[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D253/06
A61K 31/53 A61P 9/10
A61P 37/08 C07D401/12

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02814356.6

[43] 公开日 2004 年 9 月 22 日

[11] 公开号 CN 1531529A

[22] 申请日 2002.6.19 [21] 申请号 02814356.6

[30] 优先权

[32] 2001. 7.18 [33] DE [31] 10135009.0

[32] 2001.11.15 [33] DE [31] 10156229.2

[86] 国际申请 PCT/EP2002/006742 2002.6.19

[87] 国际公布 WO2003/008392 德 2003.1.30

[85] 进入国家阶段日期 2004.1.16

[71] 申请人 默克专利有限公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 H－M·埃根韦勒 M·沃尔夫
N·拜尔 J·莱布罗克 P·舍林
M·加森 T·埃林

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

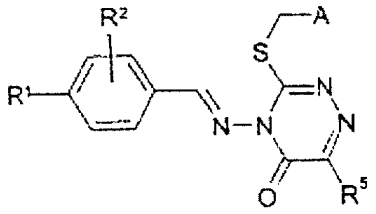
代理人 黄革生 隗永良

权利要求书 5 页 说明书 42 页

[54] 发明名称 用于治疗心脏病和过敏症、具有抑制 PDEIV 作用和 TNF 拮抗作用的 4－(亚苄基氨基)－3－(甲基硫基)－4H－1，2，4－三嗪－5－酮衍生物

[57] 摘要

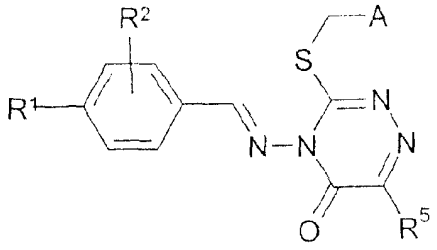
本发明涉及式(I)的三嗪衍生物和其生理可接受的盐和溶剂化物，式如图其中 R^1、R^2、A 和 R^5 如权利要求 1 中所定义，其可显示磷酸二酯酶 IV 抑制作用并可用于治疗过敏性疾病、哮喘、慢性支气管炎、特应性皮炎、银屑病或其它皮肤疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病，如例如风湿性关节炎、多发性硬化症、局限性回肠炎、糖尿病或溃疡性结肠炎、骨质疏松症、移植物排斥反应、恶病质、肿瘤生长或肿瘤转移、败血症、记忆障碍、动脉粥状硬化和 AIDS，其还可用于抑制 TNFα 的形成。



(I)

ISSN1008-4274

1. 式 I 的化合物和其生理可接受的盐和溶剂化物，



I

其中，

R^1 和 R^2 各自独立地为 H、OH、OR^6、SR^6、SOR^6、SO_2R^6、卤素，或 R^1 和 R^2 一起形成-O-CH_2-O-，

A 为 R^3-和 R^4-取代的苯基、2-、3-或 4-吡啶基、4-或 5-嘧啶基、3-或 4-哒嗪基或 2-或 3-吡嗪基，

R^3 和 R^4 各自独立地为 H、OH、OR^6、SR^6、SOR^6、SO_2R^6、R^6、卤素，或 R^3 和 R^4 一起形成-O-CH_2-O-，

R^5 为 H 或具有 1 至 10 个碳原子的烷基，

R^6 为具有 1 至 10 个碳原子的可被 1 至 5 个 F 和/或 Cl 原子取代的烷基、具有 3 至 7 个碳原子的环烷基、具有 5 至 10 个碳原子的亚烷基环烷基或具有 2 至 8 个碳原子的链烯基，

卤素 为 F、Cl、Br 或 I。

2. 权利要求 1 的式 I 化合物，其中 R^5 具有甲基的含义。

3. 权利要求 1 和 2 的其中之一或全部的式 I 化合物，其中 R^1 和 R^2 各自独立地为 OR^6。

4. 权利要求 1 至 3 的一项或多项的式 I 化合物，其中 R^6 为具有 1 至 10 个碳原子的烷基或具有 3 至 7 个碳原子的环烷基。

5. 权利要求 1 至 4 的一项或多项的式 I 化合物，其中 A 为苯基、2-、3-或 4-吡啶基，或 4-或 5-嘧啶基，且 R^3 和 R^4 各自独立地为 R^6、H、Cl、F、CF_3 或 OR^6。

