G^6)(\text{芳基})$ 、 $-(C_{2-6} \text{ 亚烷基})N(G^6)(\text{杂芳基})$ ；

基)、 $-(C_{2-6}\text{亚烷基})N(G^6)$ (杂芳基)、 $-(C_{2-6}\text{亚烷基})CON(G^6)$ (环烷基)、 $-(C_{2-6}\text{亚烷基})CON(G^6)$ (芳基)、或者 $-(C_{2-6}\text{亚烷基})CON(G^6)$ (杂芳基);

G^6 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基;

q 表示0~2的整数;

该(芳基)为可以被从卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 CF_3 基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-N(G^7)(G^8)$ 、 $-CO_2(G^9)$ 、 $-S(O)_r(G^9)$ 、或者 $-N(G^9)SO_2(C_{1-6}\text{烷基})$ 构成的组中选出的1个以上的取代基取代的苯基;

G^9 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基;

G^7 和 G^8 各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基,或者,该(芳基)中的 $-N(G^7)(G^8)$ 也可以作为整体,形成一种4元至7元的环,该环除了该氮原子以外,还可以含有氧原子、或硫原子、或者 $N(G^{10})$ 基;

G^{10} 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基;

该(杂芳基)选自吡喃基、吡嗪基、二噁茂基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、四唑基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、或者三唑基,根据不同情况,它们也可以被从可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、以及卤素原子构成的组中选出的1个以上的取代基取代;

r 表示0~2的整数}]。

另外,本发明还提供一种由上述式(1)表示的化合物或其盐,

[式中, R^1 表示氢原子、卤素原子、羟基、氨基、或者 C_{1-6} 烷氧基;

R^2 表示氢原子、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}\text{亚烷基})O(G^1)$ 、 $-(C_{2-3}\text{亚烷基})CO_2(G^1)$ 、 $-N(G^2)(G^3)$ 、 $-O(C_{2-3}\text{亚烷基})O(G^1)$ 、 $-NH(C_{2-3}\text{亚烷基})O(G^1)$ 、 $-NH(C_{2-3}\text{亚烷基})N(G^2)(G^3)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(C_{2-3}\text{亚烷基})SO_2(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-S(O)_p(C_{1-6}\text{烷基})$ 、或者 $-O(C_{2-3}\text{亚烷基})SO_2(C_{1-6}\text{烷基})$;

G^1 、 G^2 和 G^3 各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基;

p 表示 0~2 的整数;

R^3 表示式 (1-1)、式 (1-2)、或者式 (1-3),

{ 式中,

(i) 在 R^3 表示式 (1-1) 的情况:

X 表示亚丙基、亚丁基、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键;

A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、和 A^{61} 各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基;

A^{31} 表示氢原子;

在从 A^3 与 A^2 、 A^3 与 A^1 、 A^3 与 A^5 、 A^3 与 A^6 、 A^2 与 A^1 、 A^2 与 A^5 、 A^2 与 A^6 、 A^1 与 A^5 、 A^1 与 A^6 、以及 A^5 与 A^6 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元或 6 元的环; 但是, 在 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^5 、和 A^6 中, 与环的形成无关的基团各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基;

(II) 在 R^3 表示式 (1-2) 的情况:

X 表示亚丙基、亚丁基、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键;

A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、和 A^{61} 各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基;

A^{31} 表示氢原子;

R^4 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基;

A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^5 、和 A^6 各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基;

或者, 在从 A^3 与 A^2 、 A^3 与 A^1 、 A^3 与 A^5 、 A^3 与 A^6 、 A^2 与 A^1 、 A^2 与 A^5 、 A^2 与 A^6 、 A^1 与 A^5 、 A^1 与 A^6 、以及 A^5 与 A^6 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团也可以相互键合, 形成 5 元或 6 元的环。

(iii) 在 R^3 表示式 (1-3) 的情况:

Y 表示 C_{2-6} 亚烷基、被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 亚烷基、被苯基取代的 C_{2-6} 亚烷基、被苄基取代的 C_{2-6} 亚烷基、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})$ 亚苯基 (C_{1-6} 亚烷基) $-$ 、1, 2-亚环己基、或者 1, 3-亚环己基;

A^4 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基, 或者也可以通过与 Y 的亚烷基部分中的任一个碳原子键合, 形成 4 元至 7 元的环;

R^5 表示 $-(C_{2-6}$ 亚烷基)(环烷基)、 $-(C_{2-6}$ 亚烷基)(芳基)、 $-(C_{2-6}$ 亚烷基)(杂芳基)、 $-(C_{2-6}$ 亚烷基) $S(O)_q$ (环烷基)、 $-(C_{2-6}$ 亚烷基) $S(O)_q$ (芳基)、 $-(C_{2-6}$ 亚烷基) $S(O)_q$ (杂芳基)、 $-(C_{2-6}$ 亚烷基) $N(G^6)$ (环烷基)、 $-(C_{2-6}$ 亚烷基) $N(G^6)$ (芳基)、 $-(C_{2-6}$ 亚烷基) $N(G^6)$ (杂芳基)、 $-(C_{2-6}$ 亚烷基) $CON(G^6)$ (环烷基)、 $-(C_{2-6}$ 亚烷基) $CON(G^6)$ (芳基)、或者 $-(C_{2-6}$ 亚烷基) $CON(G^6)$ (杂芳基)；

G^6 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基；

q 表示 0~2 的整数；

该(芳基)为可以被从卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 CF_3 基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-N(G^7)(G^8)$ 、 $-CO_2(G^9)$ 、 $-S(O)_r(G^9)$ 、或者 $-N(G^9)SO_2(C_{1-6}$ 烷基)构成的组中选出的 1 个以上的取代基取代的苯基；

G^9 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基；

G^7 和 G^8 各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基，或者，该(芳基)中的 $-N(G^7)(G^8)$ 作为整体，也可以形成一种 4 元至 7 元的环，该环除了该氮原子以外，还可以含有氧原子、或者硫原子、或者 $N(G^{10})$ 基；

G^{10} 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基；

该(杂芳基)选自吡喃基、吡嗪基、二噁茂基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、四唑基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、或者三唑基，根据不同情况，它们也可以被从可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、以及卤素原子构成的组中选出的 1 个以上的取代基取代；

r 表示 0~2 的整数}]。

还有，本发明还提供一种由上述式(1)表示的化合物或其盐：

[式中， R^1 表示氢原子、卤素原子、羟基、氨基、或者 C_{1-6} 烷氧基；

R^2 表示氢原子、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $CO_2(G^1)$ 、 $-N(G^2)(G^3)$ 、 $-O(C_{2-3}$ 亚烷基) O

(G^1)、 $-\text{NH}(\text{C}_{2-3}\text{亚烷基})\text{O}(\text{G}^1)$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{2-3}\text{亚烷基})\text{N}(\text{G}^2)(\text{G}^3)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(\text{C}_{2-3}\text{亚烷基})\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、或者 $-\text{O}(\text{C}_{2-3}\text{亚烷基})\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ ；

G^1 、 G^2 和 G^3 各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基；

P 表示0~2的整数；

R^3 表示式(1-1)、式(1-2)、或者式(1-3)，

{式中，

A^1 、 A^{11} 、 A^2 、和 A^{21} 各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基；

A^3 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基；

A^{31} 表示氢原子；

X 表示亚丙基、亚丁基、 $-\text{C}(\text{A}^5)(\text{A}^{51})-$ 、 $-\text{C}(\text{A}^5)(\text{A}^{51})-\text{C}(\text{A}^6)(\text{A}^{61})-$ 、或者单键；

A^5 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基；

在从 A^3 与 A^2 、 A^3 与 A^1 、 A^3 与 A^5 、 A^3 与 A^6 、 A^2 与 A^1 、 A^2 与 A^5 、 A^2 与 A^6 、 A^1 与 A^5 、 A^1 与 A^6 、以及 A^5 与 A^6 构成的组中选出的任1个以上的组合中所含有的2个基团所表示的烷基也可以相互键合，形成5元或6元的环；

R^4 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基；

Y 表示 C_{2-6} 亚烷基、被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 亚烷基、被苯基取代的 C_{2-6} 亚烷基、被苄基取代的 C_{2-6} 亚烷基、 $-(\text{C}_{1-6}\text{亚烷基})$ 亚苯基($\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$)、 $1, 2$ -亚环己基、或者 $1, 3$ -亚环己基；

A^4 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基，或者也可以通过与 Y 的亚烷基部分中的任一个碳原子键合，形成4元至7元的环；

R^5 表示 $-(\text{C}_{2-6}\text{亚烷基})(\text{环烷基})$ 、 $-(\text{C}_{2-6}\text{亚烷基})(\text{芳基})$ 、 $-(\text{C}_{2-6}\text{亚烷基})(\text{杂芳基})$ 、 $-(\text{C}_{2-6}\text{亚烷基})\text{S}(\text{O})_q(\text{环烷基})$ 、 $-(\text{C}_{2-6}\text{亚烷基})\text{S}(\text{O})_q(\text{芳基})$ 、 $-(\text{C}_{2-6}\text{亚烷基})\text{S}(\text{O})_q(\text{杂芳基})$ 、 $-(\text{C}_{2-6}\text{亚烷基})\text{N}(\text{G}^6)(\text{环烷基})$ 、 $-(\text{C}_{2-6}\text{亚烷基})\text{N}(\text{G}^6)(\text{芳基})$ 、 $-(\text{C}_{2-6}\text{亚烷基})\text{N}(\text{G}^6)(\text{杂芳基})$ 、 $-(\text{C}_{2-6}\text{亚烷基})\text{CON}(\text{G}^6)(\text{环烷基})$ 、 $-(\text{C}_{2-6}\text{亚烷基})\text{CON}(\text{G}^6)(\text{芳基})$ 、或者 $-(\text{C}_{2-6}\text{亚$

烷基) CON (G^6) (杂芳基);

G^6 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基;

q 表示 0~2 的整数;

该(芳基)为可以被从卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 CF_3 基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-N(G^7)(G^8)$ 、 $-CO_2(G^9)$ 、 $-S(O)_r(G^9)$ 、或者 $-N(G^9)SO_2(C_{1-6}烷基)$ 构成的组中选出的 1 个以上的取代基取代的苯基;

G^9 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基;

G^7 和 G^8 各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基,或者,该(芳基)中的 $-N(G^7)(G^8)$ 也可以作为整体,形成一种 4 元至 7 元的环,该环除了该氮原子以外,还可以含有氧原子、或硫原子、或者 $N(G^{10})$ 基;

G^{10} 表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基;

该(杂芳基)选自吡喃基、吡嗪基、二噁茂基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、四唑基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、或者三唑基,根据不同情况,它们也可以被从可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、以及卤素原子构成的组中选出的 1 个以上的取代基取代;

r 表示 0~2 的整数}。

但是,当 R^1 和 R^2 为氢原子、且 R^3 为式(1-1)表示的基团时, A^3 不为氢原子、或者 C_{1-6} 烷基,且在从 A^3 与 A^2 、 A^3 与 A^1 、 A^3 与 A^5 、以及 A^3 与 A^6 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中所含有的 2 个基团所表示的烷基相互键合,形成 5 元或 6 元的环]。

从其他的观点考虑,本发明提供一种含有由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐作为有效成分的药物。上述药物对肌球蛋白调节轻链的磷酸化具有抑制作用,例如,可作为预防和/或治疗与细胞的收缩有关的疾病、与细胞的形态变化有关的疾病、与细胞的迁移有关的疾病、与细胞的放出有关的疾病、与细胞的凝聚有关的疾病、和/或与细胞的凋亡有关的疾病等的药物使用。

更具体地说,本发明提供下述药物,例如,含有由上述通式(1)

表示的化合物或其生理学上容许的盐作为有效成分并能使细胞的肌球蛋白调节轻链磷酸化量减少的药物；含有由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐作为有效成分并具有细胞收缩抑制作用的药物；含有由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐作为有效成分并具有细胞的形态变化调节作用的药物；含有由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐作为有效成分并具有细胞迁移抑制作用的药物；含有由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐作为有效成分并具有细胞放出抑制作用的药物；含有由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐作为有效成分并具有细胞凝聚抑制作用的药物；含有由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐作为有效成分并具有细胞的凋亡抑制作用的药物；以及含有由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐作为有效成分并能抑制 Rho/Rho 激酶通路的药物。

另外，本发明还提供含有由式(1)表示的化合物或其盐的肌球蛋白调节轻链磷酸化抑制剂、以及含有由式(1)表示的化合物或其盐的 Rho/Rho 激酶通路抑制剂。

还有，从其他观点考虑，本发明还提供用于制备上述药物的由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐的用途。另外，本发明还提供下述各种方法：为与细胞的收缩有关的疾病、与细胞的形态变化有关的疾病、与细胞的迁移有关的疾病、与细胞的放出有关的疾病、与细胞的凝聚有关的疾病和/或与细胞的凋亡有关的疾病等的预防和/或治疗方法、含有把由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐按预防和/或治疗的有效量向包括人在内的哺乳类动物给药的工序的方法；为使细胞的肌球蛋白调节轻链磷酸化量减少的方法、包括把由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐按其有效量向包括人在内的哺乳类动物给药的工序的方法；用于抑制细胞收缩的方法、包括把由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐按其有效量向包括人在内的哺乳类动物给药的工序的方法；用于调节细胞的形态变化的方法、包括把由上述通式(1)表示的化合物或其生

理学上容许的盐按其有效量向包括人在内的哺乳类动物给药的工序的方法；用于抑制细胞迁移的方法、包括把由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐按其有效量向包括人在内的哺乳类动物给药的工序的方法；用于抑制细胞放出的方法、包括把由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐按其有效量向包括人在内的哺乳类动物给药的工序的方法；用于抑制细胞凝聚的方法、包括把由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐按其有效量向包括人在内的哺乳类动物给药的工序的方法；用于抑制细胞凋亡的方法、包括把由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐按其有效量向包括人在内的哺乳类动物给药的工序的方法；以及，用于抑制 Rho/Rho 激酶通路的方法、包括把由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐按其有效量向包括人在内的哺乳类动物给药的工序的方法。

具体实施方式

本说明书中，作为烷基，可以是直链或者支链烷基中的任一种，例如，作为 C_{1-6} 烷基，包括碳原子数 1~6 个的直链状或者支链状的烷基，具体地可列举出例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-甲基丁基、己基等。作为 R^2 、 A^3 、 A^4 和 R^4 中的 C_{1-6} 烷基，优选各自独立地为甲基或乙基。 R^2 中，特别优选甲基。

作为卤素，可以是氟原子、氯原子、溴原子或碘原子中的任一种。特别地，作为 R^1 中的卤素原子，优选是氯原子，另外，作为 R^2 中的卤素原子，作为优选的例子，可列举出优选氟原子或溴原子，特别优选氟原子。

作为烷氧基，没有特别的限定，例如，只要是 C_{1-6} 烷氧基，就包括碳原子数 1~6 个的直链状或者支链状的烷氧基，具体地说，可列举出例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基等。作为 R^1 和 R^2 的烷氧基，优选甲氧基或乙氧基，作为特别优选的例子，可列举出甲氧基。

作为 R^1 ，优选氢原子、羟基或者氨基。作为 R^1 ，优选是从其中选择任何一种或任何两种，或者更多种。作为 R^1 ，优选氢原子或羟基，

特别优选氢原子。

作为 R^2 ，优选氢原子、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 $-N(G^2)(G^3)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、或者 $-S(O)_p(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 。另外，氰基也是优选的。

还有，作为 R^2 ，优选氢原子、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 $-N(G^2)(G^3)$ 、或者 C_{1-6} 烷氧基。

再还有，以下举出其他的优选例。

R^2 优选氢原子、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、 C_{2-3} 炔基、或者 C_{1-6} 烷氧基。

R^2 优选氢原子、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或者 $-S(O)_p(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 。

R^2 优选氢原子、卤素原子、或者 C_{1-6} 烷基，其中，作为优选的例子，可列举出氢原子与卤素原子的组合、氢原子与 C_{1-6} 烷基的组合。

另外，作为 R^2 ，优选 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3} \text{ 亚烷基})O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、或者氰基，其中，作为优选的例子，可列举出由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、或者氰基形成的组合、以及由 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3} \text{ 亚烷基})O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、或者 $-S(O)_p(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 形成的组合。

还有，作为 R^2 ，优选 C_{1-6} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、或者氰基；作为 C_{1-6} 烷基，可列举出甲基；作为 C_{2-3} 链烯基，可列举出乙烯基，优选是从其中选择任何一种或任何两种，或者更多种。

作为 R^2 ，优选为 $-(C_{2-3} \text{ 亚烷基})O(G^1)$ ，更具体地说，作为优选的例子，可列举出羟甲基、2-羟乙基、3-羟丙基、2-甲氧基乙基、或者 3-甲氧基丙基，特别优选是羟甲基。

作为 R^2 ，优选为 $-(C_{2-3} \text{ 亚烷基})CO_2(G^1)$ ，更具体地说，作为优选的例子，可列举出 2-羧乙基、3-羧丙基、2-甲氧基羧乙基、或者 3-甲氧基羧丙基。

作为 R^2 ，优选为 $-N(G^2)(G^3)$ ，更具体地说，作为优选的例子，可列举出氨基、甲氨基、或者二甲氨基。

作为 R^2 , 优选为 $-O(C_{2-3}\text{亚烷基})O(G^1)$, 更具体地说, 作为优选的例子, 可列举出 2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲氧基乙氧基、或者 3-甲氧基丙氧基。

作为 R^2 , 优选为 $-NH(C_{2-3}\text{亚烷基})O(G^1)$, 更具体地说, 作为优选的例子, 可列举出 2-(羟乙基)氨基、3-(羟丙基)氨基、2-(甲氧基乙基)氨基、或者 3-(甲氧基丙基)氨基。

作为 R^2 , 优选为 $-NH(C_{2-3}\text{亚烷基})N(G^2)(G^3)$, 更具体地说, 作为优选的例子, 可列举出 2-氨基乙氨基、3-氨基丙氨基、2-(甲氨基)乙氨基、3-(甲氨基)丙氨基、2-(二甲氨基)乙氨基、或者 3-(二甲氨基)丙氨基。

作为 R^2 , 优选为 C_{2-3} 链烯基, 更具体地说, 作为优选的例子, 可列举出乙烯基、或者 2-丙烯基。

作为 R^2 , 优选为 C_{2-3} 炔基, 更具体地说, 作为优选的例子, 可列举出乙炔基、或者 2-丙炔基。

作为 R^2 , 优选为 C_{1-6} 烷氧基, 更具体地说, 作为优选的例子, 可列举出甲氧基、乙氧基、丙氧基、或者异丙氧基, 特别优选是甲氧基。

作为 R^2 , 优选为 $-(C_{2-3}\text{亚烷基})SO_2(C_{1-6}\text{烷基})$, 更具体地说, 作为优选的例子, 可列举出 2-(甲磺酰基)乙基、3-(甲磺酰基)丙基、2-(乙磺酰基)乙基、或者 3-(乙磺酰基)丙基。

作为 R^2 , 优选为 $-S(O)_p(C_{1-6}\text{烷基})$ 。即, 优选为 $-S(C_{1-6}\text{烷基})$ 、或者为 $-SO(C_{1-6}\text{烷基})$ 、或者为 $-SO_2(C_{1-6}\text{烷基})$ 。更具体地说, 作为优选的例子, 可列举出在 $-S(C_{1-6}\text{烷基})$ 中, 优选甲硫基、或者乙硫基, 在 $-SO(C_{1-6}\text{烷基})$ 中, 优选甲亚磺酰基、或者乙亚磺酰基, 还有, 在 $-SO_2(C_{1-6}\text{烷基})$ 中, 优选甲磺酰基、或者乙磺酰基。

R^2 优选为 $-O(C_{2-3}\text{亚烷基})SO_2(C_{1-6}\text{烷基})$, 更具体地说作为优选的例子, 可列举出, 2-(甲磺酰基)乙氧基、3-(甲磺酰基)丙氧基、2-(乙磺酰基)乙氧基、或者 3-(乙磺酰基)丙氧基。

R^3 优选为由式 (1-1)、或者式 (1-2)、或者式 (1-3) 表示的基团。作为优选的例子, 可列举出它们中的任一个、或是任 2 个的

组合。即，作为特别优选的例子，可列举出式(1-1)或者式(1-2)。

A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^{61} 可以相同或不同，优选为氢原子、或者 C_{1-6} 烷基。作为 C_{1-6} 烷基的优选例，可列举出甲基或者乙基。特别优选是 A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^{61} 全部为氢原子，而且还优选 A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^{61} 中的任意一个为甲基或者乙基，其余的全部为氢原子。

A^{31} 优选为氢原子。

另外，作为 A^{31} ，优选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基，优选通常被1个羟基所取代，作为特别优选的例子，可列举出在末端上被羟基取代的 C_{1-6} 烷基，更具体地说，作为优选的例子，可列举出2-羟乙基、3-羟丙基。

作为X，优选亚丙基、亚丁基、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ，另外，还优选亚丙基、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 。还有，特别优选 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 。作为 $-C(A^5)(A^{51})-$ ，可列举出亚甲基，另外，作为 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ，可列举出亚乙基。

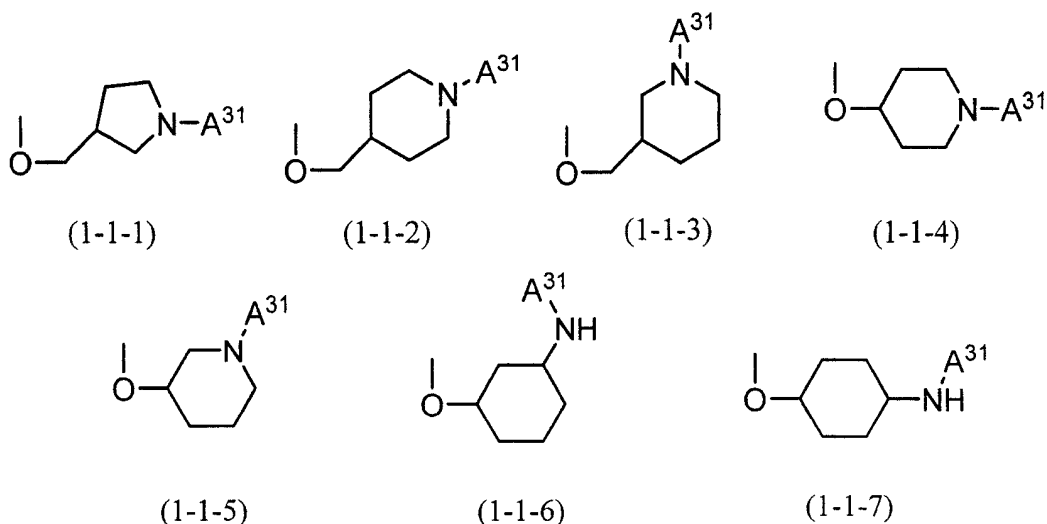
还有，与 R^3 有关，在本发明中，在从 A^3 与 A^2 、 A^3 与 A^1 、 A^3 与 A^5 、 A^3 与 A^6 、 A^2 与 A^1 、 A^2 与 A^5 、 A^2 与 A^6 、 A^1 与 A^5 、 A^1 与 A^6 、以及 A^5 与 A^6 构成的组中选出的任1个以上的组合中，各组合中的各基团可以相互键合，形成5元或6元的环，优选6元环。所形成的环特别优选为1个。应予说明，在该环或者由碳原子构成，或者该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，优选除了该氮原子以外，其余皆由碳原子构成。另外，该环优选为饱和环。

在 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^5 、和 A^6 中，与环的形成无关的基团各自独立地表示氢原子、或者 C_{1-6} 烷基，作为 C_{1-6} 烷基的优选例，可列举出甲基或者乙基。特别优选是， A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^5 、和 A^6 全部为氢原子，而且还优选 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^5 、和 A^6 的任意1个为甲基或者乙基，其余的全部为氢原子。

还有，在 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^3 与 A^5 、 A^2 与 A^5 中的任一个组合形成

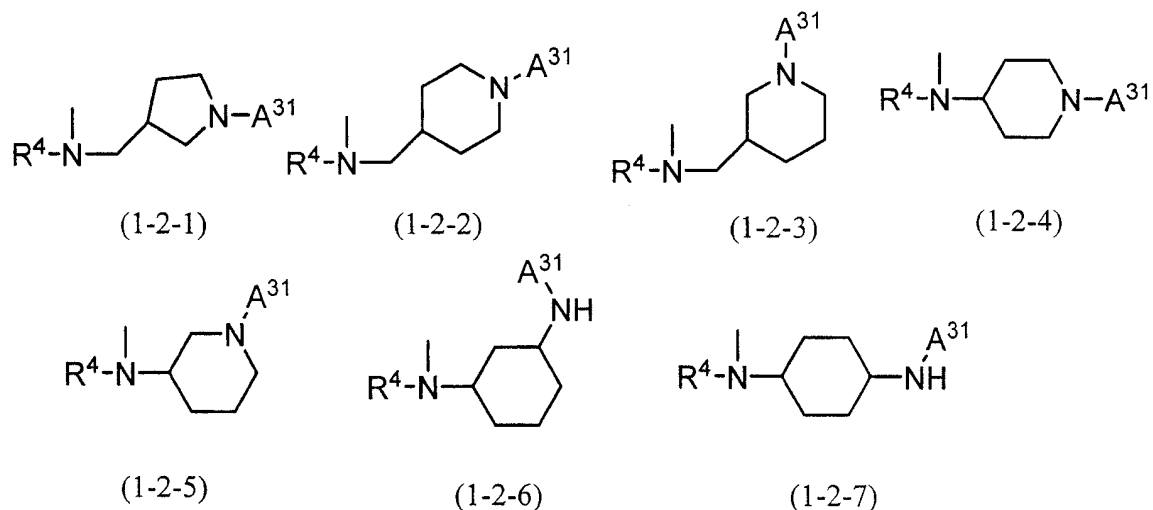
环时, 特别优选 A^{11} 、 A^2 、和 A^{21} 分别为氢原子。

具体地说, 作为由上述的组合形成环的例子, 作为式 (1-1) 整体的结构, 可列举出以下任一个环。



其中, 优选式 (1-1-4)、式 (1-1-5)、式 (1-1-6)、或者式 (1-1-7), 更优选是式 (1-1-4) 或者式 (1-1-7)。而且, 作为优选的例子, 可列举出式 (1-1-7)。

另外, 作为由上述的组合形成环的例子, 作为式 (1-2) 全体的结构, 可列举出以下任一个环。



其中, 优选式 (1-2-4)、式 (1-2-5)、式 (1-2-6)、或者式 (1-2-7), 更优选式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7)。而且, 作为优选的例子, 可列举出式 (1-2-7)。

R^4 优选氢原子、或者 C_{1-6} 烷基, 更优选氢原子。

Y 优选 C_{2-6} 亚烷基、或者被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 亚烷基。作为 C_{2-6} 亚烷基, 作为优选的例子, 可列举出亚乙基、或者 1, 3-亚丙基、或者 1, 4-亚丁基。另外, 作为被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{2-6} 亚烷基, 作为优选的例子, 可列举出 1, 2-亚丙基、或者 1, 3-亚丁基。

在 Y 中, 作为被苯基取代的 C_{2-6} 亚烷基, 可列举出 1-(苯基)亚乙基、或者 2-(苯基)亚丙基。

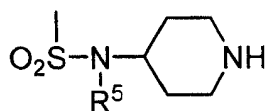
在 Y 中, 作为被苄基取代的 C_{2-6} 亚烷基, 作为优选的例子, 可列举出 1-(苄基)亚乙基、或者 2-(苄基)亚丙基。

在 Y 中, 作为 -(C_{1-6} 亚烷基)亚苯基(C_{1-6} 亚烷基)-, 优选 1, 3-亚二甲苯基、或者 1, 4-亚二甲苯基。

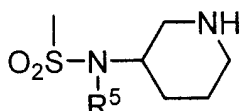
Y 优选 1, 3-亚环己基。

A^4 优选为氢原子、或者 C_{1-6} 烷基。作为 C_{1-6} 烷基的优选例, 可列举出甲基、或者乙基。另外, 作为 A^4 的优选例, 特别优选为氢原子。

除了上述的以外, A^4 也可以与 Y 中亚烷基部分的任一个碳连接, 形成 4 元至 7 元的环。具体地说, 作为由上述的组合形成环的例子, 作为式 (1-3) 全体的结构, 可列举出以下任一个的环。



(1-3-1)



(1-3-2)

其中, 优选式 (1-3-1)。

R^5 优选 -(C_{2-6} 亚烷基)(环烷基)、-(C_{2-6} 亚烷基)(芳基)、-(C_{2-6} 亚烷基)(杂芳基)、-(C_{2-6} 亚烷基) $S(O)_p$ (环烷基)、-(C_{2-6} 亚烷基) $S(O)_p$ (芳基)、或者 -(C_{2-6} 亚烷基) $S(O)_p$ (杂芳基)。

R^5 优选 -(C_{2-6} 亚烷基)(芳基)、-(C_{2-6} 亚烷基)(杂芳基)、-(C_{2-6} 亚烷基) $S(O)_p$ (芳基)、或者 -(C_{2-6} 亚烷基) $S(O)_p$ (杂

芳基)。

R^5 优选 $-(C_{2-4}\text{亚烷基})(\text{芳基})$ 、 $-(C_{2-4}\text{亚烷基})(\text{杂芳基})$ 、 $-(C_{2-4}\text{亚烷基})S(O)_p(\text{芳基})$ 、或者 $-(C_{2-4}\text{亚烷基})S(O)_p(\text{杂芳基})$ 。

R^5 优选 $-(C_{2-4}\text{亚烷基})(\text{芳基})$ 、或者 $-(C_{2-4}\text{亚烷基})S(O)_p(\text{芳基})$ 。

R^5 优选 $-(C_{2-4}\text{亚烷基})(\text{芳基})$ 、 $-(C_{2-4}\text{亚烷基})(\text{杂芳基})$ 、 $-(C_{2-4}\text{亚烷基})S(\text{芳基})$ 、 $-(C_{2-4}\text{亚烷基})S(\text{杂芳基})$ 、 $-(C_{2-4}\text{亚烷基})SO_2(\text{芳基})$ 、或者 $-(C_{2-4}\text{亚烷基})SO_2(\text{杂芳基})$ 。

R^5 优选 $-(C_{2-4}\text{亚烷基})(\text{芳基})$ 、 $-(C_{2-4}\text{亚烷基})S(\text{芳基})$ 、或者 $-(C_{2-4}\text{亚烷基})SO_2(\text{芳基})$ 。

作为 R^5 的 $-(C_{2-6}\text{亚烷基})(\text{环烷基})$ ，优选 2-(环戊基)乙基、3-(环戊基)丙基、2-(环己基)乙基、或者 3-(环己基)丙基。

作为 R^5 的 $-(C_{2-6}\text{亚烷基})(\text{芳基})$ ，优选 2-(芳基)乙基、3-(芳基)丙基、或者 4-(芳基)丁基。另外，芳基如下文所述。

作为 R^5 的 $-(C_{2-6}\text{亚烷基})(\text{杂芳基})$ ，优选 2-(杂芳基)乙基、3-(杂芳基)丙基、或者 4-(杂芳基)丁基。另外，杂芳基如下文所述。

作为 R^5 的 $-(C_{2-6}\text{亚烷基})S(O)_p(\text{环烷基})$ ，作为优选的例子，可列举出 2-(环戊硫基)乙基、2-(环己硫基)乙基、2-(环戊基磺酰基)乙基、或者 2-(环己基磺酰基)乙基。另外，环烷基如下文所述。

作为 R^5 的 $-(C_{2-6}\text{亚烷基})S(O)_p(\text{芳基})$ ，优选 2-(芳硫基)乙基、或者 2-(芳基磺酰基)乙基。

作为 R^5 的 $-(C_{2-6}\text{亚烷基})S(O)_p(\text{杂芳基})$ ，优选 2-(杂芳硫基)乙基、或者 2-(杂芳基磺酰基)乙基。

R^5 优选 $-(C_{2-6}\text{亚烷基})N(G^6)(\text{环烷基})$ 、 $-(C_{2-6}\text{亚烷基})N(G^6)(\text{芳基})$ 、或者 $-(C_{2-6}\text{亚烷基})N(G^6)(\text{杂芳基})$ 。

R^5 优选 $-(C_{2-6}\text{亚烷基})N(G^6)(\text{环烷基})$ ，更具体地说，优选 2

- (环戊基氨基) 乙基、2 - (环己基氨基) 乙基、2 - (N - 环戊基 - N - 甲基氨基) 乙基、或者 2 - (N - 环己基 - N - 甲基氨基) 乙基。

R^5 优选 - (C₂₋₆ 亚烷基) N (G⁶) (芳基), 更具体地说, 优选 2 - (芳基氨基) 乙基、或者 2 - (N - 芳基 - N - 甲基氨基) 乙基。

R^5 优选 - (C₂₋₆ 亚烷基) N (G⁶) (杂芳基), 更具体地说, 优选 2 - (杂芳基氨基) 乙基、或者 2 - (N - 杂芳基 - N - 甲基氨基) 乙基。

R^5 优选 - (C₂₋₆ 亚烷基) CON (G⁶) (环烷基)、- (C₂₋₆ 亚烷基) CON (G⁶) (芳基)、或者 - (C₂₋₆ 亚烷基) CON (G⁶) (杂芳基)。

R^5 优选 - (C₂₋₆ 亚烷基) CON (G⁶) (环烷基), 更具体地说, 优选 2 - (环戊基氨基羰基) 乙基、2 - (环己基氨基羰基) 乙基、2 - (N - 环戊基 - N - 甲基氨基羰基) 乙基、或者 2 - (N - 环己基 - N - 甲基氨基羰基) 乙基。

R^5 优选 - (C₂₋₆ 亚烷基) CON (G⁶) (芳基), 更具体地说, 优选 2 - (芳基氨基羰基) 乙基、或者 2 - (N - 芳基 - N - 甲基氨基羰基) 乙基。

R^5 优选 - (C₂₋₆ 亚烷基) CON (G⁶) (杂芳基), 更具体地说, 优选 2 - (杂芳基氨基羰基) 乙基、或者 2 - (N - 杂芳基 - N - 甲基氨基羰基) 乙基。

作为 R^5 的芳基, 优选苯基, 或者也优选被取代的苯基。

作为被取代的苯基, 优选被从卤素原子、C₁₋₆ 烷基、CF₃ 基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、- N (G⁷) (G⁸)、- CO₂ (G⁹)、- S (O)_r (G⁹)、- N (G⁹) S (O)₂ (C₁₋₆ 烷基) 构成的组中选出的 1 个以上、特别优选被 1 个取代基取代的苯基。

作为被取代的苯基, 优选被从卤素原子、C₁₋₆ 烷基、CF₃ 基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基构成的组中选出的 1 个以上、特别优选被 1 个取代基取代的苯基。

作为被取代的苯基, 优选被从 - N (G⁷) (G⁸)、- CO₂ (G⁹)、- S (O)_r (G⁹)、- N (G⁹) S (O)₂ (C₁₋₆ 烷基) 构成的组中选出的 1 个以上、特别优选被 1 个取代基取代的苯基。

作为被取代的苯基, 优选被 1 个以上、特别优选被 1 个卤素原子取代的苯基, 该卤素原子特别优选为氟原子、氯原子、或者溴原子。

作为被取代的苯基, 优选被 1 个以上、特别优选被 1 个 C_{1-6} 烷基取代的苯基。该 C_{1-6} 烷基特别优选甲基、乙基、丙基、或者异丙基。

作为被取代的苯基, 优选被 1 个以上、特别优选被 1 个 CF_3 基取代的苯基。

作为被取代的苯基, 优选被 1 个以上、特别优选被 1 个 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基。该 C_{1-6} 烷氧基特别优选甲氧基、或者乙氧基。

作为被取代的苯基, 优选被 1 个以上、特别优选被 1 个氰基取代的苯基。

作为被取代的苯基, 优选被 1 个以上、特别优选被 1 个 $-N(G^7)(G^8)$ 取代的苯基。该 $-N(G^7)(G^8)$ 特别优选氨基、甲氨基、二甲氨基、或者乙氨基。

作为被取代的苯基, 优选被 1 个以上、特别优选被 1 个 $-CO_2(G^9)$ 取代的苯基。该 $-CO_2(G^9)$ 特别优选羧基、甲氧基羰基、或者乙氧基羰基。

作为被取代的苯基, 优选被 1 个以上、特别优选被 1 个 $-S(O)_r(G^9)$ 取代的苯基。该 $-S(O)_r(G^9)$ 特别优选甲硫基、乙硫基、甲亚磺酰基、乙亚磺酰基、甲磺酰基、或者乙磺酰基。

作为被取代的苯基, 优选被 1 个以上 $-S(G^9)$ 取代的苯基。该 $-S(G^9)$ 特别优选甲硫基、或者乙硫基。

作为被取代的苯基, 优选被 1 个以上 $-SO(G^9)$ 取代的苯基。该 $-SO(G^9)$ 特别优选甲亚磺酰基、或者乙亚磺酰基。

作为被取代的苯基, 优选被 1 个以上 $-SO_2(G^9)$ 取代的苯基。该 $-SO_2(G^9)$ 特别优选甲磺酰基、或者乙磺酰基。

作为被取代的苯基, 优选被 1 个以上 $-N(G^9)SO_2(C_{1-6}\text{烷基})$ 取代的苯基。该 $-N(G^9)SO_2(C_{1-6}\text{烷基})$ 特别优选甲磺酰基氨基、或者乙磺酰基氨基。

作为优选的 R^5 的杂芳基, 可列举以下基团:

吡喃基；吡嗪基；二噁茂基；呋喃基；噻吩基；吡啶基；嘧啶基；哒嗪基；四唑基；吡咯基；噁唑基；噻唑基；异噁唑基；异噻唑基；咪唑基；吡唑基；噁二唑基；噻二唑基；三唑基；特别优选为 2-噻吩基、或者 3-噻吩基。这些基团可以是未取代的或有取代的。在有取代的情况，优选被从可被卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、或者卤素原子构成的组中选出的 1 个以上的取代基取代的基团。

环烷基是指单环性的环状烷基，优选例如含有 3 元~7 元的环。作为环烷基，可列举出例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、和环庚基等，更优选可列举出环戊基或者环己基。

以下列举出关于式 (1) 化合物的优选的例子：

R^1 为氢原子、卤素原子、羟基、或者氨基， R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基， R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基， R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基， R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基， R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基， R^3 为式 (1-1)， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基， R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基， R^3 为式 (1-1)， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或

者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-1-1)、式 (1-1-2)、式 (1-1-3)、式 (1-1-4)、式 (1-1-5)、式 (1-1-6)、或者式 (1-1-7) 表示的基团的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7) 表示的基团的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、或者氰基, R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7) 表示的基团的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为甲基、乙基、乙烯基、或者氰基, R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7) 表示的基团的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为甲基、乙基、乙烯基、或者氰基, R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7) 表示的基团, A^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为甲基、乙基、乙烯基、或者氰基, R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7) 表示的基团, A^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-1-1)、

式(1-1-2)、式(1-1-3)、式(1-1-4)、式(1-1-5)、式(1-1-6)、或者式(1-1-7)表示的基团的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7)表示的基团的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、或者氰基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7)表示的基团的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^2 为甲基、乙基、乙烯基、或者氰基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7)表示的基团的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^2 为甲基、乙基、乙烯基、或者氰基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7)表示的基团, A^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^2 为甲基、乙基、乙烯基、或者氰基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7)表示的基团, A^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^3 为式(1-1)的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式(1-1)的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式(1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成5元、或者6元的环的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式(1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单

键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氮原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氮原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-1-1)、式 (1-1-2)、式 (1-1-3)、式 (1-1-4)、式 (1-1-5)、式 (1-1-6)、或者式 (1-1-7) 表示的基团的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7) 表示的基团的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、或者氰基, R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7) 表示的基团的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为甲基、乙基、乙烯基、或者氰基, R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7) 表示的基团的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为甲基、乙基、乙烯基、或者氰基, R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7) 表示的基团, A^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为甲基、乙基、乙烯基、或者氰基,

R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7) 表示的基团, A^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-1-1)、式 (1

-1-2)、式(1-1-3)、式(1-1-4)、式(1-1-5)、式(1-1-6)、或者式(1-1-7)表示的基团的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7)表示的基团的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、或者氰基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7)表示的基团的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基、乙基、乙烯基、或者氰基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7)表示的基团的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基、乙基、乙烯基、或者氰基, R^3 为式(1-1-7)表示的基团, A^{31} 为氢原子的化合物(而且, 上述化合物中还优选 R^3 为式(1-1-4)表示的基团的化合物)。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基、乙基、乙烯基、或者氰基, R^3 为式(1-1-7)表示的基团, A^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物(而且, 上述化合物中还优选 R^3 为式(1-1-4)表示的基团的化合物)。

R^1 为氢原子, R^2 为氢原子、卤素原子、 C_{1-6} 烷基, R^3 为式(1-1)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氢原子、卤素原子、 C_{1-6} 烷基, R^3 为式(1-1), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氢原子、卤素原子、 C_{1-6} 烷基, R^3 为式(1-1), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式(1-1)的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式(1-1), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式(1-1), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式(1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中, 各组合中的

各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子， R^3 为式 (1-1)， R^{31} 为氢原子，X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子， R^3 为式 (1-1)， R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基，X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子， R^3 为式 (1-1)，X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子， R^3 为式 (1-1)， R^{31} 为氢原子，X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子， R^3 为式 (1-1)， R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基，X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子， R^3 为式 (1-1)，X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C$

(A⁵) (A⁵¹) - C (A⁶) (A⁶¹) -、或者单键, A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和 A⁶¹ 为氢原子, A¹、A²、A³、和 A⁵ 为氢原子, 或者在从 A¹ 与 A³、A² 与 A³、A² 与 A⁵、和 A³ 与 A⁵ 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R¹ 和 R² 为氢原子, R³ 为式 (1-1), R³¹ 为氢原子, X 为 -C (A⁵) (A⁵¹) -、-C (A⁵) (A⁵¹) - C (A⁶) (A⁶¹) -、或者单键, A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和 A⁶¹ 为氢原子, A¹、A²、A³、和 A⁵ 为氢原子, 或者在从 A¹ 与 A³、A² 与 A³、A² 与 A⁵、和 A³ 与 A⁵ 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R¹ 和 R² 为氢原子, R³ 为式 (1-1), R³¹ 为被羟基取代的 C₁₋₆ 烷基, X 为 -C (A⁵) (A⁵¹) -、-C (A⁵) (A⁵¹) - C (A⁶) (A⁶¹) -、或者单键, A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和 A⁶¹ 为氢原子, A¹、A²、A³、和 A⁵ 为氢原子, 或者在从 A¹ 与 A³、A² 与 A³、A² 与 A⁵、和 A³ 与 A⁵ 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R¹ 和 R² 为氢原子, R³ 为式 (1-1), X 为 -C (A⁵) (A⁵¹) -、或者 -C (A⁵) (A⁵¹) - C (A⁶) (A⁶¹) -, A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和 A⁶¹ 为氢原子, A¹、A²、A³、和 A⁵ 为氢原子, 或者在从 A¹ 与 A³、A² 与 A³、A² 与 A⁵、和 A³ 与 A⁵ 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R¹ 和 R² 为氢原子, R³ 为式 (1-1), R³¹ 为氢原子, X 为 -C (A⁵) (A⁵¹) -、或者 -C (A⁵) (A⁵¹) - C (A⁶) (A⁶¹) -, A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和 A⁶¹ 为氢原子, A¹、A²、A³、和 A⁵ 为氢原子, 或者在从 A¹ 与 A³、A² 与 A³、A² 与 A⁵、和 A³ 与 A⁵ 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R¹ 和 R² 为氢原子, R³ 为式 (1-1), R³¹ 为被羟基取代的 C₁₋₆ 烷基, X 为 -C (A⁵) (A⁵¹) -、或者 -C (A⁵) (A⁵¹) - C (A⁶) (A⁶¹) -, A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和 A⁶¹ 为氢原子, A¹、A²、A³、和 A⁵ 为氢原子, 或者在从 A¹ 与 A³、A² 与 A³、A² 与 A⁵、和 A³ 与 A⁵ 构成的组中选出的任 1 个以

上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为卤素原子， R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为卤素原子， R^3 为式 (1-1)， R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为卤素原子， R^3 为式 (1-1)， R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为氟原子、或者溴原子， R^3 为式 (1-1)， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为氟原子、或者溴原子， R^3 为式 (1-1)， R^{31} 为氢原子， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为氟原子、或者溴原子， R^3 为式 (1-1)， R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子

构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为氟原子、或者溴原子， R^3 为式 (1-1)， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为氟原子、或者溴原子， R^3 为式 (1-1)， R^{31} 为氢原子， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为氟原子、或者溴原子， R^3 为式 (1-1)， R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为氟原子、或者溴原子， R^3 为式 (1-1)， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，

该环或者由碳原子构成,或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况,该氮原子以外的原子全部由碳原子构成,且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-1), R^{31} 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子,或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成 5 元、或者 6 元的环,该环或者由碳原子构成,或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况,该氮原子以外的原子全部由碳原子构成,且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-1), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子,或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成 5 元、或者 6 元的环,该环或者由碳原子构成,或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况,该氮原子以外的原子全部由碳原子构成,且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子,或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成 5 元、或者 6 元的环,该环或者由碳原子构成,或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况,该氮原子以外的原子全部由碳原子构成,且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-1), R^{31} 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子,或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1

个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为氟原子、或者溴原子， R^3 为式 (1-1)， R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为氟原子、或者溴原子， R^3 为式 (1-1-1)、式 (1-1-2)、式 (1-1-3)、式 (1-1-4)、式 (1-1-5)、式 (1-1-6)、或者式 (1-1-7) 表示的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为氟原子、或者溴原子， R^3 为式 (1-1-1)、式 (1-1-2)、式 (1-1-3)、式 (1-1-4)、式 (1-1-5)、式 (1-1-6)、或者式 (1-1-7) 表示的， A^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为氟原子、或者溴原子， R^3 为式 (1-1-1)、式 (1-1-2)、式 (1-1-3)、式 (1-1-4)、式 (1-1-5)、式 (1-1-6)、或者式 (1-1-7) 表示的， A^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为氟原子、或者溴原子， R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7) 表示的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为氟原子、或者溴原子， R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7) 表示的， A^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为氟原子、或者溴原子， R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7) 表示的， A^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为 C_{1-6} 烷基， R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 C_{1-6} 烷基, R^3 为式 (1-1), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 C_{1-6} 烷基, R^3 为式 (1-1), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环优选为碳原子, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)$

(A⁵¹) -、或者 -C(A⁵)(A⁵¹) - C(A⁶)(A⁶¹) -，A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和 A⁶¹ 为氢原子，A¹、A²、A³、和 A⁵ 为氢原子，或者在从 A¹ 与 A³、A² 与 A³、A² 与 A⁵、和 A³ 与 A⁵ 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A³ 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R¹ 为氢原子，R² 为甲基、或者乙基，R³ 为式 (1-1)，X 为 -C(A⁵)(A⁵¹) -、或者 -C(A⁵)(A⁵¹) - C(A⁶)(A⁶¹) -，A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和 A⁶¹ 为氢原子，A¹、A²、A³、和 A⁵ 为氢原子，或者在从 A¹ 与 A³、A² 与 A³、A² 与 A⁵、和 A³ 与 A⁵ 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A³ 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R¹ 为氢原子，R² 为甲基，R³ 为式 (1-1)，X 为 -C(A⁵)(A⁵¹) -、-C(A⁵)(A⁵¹) - C(A⁶)(A⁶¹) -、或者单键，A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和 A⁶¹ 为氢原子，A¹、A²、A³、和 A⁵ 为氢原子，或者在从 A¹ 与 A³、A² 与 A³、A² 与 A⁵、和 A³ 与 A⁵ 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R¹ 为氢原子，R² 为甲基，R³ 为式 (1-1)，X 为 -C(A⁵)(A⁵¹) -、-C(A⁵)(A⁵¹) - C(A⁶)(A⁶¹) -、或者单键，A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和 A⁶¹ 为氢原子，A¹、A²、A³、和 A⁵ 为氢原子，或者在从 A¹ 与 A³、A² 与 A³、A² 与 A⁵、和 A³ 与 A⁵ 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A³ 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R¹ 为氢原子，R² 为甲基，R³ 为式 (1-1)，X 为 -C(A⁵)(A⁵¹) -、-C(A⁵)(A⁵¹) - C(A⁶)(A⁶¹) -、或者单键，A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和 A⁶¹ 为氢原子，A¹、A²、A³、和 A⁵ 为氢原子，或者在从 A¹ 与 A³、A² 与 A³、A² 与 A⁵、和 A³ 与 A⁵ 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，

各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲基， R^3 为式 (1-1)， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲基， R^3 为式 (1-1)， R^{31} 为氢原子， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲基， R^3 为式 (1-1)， R^{31} 为被羟基取代的 C_1 - $_6$ 烷基， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲基， R^3 为式 (1-1)， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲基， R^3 为式 (1-1)， R^{31} 为氢原子， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与

A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成5元、或者6元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲基， R^3 为式(1-1)， R^{31} 为被羟基取代的 C_1 - $_6$ 烷基，X为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成5元、或者6元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲基， R^3 为式(1-1)，X为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成5元、或者6元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲基， R^3 为式(1-1)， R^{31} 为氢原子，X为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成5元、或者6元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲基， R^3 为式(1-1)， R^{31} 为被羟基取代的 C_1 - $_6$ 烷基，X为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1

个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成5元、或者6元的环,该环或者由碳原子构成,或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况,该氮原子以外的原子全部由碳原子构成,且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基, R^3 为式(1-1-1)、式(1-1-2)、式(1-1-3)、式(1-1-4)、式(1-1-5)、式(1-1-6)、或者式(1-1-7)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基, R^3 为式(1-1-1)、式(1-1-2)、式(1-1-3)、式(1-1-4)、式(1-1-5)、式(1-1-6)、或者式(1-1-7), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基, R^3 为式(1-1-1)、式(1-1-2)、式(1-1-3)、式(1-1-4)、式(1-1-5)、式(1-1-6)、或者式(1-1-7), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氰基, R^3 为式(1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子,或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成5元、或者6元的环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氰基, R^3 为式(1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子,或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成5元、或者6元的环,该环或者由

碳原子构成,或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况,该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氰基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子,或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成 5 元、或者 6 元的环,该环或者由碳原子构成,或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况,该氮原子以外的原子全部由碳原子构成,且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氰基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子,或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氰基, R^3 为式 (1-1), R^{31} 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子,或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氰基, R^3 为式 (1-1), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子,或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氰基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子,或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中,各组合中

的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为氰基， R^3 为式 $(1-1)$ ， R^{31} 为氢原子， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为氰基， R^3 为式 $(1-1)$ ， R^{31} 为被羟基取代的 C_1 - $_6$ 烷基， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为氰基， R^3 为式 $(1-1)$ ， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为氰基， R^3 为式 $(1-1)$ ， R^{31} 为氢原子， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或

者由碳原子构成,或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况,该氮原子以外的原子全部由碳原子构成,且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氰基, R^3 为式 (1-1), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子,或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成 5 元、或者 6 元的环,该环或者由碳原子构成,或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况,该氮原子以外的原子全部由碳原子构成,且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氰基, R^3 为式 (1-1-1)、式 (1-1-2)、式 (1-1-3)、式 (1-1-4)、式 (1-1-5)、式 (1-1-6)、或者式 (1-1-7) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氰基, R^3 为式 (1-1-1)、式 (1-1-2)、式 (1-1-3)、式 (1-1-4)、式 (1-1-5)、式 (1-1-6)、或者式 (1-1-7), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氰基, R^3 为式 (1-1-1)、式 (1-1-2)、式 (1-1-3)、式 (1-1-4)、式 (1-1-5)、式 (1-1-6)、或者式 (1-1-7), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氰基, R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氰基, R^3 为式 (1-1-7), R^{31} 为氢原子的化合物 (另外还优选上述中 R^3 为由式 (1-1-4) 表示的基团的化合物)。

R^1 为氢原子, R^2 为氰基, R^3 为式 (1-1-7), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物 (另外还优选上述中 R^3 为由式 (1-1-4) 表示的基团的化合物)。

R^1 为氢原子, R^2 为羟甲基, R^3 为式 (1-1), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为羟甲基, R^3 为式 (1-1), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、

A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为羟甲基， R^4 为氢原子， R^3 为式 (1-1-1)、式 (1-1-2)、式 (1-1-3)、式 (1-1-4)、式 (1-1-5)、式 (1-1-6)、或者式 (1-1-7) 的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为羟甲基， R^4 为氢原子， R^3 为式 (1-1-1)、式 (1-1-2)、式 (1-1-3)、式 (1-1-4)、式 (1-1-5)、式 (1-1-6)、或者式 (1-1-7)， R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为羟甲基， R^4 为氢原子， R^3 为式 (1-1-1)、式 (1-1-2)、式 (1-1-3)、式 (1-1-4)、式 (1-1-5)、式 (1-1-6)、或者式 (1-1-7)， R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为羟甲基， R^4 为氢原子， R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7) 的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为羟甲基， R^4 为氢原子， R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7)， R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为羟甲基， R^4 为氢原子， R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7)， R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为 2-羟乙基、2-甲氧基乙基、3-羟丙基、或者 3-甲氧基丙基， R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为 2-羟乙基、或者 2-甲氧基乙基， R^3 为式 (1-1)， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子

的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为 2-羟乙基、或者 2-甲氧基乙基， R^3 为式 (1-1-1)、式 (1-1-2)、式 (1-1-3)、式 (1-1-4)、式 (1-1-5)、式 (1-1-6)、或者式 (1-1-7) 的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为 2-羟乙基、或者 2-甲氧基乙基， R^3 为式 (1-1-1)、式 (1-1-2)、式 (1-1-3)、式 (1-1-4)、式 (1-1-5)、式 (1-1-6)、或者式 (1-1-7)， R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为 2-羟乙基、或者 2-甲氧基乙基， R^3 为式 (1-1-1)、式 (1-1-2)、式 (1-1-3)、式 (1-1-4)、式 (1-1-5)、式 (1-1-6)、或者式 (1-1-7)， R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为 2-羟乙基、或者 2-甲氧基乙基， R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7) 的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为 2-羟乙基、或者 2-甲氧基乙基， R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7)， R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为 2-羟乙基、或者 2-甲氧基乙基， R^3 为式 (1-1-4)、或者式 (1-1-7)， R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为 2-羧乙基、2-(甲氧基羰基)乙基、3-羧丙基、或者 3-(甲氧基羰基)丙基， R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为 2-羧乙基、或者 2-(甲氧基羰基)乙基， R^3 为式 (1-1)， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环

的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羧乙基、或者2-(甲氧基羰基)乙基, R^3 为式(1-1-1)、式(1-1-2)、式(1-1-3)、式(1-1-4)、式(1-1-5)、式(1-1-6)、或者式(1-1-7)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羧乙基、或者2-(甲氧基羰基)乙基, R^3 为式(1-1-1)、式(1-1-2)、式(1-1-3)、式(1-1-4)、式(1-1-5)、式(1-1-6)、或者式(1-1-7), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羧乙基、或者2-(甲氧基羰基)乙基, R^3 为式(1-1-1)、式(1-1-2)、式(1-1-3)、式(1-1-4)、式(1-1-5)、式(1-1-6)、或者式(1-1-7), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羧乙基、或者2-(甲氧基羰基)乙基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羧乙基、或者2-(甲氧基羰基)乙基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羧乙基、或者2-(甲氧基羰基)乙基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-1)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成5元、或者6元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-1

-1)、式(1-1-2)、式(1-1-3)、式(1-1-4)、式(1-1-5)、式(1-1-6)、或者式(1-1-7)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-1-1)、式(1-1-2)、式(1-1-3)、式(1-1-4)、式(1-1-5)、式(1-1-6)、或者式(1-1-7), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-1-1)、式(1-1-2)、式(1-1-3)、式(1-1-4)、式(1-1-5)、式(1-1-6)、或者式(1-1-7), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、3-羟基丙氧基、或者3-甲氧基丙氧基, R^3 为式(1-1)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟基乙氧基、或者2-甲氧基乙氧基, R^3 为式(1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成5元、或者6元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(羟乙基)氨基、3-(羟丙基)氨基、2-(甲氧基乙基)氨基、或者3-(甲氧基丙基)氨基, R^3 为式(1-1)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(羟乙基)氨基、或者2-(甲氧基乙基)

氨基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-氨基乙氨基、3-氨基丙氨基、2-(甲氨基)乙氨基、3-(甲氨基)丙氨基、2-(二甲氨基)乙氨基、或者 3-(二甲氨基)丙氨基, R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-氨基乙氨基、2-(甲氨基)乙氨基、或者 2-(二甲氨基)乙氨基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙烯基、或者 2-丙烯基, R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙烯基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙烯基, R^3 为式 (1-1-1)、式 (1-1-2)、式 (1-1-3)、式 (1-1-4)、式 (1-1-5)、式 (1-1-6)、

或者式(1-1-7)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙烯基, R^3 为式(1-1-1)、式(1-1-2)、式(1-1-3)、式(1-1-4)、式(1-1-5)、式(1-1-6)、或者式(1-1-7), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙烯基, R^3 为式(1-1-1)、式(1-1-2)、式(1-1-3)、式(1-1-4)、式(1-1-5)、式(1-1-6)、或者式(1-1-7), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙烯基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙烯基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙烯基, R^3 为式(1-1-4)、或者式(1-1-7), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙炔基、或者2-丙炔基, R^3 为式(1-1)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙炔基, R^3 为式(1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成5元、或者6元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲氧基、乙氧基、丙氧基、或者异丙氧基, R^3 为式(1-1)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲氧基、或者乙氧基, R^3 为式(1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成5元、或者6元的环, 该环或

者由碳原子构成,或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况,该氮原子以外的原子全部由碳原子构成,且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-(甲磺酰基)乙基、3-(甲磺酰基)丙基、2-(乙磺酰基)乙基、或者 3-(乙磺酰基)丙基, R^3 为式(1-1)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-(甲磺酰基)乙基、或者 2-(乙磺酰基)乙基, R^3 为式(1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子,或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成 5 元、或者 6 元的环,该环或者由碳原子构成,或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况,该氮原子以外的原子全部由碳原子构成,且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基、乙硫基、甲亚磺酰基、乙亚磺酰基、甲磺酰基、或者乙磺酰基, R^3 为式(1-1)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基、甲亚磺酰基、或者甲磺酰基, R^3 为式(1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子,或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成 5 元、或者 6 元的环,该环或者由碳原子构成,或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况,该氮原子以外的原子全部由碳原子构成,且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-(甲磺酰基)乙氧基、3-(甲磺酰基)丙氧基、2-(乙磺酰基)乙氧基、或者 3-(甲磺酰基)丙氧基, R^3 为式(1-1)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-(甲磺酰基)乙氧基、或者 2-(乙磺酰基)乙氧基, R^3 为式(1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、

和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为卤素原子， R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氟原子， R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氟原子， R^2 为氢原子、卤素原子、或者 C_{1-6} 烷基， R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氟原子， R^2 为氢原子， R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氟原子， R^2 为氢原子， R^3 为式 (1-1)， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氟原子， R^2 为氢原子， R^3 为式 (1-1)， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氟原子， R^2 为氢原子， R^3 为式 (1-1)， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 6 元环，该环或者由碳原子构成，

或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为羟基, R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氢原子、卤素原子、或者 C_{1-6} 烷基, R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 除该氮原子以外, 由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 除该氮原子以外, 由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、

A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氨基, R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})$

—、—C(A⁵)(A⁵¹)—C(A⁶)(A⁶¹)—、或者单键，A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和A⁶¹为氢原子，A¹、A²、A³、和A⁵为氢原子，或者在从A¹与A³、A²与A³、A²与A⁵、和A³与A⁵构成的组中选出的任1个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成6元环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与A³键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R¹为氨基，R²为氢原子，R³为式(1-1)，X为—C(A⁵)(A⁵¹)—、或者—C(A⁵)(A⁵¹)—C(A⁶)(A⁶¹)—，A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和A⁶¹为氢原子，A¹、A²、A³、和A⁵为氢原子，或者在从A¹与A³、A²与A³、A²与A⁵、和A³与A⁵构成的组中选出的任1个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成6元环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与A³键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R¹为氨基，R²为卤素原子，R³为式(1-1)的化合物。

R¹为氨基，R²为氟原子、或者溴原子，R³为式(1-1)，X为—C(A⁵)(A⁵¹)—、—C(A⁵)(A⁵¹)—C(A⁶)(A⁶¹)—、或者单键，A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和A⁶¹为氢原子，A¹、A²、A³、和A⁵为氢原子，或者在从A¹与A³、A²与A³、A²与A⁵、和A³与A⁵构成的组中选出的任1个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成5元、或者6元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与A³键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R¹为氨基，R²为氟原子、或者溴原子，R³为式(1-1)，X为—C(A⁵)(A⁵¹)—、或者—C(A⁵)(A⁵¹)—C(A⁶)(A⁶¹)—，A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和A⁶¹为氢原子，A¹、A²、A³、和A⁵为氢原子，或者在从A¹与A³、A²与A³、A²与A⁵、和A³与A⁵构成的组中选出的任1个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成5元、或者6元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与A³键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R¹为氨基，R²为氟原子、或者溴原子，R³为式(1-1)，X为—C

(A⁵) (A⁵¹) -、-C(A⁵) (A⁵¹) -C(A⁶) (A⁶¹) -、或者单键, A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和 A⁶¹为氢原子, A¹、A²、A³、和 A⁵为氢原子, 或者在从 A¹与 A³、A²与 A³、A²与 A⁵、和 A³与 A⁵构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A³键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R¹为氨基, R²为氟原子、或者溴原子, R³为式 (1-1), X 为 -C(A⁵) (A⁵¹) -、或者 -C(A⁵) (A⁵¹) -C(A⁶) (A⁶¹) -, A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和 A⁶¹为氢原子, A¹、A²、A³、和 A⁵为氢原子, 或者在从 A¹与 A³、A²与 A³、A²与 A⁵、和 A³与 A⁵构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A³键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R¹为氨基, R²为 C₁₋₆烷基, R³为式 (1-1) 的化合物。

R¹为氨基, R²为甲基、或者乙基, R³为式 (1-1), X 为 -C(A⁵) (A⁵¹) -、-C(A⁵) (A⁵¹) -C(A⁶) (A⁶¹) -、或者单键, A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和 A⁶¹为氢原子, A¹、A²、A³、和 A⁵为氢原子, 或者在从 A¹与 A³、A²与 A³、A²与 A⁵、和 A³与 A⁵构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A³键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R¹为氨基, R²为甲基、或者乙基, R³为式 (1-1), X 为 -C(A⁵) (A⁵¹) -、或者 -C(A⁵) (A⁵¹) -C(A⁶) (A⁶¹) -, A¹¹、A²¹、A⁵¹、A⁶、和 A⁶¹为氢原子, A¹、A²、A³、和 A⁵为氢原子, 或者在从 A¹与 A³、A²与 A³、A²与 A⁵、和 A³与 A⁵构成的组中选出的任 1 个的组合中, 各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A³键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R¹为氨基, R²为甲基, R³为式 (1-1), X 为 -C(A⁵) (A⁵¹) -、

$-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为甲基, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为 C_{1-6} 烷氧基, R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-1) 的化合物。

R^1 为甲氧基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为甲氧基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为甲氧基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为甲氧基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-1), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子、卤素原子、羟基、或者氨基, R^3 为式 (1-2) 的化合物。

R^1 为氢原子、卤素原子、羟基、或者氨基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^3 为式 (1-2) 的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的

组中选出的任1个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成5元、或者6元的环的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式(1-2), R^4 为氢原子,X为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子,或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成5元、或者6元的环,该环或者由碳原子构成,或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况,该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式(1-2), R^4 为氢原子,X为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子,或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成5元、或者6元的环,该环或者由碳原子构成,或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况,该氮原子以外的原子全部由碳原子构成,且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式(1-2-1)、式(1-2-2)、式(1-2-3)、式(1-2-4)、式(1-2-5)、式(1-2-6)、或者式(1-2-7)表示的基团, R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式(1-2-4)、或者式(1-2-7)表示的基团, R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基)

$O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、或者 $-S(O)_p(C_{1-6}\text{烷基})$ ， R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 表示的基团， R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基， R^2 为甲基、乙基、乙烯基、羟乙基、或者甲硫基， R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 表示的基团， R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基， R^2 为甲基、乙基、乙烯基、或者氰基， R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 表示的基团， R^4 为氢原子， A^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基， R^2 为甲基、乙基、乙烯基、羟乙基、或者甲硫基， R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 表示的基团， R^4 为氢原子， A^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基， R^3 为式 (1-2) 的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基， R^3 为式 (1-2)， R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基， R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}\text{亚烷基})O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}\text{烷基})$ 、或者氰基， R^3 为式 (1-2)， R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基， R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}\text{亚烷基})O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}\text{烷基})$ 、或者氰基， R^3 为式 (1-2)， R^4 为氢原子， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基， R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}\text{亚烷基})O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}\text{烷基})$ 、或者氰基， R^3 为式 (1-2)， R^4 为氢原子， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、

或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-2-1)、式 (1-2-2)、式 (1-2-3)、式 (1-2-4)、式 (1-2-5)、式 (1-2-6)、或者式 (1-2-7) 表示的基团, R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 表示的基团, R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、或者 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基), R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 表示的基团, R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^2 为甲基、乙基、乙烯基、羟乙基、或者甲硫基, R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 表示的基团, R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^2 为甲基、乙基、乙烯基、或者氰基, R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 表示的基团, R^4 为氢原子, A^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^2 为甲基、乙基、乙烯基、羟乙基、或

者甲硫基, R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 表示的基团, R^4 为氢原子, A^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^3 为式 (1-2) 的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合

的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-2-1)、式 (1-2-2)、式 (1-2-3)、式 (1-2-4)、式 (1-2-5)、式 (1-2-6)、或者式 (1-2-7) 表示的基团, R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基)、或者氰基, R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 表示的基团, R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、或者 $-S(O)_p(C_{1-6}$ 烷基), R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 表示的基团, R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为甲基、乙基、乙烯基、羟乙基、或者甲硫基, R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 表示的基团, R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为甲基、乙基、乙烯基、或者氰基, R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 表示的基团, R^4 为氢原子, A^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^2 为甲基、乙基、乙烯基、羟乙基、或者甲硫基, R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 表示的基团, R^4 为氢原子, A^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^3 为式 (1-2) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氢原子、卤素原子、或者 C_{1-6} 烷基, R^3 为式 (1-2) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氢原子、卤素原子、或者 C_{1-6} 烷基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氢原子、卤素原子、或者 C_{1-6} 烷基, R^3 为式 (1

- 2), R^4 为氢原子, R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氢原子、卤素原子、或者 C_{1-6} 烷基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2) 的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 可以各自相同或不同, 为氢原子、或者 C_{1-6} 烷基, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 可以各自相同或不同, 为氢原子、或者 C_{1-6} 烷基, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 、 R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 可以各自相同或不同, 为氢原子、或者 C_{1-6} 烷基, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 可以各自相同或不同, 为氢原子、或者 C_{1-6} 烷基, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环的化合物。

R^1 、 R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与

A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为卤素原子, R^3 为式 (1-2) 的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为卤素原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为卤素原子, R^3 为式 (1-2) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为卤素原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 可以各自相同或不同, 为氢原子、或者 C_{1-6} 烷基, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 可以各自相同或不同, 为氢原子、或者 C_{1-6} 烷基, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 可以各自相同或不同, 为氢原子、或者 C_{1-6} 烷基, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 可以各自相同或不同, 为氢原子、或者 C_{1-6} 烷基, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢

原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, R^{31} 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢

原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, R^{31} 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的

氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, R^{31} 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, R^{31} 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和

A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1-2-1)、式 (1-2-2)、式 (1-2-3)、式 (1-2-4)、式 (1-2-5)、式 (1-2-6)、或者式 (1-2-7) 表示的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1-2-1)、式 (1-2-2)、式 (1-2-3)、式 (1-2-4)、式 (1-2-5)、式 (1-2-6)、或者式 (1-2-7) 表示的, A^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1-2-1)、式 (1-2-2)、式 (1-2-3)、式 (1-2-4)、式 (1-2-5)、式 (1-2-6)、或者式 (1-2-7) 表示的, A^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 表示的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 表示的, A^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1

- 2 - 4)、或者式(1-2-7)表示的, A^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 C_{1-6} 烷基, R^3 为式(1-2)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 C_{1-6} 烷基, R^3 为式(1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-2), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 可以各自相同或不同, 为氢原子、或者 C_{1-6} 烷基, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 可以各自相同或不同, 为氢原子、或者 C_{1-6} 烷基, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 可以各自相同或不同, 为氢原子、或者 C_{1-6} 烷基, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 可以各自相同或不同, 为氢原子、或者 C_{1-6} 烷基, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者

在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲基， R^3 为式 (1-2)， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 6 元环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲基， R^3 为式 (1-2)， R^4 为氢原子， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 6 元环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲基， R^3 为式 (1-2)， R^4 为氢原子， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲基， R^3 为式 (1-2)， R^4 为氢原子， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲基， R^3 为式 (1-2)， R^4 为氢原子， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、

A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲基， R^3 为式 (1-2)， R^4 为氢原子，X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲基， R^3 为式 (1-2)， R^4 为氢原子， R^{31} 为氢原子，X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲基， R^3 为式 (1-2)， R^4 为氢原子， R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基，X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲基， R^3 为式 (1-2)， R^4 为氢原子，X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, R^{31} 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, R^{31} 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合

物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1-2-1)、式 (1-2-2)、式 (1-2-3)、式 (1-2-4)、式 (1-2-5)、式 (1-2-6)、或者式 (1-2-7) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1-2-1)、式 (1-2-2)、式 (1-2-3)、式 (1-2-4)、式 (1-2-5)、式 (1-2-6)、或者式 (1-2-7), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1-2-1)、式 (1-2-2)、式 (1-2-3)、式 (1-2-4)、式 (1-2-5)、式 (1-2-6)、或者式 (1-2-7), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1-2-7), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲基, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为羟甲基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为羟甲基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 -

$C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为羟甲基， R^4 为氢原子， R^3 为式 (1-2-1)、式 (1-2-2)、式 (1-2-3)、式 (1-2-4)、式 (1-2-5)、式 (1-2-6)、或者式 (1-2-7) 的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为羟甲基， R^4 为氢原子， R^3 为式 (1-2-1)、式 (1-2-2)、式 (1-2-3)、式 (1-2-4)、式 (1-2-5)、式 (1-2-6)、或者式 (1-2-7)， R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为羟甲基， R^4 为氢原子， R^3 为式 (1-2-1)、式 (1-2-2)、式 (1-2-3)、式 (1-2-4)、式 (1-2-5)、式 (1-2-6)、或者式 (1-2-7)， R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为羟甲基， R^4 为氢原子， R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为羟甲基， R^4 为氢原子， R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7)， R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为羟甲基， R^4 为氢原子， R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7)， R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为 2-羟乙基、2-甲氧基乙基、3-羟丙基、或者 3-甲氧基丙基， R^3 为式 (1-2)， R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为 2-羟乙基、或者 2-甲氧基乙基， R^3 为式 (1-2)， R^4 为氢原子， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元

的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-羧乙基、2-(甲氧基羰基)乙基、3-羧丙基、或者 3-(甲氧基羰基)丙基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-羧乙基、或者 2-(甲氧基羰基)乙基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、3-羟基丙氧基、或者 3-甲氧基丙氧基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-羟基乙氧基、或者 2-甲氧基乙氧基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1

个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成5元、或者6元的环,该环或者由碳原子构成,或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况,该氮原子以外的原子全部由碳原子构成,且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(羟乙基)氨基、3-(羟丙基)氨基、2-(甲氧基乙基)氨基、或者3-(甲氧基丙基)氨基, R^3 为式(1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(羟乙基)氨基、或者2-(甲氧基乙基)氨基, R^3 为式(1-2), R^4 为氢原子,X为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子,或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成5元、或者6元的环,该环或者由碳原子构成,或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况,该氮原子以外的原子全部由碳原子构成,且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-氨基乙氨基、3-氨基丙氨基、2-(甲氨基)乙氨基、3-(甲氨基)丙氨基、2-(二甲氨基)乙氨基、或者3-(二甲氨基)丙氨基, R^3 为式(1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-氨基乙氨基、2-(甲氨基)乙氨基、或者2-(二甲氨基)乙氨基, R^3 为式(1-2), R^4 为氢原子,X为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子,或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中,各组合中的各基团相互键合,形成5元、或者6元的环,该环或者由碳原子构成,或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况,该氮原子以外的原子全部由碳原子构成,且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙烯基、或者2-丙烯基, R^3 为式(1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙烯基, R^3 为式(1-2), R^4 为氢原子,X为-

$C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为乙烯基， R^3 为式 (1-2)， R^4 为氢原子， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 6 元环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为乙烯基， R^3 为式 (1-2)， R^4 为氢原子， R^{31} 为氢原子， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 6 元环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为乙烯基， R^3 为式 (1-2)， R^4 为氢原子， R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 6 元环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为乙烯基， R^4 为氢原子， R^3 为式 (1-2-1)、式 (1-2-2)、式 (1-2-3)、式 (1-2-4)、式 (1-2-5)、式

(1-2-6)、或者式(1-2-7)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙烯基, R^4 为氢原子, R^3 为式(1-2-1)、式(1-2-2)、式(1-2-3)、式(1-2-4)、式(1-2-5)、式(1-2-6)、或者式(1-2-7), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙烯基, R^4 为氢原子, R^3 为式(1-2-1)、式(1-2-2)、式(1-2-3)、式(1-2-4)、式(1-2-5)、式(1-2-6)、或者式(1-2-7), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙烯基, R^4 为氢原子, R^3 为式(1-2-4)、或者式(1-2-7)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙烯基, R^4 为氢原子, R^3 为式(1-2-4)、或者式(1-2-7), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙烯基, R^4 为氢原子, R^3 为式(1-2-4)、或者式(1-2-7), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙炔基、或者2-丙炔基, R^3 为式(1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙炔基, R^3 为式(1-2), R^4 为氢原子, X为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成6元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲氧基、乙氧基、丙氧基、或者异丙氧基, R^3 为式(1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲氧基、或者乙氧基, R^3 为式(1-2), R^4 为氢原子, X为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中,

各组合中的各基团相互键合，形成 6 元环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为 2-（甲磺酰基）乙基、3-（甲磺酰基）丙基、2-（乙磺酰基）乙基、或者 3-（乙磺酰基）丙基， R^3 为式（1-2）， R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为 2-（甲磺酰基）乙基、或者 2-（乙磺酰基）乙基， R^3 为式（1-2）， R^4 为氢原子，X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 6 元环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲硫基、乙硫基、甲亚磺酰基、乙亚磺酰基、甲磺酰基、或者乙磺酰基， R^3 为式（1-2）， R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲硫基、甲亚磺酰基、或者甲磺酰基， R^3 为式（1-2）， R^4 为氢原子，X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 6 元环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为甲硫基、甲亚磺酰基、或者甲磺酰基， R^3 为式（1-2）， R^4 为氢原子， R^{31} 为氢原子，X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 6 元环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原

子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基、甲亚磺酰基、或者甲磺酰基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1-2-1)、式 (1-2-2)、式 (1-2-3)、式 (1-2-4)、式 (1-2-5)、式 (1-2-6)、或者式 (1-2-7) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1-2-1)、式 (1-2-2)、式 (1-2-3)、式 (1-2-4)、式 (1-2-5)、式 (1-2-6)、或者式 (1-2-7), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1-2-1)、式 (1-2-2)、式 (1-2-3)、式 (1-2-4)、式 (1-2-5)、式 (1-2-6)、或者式 (1-2-7), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7), R^{31} 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基, R^4 为氢原子, R^3 为式 (1-2-4)、或者式 (1-2-7), R^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-(甲磺酰基)乙氧基、3-(甲磺酰基)丙氧基、2-(乙磺酰基)乙氧基、或者 3-(甲磺酰基)丙氧基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-(甲磺酰基)乙氧基、或者 2-(乙磺酰基)乙氧基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氯原子, R^3 为式 (1-2) 的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2) 的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各

基团相互键合，形成6元环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为羟基， R^3 为式(1-2)的化合物。

R^1 为羟基， R^2 为氢原子， R^3 为式(1-2)的化合物。

R^1 为羟基， R^2 为氢原子， R^3 为式(1-2)， R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为羟基， R^2 为氢原子， R^3 为式(1-2)，X为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成5元、或者6元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为羟基， R^2 为氢原子， R^3 为式(1-2)，X为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成5元、或者6元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为羟基， R^2 为氢原子， R^3 为式(1-2)，X为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任1个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成6元环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为羟基， R^2 为氢原子， R^3 为式(1-2)， R^4 为氢原子，X为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、

A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 6 元环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氨基， R^3 为式 (1-2) 的化合物。

R^1 为氨基， R^2 为氢原子， R^3 为式 (1-2) 的化合物。

R^1 为氨基， R^2 为氢原子， R^3 为式 (1-2)， R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氨基， R^2 为氢原子， R^3 为式 (1-2)， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氨基， R^2 为氢原子， R^3 为式 (1-2)， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ ， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 5 元、或者 6 元的环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氨基， R^2 为氢原子， R^3 为式 (1-2)， X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键， A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子， A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子，或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中，各组合中的各基团相互键合，形成 6 元环，该环或者由碳原子构成，或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况，该氮原子以外的原子全部由碳原子构成，且为饱和环的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为卤素原子, R^3 为式 (1-2) 的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为卤素原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外

的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基, R^3 为式 (1-2) 的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式 (1-2), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式 (1-2), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为甲基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构

成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为甲基, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为 C_{1-6} 烷氧基, R^3 为式 (1-2) 的化合物。

R^1 为 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2) 的化合物。

R^1 为 C_{1-6} 烷氧基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子的化合物。

R^1 为甲氧基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为甲氧基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 5 元、或者 6 元的环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为甲氧基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2), X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、或者单键, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、

A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^1 与 A^3 、 A^2 与 A^3 、 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为甲氧基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-2), R^4 为氢原子, X 为 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、或者 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$, A^{11} 、 A^{21} 、 A^{51} 、 A^6 、和 A^{61} 为氢原子, A^1 、 A^2 、 A^3 、和 A^5 为氢原子, 或者在从 A^2 与 A^5 、和 A^3 与 A^5 构成的组中选出的任 1 个以上的组合中, 各组合中的各基团相互键合, 形成 6 元环, 该环或者由碳原子构成, 或者在该环中含有与 A^3 键合的氮原子的情况, 该氮原子以外的原子全部由碳原子构成, 且为饱和环的化合物。

R^1 为氢原子、卤素原子、羟基、或者氨基, R^3 为式 (1-3) 的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^3 为式 (1-3) 的化合物。

R^1 为氢原子、或者氨基, R^3 为式 (1-3) 的化合物。

R^1 为氢原子、或者羟基, R^3 为式 (1-3) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^3 为式 (1-3) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氢原子、卤素原子、或者 C_{1-6} 烷基, R^3 为式 (1-3) 的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-3) 的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-3), Y 为 C_{2-4} 亚烷基的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基)乙基、(芳基)丙基、2-(杂芳基)乙基、(杂芳基)丙基、2-(芳硫基)乙基、(芳硫基)丙基、2-(杂芳硫基)乙基、(杂芳

磺基)丙基、2-(芳基亚磺酰基)乙基、(芳基亚磺酰基)丙基、2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、(杂芳基亚磺酰基)丙基、2-(芳基磺酰基)乙基、(芳基磺酰基)丙基、2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3),Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、(芳基)丙基、2-(杂芳基)乙基、(杂芳基)丙基、2-(芳硫基)乙基、(芳硫基)丙基、2-(杂芳硫基)乙基、(杂芳硫基)丙基、2-(芳基亚磺酰基)乙基、(芳基亚磺酰基)丙基、2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、(杂芳基亚磺酰基)丙基、2-(芳基磺酰基)乙基、(芳基磺酰基)丙基、2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3),Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、(芳基)丙基、2-(芳硫基)乙基、(芳硫基)丙基、2-(芳基亚磺酰基)乙基、(芳基亚磺酰基)丙基、2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3),Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、(芳基)丙基、2-(芳硫基)乙基、(芳硫基)丙基、2-(芳基亚磺酰基)乙基、(芳基亚磺酰基)丙基、2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3),Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、(芳基)丙基、2-(芳硫基)乙基、2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者2-(芳基磺酰基)乙基的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3),Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、(芳基)丙基、2-(芳硫基)乙基、2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者2-(芳基磺

酰基)乙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚

丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 和 R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基, R^3 为式(1-3)的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为 C_{1-6} 烷基, R^3 为式(1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为卤素原子, R^3 为式 (1-3) 的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为卤素原子, R^3 为式 (1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为

式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子、羟基、或者氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟乙基、2-甲氧基乙基、3-羟丙基、或者3-甲氧基丙基, R^3 为式(1-3)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟乙基、2-甲氧基乙基、3-羟丙基、或者3-甲氧基丙基, R^3 为式(1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟乙基、或者2-甲氧基乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟乙基、或者2-甲氧基乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟乙基、或者2-甲氧基乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟乙基、或者2-甲氧基乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟乙基、或者2-甲氧基乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟乙基、或者2-甲氧基乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟乙基、或者2-甲氧基乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟乙基、或者2-甲氧基乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟乙基、或者2-甲氧基乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羧乙基、2-(甲氧基羰基)乙基、3-羧丙基、或者3-(甲氧基羰基)丙基, R^3 为式(1-3)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羧乙基、2-(甲氧基羰基)乙基、3-羧丙基、或者3-(甲氧基羰基)丙基, R^3 为式(1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羧乙基、或者2-(甲氧基羰基)乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羧乙基、或者2-(甲氧基羰基)乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羧乙基、或者2-(甲氧基羰基)乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羧乙基、或者2-(甲氧基羰基)乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羧乙基、或者2-(甲氧基羰基)乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羧乙基、或者2-(甲氧基羰基)乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羧乙基、或者2-(甲氧基羰基)乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羧乙基、或者2-(甲氧基羰基)乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者

甲基, R^5 为 2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-羧乙基、或者 2-(甲氧基羰基)乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-3)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂

芳基亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为氨基、甲氨基、或者二甲氨基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、3-羟基丙氧基、或者3-甲氧基丙氧基, R^3 为式(1-3)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、3-羟基丙氧基、或者3-甲氧基丙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、3-羟基丙氧基、或者3-甲氧基丙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟基乙氧基、或者2-甲氧基乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟基乙氧基、或者2-甲氧基乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟基乙氧基、或者2-甲氧基乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟基乙氧基、或者2-甲氧基乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-羟基乙氧基、或者2-甲氧基乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲

基, R^5 为 2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-羟基乙氧基、或者 2-甲氧基乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-羟基乙氧基、或者 2-甲氧基乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-羟基乙氧基、或者 2-甲氧基乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-(羟乙基)氨基、2-(甲氧基乙基)氨基、3-(羟丙基)氨基、或者 3-(甲氧基丙基)氨基, R^3 为式(1-3)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-(羟乙基)氨基、2-(甲氧基乙基)氨基、3-(羟丙基)氨基、或者 3-(甲氧基丙基)氨基, R^3 为式(1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-(羟乙基)氨基、2-(甲氧基乙基)氨基、3-(羟丙基)氨基、或者 3-(甲氧基丙基)氨基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-(羟乙基)氨基、或者 2-(甲氧基乙基)氨基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-(羟乙基)氨基、或者 2-(甲氧基乙基)氨基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化

合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-(羟乙基)氨基、或者 2-(甲氧基乙基)氨基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳硫基)乙基、或者 (芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-(羟乙基)氨基、或者 2-(甲氧基乙基)氨基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳硫基)乙基、或者 (杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-(羟乙基)氨基、或者 2-(甲氧基乙基)氨基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者 (芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-(羟乙基)氨基、或者 2-(甲氧基乙基)氨基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、或者 (杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-(羟乙基)氨基、或者 2-(甲氧基乙基)氨基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基磺酰基)乙基、或者 (芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-(羟乙基)氨基、或者 2-(甲氧基乙基)氨基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者 (杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-氨基乙氨基、3-氨基丙氨基、2-(甲氨基)乙氨基、3-(甲氨基)丙氨基、2-(二甲氨基)乙氨基、或者 3-(二甲氨基)丙氨基, R^3 为式 (1-3) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-氨基乙氨基、3-氨基丙氨基、2-(甲氨基)

乙氨基、3-(甲氨基)丙氨基、2-(二甲氨基)乙氨基、或者3-(二甲氨基)丙氨基, R^3 为式(1-3), Y为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-氨基乙氨基、3-氨基丙氨基、2-(甲氨基)乙氨基、3-(甲氨基)丙氨基、2-(二甲氨基)乙氨基、或者3-(二甲氨基)丙氨基, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-氨基乙氨基、2-(甲氨基)乙氨基、或者2-(二甲氨基)乙氨基, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-氨基乙氨基、2-(甲氨基)乙氨基、或者2-(二甲氨基)乙氨基, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-氨基乙氨基、2-(甲氨基)乙氨基、或者2-(二甲氨基)乙氨基, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-氨基乙氨基、2-(甲氨基)乙氨基、或者2-(二甲氨基)乙氨基, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-氨基乙氨基、2-(甲氨基)乙氨基、或者2-(二甲氨基)乙氨基, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-氨基乙氨基、2-(甲氨基)乙氨基、或者2-(二甲氨基)乙氨基, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、

或者（杂芳基亚磺酰基）丙基的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为2-氨基乙氨基、2-（甲氨基）乙氨基、或者2-（二甲氨基）乙氨基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（芳基磺酰基）乙基、或者（芳基磺酰基）丙基的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为2-氨基乙氨基、2-（甲氨基）乙氨基、或者2-（二甲氨基）乙氨基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（杂芳基磺酰基）乙基、或者（杂芳基磺酰基）丙基的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为 C_{2-3} 链烯基， R^3 为式（1-3）的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为 C_{2-3} 链烯基， R^3 为式（1-3），Y为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为 C_{2-3} 链烯基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为乙烯基、或者2-丙烯基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（芳基）乙基、或者（芳基）丙基的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为乙烯基、或者2-丙烯基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（杂芳基）乙基、或者（杂芳基）丙基的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为乙烯基、或者2-丙烯基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（芳硫基）乙基、或者（芳硫基）丙基的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为乙烯基、或者2-丙烯基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（杂芳硫基）乙基、或者（杂芳硫基）丙基的化合物。

R^1 为氢原子， R^2 为乙烯基、或者2-丙烯基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（芳基亚磺酰基）乙基、或者（芳基亚磺酰基）丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙烯基、或者2-丙烯基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙烯基、或者2-丙烯基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙烯基、或者2-丙烯基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 C_{2-3} 炔基, R^3 为式(1-3)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 C_{2-3} 炔基, R^3 为式(1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 C_{2-3} 炔基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙炔基、或者2-丙炔基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙炔基、或者2-丙炔基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙炔基、或者2-丙炔基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙炔基、或者2-丙炔基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙炔基、或者2-丙炔基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙炔基、或者 2-丙炔基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙炔基、或者 2-丙炔基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为乙炔基、或者 2-丙炔基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 C_{1-6} 烷氧基, R^3 为式 (1-3) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 C_{1-6} 烷氧基, R^3 为式 (1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 C_{1-6} 烷氧基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲氧基、或者乙氧基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲氧基、或者乙氧基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲氧基、或者乙氧基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲氧基、或者乙氧基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲氧基、或者乙氧基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲氧基、或者乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲氧基、或者乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲氧基、或者乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(甲磺酰基)乙基、3-(甲磺酰基)丙基、2-(乙磺酰基)乙基、或者3-(乙磺酰基)丙基, R^3 为式(1-3)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(甲磺酰基)乙基、3-(甲磺酰基)丙基、2-(乙磺酰基)乙基、或者3-(乙磺酰基)丙基, R^3 为式(1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(甲磺酰基)乙基、3-(甲磺酰基)丙基、2-(乙磺酰基)乙基、或者3-(乙磺酰基)丙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(甲磺酰基)乙基、或者2-(乙磺酰基)乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(甲磺酰基)乙基、或者2-(乙磺酰基)乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(甲磺酰基)乙基、或者2-(乙磺酰基)乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2- (甲磺酰基) 乙基、或者 2- (乙磺酰基) 乙基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2- (杂芳硫基) 乙基、或者 (杂芳硫基) 丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2- (甲磺酰基) 乙基、或者 2- (乙磺酰基) 乙基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2- (芳基亚磺酰基) 乙基、或者 (芳基亚磺酰基) 丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2- (甲磺酰基) 乙基、或者 2- (乙磺酰基) 乙基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2- (杂芳基亚磺酰基) 乙基、或者 (杂芳基亚磺酰基) 丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2- (甲磺酰基) 乙基、或者 2- (乙磺酰基) 乙基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2- (芳基磺酰基) 乙基、或者 (芳基磺酰基) 丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2- (甲磺酰基) 乙基、或者 2- (乙磺酰基) 乙基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2- (杂芳基磺酰基) 乙基、或者 (杂芳基磺酰基) 丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基、乙硫基、甲亚磺酰基、乙亚磺酰基、甲磺酰基、或者乙磺酰基, R^3 为式 (1-3) 的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基、乙硫基、甲亚磺酰基、乙亚磺酰基、甲磺酰基、或者乙磺酰基, R^3 为式 (1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基、乙硫基、甲亚磺酰基、乙亚磺酰基、甲磺酰基、或者乙磺酰基, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基、甲亚磺酰基、或者甲磺酰基, R^3 为式

(1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基、甲亚磺酰基、或者甲磺酰基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基、甲亚磺酰基、或者甲磺酰基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基、甲亚磺酰基、或者甲磺酰基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基、甲亚磺酰基、或者甲磺酰基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基、甲亚磺酰基、或者甲磺酰基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基、甲亚磺酰基、或者甲磺酰基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为甲硫基、甲亚磺酰基、或者甲磺酰基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为 2-(甲磺酰基)乙氧基、3-(甲磺酰基)丙氧基、2-(乙磺酰基)乙氧基、或者 3-(甲磺酰基)丙氧基, R^3 为式(1-3)的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(甲磺酰基)乙氧基、3-(甲磺酰基)丙氧基、2-(乙磺酰基)乙氧基、或者3-(甲磺酰基)丙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(甲磺酰基)乙氧基、3-(甲磺酰基)丙氧基、2-(乙磺酰基)乙氧基、或者3-(甲磺酰基)丙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(甲磺酰基)乙氧基、或者2-(乙磺酰基)乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(甲磺酰基)乙氧基、或者2-(乙磺酰基)乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(甲磺酰基)乙氧基、或者2-(乙磺酰基)乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(甲磺酰基)乙氧基、或者2-(乙磺酰基)乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(甲磺酰基)乙氧基、或者2-(乙磺酰基)乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(甲磺酰基)乙氧基、或者2-(乙磺酰基)乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基

亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(甲磺酰基)乙氧基、或者2-(乙磺酰基)乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氢原子, R^2 为2-(甲磺酰基)乙氧基、或者2-(乙磺酰基)乙氧基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氯原子, R^3 为式(1-3)的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3)的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基亚磺酰基)乙基、

或者（芳基亚磺酰基）丙基的化合物。

R^1 为氯原子， R^2 为氢原子， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（杂芳基亚磺酰基）乙基、或者（杂芳基亚磺酰基）丙基的化合物。

R^1 为氯原子， R^2 为氢原子， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（芳基磺酰基）乙基、或者（芳基磺酰基）丙基的化合物。

R^1 为氯原子， R^2 为氢原子， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（杂芳基磺酰基）乙基、或者（杂芳基磺酰基）丙基的化合物。

R^1 为氯原子， R^2 为 C_{1-6} 烷基， R^3 为式（1-3）的化合物。

R^1 为氯原子， R^2 为 C_{1-6} 烷基， R^3 为式（1-3），Y为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氯原子， R^2 为甲基、或者乙基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基的化合物。

R^1 为氯原子， R^2 为甲基、或者乙基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（芳基）乙基、或者（芳基）丙基的化合物。

R^1 为氯原子， R^2 为甲基、或者乙基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（杂芳基）乙基、或者（杂芳基）丙基的化合物。

R^1 为氯原子， R^2 为甲基、或者乙基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（芳硫基）乙基、或者（芳硫基）丙基的化合物。

R^1 为氯原子， R^2 为甲基、或者乙基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（杂芳硫基）乙基、或者（杂芳硫基）丙基的化合物。

R^1 为氯原子， R^2 为甲基、或者乙基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（芳基亚磺酰

基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为卤素原子, R^3 为式(1-3)的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为卤素原子, R^3 为式(1-3), Y为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氯原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氟原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氟原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氟原子, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^3 为式 (1-3) 的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-3) 的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氢原子, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为 C_{1-6} 烷基, R^3 为式(1-3)的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为 C_{1-6} 烷基, R^3 为式(1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、

或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为卤素原子, R^3 为式(1-3)的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为卤素原子, R^3 为式(1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2-(杂芳基

亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为羟基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氨基, R^3 为式(1-3)的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3)的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氢原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基亚磺酰基)乙

基、或者（杂芳基亚磺酰基）丙基的化合物。

R^1 为氨基， R^2 为氢原子， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1, 3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（芳基磺酰基）乙基、或者（芳基磺酰基）丙基的化合物。

R^1 为氨基， R^2 为氢原子， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1, 3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（杂芳基磺酰基）乙基、或者（杂芳基磺酰基）丙基的化合物。

R^1 为氨基， R^2 为 C_{1-6} 烷基， R^3 为式（1-3）的化合物。

R^1 为氨基， R^2 为 C_{1-6} 烷基， R^3 为式（1-3），Y为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氨基， R^2 为甲基、或者乙基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1, 3-亚丙基的化合物。

R^1 为氨基， R^2 为甲基、或者乙基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1, 3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（芳基）乙基、或者（芳基）丙基的化合物。

R^1 为氨基， R^2 为甲基、或者乙基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1, 3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（杂芳基）乙基、或者（杂芳基）丙基的化合物。

R^1 为氨基， R^2 为甲基、或者乙基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1, 3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（芳硫基）乙基、或者（芳硫基）丙基的化合物。

R^1 为氨基， R^2 为甲基、或者乙基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1, 3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（杂芳硫基）乙基、或者（杂芳硫基）丙基的化合物。

R^1 为氨基， R^2 为甲基、或者乙基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1, 3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（芳基亚磺酰基）乙基、或者（芳基亚磺酰基）丙基的化合物。

R^1 为氨基， R^2 为甲基、或者乙基， R^3 为式（1-3），Y为亚乙基、或者1, 3-亚丙基， A^4 为氢原子、或者甲基， R^5 为2-（杂芳基亚磺酰基）乙基、或者（杂芳基亚磺酰基）丙基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基磺酰基)乙基、或者(芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为甲基、或者乙基, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基磺酰基)乙基、或者(杂芳基磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为卤素原子, R^3 为式(1-3)的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为卤素原子, R^3 为式(1-3), Y 为 C_{2-6} 亚烷基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基)乙基、或者(芳基)丙基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基)乙基、或者(杂芳基)丙基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳硫基)乙基、或者(芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳硫基)乙基、或者(杂芳硫基)丙基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(芳基亚磺酰基)乙基、或者(芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙基、或者1,3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为2-(杂芳基亚磺酰基)乙基、或者(杂芳基亚磺酰基)丙基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式(1-3), Y 为亚乙

基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2- (芳基磺酰基) 乙基、或者 (芳基磺酰基) 丙基的化合物。

R^1 为氨基, R^2 为氟原子、或者溴原子, R^3 为式 (1-3), Y 为亚乙基、或者 1, 3-亚丙基, A^4 为氢原子、或者甲基, R^5 为 2- (杂芳基磺酰基) 乙基、或者 (杂芳基磺酰基) 丙基的化合物。

还有, 举出一个由通式 (1) 表示的本发明化合物的具体例, 例如, 可列举出下述表 1~表 3 中记载的化合物。应予说明, 表 1 的化合物为具有式 (1-11) 的结构化合物, 表 2 的化合物为具有式 (1-21) 的结构化合物, 表 3 的化合物为具有式 (1-31) 的结构化合物。但是, 本发明的范围不局限于这些化合物。

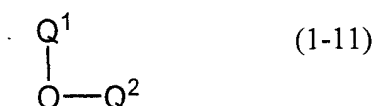


表 1

化合物 No.	Q 1 取代基 No.	Q 2 取代基 No.	化合物 No.	Q 1 取代基 No.	Q 2 取代基 No.
1-1	a-1	b-3	1-37	a-7	b-1
1-2	a-1	b-4	1-38	a-7	b-2
1-3	a-1	b-5	1-39	a-7	b-3
1-4	a-1	b-6	1-40	a-7	b-4
1-5	a-1	b-7	1-41	a-7	b-5
1-6	a-1	b-8	1-42	a-7	b-6
1-7	a-1	b-9	1-43	a-8	b-1
1-8	a-1	b-10	1-44	a-8	b-2
1-9	a-3	b-1	1-45	a-8	b-3
1-10	a-3	b-2	1-46	a-8	b-4
1-11	a-3	b-3	1-47	a-8	b-5
1-12	a-3	b-4	1-48	a-8	b-6
1-13	a-3	b-5	1-49	a-9	b-1
1-14	a-3	b-6	1-50	a-9	b-2
1-15	a-3	b-10	1-51	a-9	b-3
1-16	a-4	b-1	1-52	a-9	b-4
1-17	a-4	b-2	1-53	a-9	b-5
1-18	a-4	b-3	1-54	a-9	b-6
1-19	a-4	b-4	1-55	a-3	b-7
1-20	a-4	b-5	1-56	a-3	b-8
1-21	a-4	b-6	1-57	a-3	b-9
1-22	a-4	b-10	1-58	a-10	b-1
1-23	a-5	b-1	1-59	a-10	b-2
1-24	a-5	b-2	1-60	a-10	b-3
1-25	a-5	b-3	1-61	a-10	b-4
1-26	a-5	b-4	1-62	a-10	b-5
1-27	a-5	b-5	1-63	a-10	b-6
1-28	a-5	b-6	1-64	a-10	b-7
1-29	a-5	b-10	1-65	a-10	b-8
1-30	a-6	b-1	1-66	a-10	b-9
1-31	a-6	b-2	1-67	a-10	b-10
1-32	a-6	b-3	1-68	a-10	b-11
1-33	a-6	b-4			
1-34	a-6	b-5			
1-35	a-6	b-6			
1-36	a-6	b-10			

作为表 1 中优选的化合物,可列举出例示化合物编号:1-1、1-2、1-3、1-4、1-8、1-9、1-10、1-11、1-12、1-13、1-14、1-15、1-16、1-17、1-18、1-19、1-20、1-21、1-22、1-55、1-56、1-57、1-58、1-59、1-60、1-61、1-62、1-63、1-64、1-65、1-66、1-67 和 1-68。

作为更优选的化合物,可列举出例示化合物编号:1-2、即 4-[(5-异喹啉基)氧基]哌啶;1-9、即 3-[(1-氨基-5-异喹啉基)氧基]丙胺;1-11、即 3-[(1-氨基-5-异喹啉基)氧基]甲基哌啶。

还有,作为更加优选的化合物,可列举出例示化合物编号:1-21、即反式-4-[(4-甲基-5-异喹啉基)氧基]环己胺;1-63、即反式-4-[(4-氟-5-异喹啉基)氧基]环己胺。

另外,作为优选的化合物的例子,可列举出反式-4-[(4-氟基-5-异喹啉基)氧基]环己胺、4-[(4-氟基-5-异喹啉基)氧基]哌啶、反式-1-[(4-氟基-5-异喹啉基)氧基]-4-[(2-羟乙基)氨基]环己烷、1-(2-羟乙基)-4-[(4-氟基-5-异喹啉基)氧基]哌啶、1-(3-羟丙基)-4-[(4-氟基-5-异喹啉基)氧基]哌啶。

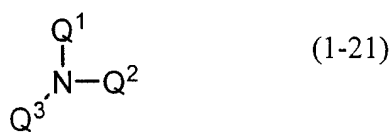


表 2

化合物	Q 1	Q 2	Q 3	化合物	Q 1	Q 2	Q 3
No.	取代基 No.	取代基 No.	取代基 No.	No.	取代基 No.	取代基 No.	取代基 No.
2-1	a-1	b-1	c-1	2-56	a-2	b-1	c-1
2-2	a-1	b-2	c-1	2-57	a-2	b-2	c-1
2-3	a-1	b-3	c-1	2-58	a-2	b-3	c-1
2-4	a-1	b-4	c-1	2-59	a-2	b-4	c-1
2-5	a-1	b-5	c-1	2-60	a-2	b-5	c-1
2-6	a-1	b-6	c-1	2-61	a-2	b-6	c-1
2-7	a-1	b-7	c-1	2-62	a-2	b-7	c-1
2-8	a-1	b-8	c-1	2-63	a-2	b-8	c-1
2-9	a-1	b-9	c-1	2-64	a-2	b-9	c-1
2-10	a-1	b-10	c-1	2-65	a-2	b-10	c-1
2-11	a-1	b-11	c-1	2-66	a-2	b-11	c-1
2-12	a-3	b-1	c-1	2-67	a-4	b-1	c-1
2-13	a-3	b-2	c-1	2-68	a-4	b-2	c-1
2-14	a-3	b-3	c-1	2-69	a-4	b-3	c-1
2-15	a-3	b-4	c-1	2-70	a-4	b-4	c-1
2-16	a-3	b-5	c-1	2-71	a-4	b-5	c-1
2-17	a-3	b-6	c-1	2-72	a-4	b-6	c-1
2-18	a-3	b-7	c-1	2-73	a-4	b-7	c-1
2-19	a-3	b-8	c-1	2-74	a-4	b-8	c-1
2-20	a-3	b-9	c-1	2-75	a-4	b-9	c-1
2-21	a-3	b-10	c-1	2-76	a-4	b-10	c-1
2-22	a-3	b-11	c-1	2-77	a-4	b-11	c-1
2-23	a-5	b-1	c-1	2-78	a-6	b-1	c-1
2-24	a-5	b-2	c-1	2-79	a-6	b-2	c-1
2-25	a-5	b-3	c-1	2-80	a-6	b-3	c-1
2-26	a-5	b-4	c-1	2-81	a-6	b-4	c-1

2-27	a-5	b-5	c-1	2-82	a-6	b-5	c-1
2-28	a-5	b-6	c-1	2-83	a-6	b-6	c-1
2-29	a-5	b-7	c-1	2-84	a-6	b-7	c-1
2-30	a-5	b-8	c-1	2-85	a-6	b-8	c-1
2-31	a-5	b-9	c-1	2-86	a-6	b-9	c-1
2-32	a-5	b-10	c-1	2-87	a-6	b-10	c-1
2-33	a-5	b-11	c-1	2-88	a-6	b-11	c-1
2-34	a-7	b-1	c-1	2-89	a-8	b-1	c-1
2-35	a-7	b-2	c-1	2-90	a-8	b-2	c-1
2-36	a-7	b-3	c-1	2-91	a-8	b-3	c-1
2-37	a-7	b-4	c-1	2-92	a-8	b-4	c-1
2-38	a-7	b-5	c-1	2-93	a-8	b-5	c-1
2-39	a-7	b-6	c-1	2-94	a-8	b-6	c-1
2-40	a-7	b-7	c-1	2-95	a-8	b-7	c-1
2-41	a-7	b-8	c-1	2-96	a-8	b-8	c-1
2-42	a-7	b-9	c-1	2-97	a-8	b-9	c-1
2-43	a-7	b-10	c-1	2-98	a-8	b-10	c-1
2-44	a-7	b-11	c-1	2-99	a-8	b-11	c-1
2-45	a-9	b-1	c-1	2-100	a-10	b-1	c-1
2-46	a-9	b-2	c-1	2-101	a-10	b-2	c-1
2-47	a-9	b-3	c-1	2-102	a-10	b-3	c-1
2-48	a-9	b-4	c-1	2-103	a-10	b-4	c-1
2-49	a-9	b-5	c-1	2-104	a-10	b-5	c-1
2-50	a-9	b-6	c-1	2-105	a-10	b-6	c-1
2-51	a-9	b-7	c-1	2-106	a-10	b-7	c-1
2-52	a-9	b-8	c-1	2-107	a-10	b-8	c-1
2-53	a-9	b-9	c-1	2-108	a-10	b-9	c-1
2-54	a-9	b-10	c-1	2-109	a-10	b-10	c-1
2-55	a-9	b-11	c-1	2-110	a-10	b-11	c-1

2-111	a-1	b-1	c-2	2-144	a-2	b-1	c-2
2-112	a-1	b-2	c-2	2-145	a-2	b-2	c-2
2-113	a-1	b-3	c-2	2-146	a-2	b-3	c-2
2-114	a-1	b-4	c-2	2-147	a-2	b-4	c-2
2-115	a-1	b-5	c-2	2-148	a-2	b-5	c-2
2-116	a-1	b-6	c-2	2-149	a-2	b-6	c-2
2-117	a-1	b-7	c-2	2-150	a-2	b-7	c-2
2-118	a-1	b-8	c-2	2-151	a-2	b-8	c-2
2-119	a-1	b-9	c-2	2-152	a-2	b-9	c-2
2-120	a-1	b-10	c-2	2-153	a-2	b-10	c-2
2-121	a-1	b-11	c-2	2-154	a-2	b-11	c-2
2-122	a-3	b-1	c-2	2-155	a-4	b-1	c-2
2-123	a-3	b-2	c-2	2-156	a-4	b-2	c-2
2-124	a-3	b-3	c-2	2-157	a-4	b-3	c-2
2-125	a-3	b-4	c-2	2-158	a-4	b-4	c-2
2-126	a-3	b-5	c-2	2-159	a-4	b-5	c-2
2-127	a-3	b-6	c-2	2-160	a-4	b-6	c-2
2-128	a-3	b-7	c-2	2-161	a-4	b-7	c-2
2-129	a-3	b-8	c-2	2-162	a-4	b-8	c-2
2-130	a-3	b-9	c-2	2-163	a-4	b-9	c-2
2-131	a-3	b-10	c-2	2-164	a-4	b-10	c-2
2-132	a-3	b-11	c-2	2-165	a-4	b-11	c-2
2-133	a-5	b-1	c-2	2-166	a-1	b-4	c-3
2-134	a-5	b-2	c-2	2-167	a-1	b-5	c-3
2-135	a-5	b-3	c-2	2-168	a-1	b-6	c-3
2-136	a-5	b-4	c-2	2-169	a-1	b-10	c-3
2-137	a-5	b-5	c-2	2-170	a-2	b-4	c-3
2-138	a-5	b-6	c-2	2-171	a-2	b-5	c-3
2-139	a-5	b-7	c-2	2-172	a-2	b-6	c-3

2-140	a-5	b-8	c-2	2-173	a-2	b-10	c-3
2-141	a-5	b-9	c-2	2-174	a-3	b-4	c-3
2-142	a-5	b-10	c-2	2-175	a-3	b-5	c-3
2-143	a-5	b-11	c-2	2-176	a-3	b-6	c-3
2-178	a-11	b-1	c-1	2-177	a-3	b-10	c-3
2-179	a-11	b-2	c-1	2-189	a-12	b-1	c-1
2-180	a-11	b-3	c-1	2-190	a-12	b-2	c-1
2-181	a-11	b-4	c-1	2-191	a-12	b-3	c-1
2-182	a-11	b-5	c-1	2-192	a-12	b-4	c-1
2-183	a-11	b-6	c-1	2-193	a-12	b-5	c-1
2-184	a-11	b-7	c-1	2-194	a-12	b-6	c-1
2-185	a-11	b-8	c-1	2-195	a-12	b-7	c-1
2-186	a-11	b-9	c-1	2-196	a-12	b-8	c-1
2-187	a-11	b-10	c-1	2-197	a-12	b-9	c-1
2-188	a-11	b-11	c-1	2-198	a-12	b-10	c-1
2-200	a-13	b-1	c-1	2-199	a-12	b-11	c-1
2-201	a-13	b-2	c-1	2-206	a-13	b-7	c-1
2-202	a-13	b-3	c-1	2-207	a-13	b-8	c-1
2-203	a-13	b-4	c-1	2-208	a-13	b-9	c-1
2-204	a-13	b-5	c-1	2-209	a-13	b-10	c-1
2-205	a-13	b-6	c-1	2-210	a-13	b-11	c-1

作为表 2 中优选的化合物,可列举出例示化合物编号: 2-2~2-22、2-24~2-30、2-32、2-33、2-35~2-41、2-43~2-47、2-57~2-77、2-79~2-85、2-87~2-91、2-99、2-101~2-110、2-114、2-181~2-183、2-189~2-199、或者 2-203~2-205。

作为更优选的化合物,可列举出例示化合物编号: 2-4、即 4-(5-异喹啉基)氨基吡啶; 2-6、即反式-N-(5-异喹啉基)-1,

4-环己二胺; 2-70、即4-(4-甲基-5-异喹啉基)氨基哌啶; 2-72、即反式-N-(4-甲基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺; 2-103、即4-(4-氟-5-异喹啉基)氨基哌啶; 2-104、即顺式-N-(4-氟-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺; 2-105、即反式-N-(4-氟-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺; 2-181、即4-(4-溴-5-异喹啉基)氨基哌啶; 2-182、即顺式-N-(4-溴-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺; 2-183、即反式-N-(4-溴-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺; 2-192、即4-(4-乙基-5-异喹啉基)氨基哌啶; 2-193、即顺式-N-(4-乙基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺; 2-194、即反式-N-(4-乙基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺。

另外, 作为优选的化合物的例子, 可列举出反式-N-(1-羟基-4-甲基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺。