6. 权利要求 1 的式(a)至(h)的化合物和其生理可接受的盐和溶剂化物:

(a) 4-[(3-乙氧基-4-甲氧基亚苄基)氨基]-3-(苄基硫基)-6-甲基-4H-1,2,4-三嗪-5-酮;

(b) 4-[(3-乙氧基-4-甲氧基亚苄基)氨基]-3-(2-氟苄基硫基)-6-甲基-4H-1,2,4-三嗪-5-酮;

(c) 4-[(3-乙氧基-4-甲氧基亚苄基)氨基]-3-(2-氯-6-氟苄基硫基)-6-甲基-4H-1,2,4-三嗪-5-酮;

(d) 4-[(3-乙氧基-4-甲氧基亚苄基)氨基]-6-甲基-3-(吡啶-3-基甲基硫基)-4H-1,2,4-三嗪-5-酮;

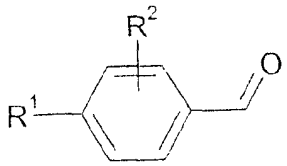
(e) 4-[(3-环戊基氧基-4-甲氧基亚苄基)氨基]-3-(苄基硫基)-6-甲基-4H-1,2,4-三嗪-5-酮;

(f) 4-[(3-环戊基氧基-4-甲氧基亚苄基)氨基]-3-(2-氟苄基硫基)-6-甲基-4H-1,2,4-三嗪-5-酮;

(g) 4-[(3-环戊基氧基-4-甲氧基亚苄基)氨基]-3-(2-氯-6-氟苄基硫基)-6-甲基-4H-1,2,4-三嗪-5-酮;

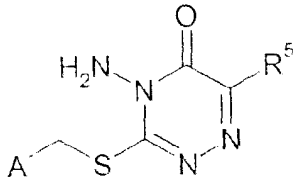
(h) 4-[(3-环戊基氧基-4-甲氧基亚苄基)氨基]-6-甲基-3-(吡啶-3-基甲基硫基) -4H-1,2,4-三嗪-5-酮。

7. 制备权利要求 1 的式 I 化合物和其盐和溶剂化物的方法，其特征在于：使其中 R^1 和 R^2 如所定义的式 II 化合物，



II

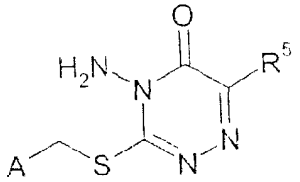
与其中 A 和 R^5 如权利要求 1 中所定义的式 III 化合物反应，



III

和/或其特征在于:通过用酸进行处理将碱性式 I 化合物转化为它的一种盐。

8. 式 III 化合物，



III

其中 A 和 R^5 如权利要求 1 所定义，条件是不包括其中 A 为苯基且 R^3 和 R^4 同时为氢的式 III 化合物。

9. 作为药物的权利要求 1 至 6 的其中一项或多项的式 I 化合物和其生理可接受的盐和溶剂化物。

10. 权利要求 1 至 6 的其中一项或多项的式 I 化合物和/或其生理可接受的盐和/或溶剂化物用于制备药物的用途。

11. 作为磷酸二酯酶 IV 抑制剂的权利要求 1 至 6 的其中一项或多项的式 I 化合物和其生理可接受的盐和溶剂化物。

12. 药物制剂，其特征在于：其含有至少一种权利要求 1 至 6 的其中一项或多项的式 I 化合物和/或一种其生理可接受的盐和/或一种其溶剂化物。

13. 制备药物制剂的方法，其特征在于：将权利要求 1 至 6 的其中一项或多项的式 I 化合物和/或一种其生理可接受的盐和/或一种其溶剂化物以及至少一种固体、液体或半固体赋形剂或佐剂转化为适宜的剂型。