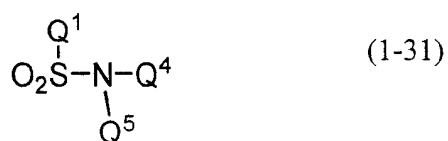


表 3

化合物	Q1	Q4	Q5	化合物	Q1	Q4	Q5
No.	取代基 No.	取代基 No.	取代基 No.	No.	取代基 No.	取代基 No.	取代基 No.
3-1	a-1	d-1	e-1	3-35	a-1	d-2	e-1
3-2	a-1	d-1	e-2	3-36	a-1	d-2	e-2
3-3	a-1	d-1	e-3	3-37	a-1	d-2	e-3
3-4	a-1	d-1	e-4	3-38	a-1	d-2	e-4
3-5	a-1	d-1	e-5	3-39	a-1	d-2	e-5
3-6	a-1	d-1	e-6	3-40	a-1	d-2	e-6
3-7	a-1	d-1	e-7	3-41	a-1	d-2	e-7
3-8	a-1	d-1	e-8	3-42	a-1	d-2	e-8
3-9	a-1	d-1	e-9	3-43	a-1	d-2	e-9
3-10	a-1	d-1	e-10	3-44	a-1	d-2	e-10
3-11	a-1	d-1	e-11	3-45	a-1	d-2	e-11
3-12	a-1	d-1	e-12	3-46	a-1	d-2	e-12
3-13	a-1	d-1	e-13	3-47	a-1	d-2	e-13
3-14	a-1	d-1	e-14	3-48	a-1	d-2	e-14
3-15	a-1	d-1	e-15	3-49	a-1	d-2	e-15
3-16	a-1	d-1	e-16	3-50	a-1	d-2	e-16
3-17	a-1	d-1	e-17	3-51	a-1	d-2	e-17
3-18	a-1	d-1	e-18	3-52	a-1	d-2	e-18
3-19	a-1	d-1	e-19	3-53	a-1	d-2	e-19
3-20	a-1	d-1	e-20	3-54	a-1	d-2	e-20
3-21	a-1	d-1	e-21	3-55	a-1	d-2	e-21
3-22	a-1	d-1	e-22	3-56	a-1	d-2	e-22
3-23	a-1	d-1	e-23	3-57	a-1	d-2	e-23
3-24	a-1	d-1	e-24	3-58	a-1	d-2	e-24
3-25	a-1	d-1	e-25	3-59	a-1	d-2	e-25
3-26	a-1	d-1	e-26	3-60	a-1	d-2	e-26

3-27	a-1	d-1	e-27	3-61	a-1	d-2	e-27
3-28	a-1	d-1	e-28	3-62	a-1	d-2	e-28
3-29	a-1	d-1	e-29	3-63	a-1	d-2	e-29
3-30	a-1	d-1	e-30	3-64	a-1	d-2	e-30
3-31	a-1	d-1	e-31	3-65	a-1	d-2	e-31
3-32	a-1	d-1	e-32	3-66	a-1	d-2	e-32
3-33	a-1	d-1	e-33	3-67	a-1	d-2	e-33
3-34	a-1	d-1	e-34	3-68	a-1	d-2	e-34
3-69	a-1	d-3	e-1	3-103	a-1	d-4	e-1
3-70	a-1	d-3	e-2	3-104	a-1	d-4	e-2
3-71	a-1	d-3	e-3	3-105	a-1	d-4	e-3
3-72	a-1	d-3	e-4	3-106	a-1	d-4	e-4
3-73	a-1	d-3	e-5	3-107	a-1	d-4	e-5
3-74	a-1	d-3	e-6	3-108	a-1	d-4	e-6
3-75	a-1	d-3	e-7	3-109	a-1	d-4	e-7
3-76	a-1	d-3	e-8	3-110	a-1	d-4	e-8
3-77	a-1	d-3	e-9	3-111	a-1	d-4	e-9
3-78	a-1	d-3	e-10	3-112	a-1	d-4	e-10
3-79	a-1	d-3	e-11	3-113	a-1	d-4	e-11
3-80	a-1	d-3	e-12	3-114	a-1	d-4	e-12
3-81	a-1	d-3	e-13	3-115	a-1	d-4	e-13
3-82	a-1	d-3	e-14	3-116	a-1	d-4	e-14
3-83	a-1	d-3	e-15	3-117	a-1	d-4	e-15
3-84	a-1	d-3	e-16	3-118	a-1	d-4	e-16
3-85	a-1	d-3	e-17	3-119	a-1	d-4	e-17
3-86	a-1	d-3	e-18	3-120	a-1	d-4	e-18
3-87	a-1	d-3	e-19	3-121	a-1	d-4	e-19
3-88	a-1	d-3	e-20	3-122	a-1	d-4	e-20
3-89	a-1	d-3	e-21	3-123	a-1	d-4	e-21

3-90	a-1	d-3	e-22	3-124	a-1	d-4	e-22
3-91	a-1	d-3	e-23	3-125	a-1	d-4	e-23
3-92	a-1	d-3	e-24	3-126	a-1	d-4	e-24
3-93	a-1	d-3	e-25	3-127	a-1	d-4	e-25
3-94	a-1	d-3	e-26	3-128	a-1	d-4	e-26
3-95	a-1	d-3	e-27	3-129	a-1	d-4	e-27
3-96	a-1	d-3	e-28	3-130	a-1	d-4	e-28
3-97	a-1	d-3	e-29	3-131	a-1	d-4	e-29
3-98	a-1	d-3	e-30	3-132	a-1	d-4	e-30
3-99	a-1	d-3	e-31	3-133	a-1	d-4	e-31
3-100	a-1	d-3	e-32	3-134	a-1	d-4	e-32
3-101	a-1	d-3	e-33	3-135	a-1	d-4	e-33
3-102	a-1	d-3	e-34	3-136	a-1	d-4	e-34
3-137	a-1	d-5	e-1	3-171	a-1	d-6	e-1
3-138	a-1	d-5	e-2	3-172	a-1	d-6	e-2
3-139	a-1	d-5	e-3	3-173	a-1	d-6	e-3
3-140	a-1	d-5	e-4	3-174	a-1	d-6	e-4
3-141	a-1	d-5	e-5	3-175	a-1	d-6	e-5
3-142	a-1	d-5	e-6	3-176	a-1	d-6	e-6
3-143	a-1	d-5	e-7	3-177	a-1	d-6	e-7
3-144	a-1	d-5	e-8	3-178	a-1	d-6	e-8
3-145	a-1	d-5	e-9	3-179	a-1	d-6	e-9
3-146	a-1	d-5	e-10	3-180	a-1	d-6	e-10
3-147	a-1	d-5	e-11	3-181	a-1	d-6	e-11
3-148	a-1	d-5	e-12	3-182	a-1	d-6	e-12
3-149	a-1	d-5	e-13	3-183	a-1	d-6	e-13
3-150	a-1	d-5	e-14	3-184	a-1	d-6	e-14
3-151	a-1	d-5	e-15	3-185	a-1	d-6	e-15
3-152	a-1	d-5	e-16	3-186	a-1	d-6	e-16

3-153	a-1	d-5	e-17	3-187	a-1	d-6	e-17
3-154	a-1	d-5	e-18	3-188	a-1	d-6	e-18
3-155	a-1	d-5	e-19	3-189	a-1	d-6	e-19
3-156	a-1	d-5	e-20	3-190	a-1	d-6	e-20
3-157	a-1	d-5	e-21	3-191	a-1	d-6	e-21
3-158	a-1	d-5	e-22	3-192	a-1	d-6	e-22
3-159	a-1	d-5	e-23	3-193	a-1	d-6	e-23
3-160	a-1	d-5	e-24	3-194	a-1	d-6	e-24
3-161	a-1	d-5	e-25	3-195	a-1	d-6	e-25
3-162	a-1	d-5	e-26	3-196	a-1	d-6	e-26
3-163	a-1	d-5	e-27	3-197	a-1	d-6	e-27
3-164	a-1	d-5	e-28	3-198	a-1	d-6	e-28
3-165	a-1	d-5	e-29	3-199	a-1	d-6	e-29
3-166	a-1	d-5	e-30	3-200	a-1	d-6	e-30
3-167	a-1	d-5	e-31	3-201	a-1	d-6	e-31
3-168	a-1	d-5	e-32	3-202	a-1	d-6	e-32
3-169	a-1	d-5	e-33	3-203	a-1	d-6	e-33
3-170	a-1	d-5	e-34	3-204	a-1	d-6	e-34
3-205	a-1	d-7	e-1	3-239	a-1	d-8	e-1
3-206	a-1	d-7	e-2	3-240	a-1	d-8	e-2
3-207	a-1	d-7	e-3	3-241	a-1	d-8	e-3
3-208	a-1	d-7	e-4	3-242	a-1	d-8	e-4
3-209	a-1	d-7	e-5	3-243	a-1	d-8	e-5
3-210	a-1	d-7	e-6	3-244	a-1	d-8	e-6
3-211	a-1	d-7	e-7	3-245	a-1	d-8	e-7
3-212	a-1	d-7	e-8	3-246	a-1	d-8	e-8
3-213	a-1	d-7	e-9	3-247	a-1	d-8	e-9
3-214	a-1	d-7	e-10	3-248	a-1	d-8	e-10
3-215	a-1	d-7	e-11	3-249	a-1	d-8	e-11

3-216	a-1	d-7	e-12	3-250	a-1	d-8	e-12
3-217	a-1	d-7	e-13	3-251	a-1	d-8	e-13
3-218	a-1	d-7	e-14	3-252	a-1	d-8	e-14
3-219	a-1	d-7	e-15	3-253	a-1	d-8	e-15
3-220	a-1	d-7	e-16	3-254	a-1	d-8	e-16
3-221	a-1	d-7	e-17	3-255	a-1	d-8	e-17
3-222	a-1	d-7	e-18	3-256	a-1	d-8	e-18
3-223	a-1	d-7	e-19	3-257	a-1	d-8	e-19
3-224	a-1	d-7	e-20	3-258	a-1	d-8	e-20
3-225	a-1	d-7	e-21	3-259	a-1	d-8	e-21
3-226	a-1	d-7	e-22	3-260	a-1	d-8	e-22
3-227	a-1	d-7	e-23	3-261	a-1	d-8	e-23
3-228	a-1	d-7	e-24	3-262	a-1	d-8	e-24
3-229	a-1	d-7	e-25	3-263	a-1	d-8	e-25
3-230	a-1	d-7	e-26	3-264	a-1	d-8	e-26
3-231	a-1	d-7	e-27	3-265	a-1	d-8	e-27
3-232	a-1	d-7	e-28	3-266	a-1	d-8	e-28
3-233	a-1	d-7	e-29	3-267	a-1	d-8	e-29
3-234	a-1	d-7	e-30	3-268	a-1	d-8	e-30
3-235	a-1	d-7	e-31	3-269	a-1	d-8	e-31
3-236	a-1	d-7	e-32	3-270	a-1	d-8	e-32
3-237	a-1	d-7	e-33	3-271	a-1	d-8	e-33
3-238	a-1	d-7	e-34	3-272	a-1	d-8	e-34
3-273	a-1	d-9	e-1	3-307	a-2	d-1	e-1
3-274	a-1	d-9	e-2	3-308	a-2	d-1	e-2
3-275	a-1	d-9	e-3	3-309	a-2	d-1	e-3
3-276	a-1	d-9	e-4	3-310	a-2	d-1	e-4
3-277	a-1	d-9	e-5	3-311	a-2	d-1	e-5
3-278	a-1	d-9	e-6	3-312	a-2	d-1	e-6

3-279	a-1	d-9	e-7	3-313	a-2	d-1	e-7
3-280	a-1	d-9	e-8	3-314	a-2	d-1	e-8
3-281	a-1	d-9	e-9	3-315	a-2	d-1	e-9
3-282	a-1	d-9	e-10	3-316	a-2	d-1	e-10
3-283	a-1	d-9	e-11	3-317	a-2	d-1	e-11
3-284	a-1	d-9	e-12	3-318	a-2	d-1	e-12
3-285	a-1	d-9	e-13	3-319	a-2	d-1	e-13
3-286	a-1	d-9	e-14	3-320	a-2	d-1	e-14
3-287	a-1	d-9	e-15	3-321	a-2	d-1	e-15
3-288	a-1	d-9	e-16	3-322	a-2	d-1	e-16
3-289	a-1	d-9	e-17	3-323	a-2	d-1	e-17
3-290	a-1	d-9	e-18	3-324	a-2	d-1	e-18
3-291	a-1	d-9	e-19	3-325	a-2	d-1	e-19
3-292	a-1	d-9	e-20	3-326	a-2	d-1	e-20
3-293	a-1	d-9	e-21	3-327	a-2	d-1	e-21
3-294	a-1	d-9	e-22	3-328	a-2	d-1	e-22
3-295	a-1	d-9	e-23	3-329	a-2	d-1	e-23
3-296	a-1	d-9	e-24	3-330	a-2	d-1	e-24
3-297	a-1	d-9	e-25	3-331	a-2	d-1	e-25
3-298	a-1	d-9	e-26	3-332	a-2	d-1	e-26
3-299	a-1	d-9	e-27	3-333	a-2	d-1	e-27
3-300	a-1	d-9	e-28	3-334	a-2	d-1	e-28
3-301	a-1	d-9	e-29	3-335	a-2	d-1	e-29
3-302	a-1	d-9	e-30	3-336	a-2	d-1	e-30
3-303	a-1	d-9	e-31	3-337	a-2	d-1	e-31
3-304	a-1	d-9	e-32	3-338	a-2	d-1	e-32
3-305	a-1	d-9	e-33	3-339	a-2	d-1	e-33
3-306	a-1	d-9	e-34	3-340	a-2	d-1	e-34
3-341	a-2	d-2	e-1	3-375	a-2	d-3	e-1

3-342	a-2	d-2	e-2	3-376	a-2	d-3	e-2
3-343	a-2	d-2	e-3	3-377	a-2	d-3	e-3
3-344	a-2	d-2	e-4	3-378	a-2	d-3	e-4
3-345	a-2	d-2	e-5	3-379	a-2	d-3	e-5
3-346	a-2	d-2	e-6	3-380	a-2	d-3	e-6
3-347	a-2	d-2	e-7	3-381	a-2	d-3	e-7
3-348	a-2	d-2	e-8	3-382	a-2	d-3	e-8
3-349	a-2	d-2	e-9	3-383	a-2	d-3	e-9
3-350	a-2	d-2	e-10	3-384	a-2	d-3	e-10
3-351	a-2	d-2	e-11	3-385	a-2	d-3	e-11
3-352	a-2	d-2	e-12	3-386	a-2	d-3	e-12
3-353	a-2	d-2	e-13	3-387	a-2	d-3	e-13
3-354	a-2	d-2	e-14	3-388	a-2	d-3	e-14
3-355	a-2	d-2	e-15	3-389	a-2	d-3	e-15
3-356	a-2	d-2	e-16	3-390	a-2	d-3	e-16
3-357	a-2	d-2	e-17	3-391	a-2	d-3	e-17
3-358	a-2	d-2	e-18	3-392	a-2	d-3	e-18
3-359	a-2	d-2	e-19	3-393	a-2	d-3	e-19
3-360	a-2	d-2	e-20	3-394	a-2	d-3	e-20
3-361	a-2	d-2	e-21	3-395	a-2	d-3	e-21
3-362	a-2	d-2	e-22	3-396	a-2	d-3	e-22
3-363	a-2	d-2	e-23	3-397	a-2	d-3	e-23
3-364	a-2	d-2	e-24	3-398	a-2	d-3	e-24
3-365	a-2	d-2	e-25	3-399	a-2	d-3	e-25
3-366	a-2	d-2	e-26	3-400	a-2	d-3	e-26
3-367	a-2	d-2	e-27	3-401	a-2	d-3	e-27
3-368	a-2	d-2	e-28	3-402	a-2	d-3	e-28
3-369	a-2	d-2	e-29	3-403	a-2	d-3	e-29
3-370	a-2	d-2	e-30	3-404	a-2	d-3	e-30

3-371	a-2	d-2	e-31	3-405	a-2	d-3	e-31
3-372	a-2	d-2	e-32	3-406	a-2	d-3	e-32
3-373	a-2	d-2	e-33	3-407	a-2	d-3	e-33
3-374	a-2	d-2	e-34	3-408	a-2	d-3	e-34
3-409	a-2	d-4	e-1	3-443	a-2	d-5	e-1
3-410	a-2	d-4	e-2	3-444	a-2	d-5	e-2
3-411	a-2	d-4	e-3	3-445	a-2	d-5	e-3
3-412	a-2	d-4	e-4	3-446	a-2	d-5	e-4
3-413	a-2	d-4	e-5	3-447	a-2	d-5	e-5
3-414	a-2	d-4	e-6	3-448	a-2	d-5	e-6
3-415	a-2	d-4	e-7	3-449	a-2	d-5	e-7
3-416	a-2	d-4	e-8	3-450	a-2	d-5	e-8
3-417	a-2	d-4	e-9	3-451	a-2	d-5	e-9
3-418	a-2	d-4	e-10	3-452	a-2	d-5	e-10
3-419	a-2	d-4	e-11	3-453	a-2	d-5	e-11
3-420	a-2	d-4	e-12	3-454	a-2	d-5	e-12
3-421	a-2	d-4	e-13	3-455	a-2	d-5	e-13
3-422	a-2	d-4	e-14	3-456	a-2	d-5	e-14
3-423	a-2	d-4	e-15	3-457	a-2	d-5	e-15
3-424	a-2	d-4	e-16	3-458	a-2	d-5	e-16
3-425	a-2	d-4	e-17	3-459	a-2	d-5	e-17
3-426	a-2	d-4	e-18	3-460	a-2	d-5	e-18
3-427	a-2	d-4	e-19	3-461	a-2	d-5	e-19
3-428	a-2	d-4	e-20	3-462	a-2	d-5	e-20
3-429	a-2	d-4	e-21	3-463	a-2	d-5	e-21
3-430	a-2	d-4	e-22	3-464	a-2	d-5	e-22
3-431	a-2	d-4	e-23	3-465	a-2	d-5	e-23
3-432	a-2	d-4	e-24	3-466	a-2	d-5	e-24
3-433	a-2	d-4	e-25	3-467	a-2	d-5	e-25

3-434	a-2	d-4	e-26	3-468	a-2	d-5	e-26
3-435	a-2	d-4	e-27	3-469	a-2	d-5	e-27
3-436	a-2	d-4	e-28	3-470	a-2	d-5	e-28
3-437	a-2	d-4	e-29	3-471	a-2	d-5	e-29
3-438	a-2	d-4	e-30	3-472	a-2	d-5	e-30
3-439	a-2	d-4	e-31	3-473	a-2	d-5	e-31
3-440	a-2	d-4	e-32	3-474	a-2	d-5	e-32
3-441	a-2	d-4	e-33	3-475	a-2	d-5	e-33
3-442	a-2	d-4	e-34	3-476	a-2	d-5	e-34
3-477	a-2	d-6	e-1	3-511	a-2	d-7	e-1
3-478	a-2	d-6	e-2	3-512	a-2	d-7	e-2
3-479	a-2	d-6	e-3	3-513	a-2	d-7	e-3
3-480	a-2	d-6	e-4	3-514	a-2	d-7	e-4
3-481	a-2	d-6	e-5	3-515	a-2	d-7	e-5
3-482	a-2	d-6	e-6	3-516	a-2	d-7	e-6
3-483	a-2	d-6	e-7	3-517	a-2	d-7	e-7
3-484	a-2	d-6	e-8	3-518	a-2	d-7	e-8
3-485	a-2	d-6	e-9	3-519	a-2	d-7	e-9
3-486	a-2	d-6	e-10	3-520	a-2	d-7	e-10
3-487	a-2	d-6	e-11	3-521	a-2	d-7	e-11
3-488	a-2	d-6	e-12	3-522	a-2	d-7	e-12
3-489	a-2	d-6	e-13	3-523	a-2	d-7	e-13
3-490	a-2	d-6	e-14	3-524	a-2	d-7	e-14
3-491	a-2	d-6	e-15	3-525	a-2	d-7	e-15
3-492	a-2	d-6	e-16	3-526	a-2	d-7	e-16
3-493	a-2	d-6	e-17	3-527	a-2	d-7	e-17
3-494	a-2	d-6	e-18	3-528	a-2	d-7	e-18
3-495	a-2	d-6	e-19	3-529	a-2	d-7	e-19
3-496	a-2	d-6	e-20	3-530	a-2	d-7	e-20

3-497	a-2	d-6	e-21	3-531	a-2	d-7	e-21
3-498	a-2	d-6	e-22	3-532	a-2	d-7	e-22
3-499	a-2	d-6	e-23	3-533	a-2	d-7	e-23
3-500	a-2	d-6	e-24	3-534	a-2	d-7	e-24
3-501	a-2	d-6	e-25	3-535	a-2	d-7	e-25
3-502	a-2	d-6	e-26	3-536	a-2	d-7	e-26
3-503	a-2	d-6	e-27	3-537	a-2	d-7	e-27
3-504	a-2	d-6	e-28	3-538	a-2	d-7	e-28
3-505	a-2	d-6	e-29	3-539	a-2	d-7	e-29
3-506	a-2	d-6	e-30	3-540	a-2	d-7	e-30
3-507	a-2	d-6	e-31	3-541	a-2	d-7	e-31
3-508	a-2	d-6	e-32	3-542	a-2	d-7	e-32
3-509	a-2	d-6	e-33	3-543	a-2	d-7	e-33
3-510	a-2	d-6	e-34	3-544	a-2	d-7	e-34
3-545	a-2	d-8	e-1	3-579	a-2	d-9	e-1
3-546	a-2	d-8	e-2	3-580	a-2	d-9	e-2
3-547	a-2	d-8	e-3	3-581	a-2	d-9	e-3
3-548	a-2	d-8	e-4	3-582	a-2	d-9	e-4
3-549	a-2	d-8	e-5	3-583	a-2	d-9	e-5
3-550	a-2	d-8	e-6	3-584	a-2	d-9	e-6
3-551	a-2	d-8	e-7	3-585	a-2	d-9	e-7
3-552	a-2	d-8	e-8	3-586	a-2	d-9	e-8
3-553	a-2	d-8	e-9	3-587	a-2	d-9	e-9
3-554	a-2	d-8	e-10	3-588	a-2	d-9	e-10
3-555	a-2	d-8	e-11	3-589	a-2	d-9	e-11
3-556	a-2	d-8	e-12	3-590	a-2	d-9	e-12
3-557	a-2	d-8	e-13	3-591	a-2	d-9	e-13
3-558	a-2	d-8	e-14	3-592	a-2	d-9	e-14
3-559	a-2	d-8	e-15	3-593	a-2	d-9	e-15

3-560	a-2	d-8	e-16	3-594	a-2	d-9	e-16
3-561	a-2	d-8	e-17	3-595	a-2	d-9	e-17
3-562	a-2	d-8	e-18	3-596	a-2	d-9	e-18
3-563	a-2	d-8	e-19	3-597	a-2	d-9	e-19
3-564	a-2	d-8	e-20	3-598	a-2	d-9	e-20
3-565	a-2	d-8	e-21	3-599	a-2	d-9	e-21
3-566	a-2	d-8	e-22	3-600	a-2	d-9	e-22
3-567	a-2	d-8	e-23	3-601	a-2	d-9	e-23
3-568	a-2	d-8	e-24	3-602	a-2	d-9	e-24
3-569	a-2	d-8	e-25	3-603	a-2	d-9	e-25
3-570	a-2	d-8	e-26	3-604	a-2	d-9	e-26
3-571	a-2	d-8	e-27	3-605	a-2	d-9	e-27
3-572	a-2	d-8	e-28	3-606	a-2	d-9	e-28
3-573	a-2	d-8	e-29	3-607	a-2	d-9	e-29
3-574	a-2	d-8	e-30	3-608	a-2	d-9	e-30
3-575	a-2	d-8	e-31	3-609	a-2	d-9	e-31
3-576	a-2	d-8	e-32	3-610	a-2	d-9	e-32
3-577	a-2	d-8	e-33	3-611	a-2	d-9	e-33
3-578	a-2	d-8	e-34	3-612	a-2	d-9	e-34
3-613	a-3	d-1	e-1	3-647	a-3	d-2	e-1
3-614	a-3	d-1	e-2	3-648	a-3	d-2	e-2
3-615	a-3	d-1	e-3	3-649	a-3	d-2	e-3
3-616	a-3	d-1	e-4	3-650	a-3	d-2	e-4
3-617	a-3	d-1	e-5	3-651	a-3	d-2	e-5
3-618	a-3	d-1	e-6	3-652	a-3	d-2	e-6
3-619	a-3	d-1	e-7	3-653	a-3	d-2	e-7
3-620	a-3	d-1	e-8	3-654	a-3	d-2	e-8
3-621	a-3	d-1	e-9	3-655	a-3	d-2	e-9
3-622	a-3	d-1	e-10	3-656	a-3	d-2	e-10

3-623	a-3	d-1	e-11	3-657	a-3	d-2	e-11
3-624	a-3	d-1	e-12	3-658	a-3	d-2	e-12
3-625	a-3	d-1	e-13	3-659	a-3	d-2	e-13
3-626	a-3	d-1	e-14	3-660	a-3	d-2	e-14
3-627	a-3	d-1	e-15	3-661	a-3	d-2	e-15
3-628	a-3	d-1	e-16	3-662	a-3	d-2	e-16
3-629	a-3	d-1	e-17	3-663	a-3	d-2	e-17
3-630	a-3	d-1	e-18	3-664	a-3	d-2	e-18
3-631	a-3	d-1	e-19	3-665	a-3	d-2	e-19
3-632	a-3	d-1	e-20	3-666	a-3	d-2	e-20
3-633	a-3	d-1	e-21	3-667	a-3	d-2	e-21
3-634	a-3	d-1	e-22	3-668	a-3	d-2	e-22
3-635	a-3	d-1	e-23	3-669	a-3	d-2	e-23
3-636	a-3	d-1	e-24	3-670	a-3	d-2	e-24
3-637	a-3	d-1	e-25	3-671	a-3	d-2	e-25
3-638	a-3	d-1	e-26	3-672	a-3	d-2	e-26
3-639	a-3	d-1	e-27	3-673	a-3	d-2	e-27
3-640	a-3	d-1	e-28	3-674	a-3	d-2	e-28
3-641	a-3	d-1	e-29	3-675	a-3	d-2	e-29
3-642	a-3	d-1	e-30	3-676	a-3	d-2	e-30
3-643	a-3	d-1	e-31	3-677	a-3	d-2	e-31
3-644	a-3	d-1	e-32	3-678	a-3	d-2	e-32
3-645	a-3	d-1	e-33	3-679	a-3	d-2	e-33
3-646	a-3	d-1	e-34	3-680	a-3	d-2	e-34
3-681	a-4	d-1	e-1	3-715	a-4	d-2	e-1
3-682	a-4	d-1	e-2	3-716	a-4	d-2	e-2
3-683	a-4	d-1	e-3	3-717	a-4	d-2	e-3
3-684	a-4	d-1	e-4	3-718	a-4	d-2	e-4
3-685	a-4	d-1	e-5	3-719	a-4	d-2	e-5

3-686	a-4	d-1	e-6	3-720	a-4	d-2	e-6
3-687	a-4	d-1	e-7	3-721	a-4	d-2	e-7
3-688	a-4	d-1	e-8	3-722	a-4	d-2	e-8
3-689	a-4	d-1	e-9	3-723	a-4	d-2	e-9
3-690	a-4	d-1	e-10	3-724	a-4	d-2	e-10
3-691	a-4	d-1	e-11	3-725	a-4	d-2	e-11
3-692	a-4	d-1	e-12	3-726	a-4	d-2	e-12
3-693	a-4	d-1	e-13	3-727	a-4	d-2	e-13
3-694	a-4	d-1	e-14	3-728	a-4	d-2	e-14
3-695	a-4	d-1	e-15	3-729	a-4	d-2	e-15
3-696	a-4	d-1	e-16	3-730	a-4	d-2	e-16
3-697	a-4	d-1	e-17	3-731	a-4	d-2	e-17
3-698	a-4	d-1	e-18	3-732	a-4	d-2	e-18
3-699	a-4	d-1	e-19	3-733	a-4	d-2	e-19
3-700	a-4	d-1	e-20	3-734	a-4	d-2	e-20
3-701	a-4	d-1	e-21	3-735	a-4	d-2	e-21
3-702	a-4	d-1	e-22	3-736	a-4	d-2	e-22
3-703	a-4	d-1	e-23	3-737	a-4	d-2	e-23
3-704	a-4	d-1	e-24	3-738	a-4	d-2	e-24
3-705	a-4	d-1	e-25	3-739	a-4	d-2	e-25
3-706	a-4	d-1	e-26	3-740	a-4	d-2	e-26
3-707	a-4	d-1	e-27	3-741	a-4	d-2	e-27
3-708	a-4	d-1	e-28	3-742	a-4	d-2	e-28
3-709	a-4	d-1	e-29	3-743	a-4	d-2	e-29
3-710	a-4	d-1	e-30	3-744	a-4	d-2	e-30
3-711	a-4	d-1	e-31	3-745	a-4	d-2	e-31
3-712	a-4	d-1	e-32	3-746	a-4	d-2	e-32
3-713	a-4	d-1	e-33	3-747	a-4	d-2	e-33
3-714	a-4	d-1	e-34	3-748	a-4	d-2	e-34

3-749	a-5	d-1	e-1	3-783	a-5	d-2	e-1
3-750	a-5	d-1	e-2	3-784	a-5	d-2	e-2
3-751	a-5	d-1	e-3	3-785	a-5	d-2	e-3
3-752	a-5	d-1	e-4	3-786	a-5	d-2	e-4
3-753	a-5	d-1	e-5	3-787	a-5	d-2	e-5
3-754	a-5	d-1	e-6	3-788	a-5	d-2	e-6
3-755	a-5	d-1	e-7	3-789	a-5	d-2	e-7
3-756	a-5	d-1	e-8	3-790	a-5	d-2	e-8
3-757	a-5	d-1	e-9	3-791	a-5	d-2	e-9
3-758	a-5	d-1	e-10	3-792	a-5	d-2	e-10
3-759	a-5	d-1	e-11	3-793	a-5	d-2	e-11
3-760	a-5	d-1	e-12	3-794	a-5	d-2	e-12
3-761	a-5	d-1	e-13	3-795	a-5	d-2	e-13
3-762	a-5	d-1	e-14	3-796	a-5	d-2	e-14
3-763	a-5	d-1	e-15	3-797	a-5	d-2	e-15
3-764	a-5	d-1	e-16	3-798	a-5	d-2	e-16
3-765	a-5	d-1	e-17	3-799	a-5	d-2	e-17
3-766	a-5	d-1	e-18	3-800	a-5	d-2	e-18
3-767	a-5	d-1	e-19	3-801	a-5	d-2	e-19
3-768	a-5	d-1	e-20	3-802	a-5	d-2	e-20
3-769	a-5	d-1	e-21	3-803	a-5	d-2	e-21
3-770	a-5	d-1	e-22	3-804	a-5	d-2	e-22
3-771	a-5	d-1	e-23	3-805	a-5	d-2	e-23
3-772	a-5	d-1	e-24	3-806	a-5	d-2	e-24
3-773	a-5	d-1	e-25	3-807	a-5	d-2	e-25
3-774	a-5	d-1	e-26	3-808	a-5	d-2	e-26
3-775	a-5	d-1	e-27	3-809	a-5	d-2	e-27
3-776	a-5	d-1	e-28	3-810	a-5	d-2	e-28
3-777	a-5	d-1	e-29	3-811	a-5	d-2	e-29

3-778	a-5	d-1	e-30	3-812	a-5	d-2	e-30
3-779	a-5	d-1	e-31	3-813	a-5	d-2	e-31
3-780	a-5	d-1	e-32	3-814	a-5	d-2	e-32
3-781	a-5	d-1	e-33	3-815	a-5	d-2	e-33
3-782	a-5	d-1	e-34	3-816	a-5	d-2	e-34
3-817	a-6	d-1	e-1	3-851	a-6	d-2	e-1
3-818	a-6	d-1	e-2	3-852	a-6	d-2	e-2
3-819	a-6	d-1	e-3	3-853	a-6	d-2	e-3
3-820	a-6	d-1	e-4	3-854	a-6	d-2	e-4
3-821	a-6	d-1	e-5	3-855	a-6	d-2	e-5
3-822	a-6	d-1	e-6	3-856	a-6	d-2	e-6
3-823	a-6	d-1	e-7	3-857	a-6	d-2	e-7
3-824	a-6	d-1	e-8	3-858	a-6	d-2	e-8
3-825	a-6	d-1	e-9	3-859	a-6	d-2	e-9
3-826	a-6	d-1	e-10	3-860	a-6	d-2	e-10
3-827	a-6	d-1	e-11	3-861	a-6	d-2	e-11
3-828	a-6	d-1	e-12	3-862	a-6	d-2	e-12
3-829	a-6	d-1	e-13	3-863	a-6	d-2	e-13
3-830	a-6	d-1	e-14	3-864	a-6	d-2	e-14
3-831	a-6	d-1	e-15	3-865	a-6	d-2	e-15
3-832	a-6	d-1	e-16	3-866	a-6	d-2	e-16
3-833	a-6	d-1	e-17	3-867	a-6	d-2	e-17
3-834	a-6	d-1	e-18	3-868	a-6	d-2	e-18
3-835	a-6	d-1	e-19	3-869	a-6	d-2	e-19
3-836	a-6	d-1	e-20	3-870	a-6	d-2	e-20
3-837	a-6	d-1	e-21	3-871	a-6	d-2	e-21
3-838	a-6	d-1	e-22	3-872	a-6	d-2	e-22
3-839	a-6	d-1	e-23	3-873	a-6	d-2	e-23
3-840	a-6	d-1	e-24	3-874	a-6	d-2	e-24

3-841	a-6	d-1	e-25	3-875	a-6	d-2	e-25
3-842	a-6	d-1	e-26	3-876	a-6	d-2	e-26
3-843	a-6	d-1	e-27	3-877	a-6	d-2	e-27
3-844	a-6	d-1	e-28	3-878	a-6	d-2	e-28
3-845	a-6	d-1	e-29	3-879	a-6	d-2	e-29
3-846	a-6	d-1	e-30	3-880	a-6	d-2	e-30
3-847	a-6	d-1	e-31	3-881	a-6	d-2	e-31
3-848	a-6	d-1	e-32	3-882	a-6	d-2	e-32
3-849	a-6	d-1	e-33	3-883	a-6	d-2	e-33
3-850	a-6	d-1	e-34	3-884	a-6	d-2	e-34
3-885	a-7	d-1	e-1	3-919	a-7	d-2	e-1
3-886	a-7	d-1	e-2	3-920	a-7	d-2	e-2
3-887	a-7	d-1	e-3	3-921	a-7	d-2	e-3
3-888	a-7	d-1	e-4	3-922	a-7	d-2	e-4
3-889	a-7	d-1	e-5	3-923	a-7	d-2	e-5
3-890	a-7	d-1	e-6	3-924	a-7	d-2	e-6
3-891	a-7	d-1	e-7	3-925	a-7	d-2	e-7
3-892	a-7	d-1	e-8	3-926	a-7	d-2	e-8
3-893	a-7	d-1	e-9	3-927	a-7	d-2	e-9
3-894	a-7	d-1	e-10	3-928	a-7	d-2	e-10
3-895	a-7	d-1	e-11	3-929	a-7	d-2	e-11
3-896	a-7	d-1	e-12	3-930	a-7	d-2	e-12
3-897	a-7	d-1	e-13	3-931	a-7	d-2	e-13
3-898	a-7	d-1	e-14	3-932	a-7	d-2	e-14
3-899	a-7	d-1	e-15	3-933	a-7	d-2	e-15
3-900	a-7	d-1	e-16	3-934	a-7	d-2	e-16
3-901	a-7	d-1	e-17	3-935	a-7	d-2	e-17
3-902	a-7	d-1	e-18	3-936	a-7	d-2	e-18
3-903	a-7	d-1	e-19	3-937	a-7	d-2	e-19

3-904	a-7	d-1	e-20	3-938	a-7	d-2	e-20
3-905	a-7	d-1	e-21	3-939	a-7	d-2	e-21
3-906	a-7	d-1	e-22	3-940	a-7	d-2	e-22
3-907	a-7	d-1	e-23	3-941	a-7	d-2	e-23
3-908	a-7	d-1	e-24	3-942	a-7	d-2	e-24
3-909	a-7	d-1	e-25	3-943	a-7	d-2	e-25
3-910	a-7	d-1	e-26	3-944	a-7	d-2	e-26
3-911	a-7	d-1	e-27	3-945	a-7	d-2	e-27
3-912	a-7	d-1	e-28	3-946	a-7	d-2	e-28
3-913	a-7	d-1	e-29	3-947	a-7	d-2	e-29
3-914	a-7	d-1	e-30	3-948	a-7	d-2	e-30
3-915	a-7	d-1	e-31	3-949	a-7	d-2	e-31
3-916	a-7	d-1	e-32	3-950	a-7	d-2	e-32
3-917	a-7	d-1	e-33	3-951	a-7	d-2	e-33
3-918	a-7	d-1	e-34	3-952	a-7	d-2	e-34
3-953	a-8	d-1	e-1	3-987	a-8	d-2	e-1
3-954	a-8	d-1	e-2	3-988	a-8	d-2	e-2
3-955	a-8	d-1	e-3	3-989	a-8	d-2	e-3
3-956	a-8	d-1	e-4	3-990	a-8	d-2	e-4
3-957	a-8	d-1	e-5	3-991	a-8	d-2	e-5
3-958	a-8	d-1	e-6	3-992	a-8	d-2	e-6
3-959	a-8	d-1	e-7	3-993	a-8	d-2	e-7
3-960	a-8	d-1	e-8	3-994	a-8	d-2	e-8
3-961	a-8	d-1	e-9	3-995	a-8	d-2	e-9
3-962	a-8	d-1	e-10	3-996	a-8	d-2	e-10
3-963	a-8	d-1	e-11	3-997	a-8	d-2	e-11
3-964	a-8	d-1	e-12	3-998	a-8	d-2	e-12
3-965	a-8	d-1	e-13	3-999	a-8	d-2	e-13
3-966	a-8	d-1	e-14	3-1000	a-8	d-2	e-14

3-967	a-8	d-1	e-15	3-1001	a-8	d-2	e-15
3-968	a-8	d-1	e-16	3-1002	a-8	d-2	e-16
3-969	a-8	d-1	e-17	3-1003	a-8	d-2	e-17
3-970	a-8	d-1	e-18	3-1004	a-8	d-2	e-18
3-971	a-8	d-1	e-19	3-1005	a-8	d-2	e-19
3-972	a-8	d-1	e-20	3-1006	a-8	d-2	e-20
3-973	a-8	d-1	e-21	3-1007	a-8	d-2	e-21
3-974	a-8	d-1	e-22	3-1008	a-8	d-2	e-22
3-975	a-8	d-1	e-23	3-1009	a-8	d-2	e-23
3-976	a-8	d-1	e-24	3-1010	a-8	d-2	e-24
3-977	a-8	d-1	e-25	3-1011	a-8	d-2	e-25
3-978	a-8	d-1	e-26	3-1012	a-8	d-2	e-26
3-979	a-8	d-1	e-27	3-1013	a-8	d-2	e-27
3-980	a-8	d-1	e-28	3-1014	a-8	d-2	e-28
3-981	a-8	d-1	e-29	3-1015	a-8	d-2	e-29
3-982	a-8	d-1	e-30	3-1016	a-8	d-2	e-30
3-983	a-8	d-1	e-31	3-1017	a-8	d-2	e-31
3-984	a-8	d-1	e-32	3-1018	a-8	d-2	e-32
3-985	a-8	d-1	e-33	3-1019	a-8	d-2	e-33
3-986	a-8	d-1	e-34	3-1020	a-8	d-2	e-34
3-1021	a-9	d-1	e-1	3-1055	a-9	d-2	e-1
3-1022	a-9	d-1	e-2	3-1056	a-9	d-2	e-2
3-1023	a-9	d-1	e-3	3-1057	a-9	d-2	e-3
3-1024	a-9	d-1	e-4	3-1058	a-9	d-2	e-4
3-1025	a-9	d-1	e-5	3-1059	a-9	d-2	e-5
3-1026	a-9	d-1	e-6	3-1060	a-9	d-2	e-6
3-1027	a-9	d-1	e-7	3-1061	a-9	d-2	e-7
3-1028	a-9	d-1	e-8	3-1062	a-9	d-2	e-8
3-1029	a-9	d-1	e-9	3-1063	a-9	d-2	e-9

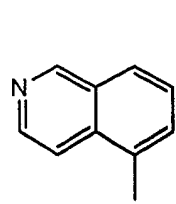
3-1030	a-9	d-1	e-10	3-1064	a-9	d-2	e-10
3-1031	a-9	d-1	e-11	3-1065	a-9	d-2	e-11
3-1032	a-9	d-1	e-12	3-1066	a-9	d-2	e-12
3-1033	a-9	d-1	e-13	3-1067	a-9	d-2	e-13
3-1034	a-9	d-1	e-14	3-1068	a-9	d-2	e-14
3-1035	a-9	d-1	e-15	3-1069	a-9	d-2	e-15
3-1036	a-9	d-1	e-16	3-1070	a-9	d-2	e-16
3-1037	a-9	d-1	e-17	3-1071	a-9	d-2	e-17
3-1038	a-9	d-1	e-18	3-1072	a-9	d-2	e-18
3-1039	a-9	d-1	e-19	3-1073	a-9	d-2	e-19
3-1040	a-9	d-1	e-20	3-1074	a-9	d-2	e-20
3-1041	a-9	d-1	e-21	3-1075	a-9	d-2	e-21
3-1042	a-9	d-1	e-22	3-1076	a-9	d-2	e-22
3-1043	a-9	d-1	e-23	3-1077	a-9	d-2	e-23
3-1044	a-9	d-1	e-24	3-1078	a-9	d-2	e-24
3-1045	a-9	d-1	e-25	3-1079	a-9	d-2	e-25
3-1046	a-9	d-1	e-26	3-1080	a-9	d-2	e-26
3-1047	a-9	d-1	e-27	3-1081	a-9	d-2	e-27
3-1048	a-9	d-1	e-28	3-1082	a-9	d-2	e-28
3-1049	a-9	d-1	e-29	3-1083	a-9	d-2	e-29
3-1050	a-9	d-1	e-30	3-1084	a-9	d-2	e-30
3-1051	a-9	d-1	e-31	3-1085	a-9	d-2	e-31
3-1052	a-9	d-1	e-32	3-1086	a-9	d-2	e-32
3-1053	a-9	d-1	e-33	3-1087	a-9	d-2	e-33
3-1054	a-9	d-1	e-34	3-1088	a-9	d-2	e-34
3-1089	a-10	d-1	e-1	3-1123	a-10	d-2	e-1
3-1090	a-10	d-1	e-2	3-1124	a-10	d-2	e-2
3-1091	a-10	d-1	e-3	3-1125	a-10	d-2	e-3
3-1092	a-10	d-1	e-4	3-1126	a-10	d-2	e-4

3-1093	a-10	d-1	e-5	3-1127	a-10	d-2	e-5
3-1094	a-10	d-1	e-6	3-1128	a-10	d-2	e-6
3-1095	a-10	d-1	e-7	3-1129	a-10	d-2	e-7
3-1096	a-10	d-1	e-8	3-1130	a-10	d-2	e-8
3-1097	a-10	d-1	e-9	3-1131	a-10	d-2	e-9
3-1098	a-10	d-1	e-10	3-1132	a-10	d-2	e-10
3-1099	a-10	d-1	e-11	3-1133	a-10	d-2	e-11
3-1100	a-10	d-1	e-12	3-1134	a-10	d-2	e-12
3-1101	a-10	d-1	e-13	3-1135	a-10	d-2	e-13
3-1102	a-10	d-1	e-14	3-1136	a-10	d-2	e-14
3-1103	a-10	d-1	e-15	3-1137	a-10	d-2	e-15
3-1104	a-10	d-1	e-16	3-1138	a-10	d-2	e-16
3-1105	a-10	d-1	e-17	3-1139	a-10	d-2	e-17
3-1106	a-10	d-1	e-18	3-1140	a-10	d-2	e-18
3-1107	a-10	d-1	e-19	3-1141	a-10	d-2	e-19
3-1108	a-10	d-1	e-20	3-1142	a-10	d-2	e-20
3-1109	a-10	d-1	e-21	3-1143	a-10	d-2	e-21
3-1110	a-10	d-1	e-22	3-1144	a-10	d-2	e-22
3-1111	a-10	d-1	e-23	3-1145	a-10	d-2	e-23
3-1112	a-10	d-1	e-24	3-1146	a-10	d-2	e-24
3-1113	a-10	d-1	e-25	3-1147	a-10	d-2	e-25
3-1114	a-10	d-1	e-26	3-1148	a-10	d-2	e-26
3-1115	a-10	d-1	e-27	3-1149	a-10	d-2	e-27
3-1116	a-10	d-1	e-28	3-1150	a-10	d-2	e-28
3-1117	a-10	d-1	e-29	3-1151	a-10	d-2	e-29
3-1118	a-10	d-1	e-30	3-1152	a-10	d-2	e-30
3-1119	a-10	d-1	e-31	3-1153	a-10	d-2	e-31
3-1120	a-10	d-1	e-32	3-1154	a-10	d-2	e-32
3-1121	a-10	d-1	e-33	3-1155	a-10	d-2	e-33
3-1122	a-10	d-1	e-34	3-1156	a-10	d-2	e-34

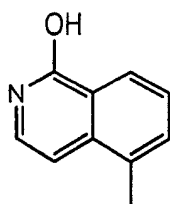
作为表 3 中优选的化合物,可列举出例示化合物编号: 3-1~3-12、3-35~3-46、2-307~2-318、3-341~3-352、3-613~3-624、3-647~3-658、3-681~3-692、和 3-715~3-726。

作为更优选的化合物,可列举出例示化合物编号: 3-1、即 N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-(3-苯基丙基)乙二胺; 3-12、即 N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-[2-(苯磺酰基)乙基]乙二胺; 3-35、即 N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-(3-苯基丙基)-1, 3-丙二胺; 3-37、即 N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-[2-(2-噻吩基)乙基]-1, 3-丙二胺; 3-46、即 N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-[2-(苯磺酰基)乙基]-1, 3-丙二胺; 3-47、即 N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-(4-苯基丁基)-1, 3-丙二胺; 3-205、即 4-{N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-(3-苯基丙基)}氨基吡啶; 3-318、即 N-[(1-羟基-5-异喹啉基)磺酰基]-N-[2-(苯磺酰基)乙基]乙二胺; 3-341、即 N-[(1-羟基-5-异喹啉基)磺酰基]-N-(3-苯基丙基)-1, 3-丙二胺; 3-352、即 N-[(1-羟基-5-异喹啉基)磺酰基]-N-[2-(苯磺酰基)乙基]-1, 3-丙二胺; 3-624、即 N-[(1-氨基-5-异喹啉基)磺酰基]-N-[2-(苯磺酰基)乙基]乙二胺; 3-647、即 N-[(1-氨基-5-异喹啉基)磺酰基]-N-(3-苯基丙基)-1, 3-丙二胺; 3-715、即 N-[(4-甲基-5-异喹啉基)磺酰基]-N-(3-苯基丙基)-1, 3-丙二胺。

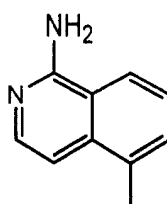
应予说明,式(1-11)、式(1-21)、和式(1-31)中, Q^1 的取代基表示以下的基团。



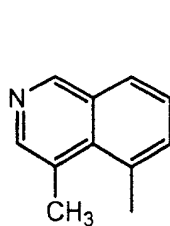
a-1



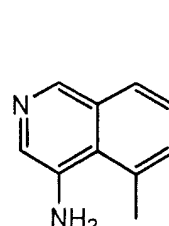
a-2



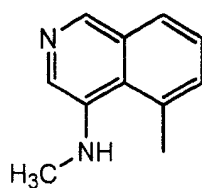
a-3



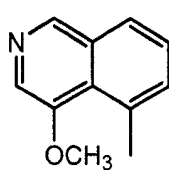
a-4



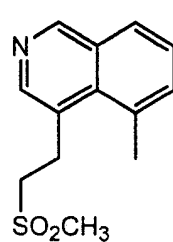
a-5



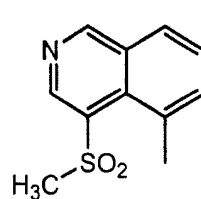
a-6



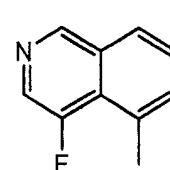
a-7



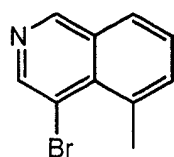
a-8



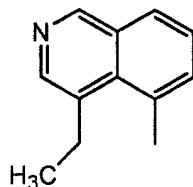
a-9



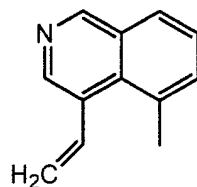
a-10



a-11

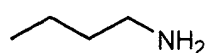


a-12

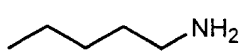


a-13

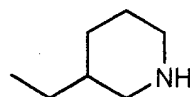
另外，式(1-11)和式(1-21)中， Q^2 的取代基表示以下的基团。



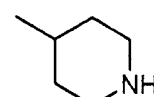
b-1



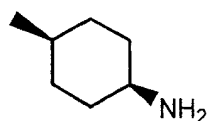
b-2



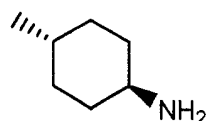
b-3



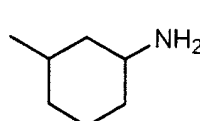
b-4



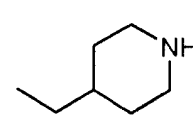
b-5



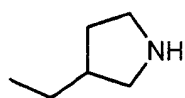
b-6



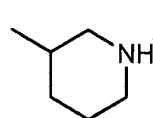
b-7



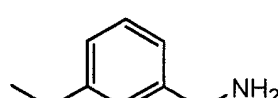
b-8



b-9

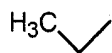


b-10



b-11

另外，式(1-21)中， Q^3 的取代基表示以下的基团。

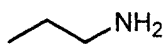


c-1

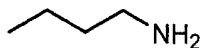
c-2

c-3

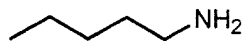
还有，式(1-31)中， Q^4 的取代基表示以下的基团。



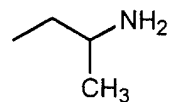
d-1



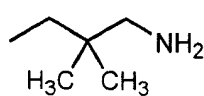
d-2



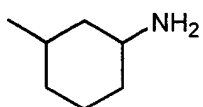
d-3



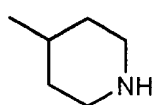
d-4



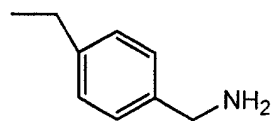
d-5



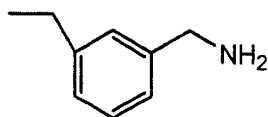
d-6



d-7

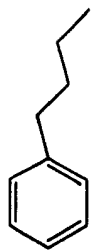


d-8

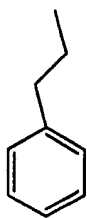


d-9

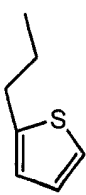
另外，式(1-31)中， Q^5 的取代基表示以下的基团。



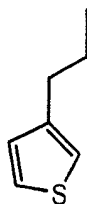
e-1



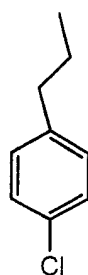
e-2



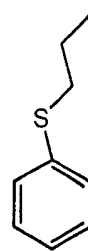
e-3



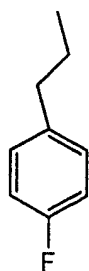
e-4



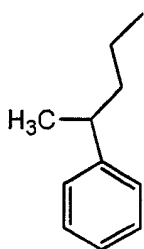
e-5



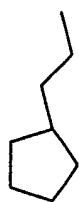
e-6



e-7



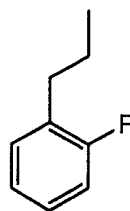
e-8



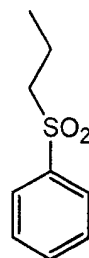
e-9



e-10



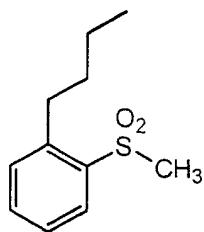
e-11



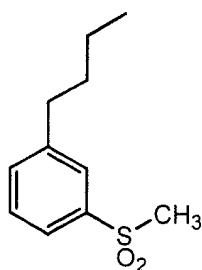
e-12



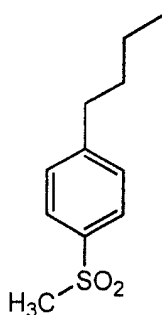
e-13



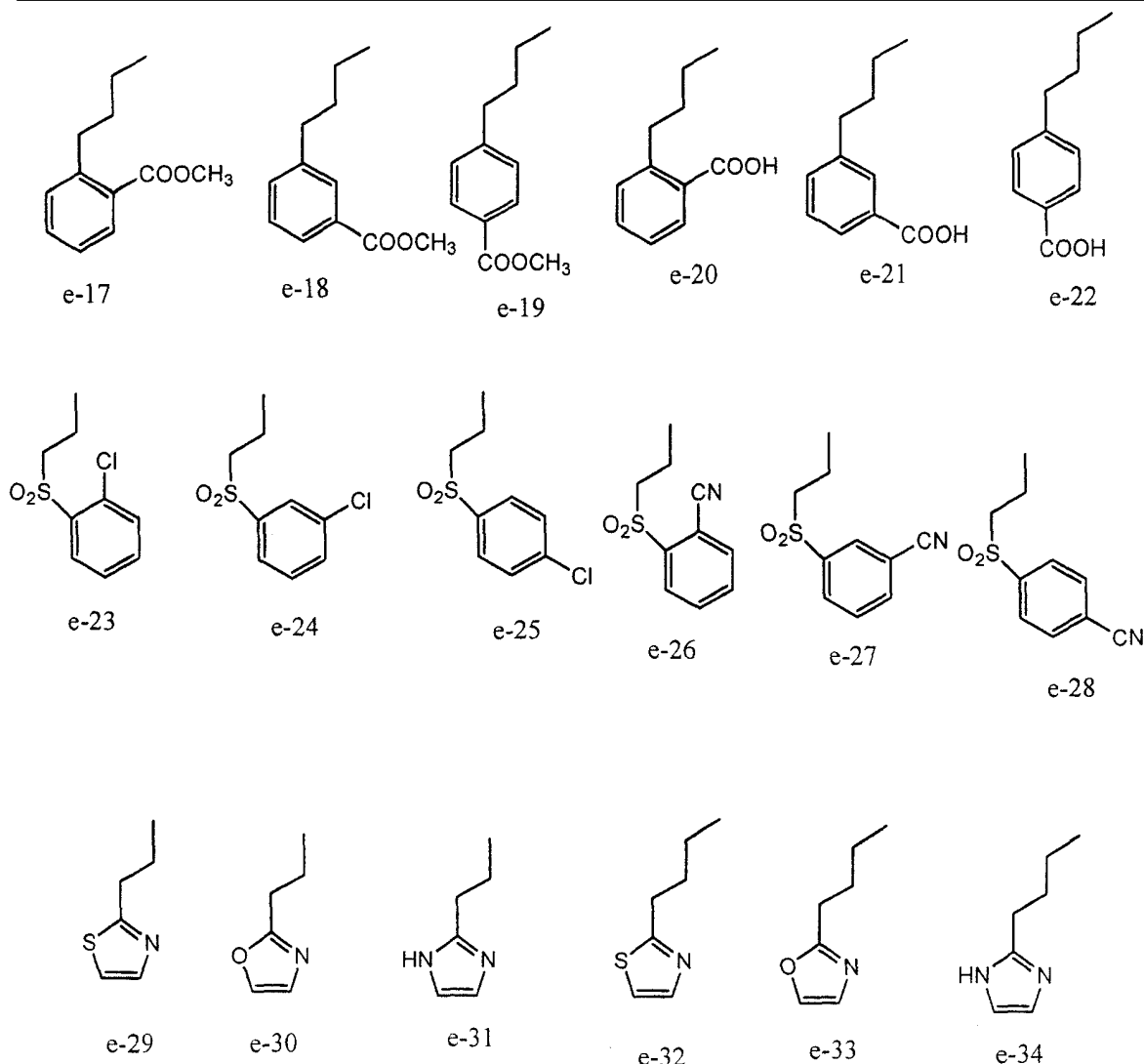
e-14



e-15



e-16



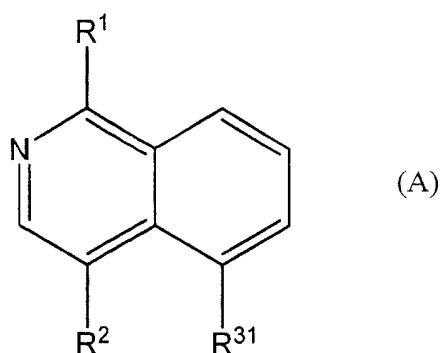
由式(1)表示的本发明的化合物往往具有一个以上的不对称中心，基于这种不对称中心，往往存在光学对映体或者非对映异构体等立体异构体。纯粹形态的立体异构体、立体异构体的任意比例的混合物、消旋体等皆包含在本发明的范围内。另外，本发明的化合物在具有烯炔性双键的情况或者具有环状结构的情况，往往存在两种以上的立体异构体，但纯粹形态的任意立体异构体或者立体异构体的任意比例的混合物皆包含在本发明的范围内。还有，由式(1)表示的本发明的化合物往往也可以作为互变异构体存在，互变异构体的存在对于本领域的技术人员都是已知的，互变异构体也包含在本发明的范围内。

本发明的化合物往往也作为盐的形态存在。盐的形态没有特别的限定，一般往往形成酸加成盐，或者根据取代基的种类而形成碱加成盐。生理学上容许的盐的种类对于本领域的技术人员都是已知的，可

列举出例如, Berge 等在 J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977) 中所记载的。例如, 作为酸加成盐, 包括盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐等的无机酸盐; 磷酸盐、磷酸氢盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、葡萄糖酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、和对甲苯磺酸盐等的有机酸盐。在 1 个以上的取代基含有酸性部分的情况, 作为药理学上容许的适当的碱加成盐, 可列举出例如钠盐、钾盐、镁盐、锂盐、钙盐、铝盐、锌盐等的金属盐、或者乙醇胺等的有机胺盐。

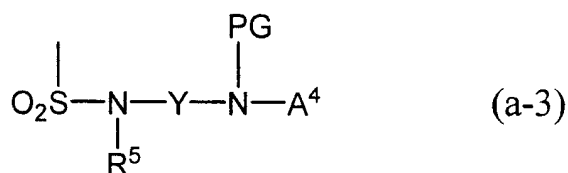
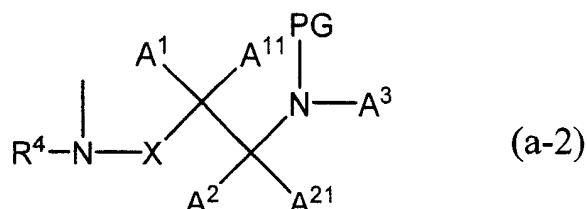
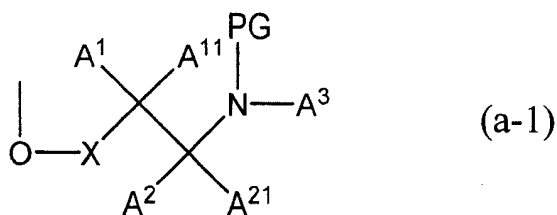
由通式 (1) 表示的本发明化合物的制备方法没有特别的限定, 可以按照例如下述的方法进行制备。

即, A^{31} 为氢原子的由通式 (1) 表示的化合物, 可以通过将下述式 (A) 表示的化合物的氨基保护基 (PG) 脱保护来制备。



[式中, R^1 和 R^2 的定义与上述相同;

R^{31} 表示下述式 (a-1)、式 (a-2)、或者式 (a-3) :



{ 上述式中,

A^1 、 A^{11} 、 A^2 、 A^{21} 、 A^3 、 A^4 、 X 、 Y 、 R^4 、和 R^5 的定义与上述相同, PG 表示氨基保护基}]。此处, 作为 PG 基, 是用来保护氨基的基团, 在本制备工序中, 只要是不会导致氨基发生脱保护工序以外的反应, 而且可以容易被脱离的基团, 就没有特别的限定, 优选可列举出叔丁氧基羰基 (Boc 基) 和苄氧基羰基 (Cbz 基), 特别优选可列举出 Boc 基。

例如, 从以 PG 表示 Boc 时的式 (A) 的化合物中脱除 Boc 以便形成化合物 (1) 的方法, 可以采用公知的酸性条件来进行。反应所使用的溶剂, 可列举出例如水、醇、或者 1, 4-二噁烷等的醚系溶剂中、或者它们的混合溶剂。另外, 作为酸, 可以使用无机酸, 作为其具体例, 可列举出盐酸、硫酸、硝酸、或者磷酸等, 优选可列举出盐酸。作为酸的使用量, 相对于式 (A) 的化合物, 优选使用 1~100 倍摩尔量, 反应优选在室温至溶剂的回流温度范围内进行。

或者, 可以使用三氟乙酸进行脱保护。可列举出单独使用三氟乙酸或者使用三氟乙酸与水或二氯甲烷的混合溶剂系来进行的方法。可列举出反应在 0~100℃ 的温度范围, 优选在室温~50℃ 下进行的方

法。所使用的三氟乙酸的量，相对于式(A)的化合物，优选使用1~100倍摩尔。

另外，从以PG表示Cbz基时的式(A)的化合物中脱除Cbz以便形成化合物(1)的方法，可以采用公知的加氢还原条件来进行。可列举出在醇、乙酸乙酯、或者1,4-二噁烷等的醚系溶剂中、或者在它们的混合溶剂中实施的方法，作为催化剂，可列举出例如钯炭。可列举出反应在0~80℃、优选在10~40℃下进行的方法。

在本说明书示出的合成例中，可以先将特定的官能团用适当的保护基保护起来，然后再脱保护的方法，通过参照例如Greene, T.W.和Wuts, P.G.M编写的“Protective Groups in Organic Synthesis”、John Wiley and Sons Inc. (第3版)、以及Kocienski, P.J.编写的“Protecting Groups”、Georg Thieme Verlag (1994)中记载的先有技术，本领域的技术人员即可以明白。

A³¹为被羟基取代的C₁₋₆烷基的由通式(1)表示的化合物，可以通过使上述得到的A³¹为氢原子的由通式(1)表示的化合物与被羟基取代的C₁₋₆烷基化剂进行取代反应来制备。作为烷基化剂，可列举出烷基卤、甲苯磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯。反应通常在碱的存在下进行，优选无机碱，可列举出碳酸钾、碳酸氢钠、氯化钾、氯化钠。

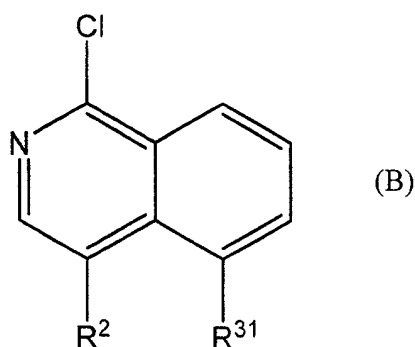
烷基化剂优选使用1~10倍摩尔量，反应在-10℃~80℃之间进行，反应时间优选为0.5~48小时。

作为反应溶剂，可列举出甲醇、乙醇等的醇溶剂、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、丙酮、二甲亚砜和乙腈等的惰性溶剂。

另外，在导入被羟基取代的C₁₋₆烷基时，往往优选首先使其与被已保护起来的羟基取代的C₁₋₆烷基化剂进行取代反应，接着再进行羟基的脱保护。作为羟基的保护基，可列举出叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS基)等的三烷基甲硅烷基、乙酰基等的酰基、苄基(Bn基)、或者四氢吡喃基(THP)，优选可列举出四氢吡喃基(THP)。例如，可以通过先使A³¹为氢原子的由通式(1)表示的化合物与被已用四氢

吡喃基 (THP) 保护起来的羟基取代的烷基化剂进行取代反应, 接着采用公知的酸性条件将作为保护基的 THP 基脱保护来制备。关于脱 THP 化, 反应中所使用的溶剂, 可列举出例如水、醇、或者 1, 4-二噁烷等的醚溶剂、或者它们的混合溶剂。另外, 作为酸, 可以使用无机酸, 作为具体例, 可列举出盐酸、硫酸、硝酸、或磷酸等。酸的使用量, 优选使用 1~100 倍摩尔量。反应优选在室温至溶剂的回流温度范围内进行。

式 (A) 中的 R^1 为羟基、或者 C_{1-6} 烷氧基的化合物, 可以由下述式 (B) 表示的化合物来制备:



[式中, R^2 、和 R^{31} 的定义与上述相同]。即, 通过将式 (B) 的化合物水解, 得到式 (A) 中 R^1 为羟基的化合物。优选在无机酸中实施。作为所使用的无机酸, 可以例示盐酸、硫酸、或者硝酸等, 作为特别优选的例子, 可列举出盐酸、或者硫酸。所使用的酸的量, 相对于式 (B) 的化合物, 优选使用 1~100 倍摩尔。可列举出反应在室温~200℃下实施的方法。但是, 根据 R^{31} 的保护基的种类和反应的条件, 有时不是式 (A) 的化合物, 而是进行到 R^{31} 的 PG 基被脱保护的式 (1) 的化合物。反应时间优选 0.1 小时~48 小时。

另外, 在使用式 (B) 的化合物的上述反应中, 通过使用所希望的 C_{1-6} 的醇代替水来作为溶剂, 可以得到式 (A) 中与 R^1 对应的是 C_{1-6} 烷氧基的化合物。所使用的 C_{1-6} 醇, 优选使用大过剩量。但是, 根据 R^{31} 的保护基的种类和反应的条件, 有时不是式 (A) 的化合物, 而是进行到 R^{31} 的 PG 基被脱保护的式 (1) 的化合物。

式 (A) 中 R^1 为氨基的化合物, 可以通过将式 (B) 的化合物氨基

化来实施。可列举出例如使用 2~28% 浓度的氨水, 在室温~200℃ 的范围内进行反应的方法。反应时间优选 0.1 小时~48 小时。

另外, 作为其他的方法, 式(A)中 R^1 为氨基的化合物可以通过将式(B)的化合物转变成一种在式(B)中的氯原子已变换成 4-甲氧基苄基氨基的化合物, 然后进行酸分解反应使 4-甲氧基苄基部分脱离的方法来制备。即, 首先, 向 4-甲氧基苄基氨基的变换, 可以通过将 4-甲氧基苄胺在惰性溶剂中和在钯催化剂、磷化合物、碱的存在下来实施(参照例如 Buchwald, S. L., J. Org. Chem., 1158(2000)、Buchwald, S. L., Organic Letters, 1101(2000))。作为惰性溶剂的例子, 可列举出四氢呋喃、1, 4-二噁烷、1, 2-二甲氧基乙烷等的醚系溶剂; 甲苯、N, N-二甲基甲酰胺。作为钯催化剂, 可列举出三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、乙酸钯(II)等。作为磷化合物, 可列举出例如 2-(二叔丁基膦基)联苯、2-(二环己基膦基)联苯、2, 2'-双(二苯膦基)-1, 1'-联萘、キサントフォス(xantphos)、三(叔丁基)膦。另外, 作为碱, 可列举出叔丁醇钠、碳酸铯、磷酸钾等。优选使用 1~10 倍摩尔的 4-甲氧基苄胺。

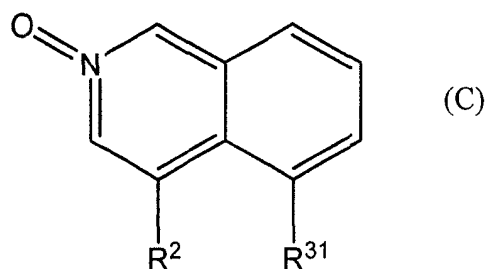
其次, 4-甲氧基苄基部分的脱离, 优选通过使用酸的分解反应来进行。作为反应中所使用的溶剂, 可列举出例如水、醇、或者 1, 4-二噁烷等的醚系溶剂、或者它们的混合溶剂。另外, 作为酸, 可以使用无机酸, 作为具体例, 可列举出盐酸、硫酸、硝酸、或者磷酸等, 优选可列举出盐酸。作为酸的使用量, 优选使用 1~100 倍摩尔量。反应优选在室温至溶剂的回流温度范围内进行。或者, 可列举出单独使用三氟乙酸, 或者使用与水或二氯甲烷的混合溶剂系来进行的方法。可列举出反应在 0~100℃ 的温度范围、优选在室温~50℃ 内进行的方法。

但是, 根据 R^{31} 的保护基的种类和反应的条件, 有时不是进行到化合物(A), 而是进行到 R^{31} 的 PG 基被脱保护的化合物(1)。

式(A)中 R^1 为氯原子的化合物如下文所述, 可以作为式(B)的化合物本身而获得, 还有, 式(A)中 R^1 为氯原子以外的卤素原子的

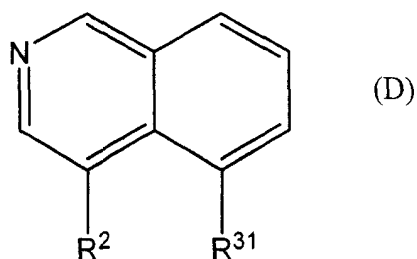
化合物, 可以通过式 (B) 的化合物的卤素交换反应来制备。作为一个例子, 可以通过使用例如氟化钾或者氟化铯作为碱金属卤化物来合成式 (A) 中 R^1 为氟原子的化合物。

式 (A) 中 R^1 为氟原子的化合物 (与式 (B) 的化合物的定义相同), 可以由下述式 (C) 表示的化合物进行制备:



[式中, R^2 、和 R^{31} 的定义与上述相同]。优选将式 (C) 的化合物用氯化试剂氯化, 使其转变成式 (B) 的化合物。关于溶剂, 可列举出在无溶剂、或者在惰性溶剂中进行的方法。作为惰性溶剂的例子, 可以例示二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、氯仿、甲苯。作为氯化试剂的例子, 可列举出三氯化磷、五氯化磷、氧氯化磷, 相对于式 (C) 的化合物, 优选使用 1~10 倍摩尔的氯化试剂。反应优选在室温~100℃左右进行。反应优选在室温~100℃左右进行。反应时间优选 0.1 小时~48 小时。

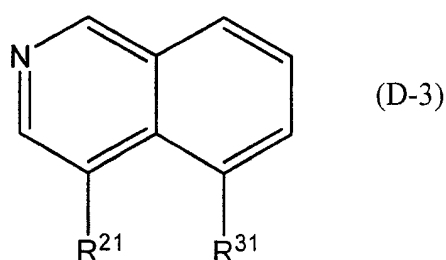
另外, 式 (C) 的化合物可以由下述式 (D) 表示的化合物进行制备:



[式中, R^2 、和 R^{31} 的定义与上述相同]。优选通过在溶剂中将式 (D) 的化合物氧化, 使其转变成式 (C) 的化合物。作为溶剂的例子, 可列举出乙酸、三氟乙酸、二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、氯仿、乙腈、丙酮、三氯化氟甲烷、苯、1, 4-二噁烷、或叔丁醇、水、或者它们

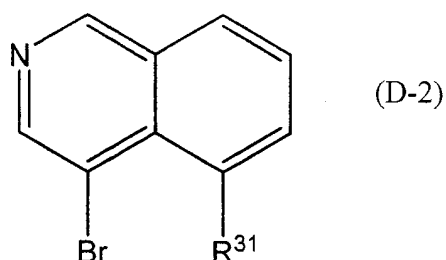
的混合溶剂。作为氧化剂的例子,可列举出过氧化氢、过碘酸钠、过硼酸钠、3-氯过苯甲酸、三氯化钨、二甲基ジオキシラン(dioxylane),相对于式(D)的化合物,优选使用1~20倍摩尔的氧化剂。反应优选在室温~100℃左右进行。反应时间优选0.1小时~48小时。

式(A)中 R^1 为氢原子的化合物与式(D)的化合物相同,可以作为式(D)的化合物获得。该式(D)的化合物中,由下述式(D-3)



[式中, R^{21} 表示从以 R^2 定义的原子和基团中除了氢原子和溴原子以外的那些原子和基团, R^{31} 的定义与上述相同]

表示的化合物,可以由下述式(D-2)表示的化合物按照以下的各种方法来制备



[式中, R^{31} 的定义与上述相同]。

(i) 式(D-3)中 R^{21} 为氟原子的化合物,可以由式(D-2)的化合物进行制备。式(D-2)的化合物优选通过在惰性溶剂中,利用氟化剂进行卤素交换反应,使其转变成式(D-3)中 R^{21} 为氟原子的化合物。作为惰性溶剂的例子,可列举出二甲基甲酰胺、环丁砜、N,N-二甲基甲酰胺等。作为氟化剂的例子,可列举出氟化铯、氟化钾、和四(正丁基)氟化铵,优选为氟化铯。相对于式(D-2),优选使用1~20倍摩尔的氟化剂。反应可列举出在室温~200℃、优选在80~150℃下进行。反应时间优选0.1小时~48小时。

(II) 式 (D-3) 中 R^{21} 为 C_{1-6} 烷基、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $CO_2(G^1)$ 、 C_{2-3} 链烯基、 C_{2-3} 炔基、或者 $-(C_{2-3}$ 亚烷基) $SO_2(C_{1-6}$ 烷基) 中任一种基团的化合物, 可以由式 (D-2) 的化合物进行制备。即, 优选在惰性溶剂中, 通过烷基化来转变。作为惰性溶剂的例子, 可列举出乙醚、四氢呋喃、1, 2-二甲氧基乙烷等的醚系溶剂; 乙腈、N, N-二甲基甲酰胺、水、或者它们的混合溶剂。烷基化优选在镍催化剂、或者钯催化剂中任一种催化剂的存在下, 与烷基化试剂进行反应。

作为镍催化剂的例子, 可列举出二氯(1, 1'-双(二苯膦基)二茂铁)镍(II)、二氯(1, 3-双(二苯膦基)丙烷)镍(II)、双(乙酰丙酮酸)镍(II); 作为钯催化剂的例子, 可列举出二氯(1, 1'-双(二苯膦基)二茂铁)钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯(双(三苯基膦))钯(II)、二氯(双(苄膦))钯(II)。作为烷基化试剂, 可列举出包括碘化甲基镁或溴化甲基镁等的格氏试剂; 包括溴化乙氧基羰乙基锌或溴化乙氧基羰甲基锌等的有机锌试剂; 包括烯丙基三丁基锡或乙烯基三丁基锡等的有机锡试剂; 包括乙氧基二异丁基铝等的有机铝试剂; 包括烷基硼或链烯基硼等的有机硼试剂; 包括甲基锂或乙烯基锂等的有机锂试剂; 包括烷基铜或链烯基铜等的有机铜试剂; 包括乙烯基三甲基硅烷或三甲基甲硅烷基乙炔等的有机硅试剂等。相对于式 (D-2) 的化合物, 烷基化试剂优选使用 1~20 倍摩尔, 催化剂优选使用 0.0001~1 倍摩尔。

反应可列举出在 0~80℃、优选在室温~60℃下进行, 反应时间优选 0.1 小时~48 小时。例如, 作为上述的烷基化试剂, 如果使用碘化甲基镁、溴化甲基镁, 就可以制备式 (D-3) 中 R^{21} 为甲基的化合物; 另外, 如果使用烯丙基三丁基锡, 就可以制备 R^{21} 为烯丙基的化合物; 还有, 如果使用溴化乙氧基羰乙基锌, 就可以制备 R^{21} 为乙氧基羰乙基的化合物; 如果使用溴化乙氧基羰甲基锌, 就可以制备 R^{21} 为乙氧基羰甲基的化合物; 还有, 如果使用乙烯基三丁基锡, 就可以制备 R^{21} 为乙烯基的化合物; 另外, 如果使用烷基硼, 就可以制备 R^{21} 为相应的烷基

的化合物。

另外,也可以通过在碱和碘化铜(I)等的存在下,使包括丙烯酸酯、丙烯腈、炔丙醇衍生物、末端为乙炔的衍生物等的链烯基化合物或者炔基化合物进行反应来制备。关于这些反应,可以参照 Frank, W.C. 等人, J. Org. Chem., 2947 (1978)、Sonogashira, K. 等人, Tetrahedron, 2303 (1984) 等。作为碱的例子,可列举出三乙胺、二乙胺、二异丙胺、乙酸钠、氢氧化钠、氢氧化锂、碳酸钾、叔丁醇钠等。上述合成中,在需要用保护基进行保护以及其后的脱保护的情况,可以通过利用上述 Greene 和 Wuts、以及 Kocienski 的方法来进行适当的反应。

(iii) 式(D-3)中 R^{21} 为 $-N(G^2)(G^3)$ 、 $-NH(C_{2-3}\text{亚烷基})O(G^1)$ 、 $-NH(C_{2-3}\text{亚烷基})N(G^2)(G^3)$ 的化合物(D-3),可以由式(D-2)的化合物进行制备。可列举出在惰性溶剂中将式(D-2)的化合物氨基化的方法。此处所说的氨基化,不仅包括无取代的 $-NH_2$,而且还包括转变成可以具有1个、或者2个取代基的氨基的反应。作为惰性溶剂的例子,可列举出四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚系溶剂、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、环丁砜、甲醇或者乙醇等的醇溶剂、水或者它们的混合溶剂。作为氨基化试剂的例子,可列举出氨、甲胺等的伯胺类、二甲胺等的仲胺类。相对于式(D-2)的化合物,优选使用1倍摩尔以上~大过剩余的氨基化试剂。反应优选在室温~200℃左右的加热条件下进行取代反应,反应时间优选0.5小时~72小时。

另外,作为其他的方法,可以在惰性溶剂中,在钯催化剂、磷化合物、碱的存在下实施式(D-2)的化合物与氨基化剂的偶合(参照例如 Buchwald, S.L., J. Org. Chem., 1158 (2000)、Buchwald, S.L., Organic Letters, 1101 (2000))。作为惰性溶剂的例子,可列举出四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚系溶剂、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺。作为钯催化剂,可列举出三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、乙酸钯(II)等。作为磷化合物,可列举出例如2-

(二叔丁基膦基)联苯、2-(二环己基膦基)联苯、2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘、キサントフォス(xantphos)、三(叔丁基)膦。另外,作为碱,可列举出叔丁醇钠、碳酸铯、磷酸钾等。作为氨基化剂的例子,可列举出使用六甲基ジシラジド(disilazide)锂、甲胺等的伯胺类、二甲胺等的仲胺类。此时,在使用六甲基ジシラジド锂的情况,可得到一种氨基被作为 R^{21} 导入的化合物(D-3);在使用甲胺的情况,可得到一种甲氨基被作为 R^{21} 导入的化合物(D-3);还有,在使用二甲胺的情况,可得到一种二甲氨基被作为 R^{21} 导入的化合物(D-3)。

(iv)式(D-3)中 R^{21} 为 C_{1-6} 烷氧基、 $-O(C_{2-3}$ 亚烷基) $O(G^1)$ 、或者 $-O(C_{2-3}$ 亚烷基) $SO_2(C_{1-6}$ 烷基)的化合物,可以由式(D-2)的化合物进行制备。可列举出优选在惰性溶剂中将式(D-2)的化合物醚化的方法。作为惰性溶剂的例子,可列举出四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚系溶剂;N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、或者环丁砜等的溶剂、水、或者它们的混合溶剂。作为醚化试剂,可列举出锂、钠、钾等的金属醇盐(例如包括甲醇盐、乙醇盐等的 C_{1-6} 醇盐、2-羟基乙醇盐、2-甲氧基乙醇盐和2-甲磺酰基乙醇盐等)。反应优选在铜催化剂的存在下进行,温度优选在室温~180℃左右进行。作为醚化剂,优选使用1~20倍摩尔。例如,在使用甲醇金属盐作为金属醇盐的情况,可得到一种甲氧基被作为 R^{21} 导入的式(D-3)的化合物;另外,在使用乙醇盐的情况,可得到一种乙氧基被作为 R^{21} 导入的式(D-3)的化合物;还有,在使用2-羟基乙醇盐的情况,可得到一种2-羟基乙氧基被作为 R^{21} 导入的式(D-3)的化合物;另外,在使用2-甲氧基乙醇盐的情况,可得到一种2-甲氧基乙氧基被作为 R^{21} 导入的式(D-3)的化合物;还有,在使用2-甲磺酰基乙醇盐的情况,可得到一种2-甲磺酰基乙氧基被作为 R^{21} 导入的式(D-3)的化合物。另外,反应时间优选0.1小时~72小时。

作为其他的方法,式(D-3)中 R^{21} 为 C_{1-6} 烷氧基、 $-O(C_{2-3}$ 亚烷

基)O(G^1)、或者-O(C_{2-3} 亚烷基)SO₂(C_{1-6} 烷基)的化合物,可以通过在惰性溶剂中,在钨催化剂、磷化合物、碱的存在下,使式(D-2)的化合物与醚化剂进行反应来实施(参照例如 Buchwald, S.L., J.Org.Chem., 1158 (2000)、Buchwald, S.L., Organic Letters, 1101 (2000))。作为惰性溶剂的例子,可列举出四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚系溶剂、或者甲苯。作为钨催化剂,可列举出乙酸钨(II)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)、乙酸钨(II)等。作为磷化合物,可列举出例如2-(二叔丁基膦基)联苯、2-(二叔丁基膦基)-1,1'-联萘、2-(二叔丁基膦基)-2'-二甲氨基-1,1'-联萘。另外,作为碱,可列举出叔丁醇钠、叔丁醇钾、碳酸铯、磷酸钾等。作为醚化剂,可列举出例如包括甲醇、乙醇、乙二醇、甲磺酰基乙醇等的醇。此时,借助于所用的醇,可以得到R²¹被转变成对应的烷氧基的式(D-3)的化合物。上述合成中,在需要用保护基进行保护以及其后的脱保护的情况,可以通过利用上述 Greene 和 Wuts、以及 Kocienski 的方法来进行适当的反应。

(v) 式(D-3)中R²¹为-S(C_{1-6} 烷基)的化合物,可以由式(D-2)的化合物进行制备。作为优选的例子,可列举出,在惰性溶剂中,将式(D-2)的化合物烷硫基化的方法。作为惰性溶剂,可列举出例如四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、环丁砜、甲醇、乙醇、或丙醇等的溶剂、水、或者它们的混合溶剂。作为烷硫基化试剂,可列举出例如锂、钠、钾等的金属硫醇盐(例如包括甲硫醇盐、乙硫醇盐等的 C_{1-6} 烷基硫醇盐)。优选使用1~20倍摩尔的烷硫基化试剂,反应优选在室温~180℃左右的温度下进行。另外,反应时间优选0.1小时~72小时。

其次,式(D-3)中R²¹为-SO(C_{1-6} 烷基)的化合物,可以由式(D-3)中R²¹为-S(C_{1-6} 烷基)的化合物进行制备。作为优选的例子,可列举出,在惰性溶剂中,将式(D-3)中R²¹为-S(C_{1-6} 烷基)的化合物氧化的方法。作为惰性溶剂,可列举出例如二氯甲烷、氯仿、

四氢呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、叔丁醇、乙酸、或三氟乙酸、水、或者它们的混合溶剂。作为0.3~2当量的氧化剂,可列举出例如偏高碘酸钠、3-氯过苯甲酸、过氧化氢。相对于原料化合物,优选使用0.3~2倍摩尔的氧化剂,反应时间优选0.1小时~48小时。

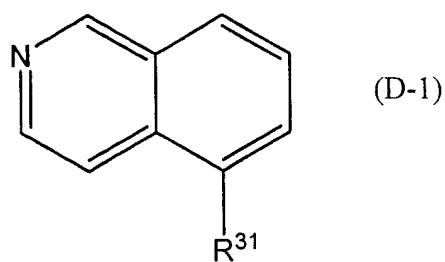
另外,式(D-3)中 R^{21} 为 $-SO_2$ (C_{1-6} 烷基)的化合物,可以由式(D-3)中 R^{21} 为 $-S$ (C_{1-6} 烷基)的化合物进行制备。作为优选的例子,可列举出,在惰性溶剂中,将式(D-3)中 R^{21} 为 $-S$ (C_{1-6} 烷基)的化合物氧化的方法。可以使用与上述的氧化工序同样的惰性溶剂、氧化剂来实施,但氧化剂用量优选为原料化合物的2倍摩尔以上。另外,作为其他的方法,式(D-3)中 R^{21} 为 $-SO_2$ (C_{1-6} 烷基)的化合物可以由式(D-2)的化合物进行制备。作为优选的例子,可列举出,在惰性溶剂中,将式(D-2)的化合物磺酰基化的方法。作为惰性溶剂,可列举出例如四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、环丁砜、甲醇、乙醇、丙醇等的溶剂、水或者它们的混合溶剂。作为磺酰基化试剂,可列举出 C_{1-6} 烷基亚磺酸钠或者钾,可以转变成一种与 R^{21} 对应的是 C_{1-6} 烷基磺酰基的化合物(D-3)。反应优选在室温~180℃左右的温度下使其反应。另外,反应时间优选0.1小时~48小时。上述合成中,在需要用保护基进行保护以及其后的脱保护的情况,可以通过利用上述Greene和Wuts、以及Kocienski的方法来进行适当的反应。

(vi) 式(D-3)中 R^{21} 为氰基的化合物,可以由式(D-2)的化合物来制备。即,作为优选的例子,可列举出,在惰性溶剂中,使用适当的氰基化剂,将式(D-2)的化合物氰基化的方法(例如,按照Newman, M. S.等 J. Org. Chem., 2525 (1961)的方法)。作为惰性溶剂,可列举出例如四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、环丁砜、甲醇、乙醇、或丙醇等的溶剂、水、或者它们的混合溶剂。作为氰基化剂,可列举出例如氰化铜(I)、氰化钠、氰化钾、氰化锌、氰化银、亚铁氰化钾等。优选使用1~20倍摩尔的氰基化剂,反应优选在室温~180

℃左右进行。

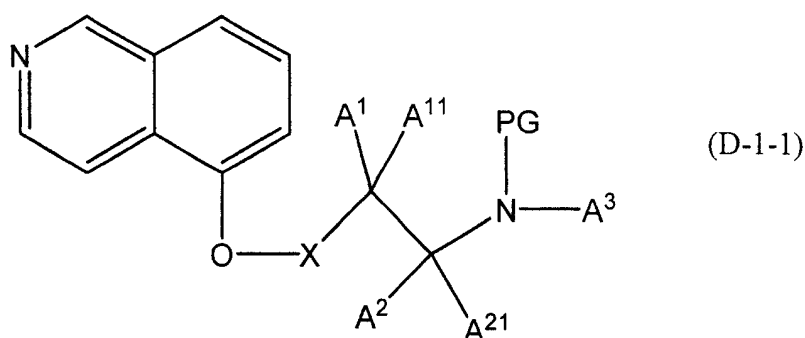
另外, 作为其他的方法, 式(D-3)的化合物与上述氰基化剂的偶合, 可以在惰性溶剂中, 在催化剂和磷化合物的存在下实施。(例如, 按照 Maligres, P.E. 等 Tetrahedron Letters, 8193 (1999) 的方法)。作为催化剂, 可列举出二氯(1, 1' - 双(二苯膦基)二茂铁)钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯(双(三苯基膦))钯(II)、二氯(双(苄腈))钯(II)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、乙酸钯(II)、二氯(1, 1' - 双(二苯膦基)二茂铁)镍(II)、二氯(1, 3 - 双(二苯膦基)丙烷)镍(II)、二溴(双(三苯基膦))镍(II)、双(乙酰丙酮酸)镍(II)等, 作为磷化合物, 可列举出例如 2 - (二叔丁基膦基)联苯、2 - (二环己基膦基)联苯、2, 2' - 双(二苯膦基) - 1, 1' - 联萘、1, 1' - 双(二苯膦基)二茂铁、キサントフォス、三(叔丁基)膦。上述合成中, 在需要用保护基进行保护以及其后的脱保护的情况, 可以通过利用上述 Greene 和 Wuts、以及 Kocienski 的方法来进行适当的反应。

式(D)中 R^2 为氢原子的化合物, 即由下述式(D-1)表示的化合物, 可以采用以下的方法进行制备



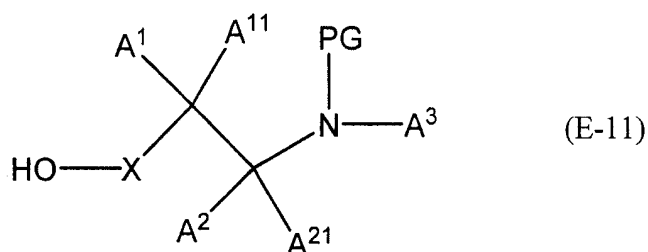
[式中, R^{31} 的定义与上述相同]。

式(D-1)中 R^{31} 为式(a-1)表示的化合物, 即由下述式(D-1-1)



[式中, A^1 、 A^{11} 、 A^2 、 A^{21} 、 A^3 、X、和 PG 的定义与上述相同]

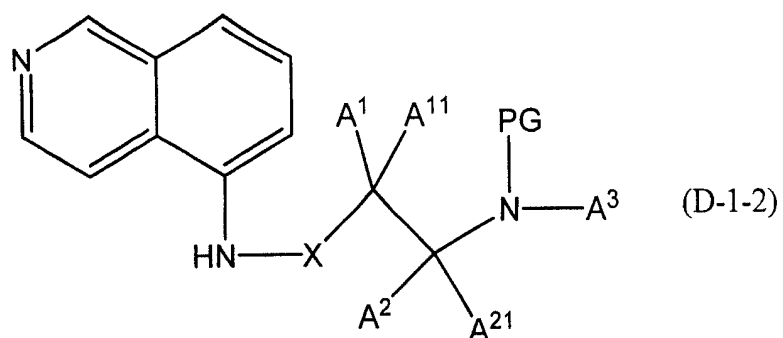
表示的化合物, 可以由市售的 5-羟基异喹啉 (アルドリッチ公司制造) 与市售的、或者可制备的由下述式 (E-11)



[式中, A^1 、 A^{11} 、 A^2 、 A^{21} 、 A^3 、X、和 PG 的定义与上述相同]

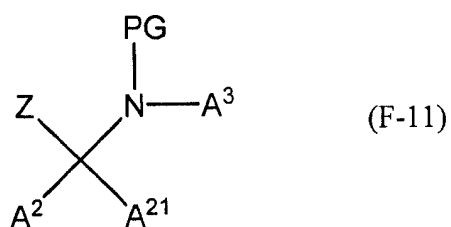
表示的 N-保护氨基醇进行制备。可列举出反应在惰性溶剂中, 在磷试剂、和偶氮化合物的存在下实施的方法 (参照例如 Tsunoda 等 Chemistry Letters, 539 (1994), 或者 Mitsunobu, O., Synthesis, 1 (1981))。作为惰性溶剂, 可列举出例如四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷。作为磷试剂, 可列举出例如三苯基膦、三 (正丁基) 膦。作为偶氮化合物, 可列举出例如偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二 (异丙基) 酯或者 1, 1' - 偶氮双 (N, N-二甲基甲酰胺)。磷试剂、偶氮化合物、和 N-保护氨基醇 (E-11) 的用量, 相对于 5-羟基异喹啉, 可以彼此相同或不同, 使用 1~6 倍摩尔、优选 2~4 倍摩尔, 反应温度为 $-10 \sim 80^\circ\text{C}$, 优选为 $0 \sim 60^\circ\text{C}$ 左右。

式 (D-1) 中 R^{31} 为式 (a-2) 表示的 (但是, R^4 为氢原子) 化合物, 即由下述式 (D-1-2)



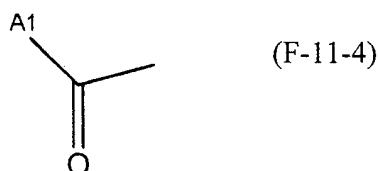
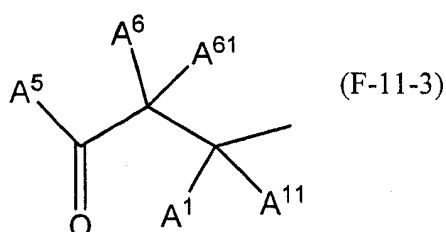
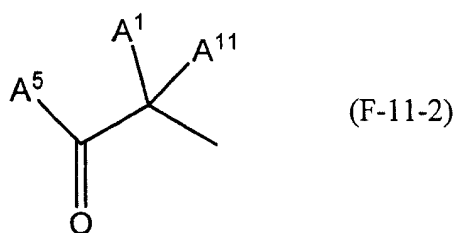
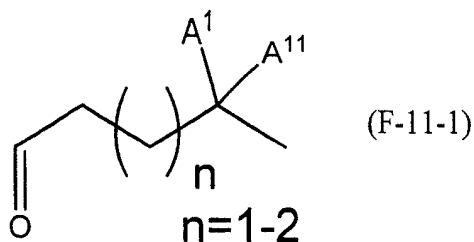
[式中， A^1 、 A^{11} 、 A^2 、 A^{21} 、 A^3 、X、和 PG 的定义与上述相同]

表示的化合物，可以由市售的 5-氨基异喹啉（アルドリッチ公司制造）与市售的、或者可制备的由下述式（F-11）



[式中， A^2 、 A^{21} 、 A^3 、和 PG 的定义与上述相同；

Z 表示下述式（F-11-1）、式（F-11-2）、式（F-11-3）、或者式（F-11-4）。



{上述式中, A^1 、 A^{11} 、 A^5 、 A^6 、或者 A^{61} 的定义与上述相同;

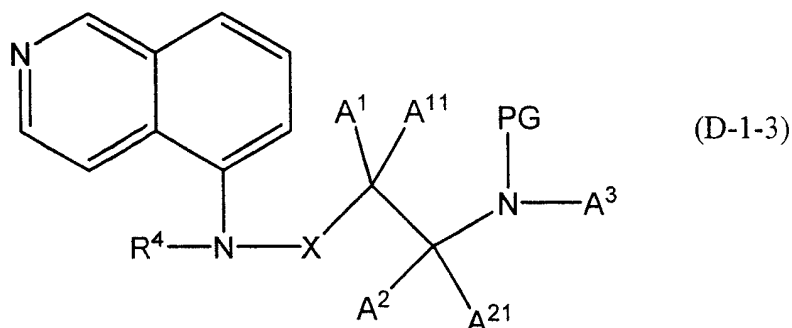
$n=1$ 或者 2 }]

表示的 N-保护氨基羰基化合物进行制备。可列举出反应在无溶剂或者在惰性溶剂中进行还原的氨基化的方法。作为惰性溶剂,可列举出例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或者甲苯,而且也可以存在脱水剂。作为脱水剂,可列举出例如异丙氧基钛。优选在以上的条件下进行脱水缩合,形成席夫(シッフ)碱后,除去上述的惰性溶剂,加入新的惰性溶剂以进行还原。作为还原剂,可列举出例如硼氢化钠、氢化氰基硼钠。作为还原时的惰性溶剂的例子,可列举出甲醇等的醇。相对于式(F-11)的化合物,优选使用1~10倍摩尔左右的还原剂。反应优选在 0°C ~ 80°C 的范围内进行。反应时间优选0.1小时~72小时。

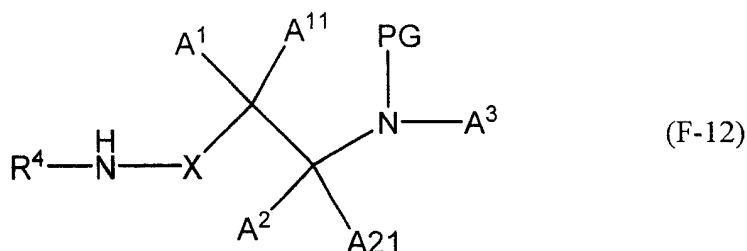
应予说明,使用一种在式(F-11)中,不进行PG的取代而是利

用已被保护起来的羟基取代的 C_{1-6} 烷基来取代而形成的化合物, 进行在本说明书中说明的一系列的工序, 也可以制得式 (1) 中的 A^{31} 为被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的化合物。即, 该反应路线中, 式 (A) 的 R^3 为式 (a-1) 或者式 (a-2) 的化合物可以通过一种与式 (A) 类似的化合物来制备, 而该与式 (A) 类似的化合物是通过不取代上述式中的 PG 而是利用已被保护起来的羟基取代的 C_{1-6} 烷基来取代而形成的。

另外, 式 (D-1) 中 R^{31} 为式 (a-2) 表示的化合物, 即由下述式 (D-1-3)



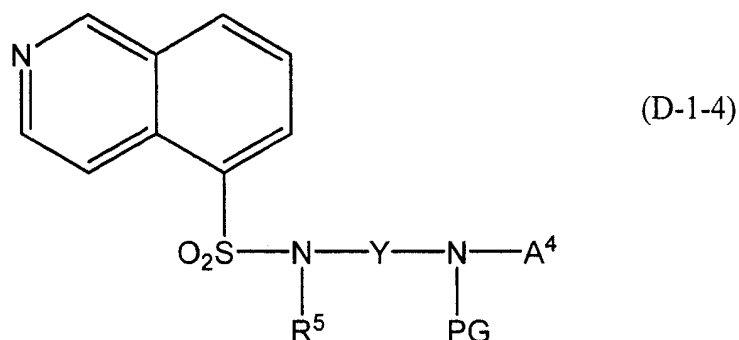
[式中, A^1 、 A^{11} 、 A^2 、 A^{21} 、 A^3 、X、 R^4 、和 PG 的定义与上述相同]
表示的化合物, 可以由市售的 5-溴异喹啉与下述式 (F-12)



[式中, A^1 、 A^{11} 、 A^2 、 A^{21} 、 A^3 、X、 R^4 、和 PG 的定义与上述相同]
表示的 N-保护二胺进行制备。可列举出反应在惰性溶剂中, 在钨催化剂、磷化合物、和碱的存在下实施的方法(参照例如 Buchwald, S. L., J. Org. Chem., 1158 (2000)、Buchwald, S. L., Organic Letters, 1101 (2000))。作为惰性溶剂, 可列举出例如 1, 4-二噁烷、甲苯、四氢呋喃、或者二甲氧基乙烷。作为钨催化剂, 可列举出例如三(二亚苄基丙酮)二钨(0)、乙酸钨(II))。作为磷化合物, 可列举出例如 2-(二叔丁基膦基)联苯、2-(二环己基膦基)联苯、2, 2'

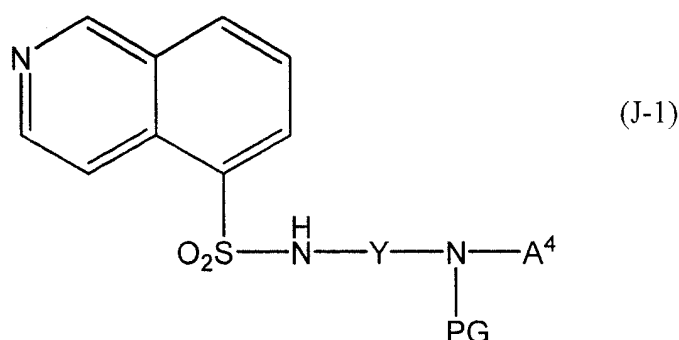
- 双(二苯膦基)-1, 1'-联萘、キサントフォス、三(叔丁基)膦。作为碱, 可列举出例如叔丁醇钠、碳酸铯、磷酸钾。可列举出反应在 20~120℃ 进行。

式(D-1)中 R^{31} 为式(a-3)表示的化合物, 即由下述式(D-1-4)



[式中, A^4 、 R^5 、Y、和 PG 的定义与上述相同]

表示的化合物, 可以由下述式(J-1)



[式中, A^4 、Y、和 PG 的定义与上述相同]

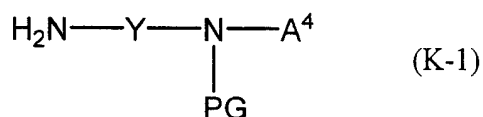
表示的化合物与下述式(H-1)表示的醇进行制备



[式中, R^5 的定义与上述相同]。可列举出反应在惰性溶剂中, 在磷试剂、和偶氮化合物的存在下实施的方法(参照例如 Tsunoda 等 Chemistry Letters, 539 (1994) 或者、Mitsunobu, O., Synthesis, 1 (1981))。作为惰性溶剂, 可列举出例如四氢呋喃、甲苯、苯、或者二氯甲烷。作为磷试剂, 可列举出例如三苯基膦、三丁基膦。作为偶氮化合物, 可列举出例如偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二(异丙基)酯或者 1, 1'-偶氮双(N, N-二甲基甲酰胺)。相对于式(J

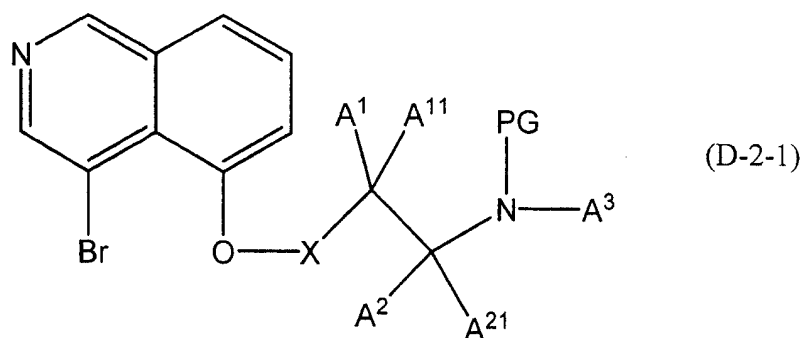
-1) 的化合物, 通常使用 1~6 倍摩尔的磷试剂、偶氮化合物、和式 (H-1) 的醇, 优选使用 2~4 倍摩尔, 反应温度为 $-10\sim 80^{\circ}\text{C}$, 优选为 $0\sim 60^{\circ}\text{C}$ 左右。

式 (J-1) 的化合物可以通过使用市售的也是公知的化合物 5-异喹啉磺酰氯 (特开昭 57-156463 号公报、特开昭 57-200366 号公报、特开昭 58-121278 号公报、特开昭 58-121279 号公报、特开昭 59-93054 号公报、特开昭 63-2980 号公报) 与市售的、或者可制备的由下述式 (K-1) 表示的 N-保护二胺, 在惰性溶剂中, 在碱的存在下偶合来制备

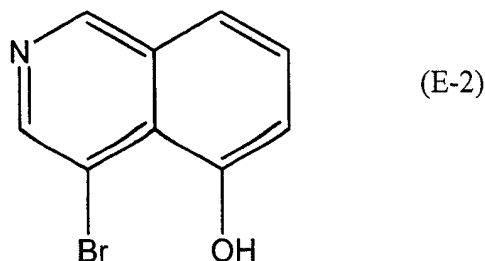


[式中, A^4 、Y、和 PG 的定义与上述相同]。作为惰性溶剂, 可列举出例如二氯甲烷、氯仿、1, 2-二氯乙烷等的卤素系烃、或者乙腈。作为碱, 可列举出例如三乙胺、N, N-二异丙基乙基胺、吡啶等的有机碱、或者碳酸钾、碳酸氢钠等的无机碱。相对于 5-异喹啉磺酰氯, 通常使用 1~6 倍摩尔的碱和式 (K-1) 的 N-保护二胺, 优选使用 1.1~2.2 倍摩尔, 反应温度为 $-10\sim 40^{\circ}\text{C}$, 优选为 $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ 左右。反应时间优选 0.1 小时~48 小时。

式 (D-2) 中 R^{31} 为式 (a-1) 表示的化合物, 即由下述式 (D-2-1)

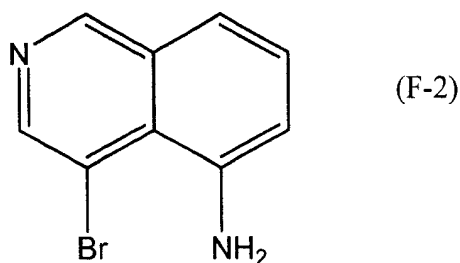


[式中, A^1 、 A^{11} 、 A^2 、 A^{21} 、 A^3 、X、和 PG 的定义与上述相同]
表示的化合物, 可以由下述式 (E-2)



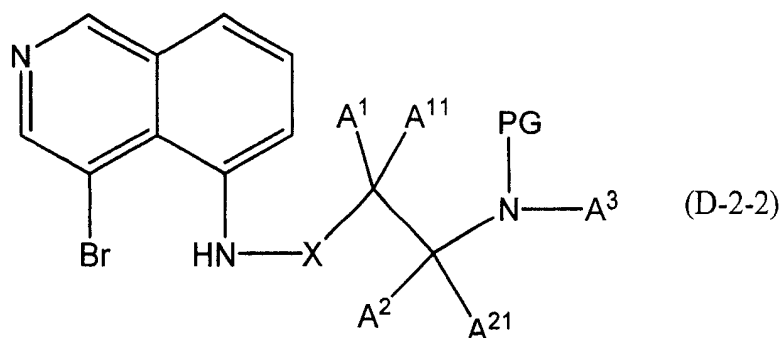
表示的 4-溴-5-羟基异喹啉与式(E-11)的 N-保护氨基醇进行制备。反应在由 5-羟基异喹啉与式(E-11)的 N-保护氨基醇制备式(D-1-1)的方法中,除了将 5-羟基异喹啉变更为式(E-2)的 4-溴-5-羟基异喹啉以外,可以在同样的条件下实施。

式(E-2)表示的化合物,可以由下述式(F-2)



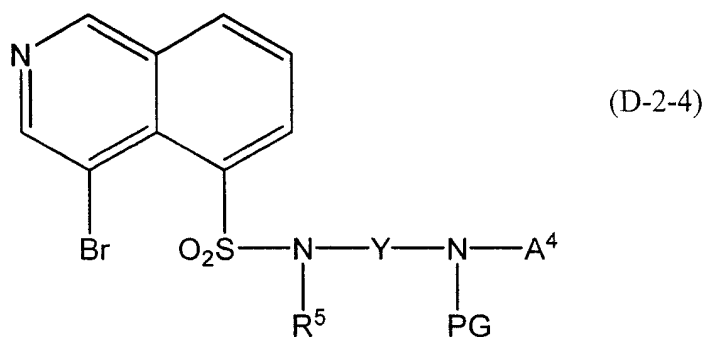
表示的 4-溴-5-氨基异喹啉(参考例 1)进行制备。使式(F-2)的化合物在盐酸中与亚硝酸钠反应,转变成重氮鎓盐。相对于化合物(F-2),优选使用 1~2 倍摩尔的亚硝酸钠。反应温度为 $-30 \sim 10^{\circ}\text{C}$, 优选为 $-20 \sim 0^{\circ}\text{C}$ 。重氮鎓盐的形成时间,优选 0.1 小时~4 小时。其次,可列举出通过将重氮鎓盐在硫酸水溶液中羟基化,转变成式(E-2)的化合物的例子。硫酸水溶液中的反应温度,优选在室温~ 100°C 下进行。羟基化的时间优选 2 小时~48 小时。

式(D-2)中 R^{31} 为式(a-2)表示的(但是, R^4 为氢原子)化合物,即由下述式(D-2-2)

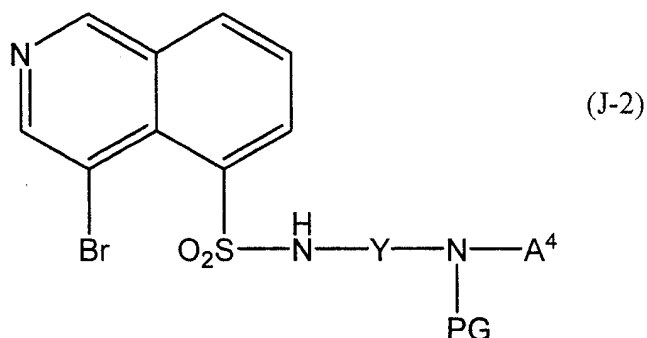


[式中, A^1 、 A^{11} 、 A^2 、 A^{21} 、 A^3 、X、和 PG 的定义与上述相同]
 表示的化合物, 可以由式 (F-2) 的 4-溴-5-氨基异喹啉与式 (F-11) 的 N-保护氨基羰基化合物进行制备。反应在由 5-氨基异喹啉与式 (F-11) 的 N-保护氨基羰基化合物制备式 (D-1-2) 的方法中, 除了将 5-氨基异喹啉变更为式 (F-2) 的 4-溴-5-羟基异喹啉以外, 可以在同样的条件下实施。

式 (D-2) 中 R^{31} 为式 (a-3) 表示的化合物, 即由下述式 (D-2-4)



[式中, A^4 、 R^5 、Y、和 PG 的定义与上述相同]
 表示的化合物, 可以由下述式 (J-2)