14. 权利要求 1 至 6 的其中一项或多项的式 I 化合物和/或其生理可接受的盐和/或溶剂化物在制备用于治疗和预防心肌疾病的药物中的用途。

15. 权利要求 1 至 6 的其中一项或多项的式 I 化合物和/或其盐和/或溶剂化物在制备用于治疗具有炎性和免疫学特征的心肌疾病的药物中的用途。

16. 权利要求 1 至 6 的其中一项或多项的式 I 化合物和/或其盐和/或溶剂化物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗冠心病、可逆或不可逆心肌局部缺血/再灌注损伤、急性或慢性心衰和再狭窄，包括支架内再狭窄和药物灌注支架内再狭窄。

17. 权利要求 1 至 6 的其中一项或多项的式 I 化合物和/或其生理可接

受的盐和/或溶剂化物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗和预防不同严重程度的梗塞或失代偿性心脏机能不全（充血性心衰，CHF）后的心室重构。

18. 权利要求 1 至 6 的其中一项或多项的式 I 化合物和/或其生理可接受的盐和/或溶剂化物在制备用于预防和治疗疾病的药物中的用途，所述疾病由过低的 cAMP 水平引起和/或可因 cAMP 水平增加而受到影响。

19. 权利要求 1 至 6 的其中一项或多项的式 I 化合物和/或其生理可接受的盐和/或溶剂化物在制备用于治疗和预防疾病的药物中的用途，所述疾病可因肿瘤坏死因子（TNF）生成减少而受到影响。

20. 权利要求 1 至 6 的其中一项或多项的式 I 化合物和/或其生理可接受的盐和/或溶剂化物在制备用于治疗和预防疾病的药物中的用途，所述疾病由巨噬细胞和 T 细胞的过量生成引起和/或可因巨噬细胞和 T 细胞生成减少而受到影响。

21. 权利要求 1 至 6 的其中一项或多项的式 I 化合物和/或其生理可接受的盐和/或溶剂化物在制备用于治疗和预防疾病的药物中的用途，所述疾病由 T 细胞的过量增殖引起和/或可因 T 细胞增殖抑制而受到影响。

22. 权利要求 1 至 6 的其中一项或多项的式 I 化合物和/或其生理可接受的盐和/或溶剂化物在制备用于治疗或预防疾病的药物中的用途，所述疾病由人嗜酸性粒细胞的活化和脱粒作用的调节失调引起。

23. 权利要求 1 至 6 的其中一项或多项的式 I 化合物和/或其生理可接受的盐和/或溶剂化物，其用于对抗过敏性疾病、哮喘、慢性支气管炎、特应性皮炎、银屑病和其它皮肤疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病，如例如风湿性关节炎、多发性硬化症、局限性回肠炎、糖尿病或溃疡性结肠炎、骨质疏松症、移植物排斥反应、恶病质、肿瘤生长或肿瘤转移、败血症、记忆障碍、动脉粥状硬化和 AIDS。

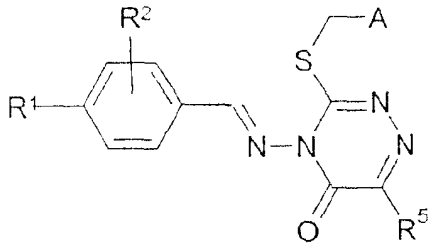
24. 权利要求 1 至 6 的其中一项或多项的式 I 化合物和/或其生理可接受的盐和/或溶剂化物在制备药物中的用途，所述药物用于对抗过敏性疾病、哮喘、慢性支气管炎、特应性皮炎、银屑病和其它皮肤疾病、炎性疾

病、自身免疫性疾病，如例如风湿性关节炎、多发性硬化症、局限性回肠炎、糖尿病或溃疡性结肠炎、骨质疏松症、移植物排斥反应、恶病质、肿瘤生长或肿瘤转移、败血症、记忆障碍、动脉粥状硬化和 AIDS。

25. 权利要求 1 至 6 的其中一项或多项的式 I 化合物和/或其生理可接受的盐和/或溶剂化物在对抗疾病中的用途。

用于治疗心脏病和过敏症、具有抑制 PDE IV 作用和 TNF 拮抗作用的 4-(亚苄基氨基)-3-(甲基硫基)-4H-1,2,4-三嗪-5-酮衍生物

本发明涉及式 I 化合物及其生理可接受的盐和溶剂化物，



I

其中，

R^1 和 R^2　各自独立地为 H、OH、OR^6、SR^6、SOR^6、SO_2R^6、卤素，或 R^1 和 R^2 一起形成-O-CH_2-O-，

A　为 R^3-和 R^4-取代的苯基、2-、3-或 4-吡啶基、4-或 5-嘧啶基、3-或 4-哒嗪基或 2-或 3-吡嗪基，

R^3 和 R^4　各自独立地为 H、OH、OR^6、SR^6、SOR^6、SO_2R^6、R^6、卤素，或 R^3 和 R^4 一起形成-O-CH_2-O-，

R^5　为 H 或具有 1 至 10 个碳原子的烷基，

R^6　为具有 1 至 10 个碳原子的可被 1 至 5 个 F 和/或 Cl 原子取代的烷基、具有 3 至 7 个碳原子的环烷基、具有 5 至 10 个碳原子的亚烷基环烷基或具有 2 至 8 个碳原子的链烯基，

卤素　为 F、Cl、Br 或 I。

类似的化合物是已知的（例如 CAS 登记号为 292057-55-7 的化合物），但本发明的化合物在性质和取代基位置方面不同于已知的化合物。

本发明的目的是发现新的具有有用性质的化合物，尤其是那些可用于制备药物的化合物。

已发现式 I 化合物及其盐和溶剂化物具有非常有价值的药理学性质且

耐受性良好。

它们尤其表现出选择性的磷酸二酯酶 IV 抑制作用，并伴以细胞内 cAMP 的增加（N. Sommer 等人，Nature Medicine, 1, 244-248(1995)）。

PDE IV 抑制作用可例如按照与 C.W. Davis 在 Biochim.biophys,Acta 797, 354-362(1984)中所述类似的方法证明。

本发明化合物可用于治疗哮喘性疾病。PDE IV 抑制剂的抗哮喘作用已由例如 T.J. Torphy 等人在 Thorax, 46, 512-523(1991)中述及并可以例如通过 T. Olsson, Acta allergologica 26, 438-447(1971)中所述方法进行确定。

由于 cAMP 可抑制破骨细胞并刺激成骨细胞（S. Kasugai 等人，M 681 和 K. Miyamoto, M 682, 美国骨和矿物研究会第 18 次年会摘要），所以本发明的化合物可用于治疗骨质疏松症。

本发明因此还涉及式 I 化合物和/或其生理可接受的盐和溶剂化物在制备用于治疗和预防疾病的药物中的用途，所述疾病由过低的 cAMP 水平引起和/或可因 cAMP 水平的增加而受到影响。

此外，所述化合物对 TNFα（肿瘤坏死因子）的生成显示拮抗作用，并因此适合用于治疗过敏性和炎性疾病、自身免疫疾病，如例如风湿性关节炎、多发性硬化症、局限性回肠炎、糖尿病或溃疡性结肠炎、移植物排斥反应、恶病质和败血症。

本发明物质的抗炎作用及其用于治疗例如自身免疫疾病如多发性硬化症或风湿性关节炎的功效可以通过与 N. Sommer 等人，Nature Medicine 1, 244-248(1995)或 L. Sekut 等人，Clin. Exp. Immunol. 100, 126-132(1995)所述类似的方法确定。

所述化合物可用于治疗恶病质。抗恶病质作用可在恶病质的 TNF 依赖型模型中得到验证（P. Costelli 等人，J. Clin. Invest. 95, 2367ff.(1995); J.M. Argiles 等人，Med. Res. Rev. 17, 477ff. (1997)）。