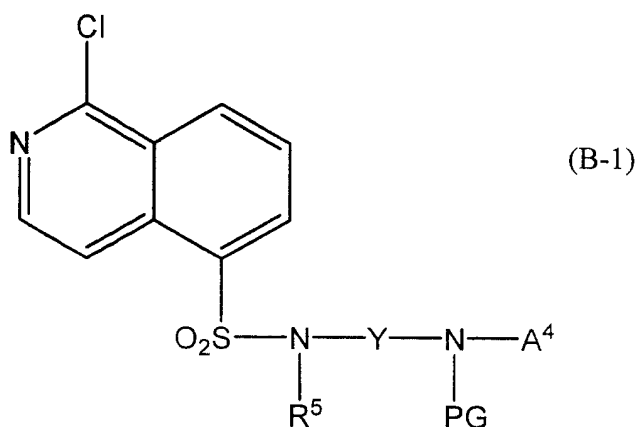


[式中, A^4 、Y、和 PG 的定义与上述相同]
 表示的化合物与式 (H-1) 的醇进行制备。反应在由式 (J-1) 的化

合物与式(H-1)的醇制备式(D-1-4)的化合物的方法中,除了将式(J-1)的化合物变更为式(J-2)的化合物以外,可以在同样的条件下实施。

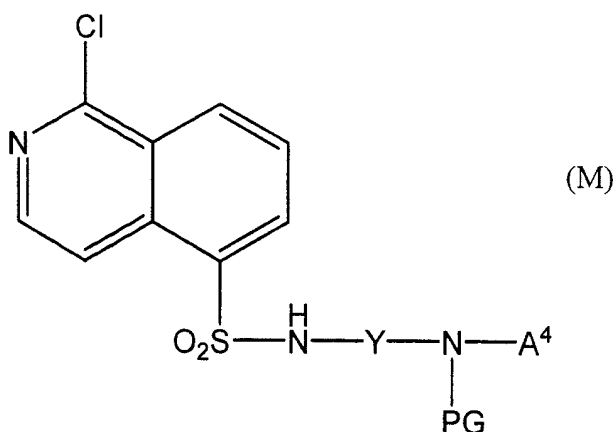
式(J-2)的化合物可以通过在惰性溶剂中,在碱的存在下,使公知的化合物4-溴-5-异喹啉磺酰氯(特许公报第2763791)与市售的、或者可配制的式(K-1)的N-保护二胺偶合来制备。反应在由5-异喹啉磺酰氯与式(K-1)的N-保护二胺制备式(J-1)的化合物的方法中,除了将5-异喹啉磺酰氯变更为4-溴-5-异喹啉磺酰氯以外,可以在同样的条件下实施。

式(B)中 R^2 为氢原子、 R^{31} 为式(a-3)的由下述式(B-1)



[式中, A^4 、 R^5 、Y、和PG的定义与上述相同]

表示的化合物,可以由下述式(M)



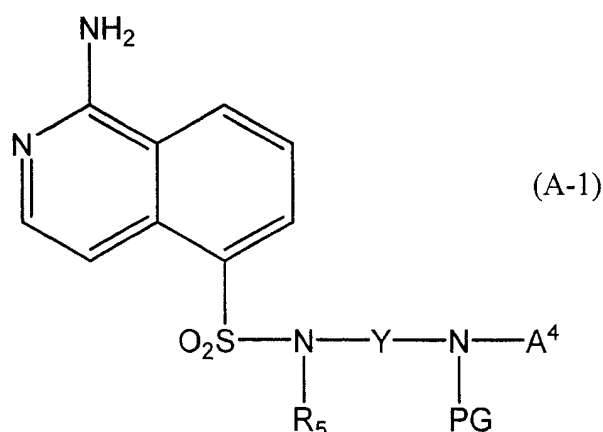
[式中, A^4 、Y、和PG的定义与上述相同]

表示的化合物与式(H-1)的醇进行制备。反应在由式(J-1)的化

合物与式(H-1)的醇制备式(D-1-4)的化合物的方法中,除了将式(J-1)的化合物变更为式(M)的化合物以外,可以在同样的条件下实施。

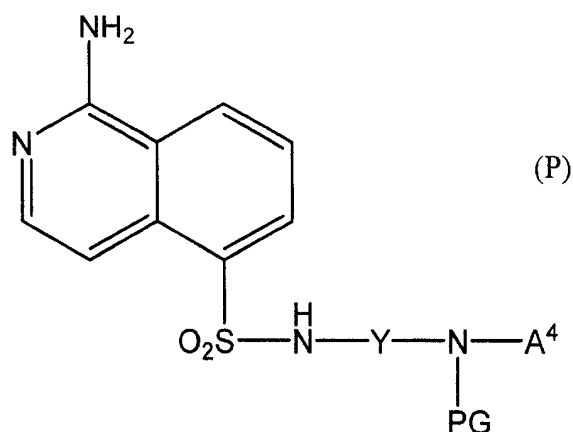
式(M)的化合物可以通过在惰性溶剂中,在碱的存在下,使公知化合物1-氯-5-异喹啉磺酰氯(特开昭63-2980号公报)与式(K-1)的N-保护二胺偶合来制备。反应在由5-异喹啉磺酰氯与式(K-1)的N-保护二胺制备式(J-1)的化合物的方法中,除了将5-异喹啉磺酰氯变更为1-氯-5-异喹啉磺酰氯以外,可以在同样的条件下实施。

式(A)中 R^1 为氨基、 R^2 为氢原子、 R^{31} 为式(a-3)的由下述式(A-1)



[式中, A^4 、 R^5 、Y、和 PG 的定义与上述相同]

表示的化合物,可以由下述式(P)



[式中, A^4 、Y、和 PG 的定义与上述相同]

表示的化合物与式(H-1)的醇进行制备。反应在由式(J-1)的化合物与式(H-1)的醇制备式(D-1-4)的化合物的方法中,除了将式(J-1)的化合物变更为式(P)的化合物以外,可以在同样的条件下实施。

式(P)的化合物可以通过将式(M)的化合物氨基化进行制备。可列举出反应通过在惰性溶剂中加入氨水进行转换的方法。作为惰性溶剂的例子,可列举出1,4-二噁烷、四氢呋喃;作为氨水,可列举出使用20%以上浓度的氨水。反应温度为室温~200℃,优选为100~150℃。另外,反应时间优选0.5小时~72小时。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物由于能够抑制细胞内的肌球蛋白调节轻链的磷酸化,因此具有细胞运动的抑制作用,从而可以作为药物的有效成分使用。在本发明的化合物所具有的细胞运动抑制作用中,细胞收缩抑制作用可以通过测定血管收缩抑制活性或眼压降低活性等来确认。细胞形态变化的调节作用可以通过测定例如神经细胞的神经突起伸长等来确认。对细胞迁移的抑制作用(有时简称为细胞迁移抑制作用)可以通过测定嗜中性白血球迁移抑制活性或呼吸道炎症抑制活性等来确认。细胞放出抑制作用可以通过测定来自嗜中性白血球等的化学介体释放量来确认。细胞凝聚抑制作用可以通过测定血小板凝聚抑制活性等来确认。另外,凋亡抑制作用可以在对细胞进行凋亡的诱发刺激后,通过测定细胞的生存率或凋亡所特有的形态变化,例如核的凝聚或碎片化、放气泡等的发生频率来确认。可是,象本说明书的背景技术一栏中记载的那样,已知由细胞内的肌球蛋白调节轻链的磷酸化抑制作用所导致的细胞运动抑制作用与各种各样的生物作用有关,因此必须对其按照包含上述的细胞收缩抑制作用、细胞的形态变化调节作用、细胞迁移抑制作用、细胞放出抑制作用、细胞凝聚抑制作用以及凋亡抑制作用在内的最广泛的定义来解释。

例如,由上述通式(1)表示的本发明的化合物具有肌球蛋白调节轻链磷酸化抑制活性(参照本说明书的试验例1)、血管收缩抑制活性(参照本说明书的试验例2)、呼吸道收缩抑制活性(参照本说明

书的试验例3)、眼压降低活性(参照本说明书的试验例4)、嗜中性白血球迁移抑制活性(参照本说明书的试验例5)、呼吸道炎症抑制活性(参照本说明书的试验例6)。另外,从试验例可以看出,与先有技术的异喹啉化合物相比,由上述通式(1)表示的化合物具有高得多的血管收缩抑制活性、呼吸道收缩抑制活性、眼压降低活性、嗜中性白血球迁移抑制活性和呼吸道炎症抑制活性。因此,由上述通式(1)表示的化合物或其盐可以作为用于预防和/或治疗各种与细胞的收缩有关的疾病、各种与细胞的形态变化有关的疾病、各种与细胞的迁移有关的疾病、各种与细胞的放出有关的疾病、各种与细胞的凝聚有关的疾病和/或各种与细胞的凋亡有关的疾病等的药物的有效成分使用。

不拘泥于任何特定的理论,由上述通式(1)表示的本发明化合物的作用机理可以象下述那样推定。已知肌球蛋白调节轻链的磷酸化体的含量增加,可以促使作为细胞骨架运动装置的肌动球蛋白系统活化,从而激活细胞运动,因此可以认为,肌球蛋白调节轻链的磷酸化反应在细胞运动中起重要的作用(Kamm, K.等, *Annu. Rev. Physiol.* 51, pp.299-313, 1989; Schmidt, J.T.等, *J. Neurobiol.*, 52(3), pp.175-188, 2002; Niggli, V., *FEBS Lett.*, 445, pp.69-72, 1999; Itoh, K.等, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1136, pp.52-56, 1992; Kitani, S.等, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 183, pp.48-54, 1992; Mills, J.C., *J. Cell Biol.*, 140(3), pp.627-636, 1998)。在测定细胞内的肌球蛋白调节轻链磷酸化体的含量时已查明,由上述通式(1)表示的化合物可以使细胞内的肌球蛋白调节轻链发生磷酸化体的含量减少(参照试验例1)。

细胞内的肌球蛋白调节轻链磷酸化体的含量由下面示出的反应路线1和反应路线2的两个反应路线的活化状态来决定,这一点是已知的(Fukata, Y.等, *Trends Pharmacol. Sci.*, 22, pp.32-39, 2001)。

<反应路线1>

细胞内钙浓度的上升 → 肌球蛋白轻链磷酸化酶的活化 →

肌球蛋白调节轻链磷酸化体含量的上升

<反应路线 2>

低分子量 G 蛋白质 Rho 的活化 → Rho 激酶的活化 → 肌球蛋白磷酸酶的磷酸化（失活化） → 肌球蛋白调节轻链磷酸化体含量的上升

可以认为，能够抑制上述反应路线 1 和 / 或反应路线 2 的化合物具有可以减少肌球蛋白调节轻链磷酸化体含量的活性。为了推断由上述通式（1）表示的本发明的化合物的作用点究竟是上述反应路线 1 或上述反应路线 2 中的哪一条路线或者同时是这两条路线，而对由上述通式（1）表示的本发明化合物对细胞内的钙浓度上升和肌球蛋白轻链磷酸化酶活性的影响进行了研究，结果表明，本发明的化合物不影响细胞内钙浓度的上升（参照试验例 7）、也不抑制肌球蛋白轻链磷酸化酶的活性（参照试验例 8）。因此可以推断，本发明的化合物（1）不抑制上述反应路线 1，但是抑制上述反应路线 2，从而可以减少肌球蛋白调节轻链磷酸化体的含量。因此，本发明的化合物可以作为 Rho/Rho 激酶通路抑制剂使用。由上述通式（1）表示的本发明的化合物可以抑制上述反应路线 2 的事实可以通过测定其对 Rho 激酶活性的抑制活性来确认，或者通过测定其对肌球蛋白磷酸酶的磷酸化反应的抑制活性来确认。

对 Rho 激酶活性的测定可以按照例如 W001/56988 公开的方法来进行。更具体地说，通过将市售的 Rho 激酶（Upstate 社）与 ATP（ γ 32P-ATP）一起添加到基质（核蛋白体 S6 激酶基质（Ribosomal S6 kinase substrate））中来使酶反应开始，并使基质磷酸化。将基质吸附在滤纸上，用磷酸溶液将 ATP 洗脱后，用液体闪烁计数器测定磷酸化基质的量。由上述通式（1）表示的本发明的化合物对 Rho 激酶活性的抑制活性可以通过在开始酶反应之前添加化合物，然后测定基质的磷酸化量被抑制的程度来求得。肌球蛋白磷酸酶的磷酸化反应可以使用例如一种可以特异地识别肌球蛋白磷酸酶的磷酸化体的抗体（Feng, J. 等, J. Biol. Chem., 274, pp. 37385-37390, 1999）来测定。更具体地

说,从一种组织中提取出含有肌球蛋白磷酸酶的蛋白质,在丙烯酰胺凝胶上进行电泳,然后将其转移到硝基纤维素薄膜上。使该蛋白质与一种能够特异地识别肌球蛋白磷酸酶的磷酸化体的抗体反应,以测出肌球蛋白磷酸酶的磷酸化体的含量。化合物对肌球蛋白磷酸酶的磷酸化反应的抑制活性可以通过在开始进行组织提取之前添加化合物,然后测定肌球蛋白磷酸酶的磷酸化体含量被抑制的程度来求得。

可以认为,由上述通式(1)表示的本发明的化合物能够抑制作为上述反应路线2的Rho / Rho 激酶通路,并显示出比先有技术的异喹啉化合物更为强烈的细胞收缩抑制活性和细胞迁移抑制活性。已知Rho / Rho 激酶通路在细胞收缩和细胞迁移中起着重要的作用。另外,据报导,Rho / Rho 激酶通路还可以在各种细胞系中控制形态变化、凝聚、放出、产生、分裂和基因表达的调节等多种多样的细胞功能(Fukata, Y.等, Trends in Pharmacological Sciences, 22, pp. 32-39, 2001; Murata, T.等, J. Hepatol., 35, pp. 474-481, 2001; Ohnaka, K.等, Biochem. Biophys. Res. Commun., 287, pp. 337-342, 2001; Arakawa, Y.等, BIO Clinica, 17(13), pp. 26-28, 2002)。因此,能够抑制Rho / Rho 激酶通路的本发明的化合物基于这种作用,与先有技术的异喹啉化合物相比,显示出更强的细胞收缩抑制活性(试验例2、试验例3、试验例4)、细胞的形态变化调节活性、细胞迁移抑制活性(试验例5、试验例6)、细胞放出抑制活性、细胞凝聚抑制活性、细胞的凋亡抑制活性和/或细胞的基因表达调节活性,可以作为用于预防和/或治疗各种与细胞的收缩有关的疾病、各种与细胞的形态变化有关的疾病、各种与细胞的迁移有关的疾病、各种与从细胞的放出有关的疾病、各种与细胞的凝聚有关的疾病、各种与细胞的凋亡有关的疾病和/或各种与细胞的基因表达异常有关的疾病等的药物的有效成分使用(实验医学 Vol.17, 7, 1999)。

此处,作为各种与细胞的收缩有关的疾病,例如作为与血管平滑肌有关的疾病,可列举出高血压症、动脉硬化症、脑循环障碍及随其并发的脑功能障碍(精神障碍·记忆障碍·痴呆·妄想·漫游癖·运动障碍)、

眩晕、心脏病、暴卒病、末梢循环障碍、网膜循环障碍、肾功能不全等；作为与呼吸道平滑肌有关的疾病，可列举出哮喘、呼吸窘迫综合征、肺气肿、末梢呼吸道疾病、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)（植木纯等，现代医疗，Vol. 34, No. 9, pp. 87-92, 2002）等；作为与消化道平滑肌有关的疾病，可列举出呕吐、慢性胃炎、逆流性食道炎、过敏性肠道综合征等；作为与眼中存在的平滑肌有关的疾病，可列举出青光眼等，另外，作为与膀胱或尿道的平滑肌有关的疾病，可列举出排尿障碍、尿频、失禁等；作为与子宫平滑肌有关的疾病，可列举出妊娠中毒症、危迫性早产·流产等；作为与阴茎的平滑肌有关的疾病，已知的有勃起障碍等，但是不局限于上述的例子。

更详细地说，作为高血压症，可以例示原发性高血压症、肾型高血压症、肾血管型高血压、妊娠诱发型高血压、内分泌型高血压、心脏血管型高血压、神经型高血压、医原生型高血压、肺型高血压症等；作为动脉硬化症，可以例示在冠动脉·腹部大动脉·肾动脉·颈动脉·眼动脉·脑动脉等全身主要动脉中发生病变者。作为脑循环障碍，可以例示脑血栓、脑梗塞、脑出血、暂时性脑缺血发作、高血压型脑病、脑动脉硬化症、硬膜下血肿、硬膜外血肿、蜘蛛膜下出血、脑缺氧症、脑浮肿、脑炎、脑肿瘤、头部外伤、精神病、代谢中毒、药物中毒、暂时性的呼吸停止、手术时的深麻醉等。心脏病包括充血性心功能不全、急性心肌梗塞、陈旧性心肌梗塞、心内膜下梗塞、右心室梗塞、非定型的心肌梗塞、缺血性心肌症、异型心绞痛、稳定心绞痛、过劳性心绞痛、冠状血管痉挛性心绞痛、梗塞后心绞痛、不稳定心绞痛、心律不齐、急性心脏死亡等。

末梢循环障碍包括伯格氏病、阻塞性动脉硬化症、雷诺氏综合征等的动脉疾病以及静脉血栓症、血栓性静脉炎等的静脉疾病；血液过粘性综合征、冻伤·冻疮、由于感到寒冷而引起的心理感觉障碍和睡眠障碍、褥疮、裂口·皲裂、脱发等。作为网膜循环障碍，可以例示由于该障碍引起的网膜血管闭塞症、动脉硬化型网膜症、血管痉挛性网膜症、高血压眼底症、高血压性网膜症、肾型网膜症、高血压型视神经

网膜症、糖尿病型网膜症等。另外，作为青光眼，可以例示原发性青光眼、继发性青光眼、发展性青光眼、小儿继发性青光眼等；还有，按照更详细的分类，可以例示原发性开放角青光眼、原发性闭塞角青光眼、混合型青光眼、高眼压症等（日本眼科学杂志，107 卷，第 3 号，2003）。作为排尿障碍，包括排尿困难症、膀胱颈部硬化症、膀胱颈部闭塞症、尿道综合征、排尿肌-括约肌失调症、不稳定膀胱、慢性前列腺炎、慢性膀胱炎、前列腺痛、Hinman 综合征、弗勒氏（Fowler's）综合征、精神性排尿障碍、药剂性排尿障碍、老年性排尿障碍等。作为勃起障碍，包括伴随糖尿病或动脉硬化症、高血压、多发性硬化症心脏病、高脂血症、抑郁症等疾病而并发的器质性勃起障碍、功能性勃起障碍、老年性勃起障碍、或者由于脊髓损伤或为了根治而将前列腺全摘除后引起的勃起障碍等。

作为各种与细胞的形态变化有关的疾病，例如可列举出作为与神经细胞有关的各种神经障碍等。作为神经障碍的例子，可列举出例如外伤性的神经损伤（脊髓损伤等），或者阿兹海默氏病、帕金森氏病、糖尿病性网膜症等的神经变性疾病等。

作为各种与细胞的迁移有关的疾病的例子，可列举出例如作为与癌细胞有关的疾病的癌浸润或转移。另外，作为与血管内皮细胞有关的疾病，可以例示血管形成等。另外，作为与白血球有关的疾病，可以例示细菌感染症、变应性过敏疾病（例如可以例示支气管哮喘、特应性皮炎、花粉症、过敏性休克等）、胶原病（例如可以例示慢性风湿性关节炎·全身性红斑狼疮·多发性硬化症·斯耶格伦氏病等）、血管炎、炎症性肠疾病（例如可以例示溃疡性大肠炎·克隆氏（Crohn's）病等）、内脏的缺血再灌流障碍、外伤性的脊髓损伤、肺炎、肝炎、肾炎、胰腺炎、中耳炎、副鼻腔炎、关节炎（例如可以例示变形性关节炎、痛风等）、纤维化症、AIDS、成人 T 细胞白血病、脏器移植后的排斥（移植片对宿主反应）、血管再狭窄、内毒素休克。作为癌，可以例示骨髓性白血病、淋巴性白血病、胃癌、大肠癌、肺癌、胰腺癌、肝癌、食道癌、卵巢癌、乳癌、皮肤癌、头颈癌、睾丸肿瘤、神经母

细胞瘤、尿路上皮癌、多发性骨髓肿瘤、子宫癌、黑色瘤、脑肿瘤等。作为肝炎,可列举出病毒感染引起的肝炎(例如B型肝炎·C型肝炎等),另外,还包括乙醇性肝炎等。作为肺炎,包括慢性阻塞性肺病(COPD)以及能够转变为纤维化的间质性肺炎等。作为肾炎,包括慢性肾炎综合征、无症状性蛋白尿·急性肾炎综合征、肾病综合征、IgA肾病、肾盂肾炎、丝球体肾炎等。作为纤维化症,包括以在肺·皮肤·心脏·肝脏·胰腺·肾脏等的脏器中发生结缔组织蛋白过剩的沉积为特征的慢性的病变。所说病变的主要例子是肺纤维症、肝纤维症和皮肤纤维症,但是不局限于这些疾病。所谓肝纤维化症特别是指由于B型·C型肝炎病毒感染所引起的病毒性肝炎进展,使肝细胞陷于坏死而导致纤维化进行,从而发生大结节型肝硬化。或者,也包含由于乙醇性肝炎的进行所引起的小结节型肝硬化。

作为各种与细胞的放出有关的疾病,例如作为与白血球有关的疾病,可以例示变应性疾病。

作为变应性疾病,可列举出哮喘、特应性皮炎、变应性结膜炎、变应性关节炎、变应性鼻炎、变应性咽炎等。

作为各种与细胞的凝聚有关的疾病,例如作为与血小板细胞有关的疾病,可以例示血栓症。

作为血栓症,包括以上述全身的主要动脉·主要静脉·末梢的动脉·静脉的循环障碍为主的出血·药物中毒·内毒素引起的休克和由此引起的连续散布性血管内凝固(DIC)、以及多脏器衰竭(MOF)。

作为各种与细胞的凋亡有关的疾病,例如作为与神经有关的疾病,可列举出阿兹海默氏病、帕金森氏病、糖尿病性的末梢神经障碍、网膜障碍、由脑缺血引起的肌萎缩性侧索硬化症、色素性网膜炎、小脑变性等的神经变性疾病、或者青光眼。青光眼的例子有如上述。作为与病毒有关的疾病,可以例示AIDS、严重突发性肝炎;作为与平滑肌有关的疾病,可以例示由于心肌缺血引起的慢性心力衰竭;作为与血液有关的疾病,可以例示脊髓发育不全症·再生不良性贫血·铁粒芽红色球形贫血等;以及移植时的移植片引起的宿主病(GVHD);作为与骨

骼有关的疾病，可以例示骨关节炎、骨质疏松症等。

作为各种与细胞的基因表达异常有关的疾病，例如作为与骨细胞有关的疾病，可以例示骨疾病；作为与病毒有关的疾病，可以例示AIDS；另外，作为与癌细胞有关的疾病，可以例示癌。

作为骨疾病，可以例示骨质疏松症、高钙血症、佩吉特氏(Paget's)骨病、肾性骨营养不良、慢性风湿性关节炎、变形性关节炎、骨形成不全症、骨损伤、齿骨异常等。作为AIDS，可以例示由于人免疫缺乏病毒(HIV)感染而引起的后天性免疫缺乏综合征。作为癌，可以例示胃癌、大肠癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、白血病、恶性淋巴瘤、子宫癌、卵巢癌、乳癌、皮肤癌等。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗高血压症的药物的有效成分使用这一事实，可以通过向各种高血压模型的动物等给药的方式来确认。作为高血压动物模型，可列举出自然发病的高血压大鼠(SHR)、双肾性高血压大鼠、食盐负荷大鼠(DOCA)等(Uehata, M.等, Nature, 389, 990-994, 1997)。可以按0.1~1,000 mg/kg, 优选按0.1~100 mg/kg的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向高血压模型动物供给上述的化合物，然后测定其扩张期血压。可以根据扩张期血压的降低作用来确认作为高血压症治疗药的有用性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗肺高血压症的药物的有效成分使用这一事实，例如，可以使用通过在2-3周内向大鼠投与农吉利碱而引起肺高血压的大鼠模型等来确认(Ito, K.M.等, Am. J. Physiol., 279, H1786-H1795, 2000)。可以按0.1~1,000 mg/kg, 优选按0.1~100 mg/kg的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向肺高血压模型动物供给上述的化合物，然后测定其肺内压。可以根据肺内压的降低作用来确认作为肺高血压症治疗药的有用性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗动脉硬化症的药物的有效成分使用这一事实，可以通过使用例如L-

NAME 诱发动脉硬化大鼠模型 (Cir. Res. 89(5), pp.415-21, 2001) 或者气球伤害性动脉肥厚模型大鼠 (Sawada, N. 等, Circulation, 101(17), pp.2030-3, 2000) 等来确认。可以按 0.1~1,000 mg/kg, 优选按 0.1~100 mg/kg 的给药量, 通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药, 向动脉硬化模型动物供给上述的化合物, 然后观察其动脉肥厚的程度。可以根据对肥厚程度的抑制作用来确认作为动脉硬化治疗药的有用性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗脑循环障碍的药物的有效成分使用的这一事实, 可以通过使用例如沙鼠 (スナネズミ) 海马区域神经脱落模型 (Kirino 等, Brain Res., 239, 57-69, 1982) 等来确认。可以按 0.1~1,000 mg/kg, 优选按 0.1~100 mg/kg 的给药量, 通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药, 向模型动物供给上述的化合物, 然后测定与能量有关的物质的量和小鼠的生存时间或对迟发性神经脱落的抑制作用。可以根据脑代谢能力的维持改善·激活作用、对脑神经的保护作用和对脑梗塞病灶形成的抑制作用来确认作为对脑循环障碍治疗药的有用性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗心脏病的药物的有效成分使用这一事实, 可以通过使用例如由于血管结扎引起的心肌梗塞的大鼠模型 (Xia Q.G. 等, Cardiovasc. Res., 49(1), pp.110-7, 2001) 等来确认。可以按 0.1~1,000 mg/kg, 优选按 0.1~100 mg/kg 的给药量, 通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药, 向模型动物供给上述的化合物, 然后在局部缺血再灌流后被福尔马林灌流固定的心脏组织进行观察, 可以据此来确认作为心脏病治疗药的有效性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗末梢循环障碍的药物的有效成分使用这一事实, 可以通过使用例如褥疮大鼠模型 (Pierce, S.M. 等, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 281(1), H67-74, 2001) 等来确认。可以按 0.1~1,000 mg/kg, 优选按 0.1~100 mg/kg 的给药量, 通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内

给药,向模型动物供给上述的化合物,以 50mmHg 的压力来压迫后肢皮肤,然后对其患部的坏死面积的组织进行观察,或者同样测定其上皮血流量来确定作为褥疮(末梢血管循环障碍)治疗药的有效性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗网膜循环障碍的药物的有效成分使用这一事实,可以通过使用例如氩激光网膜血管障碍的兔子模型(Jpn. J. Ophthalmol., 45(4), pp. 359-62, 2001)等来确认。可以按 0.1~1,000 mg/kg,优选按 0.1~100 mg/kg 的给药量,通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药,向模型动物供给上述的化合物,然后根据激光亮点的计数来对网膜血管障碍的程度进行比较,并据此确认作为网膜循环障碍治疗药的有效性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗肾功能不全的药物的有效成分使用这一事实,可以通过例如 1 肾 1 狭窄型肾性高血压大鼠模型(基础和临床, 30, pp. 511-524, 1996)等来确认。可以按 0.1~1000mg/kg,优选按 0.1~100mg/kg 的给药量,通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药,向模型动物供给上述的化合物,然后根据测得的利尿效果来确认作为肾功能不全治疗药的有效性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗哮喘、例如支气管哮喘的药物的有效成分使用这一事实,可以通过使用例如摘出支气管的收缩抑制或支气管哮喘模型动物、人的末梢血白血球的迁移抑制(饭塚邦彦,アレルギー, 47, 943, 1998; 饭塚邦彦、吉井明弘:日本呼吸学杂志, 37, 196, 1999)等来确认。可以按 0.1~1000mg/kg,优选按 0.1~100mg/kg 的给药量,通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药,向模型动物供给上述的化合物,然后通过测定由于吸入乙酰胆碱所导致的支气管阻力上升以及所进行的组织学的解析来确认作为支气管哮喘治疗药的有用性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗过敏性肠道综合征的药物的有效成分使用这一事实,可以通过向各种应

力负荷模型动物给药来确认。作为应力负荷模型动物，可以例示拘束应力负荷的大鼠或投与 CRH 的大鼠模型 (Miyata, K. 等, Am. J. Physiol., 274, G827-831, 1998) 等，利用这些模型动物，可以确认上述的有用性。可以按 0.1 ~ 1,000 mg/kg，优选按 0.1 ~ 100 mg/kg 的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向应力负荷模型动物供给上述的化合物，然后测定排粪量。可以通过排粪量的减少效果来确认作为过敏性肠道综合征治疗药的有用性。

由上述通式 (1) 表示的本发明的化合物可作为预防和 / 或治疗青光眼的药物的有效成分使用这一事实，可以通过例如点眼向兔子、猫、猴子等供药，然后测定其眼压来确认 (Surv. Ophthalmol. 41, S9-S18, 1996)。可以按 0.1 ~ 1,000 mg/kg，优选按 0.1 ~ 100 mg/kg 的给药量，通过点眼、口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向局部麻醉的兔或猴供给上述的化合物，然后通过使用眼压计定时地测定眼压来确认作为青光眼治疗药的有用性。

由上述通式 (1) 表示的本发明的化合物可作为预防和 / 或治疗排尿障碍的药物的有效成分使用这一事实，可以通过使用例如节律性膀胱收缩模型等来确认 (金子茂等, 日药理志, Vol. 93(2), pp. 55-60, 1989; 野村鸣夫等, 日药理志, Vol. 94(3), p. 173, 1989)。可以按 0.1 ~ 1,000 mg/kg，优选按 0.1 ~ 100 mg/kg 的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向麻醉的大鼠或狗供给上述的化合物，然后通过测定膀胱充满时的节律性收缩 (排尿运动) 的次数来确认作为排尿障碍治疗药的有用性。

由上述通式 (1) 表示的本发明的化合物可作为预防和 / 或治疗勃起障碍的药物的有效成分使用这一事实，可以通过使用公知的方法，例如 J. Uro., 151, pp. 797-800, 1994 中记载的方法等来确认。将上述化合物溶解于亲水性软膏中，将 30 mg 软膏涂布于大鼠的阴茎上，将大鼠的阴茎在丙烯酸类树脂的圆筒中保持 10 分钟以便使大鼠不能舐到其阴茎。然后将大鼠移放入一个 30 cm × 30 cm 的丙烯酸类树脂的笼子中，用录像机从笼子的侧面和底面录像 60 分钟。然后通过统计在

30 分钟内的阴茎勃起次数来确认作为勃起障碍治疗药的有用性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为抑制癌转移浸润的药物的有效成分使用这一事实,可以通过使用例如 Cancer Res., 55, pp. 3551-3557, 1995 中记载的方法等来确认。将可移植性的人癌细胞悬浮液移植到无毛系小鼠的同一部位,然后按 0.1~1,000 mg/kg,优选按 0.1~100 mg/kg 的给药量,通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药,向该移植了癌细胞悬浮液的无毛系小鼠(自然转移模型)供给上述的化合物,通过测定转移形成的癌病灶来确认作为癌转移浸润治疗药的有用性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗胶原性疾病的药物的有效成分使用这一事实,可以通过使用例如大鼠或小鼠的胶原诱发关节炎模型(Griffith, M.M.等, Arthritis Rheumatism, 24, 781, 1981; Wooley, P.H.等, J. Exp. Med., 154, 688, 1981)等来确认。可以按 0.1~1,000 mg/kg,优选按 0.1~100 mg/kg 的给药量,通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药,向模型小鼠或模型大鼠供给上述的化合物,然后通过测定脚踵的体积和骨破坏进行的程度来确认作为胶原性疾病治疗药的有用性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗炎症性肠疾病的药物的有效成分使用这一事实,可以通过使用一种由于向大鼠的浆膜内注入乙酸而引起溃疡性大肠炎模型的大鼠或由葡萄糖硫酸钠引起大肠炎模型的大鼠或由三硝基苯磺酸引起大肠炎模型的大鼠(小島等, Folia. Pharmacol. Jpn., 118, pp.123-130, 2001)等来确认。例如,将乙酸灌注入大鼠的肠道内以使大鼠诱发大肠炎,然后按 0.1~1000mg/kg,优选按 0.1~100mg/kg 的给药量,通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药,向该诱发了大肠炎的大鼠供给上述的化合物,在数天~2 周之后,将该大鼠解剖,通过观察·测定肠道上皮的溃疡面积和大肠均浆中的白三烯 B₄ 的含量来确认作为炎症性肠疾病治疗药的有用性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为治疗脊髓损伤的药

物的有效成分使用这一事实，可以通过使用例如脊髓断裂大鼠模型（Sayer, F.T. 等, *Exp. Neurol.* 175(1), pp.282-96, 2002）等来确认。可以按 0.1~1,000 mg/kg, 优选按 0.1~100 mg/kg 的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向模型动物供给上述的化合物，在数周后通过镜检脊髓的组织来确认神经再生的程度，据此来确认作为治疗脊髓损伤的药物的有效性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗肺炎的药物的有效成分使用这一事实，可以通过使用例如 OVA 诱发慢性肺炎的小鼠模型（Henderson, W.R. 等, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 165(1), pp.108-16, 2002）等来确认。可以按 0.1~1000mg/kg, 优选按 0.1~100mg/kg 的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向模型动物供给上述的化合物，然后通过计测肺腔中的嗜酸性细胞或单核细胞的数目来确认作为肺炎治疗药的有效性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗肝炎的药物的有效成分使用这一事实，可以通过使用内毒素诱发肝障碍的小鼠模型等，按照例如 *J. Immunol.* 159, pp.3961-3967, 1997 中记载的方法来确认。可以按 0.1~1,000 mg/kg, 优选按 0.1~100 mg/kg 的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向内毒素诱发肝障碍的小鼠模型供给上述的化合物，然后通过测定作为肝功能参数的血浆中的转氨酶的含量或肝组织中的羟基脯氨酸的含量，或者进行组织学的解析来确认作为肝炎治疗药的有用性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗胰腺炎的药物的有效成分使用这一事实，可以通过使用例如蛙皮缩胆囊肽诱发的急性胰腺炎小鼠模型（Niedirau, C. 等, *Gastroenterology*, 88(5Pt 1), pp.1192-204, 1985）等来确认。可以按 0.1~1,000 mg/kg, 优选按 0.1~100 mg/kg 的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向模型动物供给上述的化合物，然后通过测定血清中的淀粉酶活性、胰腺重量来确认作为胰腺炎治疗药的有效性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗肾

炎的药物的有效成分使用这一事实，可以通过使用这样一种肾炎大鼠模型等来确认，该肾炎大鼠模型是通过把使用例如来自大鼠的 GBM 馏分使兔子免疫而获得的抗 GBM 抗体投与大鼠而使其引起肾炎的 (W001/56988)。可以按 0.1 ~ 1,000 mg/kg，优选按 0.1 ~ 100 mg/kg 的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向肾炎模型大鼠供给上述的化合物，并测定其尿中的蛋白量。可以根据尿中蛋白量的减少作用来确认作为肾炎治疗药的有用性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为抑制器官移植时的排异反应的药物的有效成分使用这一事实，可以通过使用例如皮肤移植的大鼠模型、心脏移植的大鼠模型等 (Ochiai, T. 等, Transplant. Proc., 19, pp.1284-1286, 1987) 来确认。可以按 0.1 ~ 1,000 mg/kg，优选按 0.1 ~ 100 mg/kg 的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向模型动物供给上述的化合物，然后根据推算的移植片的生存率来确认作为用于抑制器官移植时的排异反应的药物的有效性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗慢性风湿性关节炎的药物的有效成分使用这一事实，可以通过使用大鼠或小鼠的胶原蛋白诱发关节炎的模型 (Griffith, M.M. 等, Arthritis Rheumatism, 24, p.781, 1981; Wooley, P.H. 等, J. Exp. Med., 154, p.688, 1981) 等来确认。可以按 0.1 ~ 1,000 mg/kg，优选按 0.1 ~ 100 mg/kg 的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向模型小鼠或模型大鼠供给上述的化合物，然后通过测定脚踵体积或测定骨破坏进行的程度来确认作为慢性风湿性关节炎的治疗药的有用性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗慢性阻塞性肺病 (COPD) 的药物的有效成分使用这一事实，可以通过使用例如对摘出支气管的收缩抑制或支气管哮喘模型的动物、土拨鼠的香烟烟雾暴露模型 (渊上淳一等, 第 73 次日本药理学学会要旨集, 2000)、人末梢血白血球的迁移阻碍等来确认。可以按 1 ~ 1,000 mg/kg，优选按 1 ~ 100 mg/kg 的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给

药，向曾在香烟烟雾中暴露过的土拨鼠供给上述的化合物，然后通过测定支气管肺泡洗涤液中迁移的白血球数或进行组织学的解析来确认作为 COPD 治疗药的有用性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗肝纤维化症的药物的有效成分使用这一事实，可以通过使用四氯化碳诱导肝纤维化模型等，按照例如 J. Hepatol., 35(4), pp. 474-81, 2001 中记载的方法来确认。可以按 0.1~1,000 mg/kg，优选按 0.1~100 mg/kg 的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向肝纤维化症模型动物供给上述的化合物，然后通过测定作为肝功能参数的血浆中的转氨酶含量或肝组织中的羧基脯氨酸含量，或者进行组织学的解析来确认作为肝纤维化症治疗药的有用性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗肺纤维化症的药物的有效成分使用这一事实，可以通过使用博莱霉素诱发肺纤维化动物模型等，按照例如 Am. J. Respir. Crit. Care Med., 163(1), pp. 210-217, 2001 中记载的方法来确认。可以按 0.1~1,000 mg/kg，优选按 0.1~100 mg/kg 的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向肺纤维化症小鼠模型供给上述的化合物，然后通过测定呼吸功能和肺组织中的羧基脯氨酸含量来确认作为肺纤维化症治疗药的有用性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗变应性疾病的药物的有效成分使用这一事实，可以通过使用例如特应性皮炎的小鼠模型等，按照例如アレルギー, 50(12), pp. 1152-1162, 2001 中记载的方法来确认。可以通过使用尘螨属抗原对事先被表面活性剂或有机溶剂进行过前处理的 NC/Nga 小鼠诱发皮肤疹时，可以按 0.1~1,000 mg/kg，优选按 0.1~100 mg/kg 的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向上述患皮肤疹的小鼠供给上述的化合物，然后通过测定血浆的 IgE 值和嗜酸性细胞数等来确认作为变应性疾病治疗药的有用性。

由上述通式(1)表示的本发明的化合物可作为预防和/或治疗血

栓症的药物的有效成分使用这一事实，可以通过使用例如实验的静脉血栓兔子模型（Maekawa, T. 等, Trombos. Diathes. Haemorrh., 60, pp. 363-370, 1974）等来确认。可以按 0.1 ~ 1,000 mg/kg, 优选按 0.1 ~ 100 mg/kg 的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向模型动物供给上述的化合物，然后通过推算血栓的阳性率来确认作为血栓症治疗药的有效性。

由上述通式（1）表示的本发明的化合物可作为预防和 / 或治疗骨疾病的药物的有效成分使用这一事实，可以通过使用例如由于摘除卵巢而造成骨质疏松症的小鼠模型（OVX 小鼠）等来确认（Golub, L. M. 等, Ann. N. Y. Acad. Sci., 878, pp. 290-310, 1999）。可以按 0.1 ~ 1,000 mg/kg, 优选按 0.1 ~ 100 mg/kg 的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向 OVX 小鼠供给上述的化合物，然后测定齿根的脱落和骨骼骨的重量。根据对齿根的脱落抑制作用和对骨骼骨重量减少的抑制作用来确认作为骨疾病治疗药的有用性。

由上述通式（1）表示的本发明的化合物可作为预防和 / 或治疗 AIDS 的药物的有效成分使用这一事实，可以通过使用例如 SIV 感染的恒河猴模型（Crub, S. 等, Acta Neuropathol., 101(2), pp. 85-91, 2001）等来确认。可以按 0.1 ~ 1,000 mg/kg, 优选按 0.1 ~ 100 mg/kg 的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向模型动物供给上述的化合物，然后通过定量分析血液中的 SIV mRNA 的含量来确认作为 AIDS 治疗药的有效性。

由上述通式（1）表示的本发明的化合物可作为预防和 / 或治疗癌症的药物的有效成分使用这一事实，可以通过使用例如由紫外线照射诱发皮肤癌的小鼠模型、或者移植了癌细胞的无毛系小鼠模型（Orengo, I. F. 等, Arch Dermatol., 138(6), pp. 823-4, 2002; Ki D. W. 等, Anticancer Res. 22(2A), pp. 777-88, 2002）等来确认。可以按 0.1 ~ 1,000 mg/kg, 优选按 0.1 ~ 100 mg/kg 的给药量，通过口服给药、静脉内给药、或腹腔内给药，向模型动物供给上述的化合物，然后通过观察体表的癌组织的缩小或扩大来确认作为癌症治疗药的有效性。

另外，对于本发明的各化合物或其盐，把按照在试验例 1 中求出的 IC_{50} 值 3 倍浓度的被试验化合物分注到一块 96 孔的平皿中，然后把在试验例 1 中调配的细胞悬浮液按照 10^6 / 每井的浓度加入，在室温下培养 30 分钟，把分注到各井中的细胞悬浮液用锥虫蓝染色，求出细胞的生存率，结果表明，各井中的细胞生存率均高达 90% 以上。另外，将本发明的各化合物或其盐按照每天 30 mg/kg 的用量在 5 天内每天给小鼠口服，没有发现死亡的实例。因此，本发明的化合物或其盐在安全性方面也是没有什么大问题的。

作为本发明的药物的有效成分，可以使用由上述通式 (1) 表示的化合物和其生理学上容许的盐。作为本发明的药物，可以将上述的物质直接给药，但是，通常是将其配制成含有 1 种以上作为有效成分的上述物质和 1 种以上的制剂用添加物的医药组合物，可以通过口服的或非口服（例如，静脉内给药、肌肉内给药、皮下给药、经皮给药、经肺给药、经鼻给药、点眼给药、尿道内给药、阴道内给药、舌下给药或直肠给药等）向人和人以外的动物给药。可以将上述的医药组合物根据给药途径配制成适当的剂型，更具体地说，作为适合于口服给药的医药组合物，可列举出口服剂型（片剂（tablet）、薄膜包裹片（フィルムコート片）、口腔内崩解片、硬胶囊剂、软胶囊剂、散剂、细粒剂、颗粒剂、干糖浆剂、糖浆剂、丸剂、锭剂（troche）等）；作为适合于非口服给药的医药组合物，可列举出注射剂（液剂、冻结干燥制剂、悬浮剂等）、吸入剂、栓剂、透皮吸收剂（例如贴剂（tape））、软膏剂、点眼剂、眼软膏、眼粘膜附着剂等等。对于青光眼的优选剂型，可列举出口服剂、点眼剂、眼软膏、眼粘膜附着剂等。另外，对于支气管哮喘或慢性阻塞性肺病的优选剂型，可列举出口服剂、吸入剂（例如可列举出，采用将医药组合物的粉末或由医药组合物溶解于或悬浮于溶剂中而形成的药液直接吸入，或者使用一种称为喷雾器或雾化器的喷雾器将其制成雾状后吸入的方法等）、透皮吸收剂等。

为了配制这些医药组合物，可以使用本领域通常使用的制剂用添加物（例如赋形剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、着色剂、缓冲剂、包

衣剂、矫味剂、芳香剂、乳化剂、等渗剂、助溶剂、保存剂、粘稠剂、pH调节剂等)按照常规方法来制造。作为赋形剂,可列举出乳糖、蔗糖、海藻糖等的糖类;D-甘露糖醇、赤藓醇、木糖醇、山梨糖醇等的糖醇类;玉米淀粉等的淀粉类;结晶纤维素;磷酸氢钙等;作为崩解剂,可列举出淀粉类、部分 α 化淀粉、羧甲基纤维素及其金属盐、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、琼脂粉末、聚乙烯聚吡咯烷酮(クロスポビドン)、低取代度羟丙基纤维素等;作为粘合剂,可列举出羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯醇、甲基纤维素、乙基纤维素、聚烯吡酮(ポピドン)、阿拉伯树胶粉末、支链淀粉、 α 化淀粉等;作为润滑剂,可列举出硬脂酸或其金属盐、滑石粉、硅酸或其金属盐、盐-硬化油(salt-hardened oil)、蔗糖脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、富马酸硬脂基钠等。

在配制固体的医药组合物的情况,可以使用例如、蔗糖、乳糖、葡萄糖、果糖、海藻糖、D-甘露糖醇、山梨糖醇、赤藓醇、木糖醇、麦芽糖醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、结晶纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、低取代度羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯聚吡咯烷酮、糊精、环糊精、葡聚糖、琼脂、黄原胶、瓜耳胶、松香、阿拉伯树胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯醇、聚烯吡酮、 α 化淀粉、部分 α 化淀粉、支链淀粉、果胶、聚山梨酸酯、聚乙二醇、丙二醇、甘油、硬脂酸镁、滑石粉、轻质硅酸酐、含水二氧化硅、高岭土、蔗糖脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、硅酸、硅酸铝、偏硅铝酸镁、碳酸钙、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、柠檬酸、琥珀酸、酒石酸、蓖麻硬化油、牛脂硬化油、硬脂酸、鲸蜡醇、橄榄油、橙油、大豆油、可可脂、巴西棕榈蜡、石蜡、凡士林、甘油三乙酸酯、柠檬酸三乙酯、氧化铁、焦糖、酒石黄、香草醛、羧甲基纤维素钠、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素、羧乙烯基聚合物、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素、乙基纤维素、乙酸纤维素等的纤维素衍生物;聚乙二醇、明胶、紫胶、甲基丙烯酸

及其衍生物以及他们的共聚物、乙基纤维素水分散液（Aquacoat）硅油、甘油三乙酸酯等的制剂用添加物。作为片剂，可以根据需要制成具有通常包衣的片剂，例如糖衣片、肠溶性包衣片、薄膜包衣片或二层片、多层片等。

在配制半固体的医药组合物的情况，可以使用例如动物性油脂（橄榄油、玉米油、蓖麻油等）、矿物性油脂（凡士林、白色凡士林、固体石蜡等）、蜡类（霍霍巴油、巴西棕榈蜡、蜂蜡等）、部分合成或全合成的甘油脂肪酸酯等的制剂用添加物。作为市售品的例子，可列举出ウイテプゾール（ダイナミッドノーベル社）、ファーマゾール（日本油脂社）等。在配制液体的医药组合物的情况，可以使用例如氯化钠、葡萄糖、山梨糖醇、甘油、橄榄油、丙二醇、乙醇等的制剂用添加物。在配制注射剂的情况，可以使用无菌的液态介质，例如生理盐水、等渗液；油性液、例如芝麻油、大豆油等。另外，根据需要，也可以同时使用适当的悬浮化剂，例如羧甲基纤维素钠、非离子性表面活性剂；助溶剂，例如苯甲酸苄酯、苄醇等。在配制点眼剂的情况，可以将其作为水性液剂或水溶液来配制，例如可以使用无菌的注射用水溶液来配制成水溶液。在该点眼用液剂中，也可以添加缓冲剂（优选是用于减轻刺激的硼酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂等）、等渗剂（例如可列举出氯化钠、氯化钾等）、保存剂（例如可列举出对羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸乙酯、苄醇、氯代丁醇）、粘稠剂（例如可列举出甲基纤维素、羧甲基纤维素钠）等。在配制吸入剂的情况，例如在将其作为粉末吸入的情况，可以参考在配制上述固体医药组合物的情况，优选将所获的粉末进一步微粉化。另外，在将其作为液体吸入的情况，可以采用参考上述方法配制成固体的医药组合物，在使用时再将其溶解于蒸留水或适当的溶剂而获得药液的方法，或者，优选参考上述方法配制成液体的医药组合物而直接获得药液的方法等。用于吸入的上述的粉末或药液的大小优选为适当于吸入时的粒径，例如其上限优选为 100 μm 以下，更优选为 50 μm 以下，特别优选为 10 μm 以下。另外，其下限没有特别的限制，粒径越小越好。

上述医药组合物中的有效成分的含量可以根据不同的剂型来适当选择,但是,例如相对于全部组合物的重量,可以为 0.1~100 重量%,优选为 1~50 重量%左右。对于本发明的药物的给药量,应考虑患者的年龄、体重、性别、疾病的种类、症状的程度等,根据各种情况适当地决定,但是适当为例如 1~500mg 左右,优选为 1~100mg 左右,特别优选为 1~30mg 左右。可以按上述这些给药量将药物按每天 1 次或分数次给药。

由上述的通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐也可以与 1 种以上的其他药剂适当地组合使用(可以与由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐组合使用的药剂在下文中称为“合用药剂”)。在此情况下,对于由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐及合用药剂分别的给药时间没有限定,可以同时给药,或者,也可以错开时间来给药。因此,可以把与由上述通式(1)表示的化合物或其生理学上容许的盐合用的药剂按另外的形态来配制,或者,也可以将两者混合在一起按 1 种形态配制。在将两者混合的情况,本发明的化合物或其生理学上容许的盐与合用药剂两者的配合比以及两者在混合后的形态等,可以根据给药对象、给药途径、对象疾病、症状、物性、给药的容易性等适当地决定。

合用药剂的给药量可以把临床上的用量作为基准适当地选择。合用药剂可以是低分子化合物或肽,另外,也可以是高分子的蛋白、多肽、核酸低聚物、肽核酸(PNA)低聚物、抗体等,或者也可以是疫苗等。例如,当给药对象是人的情况,相对于 1 重量份的本发明化合物或其生理学上容许的盐,合用药剂可以是 0.01 至 100 重量份,根据需要,可以适当地使用上述的制剂用添加物,并且可以按口服剂、注射剂(液剂、悬浮剂等)、点滴剂、吸入剂、栓剂、透皮吸收剂(例如贴剂)、软膏剂、点眼剂、眼软膏、眼粘膜附着剂等优选的形态使用。

另一方面,上述的合用药剂可以根据给药对象、给药途径、对象疾病、症状等从以下述各种疾病为对象的各种药剂中适当地选择,所说的各种疾病包括:各种与细胞的收缩有关的疾病、各种与细胞的形

态变化有关的疾病、各种与细胞的迁移有关的疾病、各种与细胞的放出有关的疾病、各种与细胞的凝聚有关的疾病、各种与细胞的凋亡有关的疾病、和/或各种与细胞的基因表达异常有关的疾病等。

例如，在本说明书中作为各种与细胞的收缩有关的疾病举例的青光眼的情况，作为合用药剂，可以从下述药剂种适当地选择，这些药剂包括：非选择性的 β 肾上腺素受体阻断剂（例如马来酸噻吗洛尔等）、选择性的 β 肾上腺素受体阻断剂（例如倍他洛尔等）、胆碱受体促效剂（例如盐酸毛果芸香碱等）、胆碱酯酶抑制剂（例如毒扁豆碱等）、碳酸酐酶抑制剂（例如布林佐胺等）、前列腺素诱导剂（例如拉坦前列腺素等）、非选择性的交感神经阻断剂（例如盐酸肾上腺素等）、选择性的 α_1 肾上腺素受体阻断剂（例如盐酸布那唑嗪等）、选择性的 α_2 肾上腺素受体阻断剂（例如酒石酸溴莫尼定等）、 α_1 - β 肾上腺素受体阻断剂（例如尼普地洛等）、 α 肾上腺素受体刺激剂（例如盐酸地匹福林等）、钙拮抗剂（例如盐酸伊加地平）等（AI Report, Cima Science Journal, 2002年）。

例如，在本说明书中，在作为各种与细胞的收缩有关的疾病或者各种与细胞的迁移有关的疾病例示的支气管哮喘的情况，作为合用药剂，可以从下述药剂中适当地选择：这些药剂包括：化学传递物质游离抑制剂（例如色甘酸钠等）、抗组胺剂（例如盐酸依匹斯汀等）、脂质介体抑制剂、Th2细胞因子产生抑制剂（例如甲磺司特等）、支气管扩张剂、类固醇剂等。作为脂质介体游离抑制剂，可以例示促凝血素A2受体拮抗剂（例如塞曲司特等）、白三烯受体拮抗剂（例如普仑司特等）等。作为支气管扩张剂，可以例示抗胆碱剂（例如溴化异丙托品等）、黄嘌呤衍生物（例如茶碱等）、 β_2 肾上腺素受体阻断剂（例如福莫特罗等）等；作为类固醇剂，可以例示口服类固醇（例如Predonizolone等）、吸入类固醇（例如丙酸氟替卡松等）等（AI Report, Cima Science Journal, 2002）。

例如，在本说明书中作为各种与细胞的收缩有关的疾病或者各种与细胞的迁移有关的疾病例示的慢性阻塞性肺病（COPD）的情况，可

以从支气管扩张剂、类固醇剂等中适当地选择合用药剂。作为支气管扩张剂所例示的抗胆碱剂和类固醇剂是如上面说明的那些药剂 (AI Report, Cima Science Journal, 2002)。

上面只是示出了一些选择的合用药剂的例子, 但合用药剂不局限于上述的例子。

实施例

下面通过实施例来更具体地说明本发明, 但本发明的范围不受下述实施例的限定。

薄层色谱 (TLC) 使用 Precoated silicagel 60 F254 (MERCK 公司制造)。利用氯仿: 甲醇 (100: 1~4: 1) 或乙酸乙酯: 正己烷 (100: 1~1: 10) 展开后, 通过用 UV (254nm) 照射、茚三酮、或者磷钼酸引起的显色来确认。在将有机溶剂干燥时, 使用无水硫酸镁或无水硫酸钠。作为闪蒸柱色谱, 使用 silica gel 60N (球状·中性、40~100 μ m; 关东化学公司制造)。作为分离薄层色谱 (PTLC), 使用 Precoated silica gel 60 F254 20 $\times$ 20cm 2mm (MERCK 公司制造)。洗脱条件为, 己烷: 乙酸乙酯 = 1: 0~0: 1 或氯仿: 乙醇 = 10: 1~1: 1。为了测定核磁共振谱 (NMR), 使用 Gemini-300 (FT-NMR, Varian 社) 或 AL-300 (FT-NMR, JEOL 公司制造) 进行测定。作为溶剂, 如果没有特定说明, 一般都使用氘代氯仿, 化学位移通过使用四甲基硅烷 (TMS) 作为内标进行测定, 并用 δ (ppm) 表示, 另外, 结合常数用 J (Hz) 表示。质谱 (MS) 用液体色谱-质量分析谱仪 (LC-MS) 测定。作为质量分析装置, 使用 Platform-LC 型质量分析装置 [Micromass 公司生产], 通过电动喷雾离子化 (ESI) 法来测定。作为液体色谱装置, 使用 GILSON 公司生产的装置。作为分离柱, 使用 Mightysil RP-18 GP50-4.6 (关东化学公司制造)。洗脱条件通常为: 流速 2ml/分钟; 使用 A 液 = 水 [含有 0.1% (v/v) 乙酸]、B 液 = 乙腈 [含有 0.1% (v/v) 乙酸] 作为溶剂; 从 0 分钟至 5 分钟按照 B 液在 5~100% (v/v) 范围内以线性梯度变化的条件进行。

实施例 1

N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-(3-苯基丙基)-1,3-丙二胺盐酸盐(例示化合物编号 3-35)

(工序 A) N-(叔丁氧基羰基)-N'-[(5-异喹啉基)磺酰基]-1,3-丙二胺(中间体 1)的合成

向 N-(叔丁氧基羰基)-1,3-丙二胺(2.09g、东京化成公司制造)和三乙胺(3.4ml、东京化成公司制造)的二氯甲烷(20ml)溶液中,在冰冷搅拌下,加入异喹啉-5-磺酰氯(2.73g、按照特开昭 61-227581 进行配制)的二氯甲烷(15ml)溶液,在室温下搅拌 14 小时 30 分钟。将反应混合物依次用饱和碳酸氢钠水、饱和食盐水洗涤,将有机层干燥后,减压下蒸馏除去溶剂,然后,残渣用闪蒸柱色谱(氯仿:甲醇=50:1)精制,得到标题化合物(4g)。

(工序 B) N-(叔丁氧基羰基)-N'-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N'-(3-苯基丙基)-1,3-丙二胺(中间体 2)的合成

向中间体 1(640mg)、1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺)(1200mg、アルドリッチ公司制造或者按照 Chemistry Letters, 539 (1994) 制备)和 3-苯基-1-丙醇(710 μ l、东京化成公司制造)的四氢呋喃(30ml)溶液中,在冰冷搅拌下,加入三(正丁基)膦(1.75ml、东京化成公司制造),在氩气氛中、在室温下搅拌 13.5 小时。将反应混合物中的沉淀物过滤除去后,从滤液中减压下蒸馏除去溶剂,残渣用闪蒸柱色谱(己烷-乙酸乙酯混合溶剂系)精制,得到标题化合物(913mg、混入若干 3-苯基-1-丙醇)。

(工序 C) N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-(3-苯基丙基)-1,3-丙二胺盐酸盐的合成

将中间体 2(913mg)在室温下加入到 10% 盐酸/甲醇溶液(18ml、东京化成公司制造)中,加热回流下搅拌 25 分钟。反应后,减压下蒸馏除去溶剂,用甲醇和乙醚的混合溶剂进行结晶,得到标题化合物(653mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.65-1.90 (4H, m), 2.39-

2.45 (2H, m), 2.67–2.84 (2H, m), 3.21–3.34 (2H, m), 3.35–3.46 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.11–7.29 (4H, m), 7.85–8.05 (4H, m), 8.42 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 8.50 (1H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 8.60 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 8.75 (1H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 9.71 (1H, s)

MS (m/z): 384 (MH^+)

实施例 2

N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-[2-(2-噻吩基)乙基]-1,3-丙二胺盐酸盐 (例示化合物编号 3-37)

(工序 A) N-(叔丁氧基羰基)-N'-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N'-[2-(2-噻吩基)乙基]-1,3-丙二胺 (中间体 3) 的合成

按照实施例 1 工序 B 的方法,由中间体 1 (365mg)、三(正丁基)磷 (747 μl)、2-(2-噻吩基)乙醇 (385mg、アルドリッチ公司制造)和 1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺) (517mg)得到标题化合物 (333mg)。但是,反应进行 24 小时,化合物的精制使用硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯 = 3:1)进行。

(工序 B) N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-[2-(2-噻吩基)乙基]-1,3-丙二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法,使用中间体 3 (238mg)和 10% 盐酸/甲醇溶液 (5ml)进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后,减压下蒸馏除去溶剂,向残渣中加入甲醇 (1ml)和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀,用乙醚洗涤,得到白色粉末性固体的标题化合物 (202mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.82–1.96 (2H, m), 2.70–2.83 (2H, m), 2.94–3.04 (2H, m), 3.41–3.55 (4H, m), 6.70–6.80 (2H, m), 7.13–7.20 (1H, m), 7.96–8.27 (4H, m), 8.47–8.77 (4H, m), 9.76–9.86 (1H, br. s)

MS (m/z): 376 (MH^+)

实施例 3

4 - {N - [(5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - (3 - 苯基丙基) } 氨基哌啶盐酸盐 (例示化合物编号 3 - 205)

(工序 A) 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - N - [(5 - 异喹啉基) 磺酰基] 氨基哌啶 (中间体 4) 的合成

按照实施例 1 工序 B 的方法, 由 (5 - 异喹啉基) 磺酰氯 (455mg)、4 - 氨基 - 1 - (叔丁氧基羰基) 哌啶 (441mg、アスタテック公司制造) 和三乙胺 (335 μ l) 得到标题化合物 (665mg)。

(工序 B) 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - {N - [(5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - (3 - 苯基丙基) } 氨基哌啶 (中间体 5) 的合成

按照实施例 1 工序 B 的方法, 由中间体 4 (392mg)、三 (正丁基) 膦 (747 μ l)、3 - 苯基 - 1 - 丙醇 (405 μ l) 和 1, 1' - 偶氮双 (N, N - 二甲基甲酰胺) (517mg) 得到标题化合物 (357mg)。但是, 反应进行 24 小时, 化合物的精制使用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 3: 1) 进行。

(工序 C) 4 - {N - [(5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - (3 - 苯基丙基) } 氨基哌啶盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 5 (254mg) 和 10% 盐酸 / 甲醇溶液 (5ml) 进行脱保护 (50°C、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到白色粉末性固体的标题化合物 (192mg)。

^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 1.64 - 1.83 (4H, m), 1.98 - 2.15 (2H, m), 2.88 - 3.03 (2H, m), 3.20 - 3.30 (4H, m), 3.90 - 4.20 (3H, m), 7.08 - 7.30 (5H, m), 7.91 - 8.00 (1H, m), 8.42 - 9.13 (6H, m), 9.71 - 9.82 (1H, br. s)

MS (m/z): 410 (MH^+)

实施例 4

N- [(5-异喹啉基)磺酰基] -N- (4-苯基丁基) -1, 3-丙二胺盐酸盐 (例示化合物编号 3-47)

(工序 A) N- (叔丁氧基羰基) -N' - [(5-异喹啉基)磺酰基] -N' - (4-苯基丁基) -1, 3-丙二胺 (中间体 6) 的合成

按照实施例 1 工序 B 的方法, 由中间体 1 (365mg)、三 (正丁基) 膦 (747 μ l)、4-苯基-1-丁醇 (462 μ l、东京化成公司制造) 和 1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺) (517mg) 得到标题化合物 (348mg)。但是, 反应进行 24 小时, 化合物的精制使用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 3: 1) 进行。

(工序 B) N- [(5-异喹啉基)磺酰基] -N- (4-苯基丁基) -1, 3-丙二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 6 (249mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (5ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到白色粉末性固体的标题化合物 (188mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.28-1.48 (4H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 2.40-2.46 (2H, m), 2.67-2.78 (2H, m), 3.25-3.31 (2H, m), 3.36-3.41 (2H, m), 7.01-7.05 (2H, m), 7.13-7.27 (3H, m), 7.94-8.12 (4H, m), 8.47-8.65 (3H, m), 8.76 (1H, dd, $J = 3, 6.6\text{Hz}$), 9.72-9.70 (1H, br. s)

MS (m/z): 398 (MH $^+$)

实施例 5

N- [(4-甲基-5-异喹啉基)磺酰基] -N- (3-苯基丙基) -1, 3-丙二胺盐酸盐 (例示化合物编号 3-715)

(工序 A) N- (叔丁氧基羰基) -N' - [(4-溴-5-异喹啉

基)磺酰基]-1, 3-丙二胺(中间体7)的合成

按照实施例1工序A的方法,向N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(383mg)和三乙胺(335 μ l)的二氯甲烷(3ml)溶液中,在冰冷搅拌下,加入(4-溴-5-异喹啉基)磺酰氯(483mg、按照特许公报第2763791的方法,由参考例1中取得的4-溴-5-氨基异喹啉进行配制)的二氯甲烷(3ml)溶液,在室温下搅拌20小时。将反应混合物依次用饱和碳酸氢钠水洗涤2次、用饱和食盐水洗涤,有机层用无水硫酸钠(和光纯药公司制造)干燥后,减压下蒸馏除去溶剂,得到残渣(711mg)。接着,按照实施例1工序B的方法,由上述残渣、三(正丁基)膦(747 μ l)、3-苯基-1-丙醇(405 μ l)和1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺)(517mg)得到标题化合物(540mg)。但是,反应进行24小时,化合物的精制使用硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=3:1)进行。

(工序B)N-(叔丁氧基羰基)-N'-[(4-甲基-5-异喹啉基)磺酰基]-N'-(3-苯基丙基)-1,3-丙二胺(中间体8)的合成

在氮气氛围中,向中间体7(540mg)、二氯(1,3-双(二苯膦基)丙烷)镍(II)(5.2mg、东京化成公司制造)的四氢呋喃(5ml)悬浮液中,滴入碘化甲基镁乙醚溶液(0.84M)(1.3ml、关东化学公司制造),在50℃下加热搅拌15小时。使反应液的温度恢复至室温,缓慢加入水(2.5ml),接着缓慢加入2当量氢氧化钠水溶液(10ml)。过滤除去不溶物后,将目标物用乙酸乙酯(各30ml)萃取3次。将合并的有机层用饱和食盐水(30ml)洗涤1次,用无水硫酸镁干燥。减压下蒸馏除去溶剂后,残渣用硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=2:1)精制,得到标题化合物(143mg)。

(工序C)N-[(4-甲基-5-异喹啉基)磺酰基]-N-(3-苯基丙基)-1,3-丙二胺盐酸盐的合成

按照实施例1工序C的方法,使用中间体8(87mg)和10%盐酸/甲醇溶液(5ml)进行脱保护(50℃、2小时)。将反应混合物冷却

至室温后，减压下蒸馏除去溶剂，向残渣中加入甲醇（1ml）和乙醚（3ml）。过滤收集析出的沉淀，用乙醚洗涤，得到白色粉末性固体的标题化合物（70mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.97–2.08 (4H, m), 2.58–2.63 (2H, m), 2.79–2.87 (2H, m), 3.03 (3H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 3.44–3.57 (4H, m), 7.16–7.30 (5H, m), 7.90–8.19 (5H, m), 8.58–8.68 (2H, m), 9.58–9.65 (1H, br.s)

MS (m/z): 398 (MH^+)

实施例 6

N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-[2-(苯磺酰基)乙基]-1,3-丙二胺盐酸盐（例示化合物编号 3-46）

（工序 A）N-(叔丁氧基羰基)-N'-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N'-[2-(苯磺酰基)乙基]-1,3-丙二胺（中间体 9）的合成

按照实施例 1 工序 B 的方法，由中间体 1（365mg）、三（正丁基）磷（747 μl ）、2-(苯磺酰基)乙醇（359 μl 、アルドリッチ公司制造）和 1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺)（517mg）得到标题化合物（346mg）。但是，反应进行 24 小时，化合物的精制使用硅胶柱色谱（正己烷：乙酸乙酯 = 3:1）进行。

（工序 B）N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-[2-(苯磺酰基)乙基]-1,3-丙二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法，使用中间体 9（266mg）和 10% 盐酸/甲醇溶液（5ml）进行脱保护（50℃、2 小时）。将反应混合物冷却至室温后，减压下蒸馏除去溶剂，向残渣中加入甲醇（1ml）和乙醚（3ml）。过滤收集析出的沉淀，用乙醚洗涤，得到白色粉末性固体的标题化合物（203mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.72–1.83 (2H, m), 2.70–2.81 (2H, m), 3.33–3.69 (6H, m), 7.66–8.00 (9H, m), 8.23

- 8.32 (2H, m), 8.55-8.75 (2H, m), 9.71 (1H, s)

MS (m/z): 434 (MH⁺)

实施例 7

N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-[2-(苯磺酰基)乙基]乙二胺盐酸盐 (例示化合物编号 3-12)

(工序 A) N-(叔丁氧基羰基)-N'-[(5-异喹啉基)磺酰基]乙二胺 (中间体 10) 的合成

按照实施例 1 工序 A 的方法, 由 (5-异喹啉基)磺酰氯 (455mg)、N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯 (353mg、东京化成公司制造) 和三乙胺 (335 μ l) 得到标题化合物 (246mg)。

(工序 B) N-(叔丁氧基羰基)-N'-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N'-[2-(苯磺酰基)乙基]乙二胺 (中间体 11) 的合成

按照实施例 1 工序 B 的方法, 由中间体 10 (352mg)、三(正丁基)磷 (747 μ l)、2-(苯磺酰基)乙醇 (359 μ l) 和 1, 1'-偶氮双(N, N-二甲基甲酰胺) (517mg) 得到标题化合物 (337mg)。但是, 反应进行 24 小时, 化合物的精制使用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 3: 1) 进行。

(工序 C) N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-[2-(苯磺酰基)乙基]乙二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 11 (260mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (5ml) 进行脱保护 (50°C、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到白色粉末性固体的标题化合物 (197mg)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.85-2.96 (2H, m), 3.51-3.61 (4H, m), 3.72-3.78 (2H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 7.78-7.83 (1H, m), 7.87-7.90 (2H, m), 7.95-8.01 (1H, m), 8.17 (3H, br. s), 8.40-8.43 (1H, m), 8.50-8.54 (1H, m),

8.68 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.77 (1H, d, J = 6.6Hz), 9.79 (1H, s)

MS (m/z): 420 (MH⁺)

实施例 8

N-[(1-氨基-5-异喹啉基)磺酰基]-N-(3-苯基丙基)-1,3-丙二胺盐酸盐(例示化合物编号 3-647)

(工序 A) N-(叔丁氧基羰基)-N'-[(1-氯-5-异喹啉基)磺酰基]-1,3-丙二胺(中间体 12)的合成

按照实施例 1 工序 A 的方法,在冰冷搅拌下,向 N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(383mg)和三乙胺(335 μl)的二氯甲烷(3ml)溶液中,加入(1-氯-5-异喹啉基)磺酰氯(524mg、按照特开昭 63-2980 号公报的方法由(1-氯-5-异喹啉基)磺酰氯盐酸盐制备)的二氯甲烷(3ml)溶液,在室温下搅拌 20 小时。将反应混合物依次用饱和碳酸氢钠水洗涤 2 次、用饱和食盐水洗涤,有机层用无水硫酸钠(和光纯药公司制造)干燥后,减压下蒸馏除去溶剂后,残渣用硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=2:1)精制,得到标题化合物(640mg)。

(工序 B) N-[(1-氨基-5-异喹啉基)磺酰基]-N'-(叔丁氧基羰基)-1,3-丙二胺(中间体 13)的合成

向中间体 12(400mg)的 1,4-二噁烷(2ml、和光纯药公司制造)溶液中加入 28%氨水(2ml、和光纯药公司制造),在密封管中、在 130℃下加热搅拌 24 小时。将反应混合物冷却至室温后,加入饱和碳酸氢钠水,用二氯甲烷萃取 3 次(各 30ml)。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥后,减压下蒸馏除去溶剂,将得到的淡黄色固体用甲醇重结晶,得到白色粉末性固体的标题化合物(228mg)。

(工序 C) N-[(1-氨基-5-异喹啉基)磺酰基]-N'-(叔丁氧基羰基)-N-(3-苯基丙基)-1,3-丙二胺(中间体 14)的合成

按照实施例 1 工序 B 的方法,由中间体 13(190mg)、三(正丁

基) 膦 (374 μ l)、3-苯基-1-丙醇 (203 μ l) 和 1, 1'-偶氮双 (N, N-二甲基甲酰胺) (259mg) 得到标题化合物 (150mg)。但是, 反应进行 24 小时, 化合物的精制使用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯: 甲醇 = 30: 1) 进行。

(工序 D) N-[(1-氨基-5-异喹啉基) 磺酰基]-N-(3-苯基丙基)-1, 3-丙二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 14 (125mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (2.5ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (0.5ml) 和乙醚 (1.5ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到白色粉末性固体的标题化合物 (90mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.67-1.86 (4H, m), 2.39-2.49 (2H, m), 2.65-2.74 (2H, m), 3.15-3.70 (4H, m), 7.04-7.28 (5H, m), 7.61 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.80-7.91 (2H, m), 8.05 (3H, br. s), 8.38 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.95 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.52 (1.5H, br. s), 13.90 (0.5H, br. s)

MS (m/z): 399 (MH $^+$)

实施例 9

N-[(1-氨基-5-异喹啉基) 磺酰基]-N-[2-(苯磺酰基) 乙基] 乙二胺盐酸盐 (例示化合物编号 3-624)

(工序 A) N-(叔丁氧基羰基)-N'-[(1-氯-5-异喹啉基) 磺酰基] 乙二胺 (中间体 15) 的合成

按照实施例 1 工序 A 的方法, 由 (1-氯-5-异喹啉基) 磺酰氯 (524mg)、N-(2-氨基乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (353mg) 和三乙胺 (335 μ l) 得到标题化合物 (617mg)。

(工序 B) N-[(1-氨基-5-异喹啉基) 磺酰基]-N'-(叔丁氧基羰基) 乙二胺 (中间体 16) 的合成

按照实施例 8 工序 B 的方法, 由中间体 15 (386mg) 得到白色粉

末性固体的标题化合物 (220mg)。

(工序 C) N-[(1-氨基-5-异喹啉基)磺酰基]-N'-(叔丁氧基羰基)-N-[2-(苯磺酰基)乙基]乙二胺(中间体 17)的合成

按照实施例 1 工序 B 的方法,由中间体 16 (183mg)、三(正丁基)膦 (374 μ l)、2-(苯磺酰基)乙醇 (180 μ l) 和 1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺) (259mg) 得到标题化合物 (134mg)。但是,反应进行 24 小时,化合物的精制使用硅胶柱色谱(乙酸乙酯:甲醇=20:1)进行。

(工序 D) N-[(1-氨基-5-异喹啉基)磺酰基]-N-[2-(苯磺酰基)乙基]乙二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法,使用中间体 17 (134mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (2.5ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后,加入乙醚 (2.5ml),过滤收集析出的沉淀,用乙醚洗涤,得到白色粉末性固体的标题化合物 (100mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.90-3.00 (2H, m), 3.49-3.59 (4H, m), 3.72-3.78 (2H, m), 7.56 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.66-7.72 (2H, m), 7.78-7.92 (5H, m), 8.15 (3H, br. s), 8.33 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 8.98 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.55 (1.5H, br. s), 13.90 (0.5H, br. s)

MS (m/z): 435 (MH $^+$)

实施例 10

3-[(1-氨基-5-异喹啉基)氧基]丙胺盐酸盐(例示化合物编号 1-9)

(工序 A) N-(叔丁氧基羰基)-3-[(1-氯-5-异喹啉基)氧基]丙胺(中间体 18)的合成

在冰冷下,向 1-氯-5-羟基异喹啉 (539mg、按照文献 (Georgian, V. 等、J.Org.Chem., 27, 4571 (1962)) 中记载的方

法合成)、(3-羟丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.58g、东京化成公司制造)和1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺)(1.55g)的四氢呋喃(8ml)悬浮液中,加入三(正丁基)膦(2.24ml),在室温下搅拌24小时。过滤除去析出的固体,减压下蒸馏除去溶剂后,残渣用硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=3:1)精制,得到白色粉末性固体的标题化合物(860mg)。

(工序B) N-(叔丁氧基羰基)-3-[1-(4-甲氧基苄基)氨基-5-异喹啉基]氧基]丙胺(中间体19)的合成

按照文献(Buchwald, S.L., J.Org.Chem., 65, 1158, (2000))中记载的方法由中间体18进行合成。即,在氮气氛中,将中间体18(674mg)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(92mg、アルドリッチ公司制造)、2-(二叔丁基膦基)联苯(119mg、ストレム公司制造)、4-甲氧基苄胺(329mg、东京化成公司制造)、叔丁醇钠(269mg、东京化成公司制造)的甲苯(5ml)悬浮液在80℃下加热搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,加入乙酸乙酯(5ml),用硅藻土过滤不溶物。减压下蒸馏除去溶剂,残渣用硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=1:1)精制,得到标题化合物(525mg)。

(工序C) N-(叔丁氧基羰基)-3-[(1-氨基-5-异喹啉基)氧基]丙胺(中间体20)的合成

将中间体19(438mg)溶解于95%三氟乙酸(5ml)中,在50℃下加热搅拌20小时。将反应混合物冷却至室温,减压下蒸馏除去溶剂。将残渣溶解于甲醇(5ml)中,加入三乙胺(558μl)、二碳酸二叔丁酯(437mg、和光纯药公司制造),在室温下搅拌2小时。减压下蒸馏除去溶剂后,残渣用硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=1:3)精制,得到标题化合物(222mg)。

(工序D) 3-[(1-氨基-5-异喹啉基)氧基]丙胺盐酸盐的合成

按照实施例1工序C的方法,使用中间体20(159mg)和10%盐酸/甲醇溶液(2.5ml)进行脱保护(50℃、2小时)。将反应混合物

冷却至室温后，减压下蒸馏除去溶剂，向残渣中加入甲醇（0.5ml）和乙醚（1.5ml）。过滤收集析出的沉淀，用乙醚洗涤，得到白色粉末性固体的标题化合物（116mg）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.91–2.22 (2H, m), 3.00–3.06 (2H, m), 4.29 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=2.4, 7.2\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.68–7.74 (2H, m), 8.10–8.30 (4H, m), 9.22 (1.4H, br. s), 13.70 (0.6H, br. s)

MS (m/z): 218 (MH^+)

实施例 11

3-[(1-氨基-5-异喹啉基)氧基]甲基哌啶盐酸盐（例示化合物编号 1-11）

（工序 A）1-（叔丁氧基羰基）-3-[(1-氯-5-异喹啉基)氧基]甲基哌啶（中间体 21）的合成

按照实施例 10 工序 A 的方法，由 1-氯-5-羟基异喹啉（539mg）、（3-羟甲基哌啶）氨基甲酸叔丁酯（1.94g、Murphy, Larry）、三（正丁基）磷（2.24ml）和 1, 1'-偶氮双（N, N-二甲基甲酰胺）（1.55g）得到标题化合物（960mg）。

（工序 B）1-（叔丁氧基羰基）-3-[1-（4-甲氧基苄基）氨基-5-异喹啉基]氧基]甲基哌啶（中间体 22）的合成

按照实施例 10 工序 B 的方法，由中间体 21（754mg）、三（二亚苄基丙酮）二钨（0）（92mg）、2-（二叔丁基膦基）联苯（119mg）、4-甲氧基苄胺（329mg）和叔丁醇钠（269mg）得到标题化合物（573mg）。

（工序 C）1-（叔丁氧基羰基）-3-[(1-氨基-5-异喹啉基)氧基]甲基哌啶（中间体 23）的合成

按照实施例 10 工序 C 的方法，由中间体 22（478mg）、95% 三氟乙酸（5ml）、三乙胺（558 μl ）和二碳酸二叔丁酯（437mg）得到标题化合物（250mg）。

（工序 D）3-[(1-氨基-5-异喹啉基)氧基]甲基哌啶盐酸

盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 23 (179mg) 和 10% 盐酸 / 甲醇溶液 (2.5ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (0.5ml) 和乙醚 (1.5ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到白色粉末性固体的标题化合物 (132mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.42 – 1.55 (1H, m), 1.73 – 1.93 (3H, m), 2.30 – 2.43 (1H, m), 2.80 – 2.92 (2H, m), 3.21 – 3.44 (4H, m), 4.07 – 4.20 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 1.8$, 6.9Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.68 – 7.74 (2H, m), 8.17 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 9.10 – 9.50 (3.4H, m), 13.68 (0.6H, br. s)

MS (m/z): 258 (MH $^+$)

实施例 12

N-[(1-羟基-5-异喹啉基)磺酰基]-N-[2-(苯磺酰基)乙基]乙二胺盐酸盐 (例示化合物编号 3-318)

(工序 A) N-[(1-氯-5-异喹啉基)磺酰基]-N'-(叔丁氧基羰基)-N-[2-(苯磺酰基)乙基]乙二胺 (中间体 24) 的合成

按照实施例 1 工序 B 的方法, 由中间体 15 (386mg)、三(正丁基)磷 (747 μl)、2-(苯磺酰基)乙醇 (359 μl) 和 1, 1'-偶氮双(N, N-二甲基甲酰胺) (517mg) 得到标题化合物 (416mg)。但是, 反应进行 24 小时, 化合物的精制使用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 2: 1) 进行。

(工序 B) N-[(1-羟基-5-异喹啉基)磺酰基]-N-[2-(苯磺酰基)乙基]乙二胺盐酸盐的合成

向中间体 24 (277mg) 中加入浓盐酸 (5ml), 在 90℃ 下加热搅拌 48 小时。将反应混合物冷却至室温, 过滤收集析出的沉淀, 用乙醇洗涤, 得到白色粉末性固体的标题化合物 (200mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.90–2.94 (2H, m), 3.42–3.47 (2H, m), 3.50–3.57 (2H, m), 3.66–3.72 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.37 (1H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 7.60 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.66–7.72 (2H, m), 7.78–7.83 (1H, m), 7.88 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.94 (3H, br. s), 8.07 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 11.73 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$)

MS (m/z): 436 (MH^+)

实施例 13

$\text{N}-[(1\text{-羟基}-5\text{-异喹啉基})\text{磺酰基}]-\text{N}-[2\text{-}(\text{苯磺酰基})\text{乙基}]-1,3\text{-丙二胺盐酸盐}$ (例示化合物编号 3-352)

(工序 A) $\text{N}-[(1\text{-氯}-5\text{-异喹啉基})\text{磺酰基}]-\text{N}'-(\text{叔丁氧基羰基})-\text{N}-[2\text{-}(\text{苯磺酰基})\text{乙基}]\text{丙二胺}$ (中间体 25) 的合成

按照实施例 1 工序 B 的方法, 由中间体 12 (400mg)、三(正丁基)膦 ($747\mu\text{l}$)、2-(苯磺酰基)乙醇 ($359\mu\text{l}$) 和 1,1'-偶氮双(N,N -二甲基甲酰胺) (517mg) 得到标题化合物 (426mg)。但是, 反应进行 24 小时, 化合物的精制使用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 2: 1) 进行。

(工序 B) $\text{N}-[(1\text{-羟基}-5\text{-异喹啉基})\text{磺酰基}]-\text{N}-[2\text{-}(\text{苯磺酰基})\text{乙基}]\text{丙二胺盐酸盐}$ 的合成

向中间体 25 (284mg) 中加入浓盐酸 (5ml), 在 90°C 下加热搅拌 48 小时。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入乙醇 (4ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醇洗涤, 得到白色粉末性固体的标题化合物 (206mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.69–1.79 (2H, m), 2.67–2.75 (2H, m), 3.30–3.48 (4H, m), 3.56–3.62 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=6.0, 7.5\text{Hz}$), 7.57 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.65–7.72 (1H, m), 7.78–7.90 (6H, m), 8.01

(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 11.71 (1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)

MS (m/z): 450 (MH^+)

实施例 14

N-[(1-羟基-5-异喹啉基)磺酰基]-N-(3-苯基丙基)-1,3-丙二胺盐酸盐(例示化合物编号 3-341)

(工序 A) N-[(1-氯-5-异喹啉基)磺酰基]-N'-(叔丁氧基羰基)-N-(3-苯基丙基)-1,3-丙二胺(中间体 26)的合成

按照实施例 1 工序 B 的方法,由中间体 12 (400mg)、三(正丁基)膦 ($747\mu\text{l}$)、3-苯基-1-丙醇 ($405\mu\text{l}$) 和 1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺) (517mg) 得到标题化合物 (414mg)。但是,反应进行 24 小时,化合物的精制使用硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯 = 3:1)进行。

(工序 B) N-[(1-羟基-5-异喹啉基)磺酰基]-N-(3-苯基丙基)-1,3-丙二胺盐酸盐的合成

按照实施例 13 工序 B 的方法,由中间体 26 (259mg) 得到白色粉末性固体的标题化合物 (185mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.66-1.88 (4H, m), 2.40-2.46 (2H, m), 2.71-2.77 (2H, m), 3.19-3.25 (2H, m), 3.20-3.38 (2H, m), 7.03-7.27 (6H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 7.61 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.94 (3H, bs.s), 8.16 (1H, dd, $J = 0.9, 7.8\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 11.69 (1H, br.s)

MS (m/z): 400 (MH^+)

实施例 15

N-(5-异喹啉基)乙二胺盐酸盐

(工序 A) N-(叔丁氧基羰基)-N'-(5-异喹啉基)乙二胺

(中间体 27) 的合成

在氮气气氛中, 将 5-溴异喹啉(416mg、スペックス公司制造)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(92mg)、2-(二叔丁基膦基)联苯(119mg)、N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(385mg)和叔丁醇钠(269mg)的甲苯(5ml)悬浮液在 80℃ 下加热搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 加入乙酸乙酯(5ml), 用硅藻土过滤不溶物。减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱(正己烷: 乙酸乙酯 = 2: 1)精制, 得到标题化合物(402mg)。

(工序 B) N-(5-异喹啉基)乙二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 27(287mg)和 10% 盐酸/甲醇溶液(5ml)进行脱保护(50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇(1ml)和乙醚(3ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到淡黄色粉末性固体的标题化合物(252mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.12 - 3.21 (2H, m), 3.55 - 3.60 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.27 (1H, br. s), 7.68 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.79 (1H, dd, $J = 7.8, 8.1\text{Hz}$), 8.30 (3H, br. s), 8.62 (1H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 8.84 (1H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 9.69 (1H, s)

MS (m/z): 188 (MH^+)

实施例 16

N-(5-异喹啉基)-1, 3-丙二胺盐酸盐(例示化合物编号 2-1)

(工序 A) N-(叔丁氧基羰基)-N'-(5-异喹啉基)-1, 3-丙二胺(中间体 28)的合成

按照实施例 15 工序 A 的方法, 由 5-溴异喹啉(416mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(92mg)、2-(二叔丁基膦基)联苯(119mg)、N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(418mg)和叔丁醇钠(269mg)

得到标题化合物 (422mg)。

(工序 B) N-(5-异喹啉基)-1,3-丙二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 28 (301mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (5ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到淡黄色粉末性固体的标题化合物 (264mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.96-2.05 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.27 (1H, br. s), 7.64 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J=7.8, 8.1\text{Hz}$), 8.17 (3H, br. s), 8.59 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 8.81 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 9.69 (1H, s)

MS (m/z): 202 (MH $^+$)

实施例 17

N-(5-异喹啉基)-N'-甲基-1,3-丙二胺盐酸盐

(工序 A) N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基-N'-(5-异喹啉基)-1,3-丙二胺 (中间体 29) 的合成

在氮气氛围中, 将 5-溴异喹啉 (252mg)、三(二亚苄基丙酮)钯 (0) (59mg)、2-(二叔丁基膦基)联苯 (74mg)、(3-氨基丙基)甲基氨基甲酸叔丁酯 (274mg、アスタテック公司制造)、和叔丁醇钠 (163mg) 的甲苯悬浮液在 70℃ 下加热搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1) 精制, 得到标题化合物 (325mg)。

(工序 B) N-(5-异喹啉基)-N'-甲基-1,3-丙二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 29 (325mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (5ml) 进行脱保护 (室温、31 小时)。减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的

沉淀，用乙醚洗涤，得到淡黄色粉末性固体的标题化合物（273mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.00–2.05 (2H, m), 2.47–2.51 (3H, m), 2.95–2.99 (2H, m), 3.35–3.40 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.75 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.84 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 9.20 (1.5H, br. s), 9.69 (1H, s)

MS (m/z): 216 (MH^+)

实施例 18

N-（5-异喹啉基）-1,4-丁二胺盐酸盐（例示化合物编号 2-2）

（工序 A）N-（叔丁氧基羰基）-N'-（5-异喹啉基）-1,4-丁二胺（中间体 30）的合成

按照实施例 15 工序 A 的方法，由 5-溴异喹啉（416mg）、三（二苄基丙酮）二钯(0)（92mg）、2-（二叔丁基膦基）联苯（119mg）、N-（4-氨基丁基）氨基甲酸叔丁酯（452mg、东京化成公司制造）和叔丁醇钠（269mg）得到标题化合物（442mg）。

（工序 B）N-（5-异喹啉基）-1,4-丁二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法，使用中间体 30（316mg）和 10% 盐酸/甲醇溶液（5ml）进行脱保护（50℃、2 小时）。将反应混合物冷却至室温后，减压下蒸馏除去溶剂，向残渣中加入甲醇（1ml）和乙醚（3ml）。过滤收集析出的沉淀，用乙醚洗涤，得到淡黄色粉末性固体的标题化合物（276mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.72–1.80 (4H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 3.27–3.35 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.78 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 8.20 (3H, br. s), 8.59 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 8.91 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 9.73 (1H, s)

MS (m/z): 216 (MH^+)

实施例 19

N- (5-异喹啉基) - 戊二胺盐酸盐

(工序 A) N- (叔丁氧基羰基) - N' - (5-异喹啉基) 戊二胺 (中间体 31) 的合成

在氮气氛围中, 将 5-溴异喹啉 (245mg)、三 (二亚苄基丙酮) 钯 (0) (56mg)、2- (二叔丁基膦基) 联苯 (69mg)、N- (5-氨基戊基) 氨基甲酸叔丁酯 (282mg、东京化成公司制造)、和叔丁醇钠 (160mg) 的甲苯悬浮液在 70℃ 下加热搅拌 4.5 小时。将反应混合物冷却至室温, 用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1) 精制, 得到标题化合物 (327mg)。

(工序 B) N- (5-异喹啉基) 戊二胺盐酸盐的合成

按照实施例工序的方法, 使用中间体 31 (327mg) 和 10% 盐酸 / 甲醇溶液 (5ml) 进行脱保护 (室温、31 小时)。减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到淡黄色粉末性固体的标题化合物 (262mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.41 - 1.1.51 (2H, m), 1.59 - 1.75 (4H, m), 2.72 - 2.79 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.75 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.18 (3H, br. s), 8.55 (1H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 8.88 (1H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 9.70 (1H, s)

MS (m/z): 230 (MH^+)

实施例 20

4- (5-异喹啉基) 氨基哌啶盐酸盐 (例示化合物编号 2-4)

(工序 A) 4- (5-异喹啉基) 氨基-1- (叔丁氧基羰基) 哌啶 (中间体 32) 的合成

按照实施例 15 工序 A 的方法, 由 5-溴异喹啉 (416mg)、三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (0) (92mg)、2- (二叔丁基膦基) 联苯 (119mg)、

4-氨基-1-(叔丁氧基羰基)哌啶(481mg、アスタテック公司制造)和叔丁醇钠(269mg)得到标题化合物(327mg)。

(工序B) 4-(5-异喹啉基)氨基哌啶盐酸盐的合成

按照实施例1工序C的方法,使用中间体32(327mg)和10%盐酸/甲醇溶液(5ml)进行脱保护(50℃、2小时)。将反应混合物冷却至室温后,减压下蒸馏除去溶剂,向残渣中加入甲醇(1ml)和乙醚(3ml)。过滤收集析出的沉淀,用乙醚洗涤,得到淡黄色粉末性固体的标题化合物(286mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.83-1.96 (2H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.99-3.11 (2H, m), 3.30-3.41 (2H, m), 3.82-3.91 (1H, m), 7.28 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.80 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 8.60 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 8.92 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 9.32 (2H, br. s), 9.74 (1H, s)

MS (m/z): 228 (MH $^+$)

实施例 21

4-(5-异喹啉基)氮甲基哌啶盐酸盐(例示化合物编号 2-8)

(工序A) 1-(叔丁氧基羰基)-4-(5-异喹啉基)氮甲基哌啶(中间体33)的合成

按照实施例15工序A的方法,由5-溴异喹啉(416mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(92mg)、2-(二叔丁基膦基)联苯(119mg)、4-氮甲基-1-(叔丁氧基羰基)哌啶(514mg、アスタテック公司制造)和叔丁醇钠(269mg)得到标题化合物(260mg)。

(工序B) 4-(5-异喹啉基)氮甲基哌啶盐酸盐的合成

按照实施例1工序C的方法,使用中间体33(171mg)和10%盐酸/甲醇溶液(2.5ml)进行脱保护(50℃、2小时)。将反应混合物冷却至室温后,减压下蒸馏除去溶剂,向残渣中加入甲醇(0.5ml)和乙醚(1.5ml)。过滤收集析出的沉淀,用乙醚洗涤,得到淡黄色粉末性固体的标题化合物(149mg)。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.40–1.53 (2H, m), 1.92–2.11 (3H, m), 2.76–2.88 (2H, m), 3.19–3.30 (4H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.23 (1H, br. s), 7.62 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.76 (1H, dd, J = 7.8, 8.1Hz), 8.59 (1H, d, J = 6.6Hz), 8.79 (1H, d, J = 6.6Hz), 8.83–9.16 (3H, br. s), 9.68 (1H, s)

MS (m/z): 242 (MH $^+$)

实施例 22

3- (5-异喹啉基) 氨甲基哌啶盐酸盐 (例示化合物编号 2-3)

(工序 A) 1- (叔丁氧基羰基) -3- (5-异喹啉基) 氨甲基哌啶 (中间体 34) 的合成

按照实施例 15 工序 A 的方法, 由 5-溴异喹啉 (416mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (92mg)、2- (二叔丁基膦基) 联苯 (119mg)、4-氨甲基-1- (叔丁氧基羰基) 哌啶 (514mg、アスタテック公司制造) 和叔丁醇钠 (269mg) 得到标题化合物 (249mg)。

(工序 B) 3- (5-异喹啉基) 氨甲基哌啶盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 34 (171mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (2.5ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (0.5ml) 和乙醚 (1.5ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到淡黄色粉末性固体的标题化合物 (139mg)。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.23–1.36 (1H, m), 1.63–1.96 (3H, m), 2.21–3.30 (1H, m), 2.64–2.83 (2H, m), 3.15–3.36 (4H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.26 (1H, br. s), 7.64 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.9Hz), 8.59 (1H, d, J = 6.7Hz), 8.81 (1H, d, J = 6.7Hz), 8.98 (1H, br. s), 9.32 (1H, br. s), 9.69 (1H, s)

MS (m/z): 242 (MH $^+$)

实施例 23

顺式-N-(5-异喹啉基)-1,4-环己二胺盐酸盐(例示化合物编号 2-5)

(工序 A) 反式-4-(N-叔丁氧基羰基氨基)环己醇(中间体 35)的合成

在冰冷搅拌下,向反式-4-氨基环己醇(50g、东京化成公司制造)和 2 当量氢氧化钠水溶液(200ml)的 2-丙醇(200ml)溶液中,加入二碳酸二叔丁酯(94.8g、和光纯药公司制造),并在室温下搅拌 4.5 小时。将反应混合物再次冰冷,搅拌 1 小时后,过滤收集析出的结晶,用水洗涤后,在 40℃下减压干燥,得到标题化合物(90.3g)。

(工序 B) 反式-N-(叔丁氧基羰基)-N-(4-甲磺酰氧基环己基)胺(中间体 36)的合成

在冰冷搅拌下,向中间体 35(90.3g)的吡啶(415ml)溶液中,花 15 分钟滴入甲磺酰氯(42.4ml),在冰冷下搅拌 30 分钟,并在室温下搅拌 20 分钟。向反应混合物中加入甲醇(54.2ml),使反应停止后,在室温下搅拌 2.5 小时,再加入水(540ml),在室温下搅拌 1 小时,在冰冷下搅拌 1 小时。过滤收集析出的沉淀,用水洗涤后,在 40℃下减压干燥,得到标题化合物(105g)。

(工序 C) 顺式-4-(N-叔丁氧基羰基氨基)环己基叠氮化物(中间体 37)的合成

在搅拌下,向中间体 36(196g)和三甲基甲硅烷基叠氮化物(283ml、东京化成公司制造)的二甲基甲酰胺(667ml)溶液中,加入氟化铯(305g、和光纯药公司制造),在 70℃下搅拌 4 天。将反应混合物冷却至室温后,分 2 次加入水共计 2.75l。将该反应混合物在冰冷下搅拌 2 小时,过滤收集析出的沉淀后,将沉淀用水洗涤,得到标题化合物的粗精制物(142g)。

(工序 D) 顺式-4-(N-叔丁氧基羰基氨基)环己胺(中间体 38)的合成

将中间体 37 的粗精制物(142g)在 1 气压的氢下,使用 10% Pd

/C (7.1g) 和乙酸乙酯溶液 (1.421), 在室温下加氢还原 9 小时。过滤除去钯催化剂, 减压下蒸馏除去溶剂后, 残渣用闪蒸柱色谱 (氯仿: 甲醇: 三乙胺 = 100: 20: 10) 精制, 得到标题化合物 (45.8g)。

(工序 E) 顺式-N-(叔丁氧基羰基)-N'-(5-异喹啉基)-1,4-环己二胺 (中间体 39) 的合成

在氮气气氛中, 将 5-溴异喹啉 (253mg)、三(二亚苄基丙酮)钯(0) (58mg)、2-(二叔丁基膦基)联苯 (74mg)、中间体 38 (311mg)、和叔丁醇钠 (165mg) 的甲苯悬浮液在 70℃ 下加热搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1) 精制, 得到标题化合物 (320mg)。

(工序 F) 顺式-N-(5-异喹啉基)-1,4-环己二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 39 (214mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (5ml) 进行脱保护 (室温、31 小时)。减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到淡黄色粉末性固体的标题化合物 (215mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.60–2.05 (8H, m), 2.49 (2H, s), 3.05–3.23 (1H, m), 3.70–3.80 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.78 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.18 (2H, br. s), 8.60 (1H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 8.90 (1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 9.71 (1H, s)

MS (m/z): 242 (MH $^+$)

实施例 24

反式-N-(5-异喹啉基)-1,4-环己二胺盐酸盐 (例示化合物编号 2-6)

(工序 A) 反式-4-(N-叔丁氧基羰基氨基)环己胺 (中间体 40) 的合成

向反式-1,4-环己二胺 (25g、东京化成公司制造) 的水 (437ml)、

叔丁醇 (512ml) 混合溶剂中, 加入 2.5N-氢氧化钠水溶液 (30ml), 在冰冷下滴入二碳酸二叔丁酯 (23.9g), 在室温下搅拌 15 小时。将反应液减压浓缩后, 加入水, 用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸镁干燥后, 减压下蒸馏除去溶剂。残渣用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯: 甲醇 = 10: 1) 精制, 得到标题化合物 (12.9g)。

(工序 B) 反式-N-(叔丁氧基羰基)-N'-(5-异喹啉基)-1, 4-环己二胺 (中间体 41) 的合成

在氮气氛中, 将 5-溴异喹啉 (100mg)、三(二亚苄基丙酮)钯(0) (23mg)、2-(二叔丁基膦基)联苯 (29mg)、中间体 40 (122mg)、和叔丁醇钠 (66mg) 的甲苯悬浮液在 70℃ 下加热搅拌 3.5 小时。将反应混合物冷却至室温, 用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1) 精制, 得到标题化合物 (69mg)。

(工序 C) 反式-N-(5-异喹啉基)-1, 4-环己二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 41 (69mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (4ml) 进行脱保护 (50℃、1 小时)。减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (0.5ml) 和乙醚 (2ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到淡黄色粉末性固体的标题化合物 (58.7mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.35-1.62 (4H, m), 1.95-2.20 (4H, m), 2.49 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 2.90-3.10 (1H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.75 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 8.31 (2H, br. s), 8.56 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.84 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 9.70 (1H, s)

MS (m/z): 242 (MH $^+$)

实施例 25

N-(5-异喹啉基)-1, 3-环己二胺盐酸盐 (例示化合物编号 2-7)

(工序 A) N-(叔丁氧基羰基)-1, 3-环己二胺 (中间体 42)

的合成

按照实施例 24 工序 A 的方法, 由 1, 3-环己二胺 (11.4g、东京化成公司制造) 和二碳酸二(叔丁基)酯 (10.9g) 得到标题化合物 (3.8g)。

(工序 B) N-(叔丁氧基羰基)-N'-(5-异喹啉基)-1, 3-环己二胺 (中间体 43) 的合成

按照实施例 15 工序 A 的方法, 由 5-溴异喹啉 (416mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (92mg)、2-(二叔丁基膦基)联苯 (119mg)、中间体 42 (514mg、按照实施例 24 的工序 A 进行合成) 和叔丁醇钠 (269mg) 得到标题化合物 (273mg)。

(工序 C) N-(5-异喹啉基)-1, 3-环己二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 43 (171mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (2.5ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (0.5ml) 和乙醚 (1.5ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到淡黄色粉末性固体的标题化合物 (149mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.24-2.40 (8H, m), 3.15-4.15 (2H, m), 7.25 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.68 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.22 (1H, br. s), 8.58 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 8.84 (1H, m), 9.72 (1H, s)

MS (m/z): 242 (MH^+)

实施例 26

N-(5-异喹啉基)-1, 3-苯二甲胺盐酸盐 (例示化合物编号 2-11)

(工序 A) N-(叔丁氧基羰基)-N'-(5-异喹啉基)-1, 3-苯二甲胺 (中间体 44) 的合成

在氮气气氛中, 按照实施例 15 工序 A 的方法, 由 5-溴异喹啉 (416mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (92mg)、2-(二叔丁基

磷基)联苯(119mg)、N-(叔丁氧基羰基)-1,3-苯二甲胺(567mg、アスタテック公司制造)和叔丁醇钠(269mg)得到标题化合物(508mg)。

(工序B) N-(5-异喹啉基)-1,3-苯二甲胺盐酸盐的合成

按照实施例1工序C的方法,使用中间体44(364mg)和10%盐酸/甲醇溶液(5ml)进行脱保护(50℃、2小时)。将反应混合物冷却至室温后,减压下蒸馏除去溶剂,向残渣中加入甲醇(1ml)和乙醚(3ml)。过滤收集析出的沉淀,用乙醚洗涤,得到淡黄色粉末性固体的标题化合物(316mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.96-4.01 (2H, m), 4.57 (2H, s), 6.91 (1H, dd, $J=1.5, 7.8\text{Hz}$), 7.34-7.44 (3H, m), 7.57-7.69 (3H, m), 7.95 (1H, br. s), 8.51 (3H, br. s), 8.63 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 8.85 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 9.69 (1H, s)

MS (m/z): 264 (MH $^+$)

实施例 27

4-[(5-异喹啉基)氧基]哌啶盐酸盐(例示化合物编号1-2)

(工序A) 1-(叔丁氧基羰基)-4-[(5-异喹啉基)氧基]哌啶(中间体45)的合成

按照实施例10工序A的方法,由5-羟基异喹啉(145mg、アルドリッチ公司制造)、三(正丁基)磷(747 μl)、1-(叔丁氧基羰基)-4-羟基哌啶(604mg、アルドリッチ公司制造)和1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺)(517mg)得到标题化合物(213mg)。但是,反应进行48小时,化合物的精制使用硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=3:1)进行。

(工序B) 4-[(5-异喹啉基)氧基]哌啶盐酸盐的合成

按照实施例1工序C的方法,使用中间体45(164mg)和10%盐酸/甲醇溶液(5ml)进行脱保护(50℃、2小时)。将反应混合物冷却至室温后,减压下蒸馏除去溶剂,向残渣中加入甲醇(1ml)和乙醚(3ml)。过滤收集析出的沉淀,用乙醚洗涤,得到白色粉末性固体的

标题化合物 (128mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.00–2.13 (2H, m), 2.19–2.32 (2H, m), 3.08–3.21 (2H, m), 3.25–3.39 (2H, m), 5.03–5.11 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.93 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.65 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 9.44 (2H, br. s), 9.86 (1H, s)

MS (m/z): 229 (MH^+)

实施例 28

4-[N-(5-异喹啉基)-N-甲基]氨基哌啶盐酸盐 (例示化合物编号 2-114)

(工序 A) 4-氨基甲基-1-(叔丁氧基羰基)哌啶 (中间体 46) 的合成

在氧化铂 (69mg、和光纯药公司制造) 的存在下, 将甲胺盐酸盐 (1.01g、和光纯药制) 和 1-(叔丁氧基羰基)-4-氧代哌啶 (1.99g、アルドリッチ公司制造) 的甲醇 (13ml) 溶液在常压的氢气气氛中, 在室温下搅拌 3 小时。将氢气用氮气取代, 过滤除去铂催化剂后, 用 1 当量氢氧化钠水溶液将反应液的 pH 值调整至 10~11。向其中加入水 (10ml), 将生成物用乙酸乙酯 (各 15ml) 萃取 3 次。有机层用无水硫酸钠干燥后, 减压下蒸馏除去溶剂。残渣用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯: 甲醇 = 20: 1) 精制, 得到标题化合物 (2.01g)。

(工序 B) 1-(叔丁氧基羰基)-4-[N-(5-异喹啉基)-N-甲基]氨基哌啶 (中间体 47) 的合成

按照实施例 15 工序 A 的方法, 由 5-溴异喹啉 (416mg)、三(二苄基丙酮)二钨 (0) (92mg)、2-(二叔丁基膦基)联苯 (119mg)、中间体 46 (515mg) 和叔丁醇钠 (269mg) 得到标题化合物 (88mg)。

(工序 C) 4-[N-(5-异喹啉基)-N-甲基]氨基哌啶盐酸盐

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 47 (68mg) 和 10% 盐酸

/ 甲醇溶液 (2ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (0.5ml) 和乙醚 (1.5ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到淡黄色粉末性固体的标题化合物 (56mg)。

MS (m/z): 242 (MH^+)

实施例 29

3-N-(5-异喹啉基)-氨基哌啶盐酸盐 (例示化合物编号 2-10)

(工序 A) 1-N-(叔丁氧基羰基)-3-N'-(5-异喹啉基)氨基哌啶 (中间体 48) 的合成

在氮气氛围中, 按照实施例 15 工序 A 的方法, 由 5-溴异喹啉 (300mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (69mg)、2-(二叔丁基膦基)联苯 (86mg)、(+/-)-3-氨基-1-N-(叔丁氧基羰基)哌啶 (341mg、アスタテック公司制造) 和叔丁醇钠 (197mg) 得到标题化合物 (437mg)。

(工序 B) 3-N-(5-异喹啉基)-氨基哌啶盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 48 (195mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (4ml) 进行脱保护 (室温、3 小时)。减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到淡黄色粉末性固体的标题化合物 (131mg)。

^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 1.68-1.93 (1H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.06-2.20 (1H, m), 3.16-3.26 (2H, m), 3.65 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 3.87-3.91 (1H, m), 7.23 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.49 (1H, br. s), 7.69 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.78 (1H, dd, 7.8Hz), 8.62 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 8.91 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 9.44 (1H, br. s), 9.71 (1H, s), 9.78 (1H, s)

MS (m/z): 228 (MH^+)

实施例 30~102

使用参考例 9~15 中得到的中间体 64~70 (胺), 按照实施例 1 工序 B 的方法, 与适当的醇 (a1-1)~(a1-11) 进行光延反应 (Mitsunobu reaction)。使得到的冠醚与三氟乙酸/二氯甲烷 (1/1) 混合溶剂作用, 得到下述表 4 记载的实施例 30~102 的化合物。各实施例化合物在质谱中显示出如预想的 MH⁺ 峰。表 4 记载的化合物由下述式 (1a) 表示。在上述通式 (1a) 中, 各取代基如下表所示。

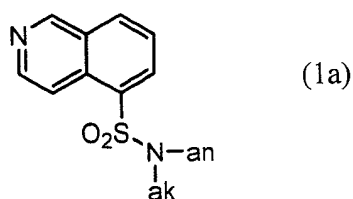


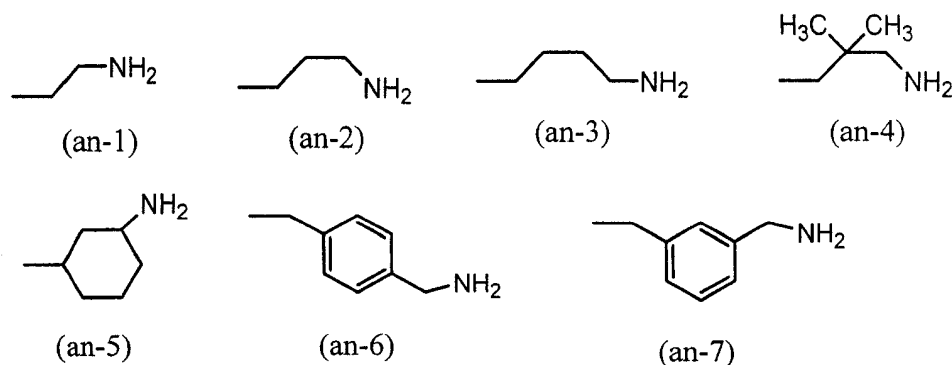
表 4

实施例 No.	反应试剂		实施例化合物		例示化合物编号
	醇	胺	-ak	-an	
30	a1-1	am-1	ak-1	an-1	3-1
31	a1-2	am-1	ak-2	an-1	3-2
32	a1-3	am-1	ak-3	an-1	3-3
33	a1-4	am-1	ak-4	an-1	3-4
34	a1-5	am-1	ak-5	an-1	3-5
35	a1-6	am-1	ak-6	an-1	3-6
36	a1-7	am-1	ak-7	an-1	3-7
37	a1-8	am-1	ak-8	an-1	3-8
38	a1-9	am-1	ak-9	an-1	3-9
39	a1-10	am-1	ak-10	an-1	3-11
40	a1-2	am-2	ak-2	an-2	3-36
41	a1-4	am-2	ak-4	an-2	3-38
42	a1-5	am-2	ak-5	an-2	3-39
43	a1-6	am-2	ak-6	an-2	3-40
44	a1-7	am-2	ak-7	an-2	3-41
45	a1-8	am-2	ak-8	an-2	3-42