PDE IV 抑制剂也可抑制肿瘤细胞的生长并因此适合用于肿瘤治疗（D. Marko 等人，Cell Biochem. Biophys. 28, 75ff.(1998)）。PDE IV 抑制剂在治疗肿瘤中的作用在例如 WO 9535281、WO 9517399 或 WO 9600215 中述

及。

本发明因此还涉及式I化合物和/或其生理可接受的盐和溶剂化物在制备用于治疗和预防疾病的药物中的用途，所述疾病由肿瘤坏死因子（TNF）的过量生成引起和/或可因TNF生成减少而受到影响。

PDE IV抑制剂可抑制败血症病模型的死亡率并因此适合用于治疗败血病（W. Fisher等人，Biochem. Pharmacol. 45, 2399ff.(1993)）。

此外，它们还可以用于治疗记忆障碍、动脉粥状硬化、特应性皮炎和AIDS.

PDE IV抑制剂在治疗哮喘、炎性疾病、糖尿病、特应性皮炎、银屑病、AIDS、恶病质、肿瘤生长或肿瘤转移中的作用在例如EP 779291中述及。

式I化合物作为PDE IV同工酶抑制剂具有广泛、潜在的治疗用途，因为PDE IV家族的同工酶在所有哺乳动物的生理学中发挥至关重要的作用。PDE IV同工酶可影响前炎性白细胞中的腺苷3',5'-单磷酸酯（cAMP）的细胞内水解。而cAMP又担负着调节体内各种激素作用的任务。

大量的文献描述了PDE抑制剂对多种炎性细胞反应的作用，其除了增加cAMP水平外，还包括抑制过氧化物的生成、脱粒作用、化学趋化作用以及嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和单核细胞中肿瘤坏死因子（TNF）的释放。

本发明因此还涉及式I化合物和/或其生理可接受的盐和/或溶剂化物在制备用于治疗或预防疾病的药物中的用途，所述疾病由人嗜酸性粒细胞的活化和脱粒作用的调控失调引起。

式I化合物在人和兽药中可用作药物活性成分。它们还可以用作制备其它药物活性成分的中间体。

式I化合物也可优选与一种或多种已知的PDE IV抑制剂一起使用。式I化合物优选与一种或多种以下文件中公开的PDE IV抑制剂一起使用：EP 0763534、WO 99/65880、WO 99/08047、WO 98/06704、WO 00/59890、DE 19604388、DE 19932315、EP 0723962、EP 0738715。

本发明还涉及式I化合物作为PDE IV抑制剂用于治疗心肌病的用途。

血冠心病在西方国家是最常见的死亡原因。如果冠状动脉紧急变窄，则使流量减少，可导致心肌局部缺血。随心肌局部缺血前期的严重程度不同，再灌注的发生可导致可逆或不可逆的心肌损伤，其特征为收缩功能的持久抑制或不可逆丧失。随受累的心肌面积的大小不同，可出现急性或慢性心衰。

上述情形中的具体临床问题是：在最初通过PTCA（经皮冠脉腔内血管成形术）进行成功再灌注干预后、甚至在内支架术、溶解血栓或插入主动脉-冠脉旁路后出现的再狭窄。动物实验和临床研究表明：炎性过程在各种上述心脏疾病中发挥起因性作用，所述心脏病例如冠心病本身、可逆或不可逆的心肌局部缺血/再灌注损伤、急性或慢性心衰和再狭窄，包括支架内再狭窄和药物灌注支架内（stent-in-stent）再狭窄。在这些炎性过程中涉及固有和侵入的巨噬细胞以及中性粒细胞和TH1和TH2辅助细胞。这种白细胞反应可导致特征性的细胞因子模式，其包括TNF-α、IL-1β、IL-2和IL-6以及IL-10和IL-13（Pulkki KJ：细胞因子和心肌细胞死亡，Ann. Med. 1997 29: 339-343. Birks EJ, Yacoub MH：一氧化氮和细胞因子在心衰中的作用，Coron. Artery. Dis. 1997 8: 389-402）。