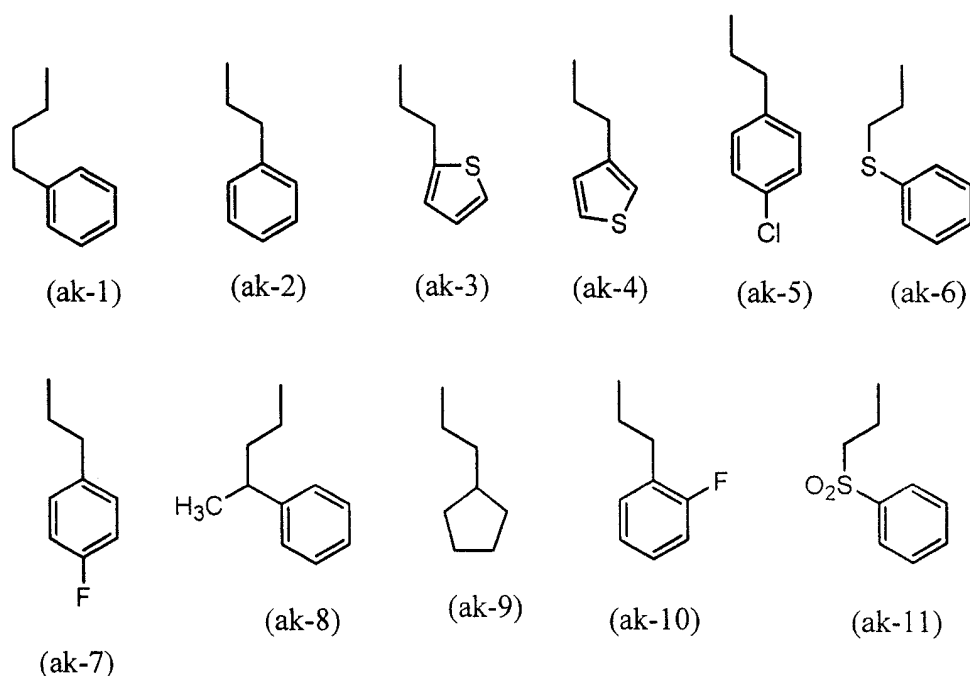
46	a1-9	am-2	ak-9	an-2	3-43
47	a1-10	am-2	ak-10	an-2	3-45
48	a1-1	am-3	ak-1	an-3	3-69
49	a1-2	am-3	ak-2	an-3	3-70
50	a1-3	am-3	ak-3	an-3	3-71
51	a1-4	am-3	ak-4	an-3	3-72
52	a1-5	am-3	ak-5	an-3	3-73
53	a1-6	am-3	ak-6	an-3	3-74
54	a1-7	am-3	ak-7	an-3	3-75
55	a1-8	am-3	ak-8	an-3	3-76
56	a1-9	am-3	ak-9	an-3	3-77
57	a1-10	am-3	ak-10	an-3	3-79
58	a1-11	am-3	ak-11	an-3	3-80
59	a1-1	am-4	ak-1	an-4	3-137
60	a1-2	am-4	ak-2	an-4	3-138
61	a1-3	am-4	ak-3	an-4	3-139
62	a1-4	am-4	ak-4	an-4	3-140
63	a1-5	am-4	ak-5	an-4	3-141
64	a1-6	am-4	ak-6	an-4	3-142
65	a1-7	am-4	ak-7	an-4	3-143
66	a1-8	am-4	ak-8	an-4	3-144
67	a1-9	am-4	ak-9	an-4	3-145
68	a1-10	am-4	ak-10	an-4	3-147
69	a1-11	am-4	ak-11	an-4	3-148
70	a1-1	am-5	ak-1	an-5	3-171
71	a1-2	am-5	ak-2	an-5	3-172
72	a1-3	am-5	ak-3	an-5	3-173
73	a1-4	am-5	ak-4	an-5	3-174
74	a1-5	am-5	ak-5	an-5	3-175
75	a1-6	am-5	ak-6	an-5	3-176
76	a1-7	am-5	ak-7	an-5	3-177

77	a1-8	am-5	ak-8	an-5	3-178
78	a1-9	am-5	ak-9	an-5	3-179
79	a1-10	am-5	ak-10	an-5	3-181
80	a1-11	am-5	ak-11	an-5	3-182
81	a1-1	am-6	ak-1	an-6	3-239
82	a1-2	am-6	ak-2	an-6	3-240
83	a1-3	am-6	ak-3	an-6	3-241
84	a1-4	am-6	ak-4	an-6	3-242
85	a1-5	am-6	ak-5	an-6	3-243
86	a1-6	am-6	ak-6	an-6	3-244
87	a1-7	am-6	ak-7	an-6	3-245
88	a1-8	am-6	ak-8	an-6	3-246
89	a1-9	am-6	ak-9	an-6	3-247
90	a1-10	am-6	ak-10	an-6	3-249
91	a1-11	am-6	ak-11	an-6	3-250
92	a1-1	am-7	ak-1	an-7	3-273
93	a1-2	am-7	ak-2	an-7	3-274
94	a1-3	am-7	ak-3	an-7	3-275
95	a1-4	am-7	ak-4	an-7	3-276
96	a1-5	am-7	ak-5	an-7	3-277
97	a1-6	am-7	ak-6	an-7	3-278
98	a1-7	am-7	ak-7	an-7	3-279
99	a1-8	am-7	ak-8	an-7	3-280
100	a1-9	am-7	ak-9	an-7	3-281
101	a1-10	am-7	ak-10	an-7	3-283
102	a1-11	am-7	ak-11	an-7	3-284

在上述表 4 中, $a_n-1 \sim a_n-7$ 表示以下的基团。



在上述表 4 中, ak-1~ak-11 表示以下的基团。



实施例 30~102 中使用的醇 (a1-1)~(a1-11) 如下。

a1-1 为 3-苯基-1-丙醇 (东京化成公司制造), a1-2 为苯乙醇 (东京化成公司制造), a1-3 为 2-(2-噻吩基)乙醇 (アルドリッチ公司制造), a1-4 为 2-(3-噻吩基)乙醇 (アルドリッチ公司制造), a1-5 为 4-氯-苯乙醇 (东京化成公司制造), a1-6 为 2-(苯硫基)乙醇 (アルドリッチ公司制造), a1-7 为 4-氟苯乙醇 (アルドリッチ公司制造), a1-8 为 3-苯基-1-丁醇 (アルドリッチ公司制造), a1-9 为 2-环戊基乙醇 (东京化成公司制造), a1-10 为 2-氟苯乙醇 (アルドリッチ公司制造), a1-11 为 2-(苯磺酰基)乙醇。

实施例 30~102 中使用的胺 (am-1) ~ (am-7) 如下。

am-1 为中间体 64, am-2 为中间体 65, am-3 为中间体 66, am-4 为中间体 67, am-5 为中间体 68, am-6 为中间体 69, am-7 为中间体 70。

实施例 103

4-(4-溴-5-异喹啉基)氨基哌啶盐酸盐 (例示化合物编号 2-181)

(工序 A) 4-(4-溴-5-异喹啉基)氨基-1-(叔丁氧基羰基)哌啶 (中间体 71) 的合成

向参考例 1 中获得的 4-溴-5-氨基异喹啉 (3.00g)、4-氧代-1-哌啶羧酸叔丁酯 (5.50g、アルドリッチ公司制造) 的混合物中, 在室温下加入四异丙醇钛 (8.20ml、アルドリッチ公司制造), 在室温下搅拌 15 小时。接着, 加入甲醇 (60ml)、硼氢化钠 (2.21g、关东化学公司制造), 再在室温下搅拌 19 小时。加入饱和碳酸氢钠水 (100ml)、乙酸乙酯 (100ml), 搅拌 0.5 小时后, 用硅藻土过滤, 减压下蒸馏除去溶剂。向残渣中加入乙酸乙酯 (100ml), 用饱和碳酸氢钠水洗涤 2 次 (各 50ml), 用无水硫酸钠干燥。减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱 (正己烷: 丙酮: 异丙胺 = 150: 10: 2) 精制, 得到标题化合物 (2.92g)。

(工序 B) 4-(4-溴-5-异喹啉基)氨基哌啶盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 71 (123mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (6ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (2ml) 和乙醚 (6ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到淡黄色粉末性固体的标题化合物 (52mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.72-1.85 (2H, m), 2.20-2.24 (2H, m), 3.02-3.13 (2H, m), 3.28-3.33 (2H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$),

7.63 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.58 (1H, s), 9.00 – 9.18 (1H, br. s),
9.26 (1H, s)

MS (m/z): 306 (MH^+)

实施例 104

4 - (4 - 氟 - 5 - 异喹啉基) 氨基哌啶盐酸盐 (例示化合物编号 2 - 103)

(工序 A) 4 - (4 - 氟 - 5 - 异喹啉基) 氨基 - 1 - (叔丁氧基羰基) 哌啶 (中间体 72) 的合成

向中间体 71 (104mg) 的二甲亚砜 (2ml) 溶液中加入氟化铯 (284mg、和光纯药公司制造), 在 150°C 下搅拌 8 小时。将反应混合物冷却至室温后, 用硅藻土过滤。加入水 (20ml), 用乙酸乙酯 (20ml) 萃取, 用饱和食盐水洗涤 2 次 (各 10ml)。有机层用无水硫酸钠干燥后, 减压下蒸馏除去溶剂。残渣用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 3: 1) 精制, 得到标题化合物 (21.1mg)。

(工序 B) 4 - (4 - 氟 - 5 - 异喹啉基) 氨基哌啶盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 72 (30.2mg) 和 10% 盐酸 / 甲醇溶液 (3ml) 进行脱保护 (50°C 、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到淡黄色粉末性固体的标题化合物 (18.1mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.70 – 1.84 (2H, m), 2.16 – 2.20 (2H, m), 2.98 – 3.10 (2H, m), 3.29 – 3.34 (2H, m), 3.80 – 3.82 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.51 – 7.54 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.43 (1H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 8.90 – 9.10 (1H, m), 9.20 (1H, s)

MS (m/z): 246 (MH^+)

实施例 105

4 - (4 - 甲硫基 - 5 - 异喹啉基) 氨基哌啶盐酸盐

(工序 A) 5 - 氨基 - 4 - 甲硫基异喹啉 (中间体 73) 的合成

向参考例 1 中取得的 4 - 溴 - 5 - 氨基异喹啉 (1.04g) 的 N, N - 二甲基甲酰胺 (10ml) 溶液中加入甲基硫醇钠盐 (1.38g、アルドリッチ公司制造), 在 100℃ 下搅拌 16 小时。将反应混合物冷却至室温, 用硅藻土过滤。加入乙酸乙酯 (100ml), 用饱和食盐水洗涤 3 次 (各 50ml)。有机层用无水硫酸钠干燥后, 减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 3: 1) 精制, 得到标题化合物 (225mg)。

(工序 B) 4 - (4 - 甲硫基 - 5 - 异喹啉基) 氨基 - 1 - (叔丁氧基羰基) 哌啶 (中间体 74) 的合成

按照实施例 103 工序 A 的方法, 由中间体 73 (225mg)、4 - 氧代 - 1 - 哌啶羧酸叔丁酯 (484mg)、四异丙醇钛 (720 μ l)、硼氢化钠 (195mg) 得到标题化合物 (256mg)。但是, 反应进行 72 小时, 化合物的精制使用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1) 进行。

(工序 C) 4 - (4 - 甲硫基 - 5 - 异喹啉基) 氨基哌啶盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 74 (214mg) 和 10% 盐酸 / 甲醇溶液 (5ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (2ml) 和乙醚 (6ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到茶色粉末性固体的标题化合物 (154mg)。

^1H - NMR (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.70 - 1.85 (2H, m), 2.18 - 2.24 (2H, m), 2.62 (3H, s) 3.01 - 3.13 (2H, m), 3.29 - 3.34 (2H, m), 3.78 - 3.82 (1H, m), 7.14 (1H, br. s) 7.24 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.60 - 7.72 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.99 (1H, br. s), 9.09 (1H, br. s), 9.34 (1H, s)

MS (m/z): 274 (MH $^+$)

实施例 106

4-(4-甲基-5-异喹啉基)氨基哌啶盐酸盐(例示化合物编号2-70)

(工序A) 4-(4-甲基-5-异喹啉基)氨基-1-(叔丁氧基羰基)哌啶(中间体75)的合成

向中间体71(313mg)的甲苯(6ml)溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(17.9mg、アルドリッチ公司制造)、四甲基锡($165\mu\text{l}$ 、关东化学公司制造)、2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(数粒、东京化成公司制造),在密封管中,在 150°C 下搅拌48小时。将反应混合物冷却至室温后,用硅藻土过滤,减压浓缩。向残渣中加入饱和食盐水(30ml),用乙酸乙酯萃取3次(各30ml)。将有机层合并,用无水硫酸钠干燥后,减压下蒸馏除去溶剂,残渣用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=2:1)精制,得到标题化合物(61.7mg)。

(工序B) 4-(4-甲基-5-异喹啉基)氨基哌啶盐酸盐的合成

按照实施例1工序C的方法,使用中间体75(90.7mg)和10%盐酸/甲醇溶液(2ml)进行脱保护(50°C 、2小时)。将反应混合物冷却至室温后,减压下蒸馏除去溶剂,向残渣中加入甲醇(2ml)和乙醚(6ml)。过滤收集析出的沉淀,用乙醚洗涤,得到淡黄色粉末性固体的标题化合物(90.4mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.80-1.90 (2H, m), 2.16-2.21 (2H, m), 3.04-3.16 (5H, m), 3.27-3.31 (2H, m), 3.73-3.80 (1H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.74-7.81 (2H, m), 8.30 (1H, s), 9.17-9.20 (1H, m), 9.35-9.39 (1H, m), 9.57 (1H, s)

MS (m/z): 242 (MH^+)

实施例107

N-(4-溴-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺盐酸盐

(工序A) N-(叔丁氧基羰基)-N'-(4-溴-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺(中间体76)的合成

按照实施例 103 工序 A 的方法, 由参考例 1 中获得的 4-溴-5-氨基异喹啉 (1.02g)、4-氧代-1-环己基羧酸叔丁酯 (1.95g、アスタテック公司制造)、四异丙醇钛 (2.78ml)、硼氢化钠 (752mg) 得到标题化合物 (942mg)。

(工序 B) N-(4-溴-5-异喹啉基)-1, 4-环己二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 76 (124mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (3ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (2ml) 和乙醚 (6ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物 (107mg)。

MS (m/z): 320 (MH⁺)

实施例 108

N-(4-氟-5-异喹啉基)-1, 4-环己二胺盐酸盐

(工序 A) N-(叔丁氧基羰基)-N'-(4-氟-5-异喹啉基)-1, 4-环己二胺 (中间体 77) 的合成

按照实施例 104 工序 A 的方法, 由中间体 76 (125mg)、氟化铯 (316mg) 得到标题化合物 (90.8mg)。

(工序 B) N-(4-氟-5-异喹啉基)-1, 4-环己二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 77 (90.8mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (2ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物 (75.4mg)。

MS (m/z): 260 (MH⁺)

实施例 109

N-(4-甲硫基-5-异喹啉基)-1, 4-环己二胺盐酸盐

(工序 A) N-(叔丁氧基羰基)-N'-(4-甲硫基-5-异喹

啉基) - 1, 4 - 环己二胺 (中间体 78) 的合成

按照实施例 103 工序 A 的方法, 由中间体 73 (270mg)、4 - 氧代 - 1 - 环己基羧酸叔丁酯 (605mg)、四异丙醇钛 (864 μ l)、硼氢化钠 (233mg) 得到标题化合物 (341mg)。

(工序 B) N - (4 - 甲硫基 - 5 - 异喹啉基) - 1, 4 - 环己二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 78 (341mg) 和 10% 盐酸 / 甲醇溶液 (5ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (2ml) 和乙醚 (6ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物 (279mg)。

MS (m/z): 288 (MH⁺)

实施例 110

4 - (4 - 甲亚磺酰基 - 5 - 异喹啉基) 氨基哌啶盐酸盐

(工序 A) 4 - (4 - 甲亚磺酰基 - 5 - 异喹啉基) 氨基 - 1 - (叔丁氧基羰基) 哌啶 (中间体 79) 的合成

向实施例 105 工序 B 中取得的中间体 74 (746mg) 中加入乙酸 (1.5ml)、30% 过氧化氢水 (2ml), 在室温下搅拌 17 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (50ml), 用饱和碳酸氢钠水洗涤 3 次 (各 25ml), 用无水硫酸钠干燥。减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱 (正己烷: 丙酮 = 3: 1) 精制, 得到标题化合物 (390mg)。

(工序 B) 4 - (4 - 甲亚磺酰基 - 5 - 异喹啉基) 氨基哌啶盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 79 (138mg) 和 10% 盐酸 / 甲醇溶液 (3ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (2ml) 和乙醚 (6ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到茶色粉末性固体的标题化合物 (92.2mg)。

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.68 - 1.83 (2H, m), 2.12 -

2.24 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.00 – 3.12 (2H, m), 3.25 – 3.38 (2H, m), 3.66 – 3.78 (1H, m), 6.54 (1H, br. s), 7.37 – 7.40 (1H, m), 7.71 – 7.75 (2H, m), 8.79 (1H, s), 8.87 (1H, br. s), 9.06 (1H, br. s), 9.54 (1H, s)

MS (m/z): 290 (MH+)

实施例 111

4 - (4 - 甲磺酰基 - 5 - 异喹啉基) 氨基哌啶盐酸盐 (例示化合物编号 2 - 48)

(工序 A) 4 - (4 - 甲磺酰基 - 5 - 异喹啉基) 氨基 - 1 - (叔丁氧基羰基) 哌啶 (中间体 80) 的合成

向实施例 105 工序 B 中取得的中间体 74 (746mg) 中加入乙酸 (1.5ml)、30% 过氧化氢水 (2ml), 在室温下搅拌 17 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (50ml), 用饱和碳酸氢钠水洗涤 3 次 (各 25ml), 用无水硫酸钠干燥后。减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱 (正己烷: 丙酮 = 4: 1) 精制, 得到标题化合物 (40.9mg)。

(工序 B) 4 - (4 - 甲磺酰基 - 5 - 异喹啉基) 氨基哌啶盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 80 (40.9mg) 和 10% 盐酸 / 甲醇溶液 (1ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到茶色粉末性固体的标题化合物 (11.4mg)。

MS (m/z): 306 (MH+)

实施例 112

4 - (4 - 乙烯基 - 5 - 异喹啉基) 氨基哌啶盐酸盐 (例示化合物编号 2 - 203)

(工序 A) 4 - (4 - 乙烯基 - 5 - 异喹啉基) 氨基 - 1 - (叔丁氧

基羰基)哌啶(中间体 81)的合成

按照实施例 106 工序 A 的方法,由中间体 71 (2.31g)、四(三苯基膦)钯(0) (131mg)、三(正丁基)乙烯基锡(2.60ml, 东京化成公司制造)、2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(数粒)得到标题化合物(1.55g)。

(工序 B) 4-(4-乙烯基-5-异喹啉基)氨基哌啶盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法,使用中间体 81 (46.6mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液(2ml)进行脱保护(50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后,减压下蒸馏除去溶剂,向残渣中加入甲醇(2ml)和乙醚(6ml)。过滤收集析出的沉淀,用乙醚洗涤,得到标题化合物(25.3mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.68-1.81 (2H, m), 2.10-2.21 (2H, m), 2.98-3.10 (2H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 3.70-3.81 (1H, m), 5.54 (1H, br. s), 5.70 (1H, m), 5.81 (1H, m), 7.30 (1H, dd, $J=2.3, 6.5\text{Hz}$), 7.60-7.77 (3H, m), 8.26 (1H, s), 9.00 (1H, br. s), 9.18 (1H, br. s), 9.52 (1H, s)

MS (m/z): 254 (MH^+)

实施例 113

4-(4-乙基-5-异喹啉基)氨基哌啶盐酸盐(例示化合物编号 2-192)

(工序 A) 4-(4-乙基-5-异喹啉基)氨基-1-(叔丁氧基羰基)哌啶(中间体 82)的合成

在 10% 钯炭催化剂(16.5mg)的存在下,将中间体 81 (103mg) 的甲醇溶液(2ml)在常压的氢气气氛中、在室温下剧烈搅拌。反应混合物用硅藻土过滤,减压下蒸馏除去溶剂。残渣用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=2:1)精制,得到标题化合物(93.7mg)。

(工序 B) 4-(4-乙基-5-异喹啉基)氨基哌啶盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法,使用中间体 82 (93.7mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液(2ml)进行脱保护(50℃、2 小时)。将反应混合物冷

却至室温后，减压下蒸馏除去溶剂，向残渣中加入甲醇（1ml）和乙醚（3ml）。过滤收集析出的沉淀，用乙醚洗涤，得到淡黄色粉末性固体的标题化合物（63.2mg）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.24 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$)、1.71 – 1.86 (2H, m)、2.18 – 2.22 (2H, m)、3.01 – 3.17 (2H, m)、3.38 – 3.42 (2H, m)、3.70 – 3.78 (1H, m)、5.82 (1H, br. s) 7.36 – 7.39 (1H, m)、7.74 – 7.75 (2H, m)、8.28 (1H, s)、8.85 (1H, br. s)、9.05 (1H, br. s)、9.49 (1H, s)

MS (m/z): 256 (MH^+)

实施例 114

4-（1-氯-5-异喹啉基）氨基哌啶三氟乙酸盐

（工序 A）1-氯-5-氨基异喹啉（中间体 83）的合成

在室温下，向 1-氯-5-硝基异喹啉（采用 J. Med. Chem. 45, 3, 740, (2002) 中记载的方法合成）（2.23g）的乙酸乙酯溶液（40ml）中，加入氯化锡（II）二水合物（12.39g、和光纯药公司制造），在 70°C 下加热搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至室温后，加入冰（200g），搅拌 0.5 小时。用硅藻土过滤，用乙酸乙酯萃取 3 次（各 200ml），有机层用无水硫酸钠干燥。减压下蒸馏除去溶剂，残渣用硅胶柱色谱（正己烷：乙酸乙酯 = 3: 1）精制，得到标题化合物（749mg）。

（工序 B）4-（1-氯-5-异喹啉基）氨基-1-（叔丁氧基羰基）哌啶（中间体 84）的合成

按照实施例 103 工序 A 的方法，由中间体 83（749mg）、4-氧代-1-哌啶羧酸叔丁酯（1.72g）、四异丙醇钛（2.60ml）、硼氢化钠（691mg）得到标题化合物（846mg）。

（工序 C）4-（1-氯-5-异喹啉基）氨基哌啶三氟乙酸盐的合成

使用中间体 84（81.9mg）和三氟乙酸：二氯甲烷（1: 1）（2ml）的混合液进行脱保护（室温、2 小时）。减压下蒸馏除去溶剂，向残

渣中加入甲醇(2ml)和乙醚(6ml)。过滤收集析出的沉淀,用乙醚洗涤,得到黄色粉末性结晶的标题化合物(64mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.68-1.82 (2H, m), 2.09-2.19 (2H, m), 3.02-3.13 (2H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 6.40 (1H, br. s), 6.97 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.57 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 8.19-8.24 (2H, m), 8.58 (1H, br. s), 8.73 (1H, br. s)

MS (m/z): 262 (MH $^+$)

实施例 115

4-(1-羟基-5-异喹啉基)氨基哌啶盐酸盐(例示化合物编号 2-59)

向中间体 84 (76.6mg) 中加入浓盐酸(1.5ml), 在 85℃ 下加热搅拌 7 小时。将反应混合物冷却至室温后, 向残渣中加入乙醇(1ml)和乙醚(2ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到白色粉末性固体的标题化合物(55.5mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.70-1.81 (2H, m), 2.07-2.11 (2H, m), 2.95-3.06 (2H, m), 3.30-3.34 (2H, m), 3.63-3.70 (1H, m), 6.87-6.94 (2H, m), 7.07-7.11 (1H, m), 7.27 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.87 (1H, br. s), 9.00 (1H, br. s), 11.20 (1H, br. s)

MS (m/z): 244 (MH $^+$)

实施例 116

N-(4-乙烯基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺盐酸盐

(工序 A) N-(叔丁氧基羰基)-N'-(4-乙烯基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺(中间体 85)的合成

按照实施例 106 工序 A 的方法, 由中间体 76 (302mg)、四(三苯基磷)钼(0) (16.8mg)、三(正丁基)乙烯基锡 (328 μl)、2,

6-二叔丁基-4-甲基苯酚(数粒)得到标题化合物(222mg)。

(工序B) N-(4-乙基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺盐酸盐的合成

按照实施例1工序C的方法,使用中间体85(85.5mg)和10%盐酸/甲醇溶液(2ml)进行脱保护(50℃、2小时)。将反应混合物冷却至室温后,减压下蒸馏除去溶剂,向残渣中加入甲醇(1ml)和乙醚(3ml)。过滤收集析出的沉淀,用乙醚洗涤,得到标题化合物(52.3mg)。

MS (m/z): 268 (MH⁺)

实施例 117

N-(4-乙基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺盐酸盐

(工序A) N-(叔丁氧基羰基)-N'-(4-乙基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺(中间体86)的合成

按照实施例113工序A的方法,由中间体85(152mg)、10%钨炭催化剂(14.0mg)得到标题化合物(133mg)。

(工序B) N-(4-乙基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺盐酸盐的合成

按照实施例1工序C的方法,使用中间体86(133mg)和10%盐酸/甲醇溶液(2ml)进行脱保护(50℃、2小时)。将反应混合物冷却至室温后,减压下蒸馏除去溶剂,向残渣中加入甲醇(1ml)和乙醚(3ml)。过滤收集析出的沉淀,用乙醚洗涤,得到标题化合物(80.9mg)。

MS (m/z): 270 (MH⁺)

实施例 118

4-(4-氯-5-异喹啉基)氨基哌啶盐酸盐

(工序A) 4-氨基异喹啉(中间体87)的合成

将4-溴异喹啉(25.0g)、硫酸铜(II)5水合物(30.4g、ナカライテスク公司制造)、28%氨水(100ml)、1,4-二噁烷(100ml)的悬浮液在密封管中、在165℃下搅拌21小时。将反应混合物冷却至

室温，不溶物用硅藻土过滤，滤液用乙酸乙酯萃取 2 次（各 150ml），有机层用无水硫酸钠干燥后，减压下蒸馏除去溶剂。残渣用硅胶柱色谱（氯仿：甲醇 = 9：1）精制，得到标题化合物（13.2g）。

（工序 B）4-氯异喹啉（中间体 88）的合成

将中间体 87（1.27g）溶解于 1 当量盐酸水溶液（36ml）中，在冰冷下滴入亚硝酸钠（1.21g、和光纯药公司制造）的水溶液（36ml）。将得到的悬浮液在冰冷下滴入到氯化铜（I）（1.83g、和光纯药公司制造）的 1 当量盐酸水溶液（20ml）中后，升温至室温，搅拌 15 小时。向反应混合物中加入 28% 氨水溶液（50ml），用乙酸乙酯萃取 2 次（各 150ml），有机层用无水硫酸钠干燥后，减压下蒸馏除去溶剂。残渣用硅胶柱色谱（正己烷：乙酸乙酯 = 2：1）精制，得到标题化合物（433mg）。

（工序 C）4-氯-5-硝基异喹啉（中间体 89）的合成

将中间体 88（375mg）溶解于浓硫酸（2ml）中后，在冰冷下加入硝酸钾（260mg），搅拌 2 小时。向反应混合物中加入 28% 氨水溶液（10ml），用乙酸乙酯萃取 2 次（各 15ml），有机层用无水硫酸钠干燥后，减压下蒸馏除去溶剂。残渣用硅胶柱色谱（正己烷：乙酸乙酯 = 1：1）精制，得到标题化合物（332mg）。

（工序 D）4-氯-5-氨基异喹啉（中间体 90）的合成

将氯化锡（II）二水合物（1.70g）溶解于浓盐酸（1ml）中，在冰冷下加入中间体 89（315mg）与 2 当量盐酸水溶液（2ml）的混合物，加热回流 2 小时。将反应混合物冷却至室温，加入 5 当量氢氧化钠水溶液（7ml）后，用氯仿萃取 2 次（各 20ml），有机层用无水硫酸钠干燥后，减压下蒸馏除去溶剂，得到标题化合物（182mg）。

（工序 E）4-（4-氯-5-异喹啉基）氨基-1-（叔丁氧基羰基）哌啶（中间体 91）的合成

按照实施例 103 工序 A 的方法，将中间体 90（121mg）、4-氧代-1-哌啶羧酸叔丁酯（274mg）、四异丙醇钛（0.41ml）、二氯甲烷（7ml）的混合物在室温下搅拌 138 小时。在冰冷下，向反应混合物中加入硼氢化钠（114mg）、甲醇（1ml），搅拌 1.5 小时。在冰冷下，

向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液(10ml)后,用乙酸乙酯萃取2次(各15ml),有机层用无水硫酸钠干燥后,减压下蒸馏除去溶剂。残渣用硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=1:1)精制,得到标题化合物(53.5mg)。

(工序F) 4-(4-氯-5-异喹啉基)氨基哌啶盐酸盐的合成

按照实施例1工序C的方法,使用中间体91(53.5mg)和10%盐酸/甲醇溶液(2ml)进行脱保护(室温、2小时)。减压下蒸馏除去溶剂,向残渣中加入甲醇(1ml)和乙醚(3ml)。过滤收集析出的沉淀,用乙醚洗涤,得到淡黄色粉末性固体的标题化合物(50.8mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.72-1.92 (2H, m), 2.18-2.24 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.27-3.32 (2H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.67 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 8.48 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.32 (2H, br. s)

MS (m/z): 262 (MH^+)

实施例 119

N-(4-氯-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺盐酸盐

(工序A) N-(叔丁氧基羰基)-N'-(4-氯-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺(中间体92)的合成

按照实施例103工序A的方法,将中间体90(100mg)、4-氧代-1-环己基羧酸叔丁酯(270mg)、四异丙醇钛(0.34ml)、二氯甲烷(7ml)的混合物在室温下搅拌120小时。在冰冷下,向反应混合物中加入硼氢化钠(94mg)、甲醇(1ml),搅拌1.5小时。在冰冷下,向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液(10ml)后,用乙酸乙酯萃取2次(各15ml),有机层用无水硫酸钠干燥后,减压下蒸馏除去溶剂。残渣用硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=1:1)精制,得到标题化合物(40.4mg)。

(工序B) N-(4-氯-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺盐酸盐

的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 92 (40.4mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (2ml) 进行脱保护 (室温、2 小时)。减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到淡黄色粉末性固体的标题化合物 (37.8mg)。

MS (m/z): 276 (MH^+)

实施例 120

顺式-N-(4-甲基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺盐酸盐(例示化合物编号 2-71)

(工序 A) 5-溴-4-甲基异喹啉(中间体 93)的合成

将 4-甲基异喹啉(采用 Tetrahedron. Lett. 34, 45, 7239, (1993) 中记载的方法合成) (0.1ml) 溶解于浓硫酸 (1ml) 中后, 在冰冷下加入 N-溴琥珀酰亚胺 (125mg), 搅拌 2 小时。向反应混合物中加入 28% 氨水溶液 (5ml), 用二氯甲烷萃取 2 次 (各 10ml), 有机层用无水硫酸钠干燥后, 减压下蒸馏除去溶剂。残渣用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇 = 50: 1) 精制, 得到标题化合物 (108mg)。

(工序 B) 顺式-N-(叔丁氧基羰基)-N'-(4-甲基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺(中间体 94)的合成

按照实施例 15 工序 A 的方法, 由中间体 93 进行合成。即, 在氮气气氛中, 将中间体 93 (602mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (124mg)、三(叔丁基)膦 (0.5ml, 关东化学公司制造)、顺式-N-(叔丁氧基羰基)-1,4-环己二胺 (697mg)、叔丁醇钠 (390mg) 的甲苯悬浮液在 120℃ 下加热搅拌 16.5 小时。将反应混合物冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (10ml), 用硅藻土过滤不溶物。减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1) 精制, 得到标题化合物 (45mg)。

(工序 C) 顺式-N-(4-甲基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 94 (35.8mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (2ml) 进行脱保护 (室温、2 小时)。减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (0.5ml) 和乙醚 (1.5ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到淡黄色粉末性固体的标题化合物 (30.3mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.60–1.90 (6H, m), 1.95–2.20 (2H, m), 3.10–3.20 (4H, m), 3.72 (1H, br. s), 7.23 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.70–7.80 (2H, m), 8.20–8.50 (4H, m), 9.56 (1H, s)

MS (m/z): 256 (MH $^+$)

实施例 121

反式-N-(4-甲基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺盐酸盐 (示例化合物编号 2-72)

(工序 A) 反式-N-(叔丁氧基羰基)-N'-(4-甲基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺 (中间体 95) 的合成

按照实施例 15 工序 A 的方法, 由中间体 93 进行合成。即, 在氮气中, 将中间体 93 (1.13g)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.71g)、三(叔丁基)膦 (0.5ml)、反式-N-(叔丁氧基羰基)-1,4-环己二胺 (1.04g)、叔丁醇钠 (0.73g) 的甲苯悬浮液在 120℃ 下加热搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (50ml), 用硅藻土过滤不溶物。减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1) 精制, 得到标题化合物 (456mg)。

(工序 B) 反式-N-(4-甲基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 95 (389mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (10ml) 进行脱保护 (室温、2 小时)。减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (2ml) 和乙醚 (6ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到淡黄色粉末性固体的标题化合物 (355mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.30–1.70 (4H, m), 1.95–

2.25 (4H, m), 2.87 – 3.15 (4H, m), 3.35 – 3.55 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 6.9Hz), 7.65 – 7.80 (2H, m), 8.20 – 8.40 (4H, m), 9.53 (1H, s)

MS (m/z): 256 (MH⁺)

实施例 122

4 - (4 - 甲氧基 - 5 - 异喹啉基) 氨基哌啶盐酸盐 (例示化合物编号 2 - 37)

(工序 A) 4 - (4 - 甲氧基 - 5 - 异喹啉基) 氨基 - 1 - (叔丁氧基羰基) 哌啶 (中间体 96) 的合成

向中间体 71 (600mg) 和碘化铜 (I) (141mg、关东化学公司制造) 的甲醇 (5.5ml)、吡啶 (5.5ml) 悬浮液中, 加入甲醇钠 (28% 甲醇溶液、1.7ml、和光纯药公司制造), 在 65℃ 下加热搅拌 24 小时。将反应混合物冷却至室温后, 加入水 (30ml), 用乙酸乙酯萃取 3 次 (各 20ml)。将合并的有机层用饱和食盐水洗涤 2 次 (各 30ml), 用无水硫酸钠干燥。减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 2) 精制, 得到标题化合物 (364mg)。

(工序 B) 4 - (4 - 甲氧基 - 5 - 异喹啉基) 氨基哌啶盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 96 (358mg) 和 10% 盐酸 / 甲醇溶液 (10ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (2ml) 和乙醚 (6ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到淡黄色粉末性固体的标题化合物 (336mg)。

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.67 – 1.81 (2H, m), 2.16 – 2.25 (2H, m), 2.97 – 3.14 (2H, m), 3.22 – 3.36 (2H, m), 3.75 – 3.85 (1H, m), 4.14 (3H, s), 6.99 (1H, br. s), 7.16 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.71 (1H, t, J = 8.1Hz), 8.10 (1H, s), 9.13 (2H, br. s), 9.22 (1H, s)

MS (m/z): 258 (MH⁺)

实施例 123

N-(4-甲氧基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺盐酸盐

(工序 A) N-(叔丁氧基羰基)-N'-(4-甲氧基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺(中间体 97)的合成

按照实施例 122 工序 A 的方法,由中间体 76(621mg)、碘化铜(I)(141mg)、甲醇(5.5ml)、吡啶(5.5ml)和甲醇钠(28%甲醇溶液、1.7ml)得到标题化合物(392mg)。

(工序 B) N-(4-甲氧基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法,使用中间体 97(372mg)和 10%盐酸/甲醇溶液(10ml)进行脱保护(50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后,减压下蒸馏除去溶剂,向残渣中加入甲醇(2ml)和乙醚(6ml)。过滤收集析出的沉淀,用乙醚洗涤,得到淡黄色粉末性固体的标题化合物(348mg)。

MS (m/z): 272 (MH⁺)

实施例 124

N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-[3-(4-甲磺酰基)苯基丙基]-1,3-丙二胺盐酸盐(例示化合物编号 3-50)

(工序 A) 3-(4-甲磺酰基)苯基-2-丙-1-醇(中间体 98)的合成

将二氯双(苄腈)钨(II)(230mg、アルドリッチ公司制造)、碘化铜(I)(76mg)、三(叔丁基)膦(299 μ l)、N,N-二异丙胺(3.4ml、东京化成公司制造)、4-溴苯基甲砒(4.7g、ランカスター公司制造)和 2-丙-1-醇(1.4ml、东京化成公司制造)的 1,4-二噁烷(25ml)溶液在室温下搅拌 12 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯(50ml),用硅藻土过滤除去析出的沉淀。减压下蒸馏除去溶

剂，向残渣中加入乙酸乙酯（40ml），依次用水（30ml）、饱和食盐水（30ml）洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥，减压下蒸馏除去溶剂，残渣用硅胶柱色谱（正己烷：乙酸乙酯 = 1: 1）精制，得到标题化合物（1.52g）。

（工序 B）3-（4-甲磺酰基）苯基-1-丙醇（中间体 99）的合成

在 10% 钨炭催化剂（63mg、和光纯药公司制造）的存在下，将中间体 98（1.26g）的甲醇（16ml）溶液在常压的氢气氛围中、在室温下剧烈搅拌。反应混合物用硅藻土过滤，减压下蒸馏除去溶剂。残渣用硅胶柱色谱（正己烷：乙酸乙酯 = 1: 1）精制，得到标题化合物（1.13g）。

（工序 C）N-（叔丁氧基羰基）-N'-[（5-异喹啉基）磺酰基]-N'-[3-（4-甲磺酰基）苯基丙基]-1, 3-丙二胺（中间体 100）的合成

按照实施例 1 工序 B 的方法，由中间体 1（365mg）、三（正丁基）膦（747 μ l）、中间体 99（429mg）和 1, 1'-偶氮双（N, N-二甲基甲酰胺）（517mg）得到标题化合物（449mg）。但是，反应进行 24 小时，化合物的精制使用硅胶柱色谱（正己烷：乙酸乙酯 = 1: 1）进行。

（工序 D）N-[（5-异喹啉基）磺酰基]-N-[3-（4-甲磺酰基）苯基丙基]-1, 3-丙二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法，使用中间体 100（281mg）和 10% 盐酸/甲醇溶液（5ml）进行脱保护（50℃、2 小时）。将反应混合物冷却至室温后，减压下蒸馏除去溶剂，向残渣中加入甲醇（1ml）和乙醚（3ml）。过滤收集析出的沉淀，用乙醚洗涤，得到白色粉末性固体的标题化合物（230mg）。

^1H -NMR（DMSO- d_6 ） δ （ppm）：1.71-1.92（4H, m），2.54-2.60（2H, m），2.70-2.80（2H, m），3.27-3.33（2H, m），3.39-3.46（2H, m），7.38（2H, d, J = 8.1Hz），7.80（2H, d, J = 8.1Hz），7.99（1H, t, J = 7.8Hz），8.13（3H, br. s），8.50（1H, d, J =

7.8Hz), 8.62 (1H, d, J = 6.6Hz), 8.67 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.79 (1H, d, J = 6.6Hz), 9.84 (1H, s)

MS (m/z): 462 (MH⁺)

实施例 125

N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-[3-(3-甲磺酰基)苯基丙基]-1,3-丙二胺盐酸盐(例示化合物编号 3-49)

(工序 A) 3-溴苯基甲砜(中间体 101)的合成

向三氟乙酸(15ml)中加入 3-溴茴香硫醚(5.17g、フルオロケム公司制造),在 0℃下滴入 30%过氧化氢水(10ml、和光纯药公司制造)。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时后,冷却至 0℃,用 5 当量氢氧化钠水溶液中和。用乙酸乙酯萃取 2 次(各 50ml),将合并的有机层用饱和食盐水洗涤 2 次(各 100ml)。有机层用无水硫酸钠干燥,减压下蒸馏除去溶剂。将残渣重结晶(正己烷-丙酮),得到白色针状结晶的标题化合物(5.40g)。

(工序 B) 3-(3-甲磺酰基)苯基-2-丙-1-醇(中间体 102)的合成

按照实施例 124 工序 A 的方法,由中间体 101(4.7g)、二氯双(苄腈)钨(II)(230mg、アルドリッチ公司制造)、碘化铜(I)(76mg)、三(叔丁基)膦(299 μl)、N,N-二异丙胺(3.4ml)和 2-丙-1-醇(1.4ml)得到标题化合物(1.33g)。

(工序 C) 3-(3-甲磺酰基)苯基-1-丙醇(中间体 103)的合成

按照实施例 124 工序 B 的方法,由中间体 102(1.26g)得到标题化合物(1.19g)。

(工序 D) N-(叔丁氧基羰基)-N'-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N'-[3-(3-甲磺酰基)苯基丙基]-1,3-丙二胺(中间体 104)的合成

按照实施例 1 工序 B 的方法,由中间体 1(365mg)、三(正丁基)

膦 (747 μ l)、中间体 103 (429mg) 和 1, 1' - 偶氮双 (N, N - 二甲基甲酰胺) (517mg) 得到标题化合物 (462mg)。但是, 反应进行 24 小时, 化合物的精制使用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1) 进行。

(工序 E) N - [(5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - [3 - (3 - 甲磺酰基) 苯基丙基] - 1, 3 - 丙二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 104 (281mg) 和 10% 盐酸 / 甲醇溶液 (5ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到白色粉末性固体的标题化合物 (203mg)。

MS (m/z): 462 (MH⁺)

实施例 126

N - [(5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - [3 - (2 - 甲磺酰基) 苯基丙基] - 1, 3 - 丙二胺盐酸盐 (例示化合物编号 3 - 48)

(工序 A) 2 - 溴苯基甲砜 (中间体 105) 的合成

按照实施例 125 工序 A 的方法, 由 2 - 溴茴香硫醚 (5.17g、东京化成公司制造) 得到白色针状结晶的标题化合物 (5.22g)。

(工序 B) 3 - (3 - 甲磺酰基) 苯基 - 2 - 丙 - 1 - 醇 (中间体 106) 的合成

按照实施例 124 工序 A 的方法, 由中间体 105 (4.7g)、二氯双 (苄腈) 钨 (II) (230mg)、碘化铜 (I) (76mg)、三 (叔丁基) 膦 (299 μ l)、N, N - 二异丙胺 (3.4ml) 和 2 - 丙 - 1 - 醇 (1.4ml) 得到标题化合物 (1.01g)。

(工序 C) 3 - (2 - 甲磺酰基) 苯基 - 1 - 丙醇 (中间体 107) 的合成

按照实施例 124 工序 B 的方法, 由中间体 106 (630mg) 得到标题化合物 (580mg)。

(工序 D) N- (叔丁氧基羰基) -N' - [(5-异喹啉基) 磺酰基] -N' - [3- (2-甲磺酰基) 苯基丙基] -1, 3-丙二胺 (中间体 108) 的合成

按照实施例 1 工序 B 的方法, 由中间体 1 (365mg)、三 (正丁基) 膦 (747 μ l)、中间体 107 (429mg) 和 1, 1' -偶氮双 (N, N-二甲基甲酰胺) (517mg) 得到标题化合物 (440mg)。但是, 反应进行 24 小时, 化合物的精制使用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1) 进行。

(工序 E) N- [(5-异喹啉基) 磺酰基] -N- [3- (2-甲磺酰基) 苯基丙基] -1, 3-丙二胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 108 (281mg) 和 10% 盐酸 / 甲醇溶液 (5ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到白色粉末性固体的标题化合物 (210mg)。

MS (m/z): 462 (MH⁺)

实施例 127

N- [(5-异喹啉基) 磺酰基] -N- [3- (4-羧基) 苯基丙基] -1, 3-丙二胺盐酸盐

(工序 A) 3- (4-甲氧基羰基) 苯基 -2-丙-1-醇 (中间体 109) 的合成

按照实施例 124 工序 A 的方法, 由 4-溴苯甲酸甲酯 (1.72g、东 京化成公司制造)、二氯双 (苄腈) 钯 (II) (92mg)、碘化铜 (I) (31mg)、三 (叔丁基) 膦 (117 μ l)、N, N-二异丙胺 (1.35ml) 和 2-丙-1-醇 (559 μ l) 得到标题化合物 (607mg)。

(工序 B) 3- (4-甲氧基羰基) 苯基 -1-丙醇 (中间体 110) 的合成

按照实施例 124 工序 B 的方法, 由中间体 109 (600mg) 得到标题

化合物 (545mg)。

(工序 C) N- (叔丁氧基羰基) -N' - [(5-异喹啉基) 磺酰基] -N' - [3- (4-甲氧基羰基) 苯基丙基] -1, 3-丙二胺 (中间体 111) 的合成

按照实施例 1 工序 B 的方法, 由中间体 1 (365mg)、三 (正丁基) 膦 (747 μ l)、中间体 110 (389mg) 和 1, 1' - 偶氮双 (N, N-二甲基甲酰胺) (517mg) 得到标题化合物 (433mg)。但是, 反应进行 24 小时, 化合物的精制使用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1) 进行。

(工序 D) N- [(5-异喹啉基) 磺酰基] -N- [3- (4-羧基) 苯基丙基] -1, 3-丙二胺盐酸盐的合成

向中间体 111 (271mg) 中加入浓盐酸 (5ml), 在 50℃ 下加热搅拌 24 小时。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到白色粉末性固体的标题化合物 (194mg)。

MS (m/z): 428 (MH⁺)

实施例 128

N- [(5-异喹啉基) 磺酰基] -N- [3- (3-羧基) 苯基丙基] -1, 3-丙二胺盐酸盐

(工序 A) 3- (3-甲氧基羰基) 苯基 -2-丙-1-醇 (中间体 112) 的合成

按照实施例 124 工序 A 的方法, 由 3-溴苯甲酸甲酯 (1.72g、东京化成公司制造)、二氯双 (苄腈) 钨 (II) (92mg)、碘化铜 (I) (31mg)、三 (叔丁基) 膦 (117 μ l)、N, N-二异丙胺 (1.35ml) 和 2-丙-1-醇 (559 μ l) 得到标题化合物 (610mg)。

(工序 B) 3- (3-甲氧基羰基) 苯基 -1-丙醇 (中间体 113) 的合成

按照实施例 124 工序 B 的方法, 由中间体 112 (600mg) 得到标题

化合物 (550mg)。

(工序 C) N-(叔丁氧基羰基)-N'-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N'-[3-(3-甲氧基羰基)苯基丙基]-1,3-丙二胺(中间体 114)的合成

按照实施例 1 工序 B 的方法,由中间体 1 (365mg)、三(正丁基)膦 (747 μ l)、中间体 113 (389mg) 和 1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺) (517mg) 得到标题化合物 (420mg)。但是,反应进行 24 小时,化合物的精制使用硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=1:1)进行。

(工序 D) N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-[3-(3-羧基)苯基丙基]-1,3-丙二胺盐酸盐的合成

按照实施例 127 工序 D 的方法,由中间体 114 (271mg) 得到白色粉末性固体的标题化合物 (201mg)。

MS (m/z): 428 (MH⁺)

实施例 129

N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-[3-(2-羧基)苯基丙基]-1,3-丙二胺盐酸盐

(工序 A) 3-(2-甲氧基羰基)苯基-2-丙-1-醇(中间体 115)的合成

按照实施例 124 工序 A 的方法,由 2-溴苯甲酸甲酯 (1.72g、东京化成公司制造)、二氯双(苄腈)钯(II) (92mg)、碘化铜(I) (31mg)、三(叔丁基)膦 (117 μ l)、N,N-二异丙胺 (1.35ml) 和 2-丙-1-醇 (559 μ l) 得到标题化合物 (600mg)。

(工序 B) 3-(2-甲氧基羰基)苯基-1-丙醇(中间体 116)的合成

按照实施例 124 工序 B 的方法,由中间体 115 (600mg) 得到标题化合物 (529mg)。

(工序 C) N-(叔丁氧基羰基)-N'-[(5-异喹啉基)磺酰基]

基] - N' - [3 - (2 - 甲氧基羰基) 苯基丙基] - 1, 3 - 丙二胺 (中间体 117) 的合成

按照实施例 1 工序 B 的方法, 由中间体 1 (365mg)、三 (正丁基) 膦 (747 μ l)、中间体 116 (389mg) 和 1, 1' - 偶氮双 (N, N - 二甲基甲酰胺) (517mg) 得到标题化合物 (423mg)。但是, 反应进行 24 小时, 化合物的精制使用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1) 进行。

(工序 D) N - [(5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - [3 - (2 - 羧基) 苯基丙基] - 1, 3 - 丙二胺盐酸盐的合成

按照实施例 127 工序 D 的方法, 由中间体 117 (271mg) 得到白色粉末性固体的标题化合物 (211mg)。

MS (m/z): 428 (MH⁺)

实施例 130

N - [(5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - [3 - (4 - 甲氧基羰基) 苯基丙基] - 1, 3 - 丙二胺盐酸盐

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 111 (271mg) 和 10% 盐酸 / 甲醇溶液 (5ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到白色粉末性固体的标题化合物 (199mg)。

MS (m/z): 442 (MH⁺)

实施例 131

N - [(5 - 异喹啉基) 磺酰基] - N - [3 - (3 - 甲氧基羰基) 苯基丙基] - 1, 3 - 丙二胺盐酸盐

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 114 (271mg) 和 10% 盐酸 / 甲醇溶液 (5ml) 进行脱保护 (50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚

(3ml)。过滤收集析出的沉淀，用乙醚洗涤，得到白色粉末性固体的标题化合物(180mg)。

MS (m/z): 442 (MH^+)

实施例 132

N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-N-[3-(2-甲氧基羰基)苯基丙基]-1,3-丙二胺盐酸盐

按照实施例 1 工序 C 的方法，使用中间体 117(271mg)和 10% 盐酸/甲醇溶液(5ml)进行脱保护(50℃、2 小时)。将反应混合物冷却至室温后，减压下蒸馏除去溶剂，向残渣中加入甲醇(1ml)和乙醚(3ml)。过滤收集析出的沉淀，用乙醚洗涤，得到白色粉末性固体的标题化合物(189mg)。

MS (m/z): 442 (MH^+)

实施例 133

反式-4-[(4-溴-5-异喹啉基)氧基]环己胺盐酸盐

(工序 A) 顺式-4-甲氧基苯甲酸 4-(叔丁氧基羰基氨基)环己酯(中间体 118)的合成

在室温下，向中间体 35(21.06g)、1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺)(64.11g)、p-茴香酸(23.03g、东京化成公司制造)的四氢呋喃(400ml)溶液中加入三(正丁基)膦(35.6ml)，在 50℃下搅拌 2.5 小时。将反应混合物冷却至室温后，向反应混合物中加入乙酸乙酯(200ml)，用饱和碳酸氢钠水洗涤 2 次(各 200ml)、用 0.1 当量氢氧化钠水溶液(50ml)顺次洗涤，用无水硫酸钠干燥。减压下蒸馏除去溶剂，残渣用硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=5:1)精制，得到标题化合物(32.92g)。

(工序 B) 顺式-4-(叔丁氧基羰基氨基)环己醇(中间体 119)的合成

在室温下，向中间体 118(32.92g)的甲醇(400ml)溶液中加入

3 当量氢氧化钠水溶液 (163ml), 在 50℃ 下搅拌 1.5 小时。将反应混合物冷却至室温后, 向反应混合物中加入乙酸乙酯 (400ml), 用 0.5 当量氢氧化钠水溶液洗涤 4 次 (各 50ml), 用无水硫酸钠干燥。减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 2: 1) 精制, 得到标题化合物 (7.94g)。

(工序 C) 4-溴-5-羟基异喹啉 (中间体 120) 的合成

在冰冷搅拌下, 向参考例 1 中获得的 4-溴-5-氨基异喹啉 (762mg) 的浓硫酸 (5ml) 溶液中加入亚硝酸钠 (235mg), 搅拌 1.5 小时。向反应混合物中加入水 (5ml) 后, 在 130℃ 下搅拌 16 小时。将反应混合物用 28% 氨水溶液中和, 过滤收集析出物。得到的固体用硅胶柱色谱 (氯仿: 甲醇 = 40: 1) 精制, 得到标题化合物 (172mg)。

(工序 D) 反式-N-(叔丁氧基羰基)-4-[(4-溴-5-异喹啉基) 氧基] 环己胺 (中间体 121) 的合成

按照实施例 10 工序 A 的方法, 由中间体 120 (160mg)、中间体 119 (466mg)、1, 1'-偶氮双 (N, N-二甲基甲酰胺) (370mg) 和三 (正丁基) 膦 (531 μ l) 得到标题化合物 (166mg)。但是, 反应进行 27 小时, 化合物的精制使用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 2: 1) 进行。

(工序 E) 反式-4-[(4-溴-5-异喹啉基) 氧基] 环己胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 121 (49.4mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (2ml) 进行脱保护 (室温、2 小时)。减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (0.5ml) 和乙醚 (1.5ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物 (44.3mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ (ppm): 1.45-1.76 (4H, m), 1.99-2.13 (2H, m), 2.18-2.31 (2H, m), 3.06-3.21 (1H, m), 4.51-4.67 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.70 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.10-8.35 (3H, m), 8.65 (1H, s), 9.29 (1H, s)

MS (m/z): 321 (MH^+)

实施例 134

反式-4-[(4-氰基-5-异喹啉基)氧基]环己胺盐酸盐

(工序 A) 反式-N-(叔丁氧基羰基)-4-[(4-氰基-5-异喹啉基)氧基]环己胺(中间体 122)的合成

将中间体 121 (113.7mg)、氰化锌 (19.4mg、和光纯药工业公司制造)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (24.0mg)、1, 1'-双(二苯膦基)二茂铁 (35.3mg、东京化成公司制造) 的 DMF (2ml) 悬浮液在 120℃ 下搅拌 19 小时。将反应混合物减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱(正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1) 精制, 得到标题化合物 (34.9mg)。

(工序 B) 反式-4-[(4-氰基-5-异喹啉基)氧基]环己胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 122 (34.9mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (2ml) 进行脱保护(室温、2 小时)。减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (0.5ml) 和乙醚 (1.5ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物 (22.4mg)。

^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ (ppm): 1.47-1.74 (4H, m), 2.02-2.16 (2H, m), 2.20-2.33 (2H, m), 3.01-3.21 (1H, m), 4.58-4.75 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.77 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.02-8.35 (3H, m), 8.95 (1H, s), 9.53 (1H, s)

MS (m/z): 268 (MH^+)

实施例 135

反式-4-[(5-异喹啉基)氧基]环己胺盐酸盐(例示化合物编号 1-4)

(工序 A) 反式-N-(叔丁氧基羰基)-4-[(5-异喹啉基)氧基]环己胺(中间体 123)的合成

按照实施例 10 工序 A 的方法, 由 5-羟基异喹啉 (108mg)、中间体 119 (484mg)、1, 1'-偶氮双(N, N-二甲基甲酰胺) (381mg) 和三(正丁基)膦 (552 μ l) 得到标题化合物 (64mg)。但是, 反应进行 21 小时, 化合物的精制使用硅胶柱色谱(正己烷: 乙酸乙酯 = 2: 1) 进行。

(工序 B) 反式-4-(5-异喹啉基氧基) 环己胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 123 (59.6mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (2ml) 进行脱保护 (室温、2 小时)。减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (0.5ml) 和乙醚 (1.5ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物 (52.8mg)。

^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ (ppm): 1.50-1.74 (4H, m), 2.09 (2H, brs), 2.25 (2H, brs), 3.08-3.21 (1H, m), 4.62-4.72 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.89 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.25-8.37 (3H, m), 8.40 (1H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 8.62 (1H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 9.81 (1H, s)

MS (m/z): 243 (MH^+)