已发现这些种类的细胞因子形成于患有心肌局部缺血的人体患者中。动物模型显示：细胞因子的生成与外周巨噬细胞和中性粒细胞的侵入相关联，其可将损伤扩展至尚完整的心肌。

但是，细胞因子反应的主要作用由TNF-α发挥，其可介入炎性和促细胞调亡反应，除此之外还对心肌细胞具有直接的负离子移变作用（Ceconi C、Curello S、Bachetti T、Corti A、Ferrari R：充血性心衰中的肿瘤坏死因子：新千年的疾病机理？Pro. Cardiovas. Dis. 1998 41:25-30；Mann DL：肿瘤坏死因子对心脏结构和功能的影响：两种细胞因子的神话，J. Card. Fail. 1996 2: S165-S175；Sauadrito F、Altavilla D、Zingarelli B等人：肿瘤坏死因子在心肌局部缺血-再灌注损伤中的作用，Eur. J. Pharmacol. 1993 237: 223-230）。

心肌梗塞的动物模型已显示: TNF-α的迅速释放可发生于再灌注期间（Herskowitz A、Choi S、Ansari AA、Wesselingh S: 局部缺血后/再灌注的心肌中细胞因子 mRNA 表达, Am. J. Pathol. 1995 146:419-428），且药物的保护作用与循环系统中 TNF-α的减少有关，所述药物如地塞米松（Arras M、Strasser R、Mohri M 等人: 心脏微栓塞后单核细胞/巨噬细胞表达肿瘤坏死因子及环孢菌素对其的拮抗作用, Basic. Res. Cardiol. 1998 93: 97-107）、环孢菌素 A（Arras M、Strasser R、Mohri M 等人: 心脏微栓塞后单核细胞/巨噬细胞表达肿瘤坏死因子及环孢菌素对其的拮抗作用, Basic. Res. Cardiol. 1998 93: 97-107; Squadrito F、Altavilla D、Squadrito G 等人: 环孢菌素 A 减少大鼠白细胞聚集并防止心肌局部缺血/再灌注损伤, Eur. J. Pharmacol. 1999 364: 159-168）或氯克罗孟（Squadrito F、Altavilla D、Zingarelli B 等人: 一种香豆素衍生物氯克罗孟对心肌局部缺血-再灌注损伤中的白细胞聚集、心肌坏死和 TNF-α生成的影响, Life Sci. 1993 53: 341-355）。

本发明因此还涉及式 I 化合物和/或其生理可接受的盐和溶剂化物在制备用于治疗或预防疾病的药物中的用途，所述疾病可因肿瘤坏死因子（TNF）生成的减少而受到影响。

式 I 的 PDE IV 抑制剂是潜在的巨噬细胞和 T-细胞细胞因子生成的拮抗剂。此外，它们可抑制 T-细胞的增殖。因此，PDE IV 抑制可在与细胞因子的生成和炎性过程有因果联系的心肌疾病中具有有益的作用。

式 I 化合物和/或其生理可接受的盐和溶剂化物在制备用于治疗和预防由巨噬细胞和 T 细胞的过量生成引起和/或可因巨噬细胞和 T 细胞的减少而受到影响的疾病的药物中的用途同样也是本发明的主题。

此外，本发明涉及式 I 化合物和/或其生理可接受的盐和溶剂化物在制备用于治疗和预防疾病的药物中的用途，所述疾病由 T 细胞的过量增殖引起和/或可因抑制 T 细胞的增殖而受到影响。

与 PDE III 抑制剂和早期的 PDE IV 抑制剂环戊苯吡酮相比，优选的式 I 的 PDE IV 抑制剂不显示任何在大部分心血管疾病的治疗中具有剂量

限制作用的血流动力学副作用。

本发明的目的是发现具有有益性质的化合物的新的用途，尤其是那些适合于制备药物的化合物的新用途。

已发现：式 I 的 PDE IV 抑制剂和其盐和溶剂化物在心肌疾病的治疗中可显示非常有价值的药理学性质且耐受性良好。

优选的化合物可选择性地抑制磷酸二酯酶 IV，其与细胞内 cAMP 浓度的增加有关（N. Sommer 等人，Nature Medicine, 1, 244-248(1995)）。