实施例 136

反式-4-[(4-乙烯基-5-异喹啉基)氧基]环己胺盐酸盐

(工序 A) 反式-N-(叔丁氧基羰基)-4-[(4-乙烯基-5-异喹啉基)氧基]环己胺 (中间体 124) 的合成

将中间体 121 (500mg)、三(正丁基)乙烯基锡 (518 μ l、东京化成公司制造)、四(三苯基膦)钯 (0) (28.1mg)、2, 6-二叔丁基-p-甲酚 (3.2mg、东京化成公司制造) 的甲苯 (10ml) 溶液在 110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 3 小时。减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱(正己烷: 乙酸乙酯 = 2: 1) 精制, 得到标题化合物 (409.5mg)。

(工序 B) 反式-4-[(4-乙烯基-5-异喹啉基)氧基]环己胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 124 (83.9mg) 和 10%

盐酸/甲醇溶液(2ml)进行脱保护(室温、2小时)。减压下蒸馏除去溶剂,向残渣中加入甲醇(0.5ml)和乙醚(1.5ml)。过滤收集析出的沉淀,用乙醚洗涤,得到标题化合物(63.3mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ (ppm): 1.47-1.73 (4H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.18-2.27 (2H, m), 3.05-3.22 (1H, m), 4.57-4.68 (1H, m), 5.47 (1H, dd, $J=1.5\text{Hz}$, 10.8Hz), 5.67 (1H, dd, $J=1.2\text{Hz}$, 11.1Hz), 7.66-7.77 (2H, m), 7.84 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.22-8.32 (3H, m), 8.46 (1H, s), 9.63 (1H, s)

MS (m/z): 269 (MH^+)

实施例 137

反式-4-[(4-氨基-5-异喹啉基)氧基]环己胺盐酸盐(例示化合物编号 1-28)

(工序 A) 反式-N-(叔丁氧基羰基)-4-[(4-氨基-5-异喹啉基)氧基]环己胺(中间体 125)的合成

将中间体 121(100mg)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(22.1mg)、2-(二叔丁基膦基)联苯(33.9mg)、叔丁醇钠(35.3mg)的 0.5 当量氨/二噁烷溶液(2ml)悬浮液在 70°C 下搅拌 22 小时。将反应混合物用硅藻土过滤,减压下蒸馏除去溶剂后,残渣用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=9:1)精制,得到标题化合物(36.1mg)。

(工序 B) 反式-4-[(4-氨基-5-异喹啉基)氧基]环己胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法,使用中间体 125(36.1mg)和 10% 盐酸/甲醇溶液(2ml)进行脱保护(室温、8 小时)。减压下蒸馏除去溶剂,向残渣中加入甲醇(0.5ml)和乙醚(1.5ml)。过滤收集析出的沉淀,用乙醚洗涤,得到标题化合物(13.3mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ (ppm): 1.46-1.80 (4H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.18-2.31 (2H, m), 3.07-3.17 (1H, m), 3.18

- 3.75 (1.5H, m), 4.60 - 4.70 (1H, m), 7.12 (1H, brs), 7.60 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.71 - 7.80 (3H, m), 8.10 - 8.30 (3H, m), 8.74 (1H, s)

MS (m/z): 258 (MH⁺)

实施例 138

反式-4-[(4-乙基-5-异喹啉基)氧基]环己胺盐酸盐

(工序 A) 反式-N-(叔丁氧基羰基)-4-[(4-乙基-5-异喹啉基)氧基]环己胺(中间体 126)的合成

向中间体 124 (90.5mg) 的甲醇 (5ml) 溶液中加入氧化铂 (13mg、和光纯药工业公司制造), 在氢气氛中搅拌 15 小时。将反应混合物用硅藻土过滤, 减压下蒸馏除去溶剂后, 残渣用硅胶柱色谱(氯仿: 甲醇 = 20: 1)精制, 得到标题化合物 (41.1mg)。

(工序 B) 反式-4-[(4-乙基-5-异喹啉基)氧基]环己胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 126 (41.1mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (2ml) 进行脱保护 (室温、2 小时)。减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (0.5ml) 和乙醚 (1.5ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物 (32.7mg)。

¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ (ppm): 1.29 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.53 - 1.73 (4H, m), 2.08 (2H, brs), 2.31 (2H, brs), 3.05 - 3.19 (1H, m), 3.32 (2H, m), 4.63 - 4.73 (1H, m), 7.78 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.87 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.23 - 8.38 (3H, m), 8.39 (1H, s), 9.64 (1H, s)

MS (m/z): 271 (MH⁺)

实施例 139

4-[(4-甲基-5-异喹啉基)氧基]哌啶盐酸盐(例示化合物编号 1-19)

(工序 A) 4-甲基-5-羟基异喹啉(中间体 127)的合成

在冰冷搅拌下,向 4-甲基-5-氨基异喹啉(869mg)的浓硫酸(8ml)溶液中加入亚硝酸钠(379mg),搅拌 0.5 小时。向反应混合物中加入水(12ml)后,在 130℃下搅拌 16 小时。将反应混合物用 28%氨水溶液中和,用乙酸乙酯萃取,减压下蒸馏除去溶剂。残渣用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=30:1)精制,得到标题化合物(559mg)。

(工序 B) 4-(4-甲基-5-异喹啉基)氧基-1-(叔丁氧基羰基)哌啶(中间体 128)的合成

按照实施例 10 工序 A 的方法,由中间体 127(530mg)、4-羟基-1-哌啶-羧酸叔丁酯(2.01g)、1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺)(1.72g)和三(正丁基)磷(2.46ml)得到标题化合物(686mg)。但是,反应进行 21 小时,化合物的精制使用硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=2:1)进行。

(工序 C) 4-[(4-甲基-5-异喹啉基)氧基]哌啶盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法,使用中间体 128(604mg)和 10%盐酸/甲醇溶液(20ml)进行脱保护(室温、2 小时)。减压下蒸馏除去溶剂,向残渣中加入甲醇(5ml)和乙醚(15ml)。过滤收集析出的沉淀,用乙醚洗涤,得到标题化合物(513mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ (ppm): 1.95-2.13 (2H, m), 2.20-2.33 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.05-3.35 (4H, m), 4.92-5.05 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.84 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.41 (1H, s), 8.85-9.15 (0.5H, m), 9.56 (1H, s)

MS (m/z): 243 (MH^+)

实施例 140

反式-4-[(4-甲基-5-异喹啉基)氧基]环己胺盐酸盐(例示化合物编号 1-21)

(工序 A) 反式-N-(叔丁氧基羰基)-4-[(4-甲基-5-异喹啉基) 氧基] 环己胺 (中间体 129) 的合成

按照实施例 10 工序 A 的方法, 由中间体 127 (473mg)、中间体 119 (1918mg)、1, 1'-偶氮双(N, N-二甲基甲酰胺) (1534mg) 和三(正丁基)膦 (2.2ml) 得到标题化合物 (194mg)。反应进行 18 小时, 化合物的精制使用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 2: 1) 进行。

(工序 B) 反式-4-[(4-甲基-5-异喹啉基) 氧基] 环己胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 129 (194mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (3.5ml) 进行脱保护 (室温、2 小时)。减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物 (172mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ (ppm): 1.50-1.74 (4H, m), 2.08 (2H, brs), 2.27 (2H, brs), 2.88 (3H, s), 3.07-3.17 (1H, m), 4.57-4.68 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.86 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.27-8.44 (4H, m), 9.65 (1H, s)

MS (m/z): 257 (MH^+)

实施例 141

顺式-4-[(1-氨基-5-异喹啉基) 氧基] 环己胺盐酸盐 (例示化合物编号 1-13)

(工序 A) 顺式-N-(叔丁氧基羰基)-4-[(1-氯-5-异喹啉基) 氧基] 环己胺 (中间体 130) 的合成

按照实施例 10 工序 A 的方法, 由 1-氯-5-羟基异喹啉 (2.06g)、中间体 35 (7.41g)、1, 1'-偶氮双(N, N-二甲基甲酰胺) (5.93g) 和三(正丁基)膦 (8.50ml) 得到标题化合物 (1.93g)。但是, 反应进行 18 小时, 化合物的精制使用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 2:

1) 进行。

(工序 B) 顺式-N-(叔丁氧基羰基)-4-[(1-氨基-5-异喹啉基) 氧基] 环己胺 (中间体 131) 的合成

向中间体 130 (500mg) 的二噁烷 (2.5ml) 溶液中加入 28% 氨水溶液 (2.5ml), 在密封管中、在 150℃ 下搅拌 20 小时。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂。向残渣中加入二噁烷 (6ml)、2 当量氢氧化钠水溶液 (2ml)、二碳酸二叔丁酯 (655mg), 在室温下搅拌 1 小时。减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯: 甲醇 = 30: 1) 精制, 得到标题化合物 (95.0mg)。

(工序 C) 顺式-4-[(1-氨基-5-异喹啉基) 氧基] 环己胺盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 131 (76mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (2ml) 进行脱保护 (室温、2 小时)。减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物 (52mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ (ppm): 1.64-1.90 (6H, m), 1.97-2.11 (2H, m), 3.15 (1H, brs), 4.92 (1H, brs), 7.48 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.65-7.73 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.20 (3H, brs), 9.14 (1.5H, brs), 13.56 (0.5H, brs)

MS (m/z): 258 (MH^+)

实施例 142

4-(1-氨基-5-异喹啉基) 氨基哌啶盐酸盐 (例示化合物编号 2-12)

(工序 A) 4-[1-(4-甲氧基苄基) 氨基-5-异喹啉基] 氨基-1-(叔丁氧基羰基) 哌啶 (中间体 132) 的合成

将中间体 84 (235mg)、4-甲氧基苄胺 (110 μl)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (30.4mg)、2-(二叔丁基膦基)联苯 (41.0mg)、

叔丁醇钠 (93.6mg) 的甲苯 (4.5ml) 悬浮液在 70℃ 下搅拌 1 小时。将反应混合物用硅藻土过滤，减压下蒸馏除去溶剂后，残渣用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 3: 1) 精制，得到标题化合物 (270mg)。

(工序 B) 4- (1-氨基-5-异喹啉基) 氨基-1- (叔丁氧基羰基) 哌啶 (中间体 133) 的合成

将中间体 132 (270mg) 的 95% 三氟乙酸 (5ml) 溶液在 50℃ 下搅拌 16 小时，减压下蒸馏除去溶剂。向残渣中加入二噁烷 (3ml)、2 当量氢氧化钠水溶液 (1ml)、二碳酸二叔丁酯 (393mg)，在室温下搅拌 1 小时。减压下蒸馏除去溶剂后，残渣用硅胶柱色谱 (正己烷: 乙酸乙酯: 异丙胺 = 5: 5: 1) 精制，得到标题化合物 (199mg)。

(工序 C) 4- (1-氨基-5-异喹啉基) 氨基哌啶的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法，使用中间体 133 (199mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (3ml) 进行脱保护 (室温、2 小时)。减压下蒸馏除去溶剂，向残渣中加入甲醇 (1ml) 和乙醚 (3ml)。过滤收集析出的沉淀，用乙醚洗涤，得到标题化合物 (101mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ (ppm): 1.70-1.85 (2H, m), 2.07-2.11 (2H, m), 2.96-3.08 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 6.36 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.54 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.58-7.64 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.91 (2H, brs), 9.05 (2H, brs)

MS (m/z): 243 (MH^+)

实施例 143

4- (4-氰基-5-异喹啉基) 氨基哌啶盐酸盐

(工序 A) 4- (4-溴-5-异喹啉基) 氧基-1- (叔丁氧基羰基) 哌啶 (中间体 134) 的合成

按照实施例 10 工序 A 的方法，由中间体 120 (162mg)、4-羟基-1-哌啶-羧酸叔丁酯 (437mg)、1, 1'-偶氮双 (N, N-二甲基甲酰胺) (374mg) 和三 (正丁基) 膦 (540 μl) 得到标题化合物 (175mg)

(室温、72 小时)。化合物的精制使用硅胶柱色谱(正己烷: 乙酸乙酯 = 3: 1) 进行。

(工序 B) 4-(4-氟基-5-异喹啉基)氧基-1-(叔丁氧基羰基)哌啶(中间体 135)的合成

按照实施例 134 工序 A 的方法, 由中间体 134 (666mg)、氟化锌 (138mg)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (150mg)、1, 1'-双(二苯膦基)二茂铁 (186mg) 得到标题化合物 (596mg) (120℃、12 小时)。但是, 化合物的精制使用硅胶柱色谱(正己烷: 乙酸乙酯 = 3: 2) 进行。

(工序 C) 4-(4-氟基-5-异喹啉基)氨基哌啶盐酸盐的合成

按照实施例 1 工序 C 的方法, 使用中间体 135 (596mg) 和 10% 盐酸/甲醇溶液 (8ml) 进行脱保护 (50℃、30 分)。减压下蒸馏除去溶剂, 向残渣中加入甲醇 (10ml) 和乙醚 (30ml)。过滤收集析出的沉淀, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物 (286mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.06–2.14 (2H, m), 2.21–2.29 (2H, m), 3.10–3.21 (2H, m), 3.33–3.45 (2H, m), 5.06–5.10 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.79 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.90 (1H, br. s), 9.00 (1H, s), 9.16 (1H, br. s), 9.56 (1H, s)

MS (m/z): 254 (MH^+)

实施例 144

1-(2-羟乙基)-4-(5-异喹啉基)氨基哌啶盐酸盐

(工序 A) 1-[2-(四氢-2H-吡喃基氧基)乙基]-4-(5-异喹啉基)氨基哌啶(中间体 136)的合成

向实施例化合物 20 (70mg)、碳酸钾 (142mg、国产化学公司制造) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (1.5ml) 悬浮液中加入 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃 (254 μl 、アルドリッチ公司制造), 在室温下搅拌 48 小时。向反应混合物中加入丙酮 (10ml), 过滤除去不溶物后,

减压下蒸馏除去溶剂。残渣用硅胶柱色谱（氯仿：甲醇 = 6：1）精制，得到标题化合物（40mg）。

（工序 B）反式-1-〔（4-氰基-5-异喹啉基）氧基〕-4-〔（2-羟乙基）氨基〕环己烷盐酸盐

按照实施例 1 工序 C 的方法，使用中间体 136（40mg）和 10% 盐酸/甲醇溶液（1.5ml）进行脱保护（室温、12 小时）。减压下蒸馏除去溶剂，向残渣中加入甲醇（1ml）和乙醚（3ml）。过滤收集析出的沉淀，用乙醚洗涤，得到标题化合物（35mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ (ppm): 1.91–2.20 (4H, m), 3.10–3.99 (9H, m), 7.23–7.27 (1H, m), 7.65–7.84 (2H, m), 8.59–8.65 (1H, m), 8.88–9.02 (1H, m), 9.73–9.76 (1H, m), 10.30–10.70 (1H, m)

MS (m/z): 272 (MH^+)

实施例 145

1-（3-羟丙基）-4-（5-异喹啉基）氨基哌啶盐酸盐

使用实施例化合物 20，按照实施例 144 的方法，与 2-（3-溴丙氧基）四氢-2H-吡喃（アルドリッチ公司制造）进行烷基化反应和脱保护反应，得到标题化合物。

MS (m/z): 286 (MH^+)

实施例 146

1-（2-羟乙基）-4-（4-甲基-5-异喹啉基）氨基哌啶盐酸盐

使用实施例化合物 106，按照实施例 144 的方法，与 2-（2-溴乙氧基）四氢-2H-吡喃进行烷基化反应和脱保护反应，得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ (ppm): 1.87–2.28 (4H, m), 3.00–3.90 (12H, m), 5.80 (1H, brs), 7.29–7.37 (1H, m), 7.72–

7.80 (2H, m), 8.26 – 8.33 (1H, m), 9.50 – 9.73 (1H, m), 10.47 (1H, brs),

MS (m/z): 286 (MH+)

实施例 147

1 - (3-羟丙基) - 4 - (4-甲基-5-异喹啉基) 氨基哌啶盐酸盐

使用实施例化合物 106, 按照实施例 144 的方法, 与 2 - (3-溴丙氧基) 四氢 - 2H - 吡喃进行烷基化反应和脱保护反应, 得到标题化合物。

MS (m/z): 300 (MH+)

实施例 148

反式 - N - (5-异喹啉基) - N' - (2-羟乙基) - 1, 4 - 环己二胺盐酸盐

使用实施例化合物 24, 按照实施例 144 的方法, 与 2 - (2-溴乙氧基) 四氢 - 2H - 吡喃进行烷基化反应和脱保护反应, 得到标题化合物。

MS (m/z): 286 (MH+)

实施例 149

反式 - N - (5-异喹啉基) - N' - (3-羟丙基) - 1, 4 - 环己二胺盐酸盐

使用实施例化合物 24, 按照实施例 144 的方法, 与 2 - (3-溴丙氧基) 四氢 - 2H - 吡喃进行烷基化反应和脱保护反应, 得到标题化合物。

MS (m/z): 300 (MH+)

实施例 150

反式-N-(4-甲基-5-异喹啉基)-N'-(2-羟乙基)-1,4-环己二胺盐酸盐

使用实施例化合物 121, 按照实施例 144 的方法, 与 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃进行烷基化反应和脱保护反应, 得到标题化合物。

MS (m/z): 300 (MH+)

实施例 151

反式-N-(4-甲基-5-异喹啉基)-N'-(3-羟丙基)-1,4-环己二胺盐酸盐

使用实施例化合物 121, 按照实施例 144 的方法, 与 2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃进行烷基化反应和脱保护反应, 得到标题化合物。

MS (m/z): 314 (MH+)

实施例 152

顺式-N-(5-异喹啉基)-N'-(2-羟乙基)-1,4-环己二胺盐酸盐

使用实施例化合物 23, 按照实施例 144 的方法, 与 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃进行烷基化反应和脱保护反应, 得到标题化合物。

MS (m/z): 286 (MH+)

实施例 153

顺式-N-(5-异喹啉基)-N'-(3-羟丙基)-1,4-环己二胺盐酸盐

使用实施例化合物 23, 按照实施例 144 的方法, 与 2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃进行烷基化反应和脱保护反应, 得到标题化合物。

MS (m/z) : 299 (MH+)

实施例 154

顺式-N-(4-甲基-5-异喹啉基)-N'-(2-羟乙基)-1,4-环己二胺盐酸盐

使用实施例化合物 120, 按照实施例 144 的方法, 与 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃进行烷基化反应和脱保护反应, 得到标题化合物。

MS (m/z) : 299 (MH+)

实施例 155

顺式-N-(4-甲基-5-异喹啉基)-N'-(3-羟丙基)-1,4-环己二胺盐酸盐

使用实施例化合物 120, 按照实施例 144 的方法, 与 2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃进行烷基化反应和脱保护反应, 得到标题化合物。

MS (m/z) : 314 (MH+)

实施例 156

反式-1-[(4-氟基-5-异喹啉基)氧基]-4-[(2-羟乙基)氨基]环己烷盐酸盐

使用实施例化合物 134, 按照实施例 144 的方法, 与 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃进行烷基化反应和脱保护反应, 得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ (ppm) : 1.57-1.71 (4H, m), 2.16-2.35 (4H, m), 2.96-3.08 (2H, m), 3.09-3.23 (1H, m), 4.60-4.72 (1H, m), 6.72 (1H, brs), 7.65 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.70 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 9.53 (1H, s)

MS (m/z): 312 (MH⁺)

实施例 157

反式-1-[(4-氰基-5-异喹啉基)氧基]-4-[(3-羟丙基)氨基]环己烷盐酸盐

使用实施例化合物 134, 按照实施例 144 的方法, 与 2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃进行烷基化反应和脱保护反应, 得到标题化合物。

MS (m/z): 326 (MH⁺)

实施例 158

1-(2-羟乙基)-4-[(4-氰基-5-异喹啉基)氧基]哌啶盐酸盐

使用实施例化合物 143, 按照实施例 144 的方法, 与 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃进行烷基化反应和脱保护反应, 得到标题化合物。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.10-2.45 (4H, m), 3.10-3.60 (4H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 3.75-3.83 (2H, m), 4.89-4.96 (1H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 7.87-7.90 (1H, m), 8.57 (1H, br. s), 9.02 (1H, s), 9.57 (1H, s), 9.93 (1H, br. s), 10.29 (1H, br. s)

MS (m/z): 298 (MH⁺)

实施例 159

1-(3-羟丙基)-4-[(4-氰基-5-异喹啉基)氧基]哌啶盐酸盐

使用实施例化合物 143, 按照实施例 144 的方法, 与 2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃进行烷基化反应和脱保护反应, 得到标题化合物。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.80–2.00 (2H, m), 2.10–2.48 (4H, m), 3.05–3.20 (2H, m), 3.20–3.75 (6H, m), 4.85–4.96 (1H, m), 7.59–7.63 (1H, m), 7.79 (1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 9.01 (1H, s), 9.55 (1H, s), 10.23 (1H, br. s), 10.88 (1H, br. s)

MS (m/z): 312 (MH^+)

实施例 160

反式-N-(1-羟基-4-甲基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺盐酸盐

(工序A) 1-羟基-4-溴-5-硝基异喹啉(中间体137)的合成
使用公知化合物 1-氯-4-溴-5-硝基异喹啉 (Indian.J.Chem., 224, 1967), 按照实施例12 工序B的方法, 与浓盐酸进行水解反应, 得到标题化合物。

(工序B) 1-羟基-4-溴-5-氨基异喹啉(中间体138)的合成

使用中间体137, 按照实施例114 工序A的方法, 与氯化锡(II) 2水合物进行还原反应, 得到标题化合物。

(工序C) 1-羟基-4-甲基-5-氨基异喹啉(中间体139)的合成

使用中间体138, 按照实施例106 工序A的方法, 与四甲基锡进行甲基化反应, 得到标题化合物。

(工序D) 反式-N-(1-羟基-4-甲基-5-异喹啉基)-N'-叔丁氧基羰基-1,4-环己二胺(中间体140)的合成

使用中间体139, 按照实施例107 工序A的方法, 与4-氧代-1-环己基羧酸叔丁酯进行还原的烷基化反应, 使用乙酸乙酯, 将其与顺式体分别重结晶, 得到标题化合物。

(工序E) 反式-N-(1-羟基-4-甲基-5-异喹啉基)-1,4-环己二胺盐酸盐的合成

使用中间体 140, 按照本实施例工序 A 的方法, 与浓盐酸进行脱保护, 得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ (ppm): 1.39 – 1.56 (4H, m), 2.00 – 2.12 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.94 – 3.04 (1H, m), 3.22 – 3.32 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.31 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 8.18 (3H, brs), 11.10 (1H, brs)

MS (m/z): 272 (MH^+)

参考例 1

4-溴-5-氨基异喹啉

(工序 A) 4-溴-5-硝基异喹啉的合成

在强搅拌下, 以不超过 10°C 的程度向浓硫酸 (36ml) 中加入 4-溴异喹啉 (10.0g、东京化成公司制造), 搅拌一会儿, 使其完全溶解。将硝酸钾 (4.9g、关东化学公司制造) 溶解于浓硫酸 (20ml) 中, 将其在 -5°C 以下滴入到先前的溶液中, 保持该温度再搅拌 2 小时。用薄层色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1) 确认 4-溴异喹啉消失后, 在强搅拌下, 将反应液缓慢注入到冷氨水 (200ml、和光纯药公司制造) 中。搅拌 15 分钟后, 用乙酸乙酯 (各 150ml) 萃取 3 次, 将合并的有机层依次用水 (250ml)、饱和食盐水 (250ml) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。减压下蒸馏除去溶剂后, 用乙酸乙酯重结晶, 得到深黄色针状结晶的标题化合物 (5.9g)。

(工序 B) 4-溴-5-氨基异喹啉的合成

使如上所述合成的 4-溴-5-硝基异喹啉 (1.0g) 和氯化亚锡 2 水合物 (4.5g、和光纯药公司制造) 悬浮于乙醇 (30ml) 中, 向其中加入浓盐酸 (2.3ml), 在 80°C 下搅拌 30 分钟, 再在室温下搅拌 12 小时。向反应液中加入 2 当量氢氧化钠水溶液, 将 pH 值调整至 12。目的物用乙酸乙酯 (各 100ml) 萃取 3 次, 将合并的有机层用水 (200ml)、饱和食盐水 (200ml) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。减压下蒸馏除去溶剂

后，残渣用硅胶柱色谱（正己烷：乙酸乙酯 = 3: 1）精制，得到黄色粉末状结晶的标题化合物（493mg）。

^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm): 5.23 (2H, br. s), 6.92 (1H, dd, $J = 1.6, 7.3\text{Hz}$), 7.38 (2H, m), 8.50 (1H, s), 8.98 (1H, s)

参考例 2

N-[(5-异喹啉基)磺酰基]乙二胺（中间体 49）的合成

将异喹啉-5-磺酰氯盐酸盐（33g、按照特开昭 57-200366 号公报中记载的方法进行制备）加入到二氯甲烷（300ml）和水（300ml）中，一边剧烈搅拌，一边加入碳酸氢钠，直至水层的 pH 值达到 5~6，进而用二氯甲烷萃取 3 次，有机层用无水硫酸镁干燥。在冰冷下，花 2 小时将该溶液滴入到乙二胺（30g）的二氯甲烷（600ml）溶液中，在室温下搅拌 30 分钟。反应结束后，一边剧烈搅拌，一边加入稀盐酸，使水层的 pH 值成为 8 左右。将有机层和水层分液后，取水层，加入碳酸钾，制成饱和溶液，用二氯甲烷（600ml）萃取。有机层用无水硫酸镁干燥后，减压下蒸馏除去溶剂，得到标题化合物（22.9g）。

参考例 3

N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-1, 3-丙二胺（中间体 50）的合成

按照参考例 2 的方法，使用异喹啉-5-磺酰氯盐酸盐（20g）和 1, 3-丙二胺（22.2g）进行反应，得到标题化合物（16.3g）。

参考例 4

N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-1, 4-丁二胺（中间体 51）的合成

按照参考例 2 的方法，使用异喹啉-5-磺酰氯盐酸盐（18.8g）和 1, 4-丁二胺（25g）进行反应，得到标题化合物（12.3g）。

参考例 5

N- [(5-异喹啉基)磺酰基] -1, 3-环己二胺 (中间体 52) 的合成

(工序 A) 3- (N-叔丁氧基羰基氨基) 环己胺 (中间体 53) 的合成

使 3-二氨基环己二胺 (25g) 溶解于氯仿 (500ml) 中, 在冰冷搅拌下, 加入二碳酸二叔丁酯 (23.9g), 在室温下搅拌 16 小时。减压下蒸馏除去反应混合物中的溶剂, 加入二氯甲烷和饱和碳酸钠水溶液, 进行萃取。有机层用无水硫酸镁干燥后, 减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用闪蒸柱色谱 (氯仿: 甲醇: 三乙胺 = 100: 10: 1) 精制, 得到标题化合物 (16g)。

(工序 B) N- (叔丁氧基羰基) -N' - [(5-异喹啉基)磺酰基] -1, 3-环己二胺 (中间体 54) 的合成

将异喹啉-5-磺酰氯盐酸盐 (8g) 加入到二氯甲烷 (80ml) 和水 (80ml) 中, 一边剧烈搅拌, 一边加入碳酸氢钠, 直至水层的 pH 值达到 5~6, 进而用二氯甲烷萃取 3 次, 有机层用无水硫酸镁干燥。在冰冷下, 将该溶液滴入到含有上述中间体 53 (6.5g) 和三乙胺 (4.3ml) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液中, 在室温下搅拌 4 小时。将反应混合物依次用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 减压下蒸馏除去溶剂。残渣用闪蒸柱色谱 (氯仿: 甲醇 = 40: 1) 精制, 得到标题化合物 (6g)。

(工序 C) N- [(5-异喹啉基)磺酰基] -1, 3-环己二胺的合成

将上述得到的中间体 54 (6g) 加入到 10% 盐酸甲醇溶液 (50ml) 中, 在加热回流下搅拌 1.5 小时。减压下蒸馏除去溶剂, 使其溶解于二氯甲烷和乙醇的混合溶剂中, 加入饱和碳酸钾水溶液, 剧烈振荡, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压下蒸馏除去溶剂, 得到标题化合物 (4.9g)。

参考例 6

N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-2,2-二甲基-1,3-丙二胺
(中间体 55)的合成

(工序 A) 3-(N-叔丁氧基羰基氨基)-2,2-二甲基丙胺(中间体 56)的合成

向 2,2-二甲基-1,3-丙二胺(25g)中加入水(340ml)和叔丁醇(200ml),然后在冰冷下,依次加入 4N 氢氧化钠水溶液(20.5ml)、二碳酸二叔丁酯(21.4g)的叔丁醇溶液,在室温下搅拌 16 小时。减压下蒸馏除去溶剂(叔丁醇),用乙酸乙酯进行萃取。有机层依次用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,减压下蒸馏除去溶剂。残渣用闪蒸柱色谱(乙酸乙酯:甲醇=10:1)精制,得到标题化合物(6g)。

(工序 B) N-(叔丁氧基羰基)-N'-[(5-异喹啉基)磺酰基]-2,2-二甲基-1,3-丙二胺(中间体 57)的合成

按照参考例 5 的工序 B,使用异喹啉-5-磺酰氯盐酸盐(7.8g)、中间体 56(5.97g)进行反应,得到标题化合物(11.36g)。

(工序 C) N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-2,2-二甲基-1,3-丙二胺的合成

按照参考例 5 的工序 C,使用中间体 57(11g)在 10% 盐酸的甲醇(80ml)中进行反应,得到标题化合物(7.58g)。

参考例 7

N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-1,4-苯二甲胺(中间体 58)的合成

(工序 A) 4-(N-叔丁氧基羰基氨基)苄胺(中间体 59)的合成

按照参考例 6 的工序 A,使用对苯二甲胺(25g)进行反应,得到标题化合物(9g)。

(工序 B) N-(叔丁氧基羰基)-N'-[(5-异喹啉基)磺酰基]-1,4-苯二甲胺(中间体 60)的合成

按照参考例 5 的工序 B,使用异喹啉-5-磺酰氯盐酸盐(10g)、

中间体 59 (8.96g) 进行反应, 得到标题化合物 (13.39g)。

(工序 C) N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-1,4-苯二甲胺的合成

按照参考例 5 的工序 C, 使用中间体 60 (6g) 在 10% 盐酸的甲醇 (20ml) 中进行反应, 得到标题化合物 (3.7g)。

参考例 8

N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-1,3-苯二甲胺 (中间体 61) 的合成

(工序 A) 3-(N-叔丁氧基羰基氨基甲基)苄胺 (中间体 62) 的合成

按照参考例 6 的工序 A, 使用 m-苯二甲胺 (25g) 进行反应, 得到标题化合物 (8g)。

(工序 B) N-(叔丁氧基羰基)-N'-[(5-异喹啉基)磺酰基]-1,3-苯二甲胺 (中间体 63) 的合成

按照参考例 5 的工序 B, 使用异喹啉-5-磺酰氯盐酸盐 (9g)、中间体 62 (8g) 进行反应, 得到标题化合物 (11.3g)。

(工序 C) N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-1,3-苯二甲胺的合成

按照参考例 5 的工序 C, 使用中间体 63 (5g) 在 10% 盐酸的甲醇 (20ml) 中进行反应, 得到标题化合物 (3.1g)。

参考例 9

通过三苯甲基连接部 (linker) 而被冠醚载持的 N-[(5-异喹啉基)磺酰基]乙二胺 (中间体 64) 的合成

使カイロテクノロジー公司 (现为 Mitocore 公司) 制的具有三苯甲基连接部的 SynPhase Crown (系列 I、 $8.3\mu\text{mol}/\text{冠醚}$) 的羟基与二氯甲烷/乙酰氯混合溶剂作用 18 小时, 用二氯甲烷将冠醚洗涤 2 次, 进行氯化。接着, 使得到的三苯甲基氯冠醚 (tritylchloride crown)

与参考例 2 的中间体 49 和 N-甲基吗啉的二甲基甲酰胺溶液作用 21 小时,将得到的冠醚用二甲基甲酰胺、甲醇、二氯甲烷各洗涤 3 次,得到标题化合物。

参考例 10

通过三苯甲基连接部而被冠醚载持的 N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-1,3-丙二胺(中间体 65)的合成

按照参考例 9 的方法,使用参考例 3 的中间体 50 代替中间体 49 进行反应,得到标题化合物。

参考例 11

通过三苯甲基连接部而被冠醚载持的 N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-1,4-丁二胺(中间体 66)的合成

按照参考例 9 的方法,使用参考例 4 的中间体 51 代替中间体 49 进行反应,得到标题化合物。

参考例 12

通过三苯甲基连接部而被冠醚载持的 N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-1,3-环己二胺(中间体 67)的合成

按照参考例 9 的方法,使用参考例 5 的中间体 52 代替中间体 49 进行反应,得到标题化合物。

参考例 13

通过三苯甲基连接部而被冠醚载持的 N-[(5-异喹啉基)磺酰基]-2,2-二甲基-1,3-丙二胺(中间体 68)的合成

按照参考例 9 的方法,使用参考例 6 的中间体 55 代替中间体 49 进行反应,得到标题化合物。

参考例 14

通过三苯甲基连接部而被冠醚载持的 N- [(5-异喹啉基) 磺酰基] -1, 4-苯二甲胺 (中间体 69) 的合成

按照参考例 9 的方法, 使用参考例 7 的中间体 58 代替中间体 49 进行反应, 得到标题化合物。

参考例 15

通过三苯甲基连接部而被冠醚载持的 N- [(5-异喹啉基) 磺酰基] -1, 3-苯二甲胺 (中间体 70) 的合成

按照参考例 9 的方法, 使用参考例 8 的中间体 61 代替中间体 49 进行反应, 得到标题化合物。

试验例 1: 细胞内的肌球蛋白调节轻链对磷酸化体量的作用

把从健康人自愿者采集的末梢血 50~100ml 用 Mono-Paly 分离液 (大日本制药公司制造) 进行离心分离, 提取嗜中性白血球级分。用 PBS (-) 将嗜中性白血球洗涤后, 将其再悬浮于 Hanks 平衡盐溶液 (HBSS+, ギブコ公司制造) 中, 制成细胞浮游液 ($8 \times 10^6 / \text{ml}$)。将该细胞浮游液稀释至 $5 \times 10^6 / \text{ml}$, 然后将其按每管 0.4ml 分注入多个 Eppendorf 管中, 再向每个管子中加入各种不同浓度的被检化合物溶液 0.1ml, 在 25℃ 下使其反应 5 分钟。反应后, 添加入 0.1ml 的三氯乙酸溶液, 轻轻摇动以使其混合均匀, 按 12000rpm 的转速离心 (4℃、5 分钟), 除去上清液。然后加入 3 μl 的 1M Tris 溶液, 进而将其与 50 μl 的提取缓冲液 (8M 尿素 0.02% 的 2-巯基乙醇、0.002% 的溴酚蓝) 混合, 在室温下静置 1 小时。然后将其通过旋转柱 (ミリポア公司制造、0.45 μm) 以除去不溶物后, 向其中加入 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳的样品缓冲液 (最终浓度 25mM Tris-HCl pH6.8、2.5% 2-巯基乙醇、2% 十二烷基硫酸钠、5% 蔗糖、0.002% 溴酚蓝), 从每个样品中取 10 μl 进行电泳试验。

将电泳后的凝胶吸渗在硝基纤维素薄膜 (BioRad 公司制造) 上, 用 5% 脱脂乳将其固定后, 使其依次与一种能够特异地识别磷酸化的肌

球蛋白调节轻链的抗体 pLC1 (Sakurada K. 等, Am. J. Physiol., 274, C1563-C1572, 1998) 和一种与西洋辣根过氧化物酶共轭的 (HRP 标记) 驴抗小鼠 (donkey anti-mouse) IgG (ケミコン公司制造) 反应, 然后使用 ECL plus Kit (Amersham Pharmacia Biotech 公司制) 检测磷酸化肌球蛋白调节轻链在薄膜上的区域。用光密度计对该区域定量化。使用该数值通过下式算出肌球蛋白调节轻链磷酸化的抑制率 (%)。

磷酸化抑制率 (%) = (1 - 添加了被检化合物的组的磷酸化肌球蛋白调节轻链区域的强度 / 未添加被检化合物的组的磷酸化肌球蛋白调节轻链区域的强度) × 100

另外, 通过改变被检化合物的浓度来算出磷酸化抑制率, 并求出当该抑制率等于 50% 时的化合物浓度, 将其作为 IC₅₀。

结果示于下面的表 5 中。可以看出, 本发明的化合物组可以抑制肌球蛋白调节轻链的磷酸化。

表 5

被检化合物	肌球蛋白调节轻链 磷酸化的抑制 (IC ₅₀ : μM)	被检化合物	肌球蛋白调节轻链 磷酸化的抑制 (IC ₅₀ : μM)
H-7	80.0	实施例 25	40 IC ₅₀ > 20
实施例 1	0.8	实施例 26	40 IC ₅₀ > 20
实施例 2	0.8	实施例 27	20 IC ₅₀ > 1
实施例 4	30.0	实施例 30	40 IC ₅₀ > 20
实施例 5	0.8	实施例 32	40 IC ₅₀ > 20
实施例 6	20.0	实施例 33	40 IC ₅₀ > 20
实施例 7	30.0	实施例 34	40 IC ₅₀ > 20
实施例 8	0.3	实施例 38	40 IC ₅₀ > 20
实施例 9	15.0	实施例 39	40 IC ₅₀ > 20
实施例 10	10.0	实施例 40	40 IC ₅₀ > 20
实施例 11	20 IC ₅₀ > 1	实施例 41	40 IC ₅₀ > 20
实施例 12	20.0	实施例 42	20 IC ₅₀ > 1
实施例 13	20.0	实施例 43	40 IC ₅₀ > 20
实施例 14	40 IC ₅₀ > 20	实施例 44	40 IC ₅₀ > 20
实施例 16	40 IC ₅₀ > 20	实施例 45	40 IC ₅₀ > 20
实施例 18	40 IC ₅₀ > 20	实施例 48	40 IC ₅₀ > 20
实施例 20	1.8	实施例 51	40 IC ₅₀ > 20
实施例 23	20 IC ₅₀ > 1	实施例 57	40 IC ₅₀ > 20
实施例 24	20 IC ₅₀ > 1	实施例 71	40 IC ₅₀ > 20

除了表中示出的化合物之外, 本发明化合物的实施例 21、实施例 22、实施例 29、实施例 103、实施例 104、实施例 105、实施例 106、实施例 107、实施例 112、实施例 113、实施例 118、实施例 120、实施例 121、实施例 124、实施例 128、实施例 130、实施例 131、实施例 133、实施例 134、实施例 135、实施例 136、实施例 137、实施例 138、实施例 139、实施例 140、实施例 142、实施例 143、实施例 144、实施例 145、实施例 146、实施例 156、实施例 160 的 IC_{50} 均在 $40\mu M$ 以下, 还有, 本发明化合物的实施例 21、实施例 29、实施例 103、实施例 104、实施例 106、实施例 107、实施例 112、实施例 113、实施例 118、实施例 120、实施例 121、实施例 124、实施例 128、实施例 130、实施例 131、实施例 133、实施例 134、实施例 135、实施例 136、实施例 137、实施例 138、实施例 139、实施例 140、实施例 142、实施例 145、实施例 146、实施例 156、实施例 160 的 IC_{50} 均在 $20\mu M$ 以下。

试验例 2: 血管收缩抑制作用

将大鼠 (Wistar, 11 周龄) 放血致死, 然后将其开腹并摘出胸部大动脉。按常规方法 (Asano, T. 等, J. Pharmacol. Exp. Ther., 241, pp. 1033-1040, 1987) 将血管切割成一种长约 3mm 的环状, 将其悬吊在一个盛满已用 95 % O_2 、5 % CO_2 的混合气体鼓泡处理过的 Krebs-Hensright 营养液的 10ml 器官容器 (オーガンバス) 中。将血管的一端与一个等容性转换器 (日本光电 FD ピックアップ TB-912T) 相连接, 向其施加 2.5g 的静止张力, 记录下血管的收缩和松弛反应。

用苯基厄福伦 (phenylephrine) (シグマ公司制造、 $1\mu M$) 使血管收缩后, 添加被检化合物 ($1\mu M$), 观察对血管收缩的抑制作用。将被检化合物添加之前的苯基厄福伦收缩作为 100 %, 将各被检化合物对血管收缩的抑制作用作为松弛率, 结果示于下述表 6 中。

H-7: 1 - (5 - 异喹啉磺酰基) - 2 - 甲基哌嗪 (生化学工业公司制造)

表 6

被检化合物 (1 μ M)	血管收缩抑制作用 松弛率 (%)
生理食盐水	0
H-7	22.0
实施例 1	73.8
实施例 7	64.3
实施例 20	82.8

除了表中示出的化合物之外,本发明化合物的实施例 2、实施例 5、实施例 8、实施例 12、实施例 13、实施例 105、实施例 106、实施例 112、实施例 113、实施例 120、实施例 121、实施例 134、实施例 136、实施例 139、实施例 140、实施例 146 也具有较明显的血管收缩抑制活性。

因此可以确认,本发明的化合物可以作为预防和/或治疗与细胞的收缩有关的疾病的药物使用。

试验例 3: 呼吸道收缩抑制作用

向一种 4 周龄的 Hartley 系土拨鼠(雄性)的腹腔内供给卵清蛋白(シグマ公司、GradeV),其条件是在实验开始日对各个体供给 1mg,2 天后对各个体供给 3mg,4 天后对各个体供给 10mg,以进行敏化作用实验。

在进行最后的敏化作用处理之后过了 12~14 天后,向经过卵清蛋白敏化作用处理的土拨鼠的腹腔中供给约 40mg/kg 的戊巴比妥(Somnopenyl)以使其麻醉,然后将其气管摘出。接着,向气管中插入一根导管(夏目社、SP-110),将导管的一端与人工呼吸器(ハーバード公司、Model-b83)相连接,按照每 1kg 送气 6ml,每 1 分钟送气 60 次的条件送气。还有,向后肢静脉中插入一根给药用的导管

(JMS 翼状针 23G 3/4)。从后肢的导管注入 0.5mg/kg 的帕乌龙(オルガノンテクニカ公司)，以使其停止自主呼吸，经过 2、3 分钟后，注入 0.3mg/kg 的卵清蛋白以引起呼吸道收缩。在引起呼吸道收缩之后经过 2 分钟，在确认呼吸道抵抗上升值（测定器为日本光电公司制造：压力传感器 TR-603T、呼吸放大器：AR-601G、记录器：RTA-3100）为 80cmH₂O 以上之后，由后肢导管注入被检药剂溶液，通过继续测定在给药后 15 分钟内的呼吸道抵抗值来判定效果。

结果表明，本发明化合物的实施例 2、实施例 11、实施例 12、实施例 20、实施例 29、实施例 106、实施例 118、实施例 121、实施例 133、实施例 140、实施例 144、实施例 146 对呼吸道收缩有较明显的改善作用。

因此可以确认，本发明的化合物可以作为预防和/或治疗支气管哮喘和/或慢性阻塞性肺病（COPD）的药物使用。

试验例 4：眼压降低作用

在试验开始 1 周之前，将体重约 2kg 的日本白色兔子放入固定箱中驯化。将眼科专用表面麻醉剂（盐酸丁氧普鲁卡因）通过点眼给药滴入左眼中，然后用眼压测定器（クラシック 30、ソーラン公司）测定眼压。在测定眼压的初期值之后，向左眼中滴入 50 μl 被检化合物（1% 水溶液），过 2 小时后测定眼压。以该 2 小时后的眼压值相对于眼压的初期值的降低比例（%）表示被检化合物的眼压降低作用，所获结果示于下述表 7 中。

表 7

被检化合物	眼压降低作用
(1%)	降低率 (%)
生理食盐水	0
实施例 7	30.1
实施例 12	13.3
实施例 20	35.7
实施例 24	35.7
实施例 27	12.5
实施例 29	18.8
实施例 103	31.3
实施例 104	18.8
实施例 105	18.8
实施例 106	31.3
实施例 112	25.0
实施例 118	25.0
实施例 121	31.3
实施例 124	12.5

除了表中示出的化合物之外，本发明化合物的实施例 107、实施例 113、实施例 115、实施例 120、实施例 133、实施例 134、实施例 135、实施例 136、实施例 139、实施例 140、实施例 144、实施例 145、实施例 146 也显示较明显的眼压降低活性。

因此可以确认，本发明的化合物特别适当作为预防和 / 或治疗青光眼的药物使用。

试验例 5：嗜中性白血球的迁移抑制作用

按照试验例 1 中记载的方法，从 50-100ml 采自健康人志愿者的末梢血中分离出嗜中性白血球，获得了细胞浮游液 ($8 \times 10^6 / \text{ml}$)。然后将各种浓度的被检化合物溶液按每个井 125 μl 的量分注入一块 96

井的平皿中，向各井中加入上述细胞浮游液，在室温下预培养 5 分钟。在预培养时，向下室中加入 FMLP（シグマ公司制造、 $1\mu\text{M}$ ）溶液，将其放入 Boyden Chamber 中，向上室中按每井 $200\mu\text{l}$ 加入预培养后的细胞浮游液，在 37°C 和 5%二氧化碳气的条件下进行迁移处理 30 分钟。回收迁移处理后的过滤膜，非常小心地擦去附着在朝向 Chamber 上室的一侧表面上的没有迁移的细胞，使用 DifQuick 染色液（国际试剂公司制造）将背面的迁移细胞染色，将其水洗和干燥后，测定其 595nm 的吸光度。然后按下式算出被检化合物的迁移抑制率（%）。

迁移抑制率（%）=（1 - 添加了被检化合物的组的吸光度 / 未添加被检化合物的组的吸光度） $\times 100$

另外，通过改变被检化合物的浓度来算出迁移抑制率，求出当该抑制率为 50% 时的化合物浓度，将其作为 IC_{50} 。结果示于下述表 8 中。与先有技术 H-7 相比，本发明的化合物组具有更强的活性。

表 8

H-7 $> 40\mu\text{M}$

$40\mu\text{M} > \text{IC}_{50} > 10\mu\text{M}$ 的化合物组

实施例 16、实施例 18、实施例 21、实施例 25、实施例 26、实施例 31、实施例 35、实施例 37、实施例 38、实施例 39、实施例 46、实施例 47、实施例 48、实施例 50、实施例 51、实施例 57、实施例 59、实施例 70、实施例 71、实施例 73、实施例 79、实施例 106、实施例 118

$10\mu\text{M}$ $\text{IC}_{50} > 1\mu\text{M}$ 的化合物组

实施例 2、实施例 4、实施例 6、实施例 9、实施例 10、实施例 11、实施例 12、实施例 13、实施例 14、实施例 20、实施例 23、实施例 24、实施例 30、实施例 32、实施例 33、实施例 34、实施例 40、实施例 41、实施例 42、实施例 43、实施例 44、实施例 45、实施例 103、实施例 121、

1 μM IC_{50} 的化合物组

实施例 1、实施例 5、实施例 8

除了上述的化合物之外，本发明化合物的实施例 27、实施例 29、实施例 104、实施例 107、实施例 112、实施例 113、实施例 118、实施例 120、实施例 128、实施例 130、实施例 131、实施例 133、实施例 134、实施例 135、实施例 136、实施例 137、实施例 138、实施例 139、实施例 140、实施例 145、实施例 146、实施例 156、实施例 160 的 IC_{50} 均在 $40\ \mu\text{M}$ 以下；本发明化合物的实施例 107、实施例 120、实施例 130、实施例 133、实施例 134、实施例 135、实施例 138、实施例 139、实施例 140、实施例 156 的 IC_{50} 均在 $10\ \mu\text{M}$ 以下。

因此可以确认，本发明的化合物可以作为预防和/或治疗与细胞的迁移有关的疾病的药物使用。

试验例 6：呼吸道炎症抑制作用

按照 Henderson, W.R. 等, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 165(1), pp. 108-116, 2002 中记载的方法，确认了呼吸道炎症抑制作用。使用 BALB/c 系雌性小鼠（7 周龄）作为试验组，每组 7 只；另外，以 11~12 只作为对照组。通过腹腔内给药注入卵清蛋白（OVA：シグマ公司制造、100ng）·氢氧化铝 1mg 以进行初次敏化作用，在经过 2 周之后，通过皮下给药注入 OVA 10ng 以进行追加的敏化作用。再经过 1 周之后，将被检化合物（30mg/kg）溶解于含有 0.5% 羧甲基纤维素的水中，在 5 天内按每天 1 次向试验动物口服给药。另外，按同样的方法向对照群动物供给只含有 0.5% 羧甲基纤维素的水。从此算起 1 小时后，通过经口吸入 2% OVA 10 分钟以引起呼吸道炎症反应。另外，把没有供给被检化合物的对照组进一步分组，将吸入了 2% OVA 而引起呼吸道炎症反应的动物作为阳性对照组（7 只），将同样地吸入了生理食盐水的水的动物作为阴性对照组（4~5 只）。24 小时后，用生理食盐水洗涤试验动物的肺腔，计测被浸润的全部白血球细胞数（WBC）。

表 9

被检化合物	总 WBC 数
	$\times 10^5/\text{ml}/\text{mouse}$
未经敏化处理	100
生理食盐水	400
实施例 1	300
实施例 2	200
实施例 7	400
实施例 10	150
实施例 12	100

除了表中示出的化合物之外，还发现了本发明化合物的实施例 106 也能使被浸润的白血球数减少。

因此可以确认，本发明的化合物可作为预防和 / 或治疗与细胞的迁移有关的疾病的药物使用。

另外，在将这些化合物按 $30\text{mg}/\text{kg}$ ，5 天内每天经口给药的试验（小鼠）中，没有发现异常现象，因此可以认为是安全的。

试验例 7：对细胞内钙浓度上升的影响

按照试验例 1 记载的方法制备嗜中性白血球级分。向人的嗜中性白血球级分中添加 Fura2-AM（シグマ公司）以使其最终浓度成为 $3\ \mu\text{M}$ ，在 37°C 培养 1 小时。离心分离（ 250g ，5 分钟）后，弃去上清液，将嗜中性白血球再悬浮于 Hanks Balanced Salt Solution（HBSS⁻、ギブコ公司）中，如此配制成细胞内钙浓度测定用细胞浮游液（ $8 \times 10^6/\text{ml}$ ）。将细胞内钙浓度测定用细胞浮游液在室温下静置 30 分钟后，将 $490\ \mu\text{l}$ 细胞内钙浓度测定用细胞浮游液加入比色杯中，再向其中添加 $10\ \mu\text{l}$ 氯化钙溶液，以使其最终浓度成为 $1\ \mu\text{M}$ ，然后将比色杯放入细胞内钙浓度测定装置（CAF110、日本分光公司制造）中。向其中添加 fMLP（シグマ公司制造）溶液以使其最终浓度成为 $1\ \mu\text{M}$ ，然后测

定作为 340nm 和 380nm 的荧光强度的 F340 和 F380，据此求出作为细胞内钙浓度指标的 R 值 (F340/F380)。在添加 fMLP 的 3 分钟之前添加被检化合物 (1 μ M)，观察被检化合物对细胞内钙浓度的作用。以未添加被检化合物时的最大 R 值作为 100%，将添加各被检化合物时的最大 R 值的比例示于下述表 10 中。

可以看出，本发明的化合物组对于由 fMLP 刺激引起的细胞内钙浓度的上升几乎没有影响。

表 10

被检化合物	最大 R 值 (%)
无	100
实施例 1	98
实施例 2	99
实施例 5	98
实施例 7	101
实施例 10	99
实施例 8	99
实施例 20	100

试验例 8：对肌球蛋白轻链磷酸化酶 (MLCK) 活性的影响

按照常规方法利用鸡的砂囊平滑肌来精制肌球蛋白轻链磷酸化酶 (MLCK) (Yoshida, M. 等, J. Biochem., 99, pp.1027-1036, 1986)。按照常规方法利用鸡的砂囊平滑肌来精制作为基质的肌球蛋白调节轻链 (Grand, R. J. 等, Biochem. J., 211, pp.267-272, 1983)。按照在试验例 1 记载的使用 pLC1 的 ELISA 法来进行 MLCK 的活性测定 (Sakurada, K. 等, J. Biochem., 115, pp.18-21, 1994)。使用磷酸盐缓冲盐水 (phosphate-buffer saline) (PBS, シグマ公司) 将肌球蛋白调节轻链稀释至 5.0g/ml 的浓度，按照每井 100 μ l 的添加量添加到一块 96 井的免疫平皿 (Immunoplate) (ヌンク公司) 中，在

4℃下放置一夜。用 PBS 将各井洗涤后, 向各井中添加一种含有 100 μ M ATP、3mM $MgCl_2$ 、1 mM $CaCl_2$ 、100 ng/ml 调钙蛋白 (シグマ公司)、100 ng/ml MLCK 的 25 mM Tris/HCl 缓冲液 pH7.4 (缓冲液 A), 在 30℃下培养 10 分钟。接着向每个井中添加 100 μ l 的 20% 磷酸水溶液以使酶反应停止。使用一种含有 0.1% Tween20 的 25 mM Tris/HCl 缓冲液 (TTBS) 将各个井洗涤后, 向每个井中加入 100 μ l 在试验例 1 中记载的 pLC1, 在室温下培养 90 分钟。

用 TTBS 将各井洗涤后, 向每个井中添加一种 HRP 标记的兔抗小鼠 (rabbit anti-mouse) IgG 抗体 (バイオラッド公司) 100 μ l, 在室温下培养 90 分钟。用 TTBS 将各个井洗涤后, 向每个井中添加 100 μ l 含有作为 HRP 基质的邻苯二胺 (シグマ公司) 和过氧化氢水 (0.03%) 的 25mM 柠檬酸缓冲液 pH5.0, 在室温下培养 5 分钟。向每个井中添加 50 μ l 的 4N 硫酸以使反应停止, 然后用免疫平皿读数器 (immunoplate reader) (バイオラッド公司) 测定吸光度。通过改变被检化合物的浓度, 添加缓冲液 A, 算出 MLCK 活性抑制率, 求出当该抑制率等于 50% 时的化合物浓度, 将其作为 IC_{50} 。结果如下述表 11 所示。

可以看出, 本发明的化合物组对 MLCK 几乎没有抑制作用。

表 11

被检化合物	肌球蛋白轻链磷酸化酶抑制作用
	IC_{50} (μ M)
实施例 1	>50
实施例 2	>50
实施例 7	>50
实施例 10	>30
实施例 8	>50
实施例 20	>100

除了表中示出的化合物之外, 本发明化合物的实施例 27、实施例 29、实施例 104、实施例 106、实施例 112、实施例 120、实施例 128、

实施例 130、实施例 141、实施例 144 也都对 MLCK 没有抑制作用。

工业实用性

由通式(1)表示的本发明的化合物具有肌球蛋白调节轻链磷酸化抑制活性,因此可以作为预防和/或治疗例如各种与细胞的收缩有关的疾病、各种与细胞的形态变化有关的疾病、各种与细胞的迁移有关的疾病、各种与细胞的放出有关的疾病、各种与细胞的凝聚有关的疾病、各种与细胞的凋亡有关的疾病和/或各种与细胞的基因表达异常有关的疾病等的药物使用。