对 PDE IV 的抑制作用可例如按照 C.W. Davis, Biochim. Biophys. Acta 797, 354-362(1984)所述得到证明。

本发明化合物对磷酸二酯酶 IV 的亲和性是通过测定其 IC_{50} 值（抑制 50%的酶活性所需的抑制剂浓度）而测量的。

本申请因此还涉及式 I 化合物和/或其生理可接受的盐和溶剂化物在制备用于治疗和预防可因 cAMP 水平升高而受到影响的疾病的药物中的用途。

本发明优选提供了以上所述化合物在制备用于治疗具有炎性和免疫学特征的疾病的药物中的用途。

本发明尤其优选地提供了以上所述的化合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗冠心病、可逆或不可逆心肌局部缺血/再灌注损伤、急性或慢性心衰、失代偿性心脏机能不全（充血性心衰，CHF）和再狭窄，包括支架内再狭窄和药物灌注支架内（stent-in-stent）再狭窄。

式 I 化合物和/或其盐和/或溶剂化物还适合于制备用于预防和治疗不同严重程度的心肌梗塞或失代偿性心脏机能不全（充血性心衰，CHF）后的心室重构。

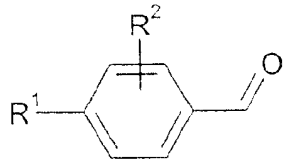
用于治疗所述疾病的制剂在人和兽药中可作为药物使用。

可能的赋形剂为有机或无机物质，其适合用于肠内（例如口服）或胃肠外施用或局部施用，并且不与所述新化合物反应，例如水、植物油、苄醇、烷撑二醇、聚乙二醇、甘油三醋酸酯、明胶、碳水化合物（如乳糖或淀粉）、硬脂酸镁、滑石和凡士林。具体而言，片剂、丸剂、包衣片剂、胶

囊剂、粉末剂、颗粒剂、糖浆剂、juice或滴剂用于口服施用；栓剂用于直肠施用；溶液剂、优选油性基质或水性溶液剂，还有混悬剂、乳剂或植入剂用于胃肠外施用；以及软膏剂、乳膏剂或粉末剂用于局部施用。也可将所述新化合物冻干并使用得到的冻干物例如制备注射制剂。所述制剂可以是无菌的和/或包含佐剂，如例如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或润湿剂、乳化剂、用于调节渗透压的盐、缓冲剂、染料、矫味剂和/或一种或多种其它活性成分，例如一种或多种维生素。

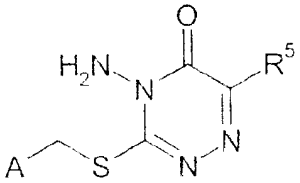
在这些适应症中，所述物质的施用剂量通常优选为每剂量单位约1至500mg、尤其是5至100mg。日剂量优选为每kg体重约0.02至10mg。但是用于特定患者的具体剂量取决于众多因素，例如所使用化合物的功效、年龄、体重、一般健康状态、性别、饮食、施用时间和方法、排泄率、药物联合和治疗所针对疾病的严重性。优选口服施用。

本发明因此涉及式I化合物和制备权利要求1的式I化合物和其盐和溶剂化物的方法，其特征在于：使其中R^1和R^2如所定义的式II化合物



II

与其中A和R^5如上所定义的式III化合物反应，



III

和/或其特征在于：通过用酸进行处理将式I的碱性化合物转化为它的一种盐。

新的式III化合物同样也是本发明的主题之一。

术语“式I化合物的溶剂化物”指的是由于优选的惰性溶剂分子和式I化合物的相互吸引力而形成的加合物。溶剂化物为例如一水合物或二水合物或醇化物。

在上下文中，除非另外指明，基团R^1、R^2、A、R^3、R^4、R^5和R^6如

式 I、式 II 和式 III 下所定义。

R^6 优选为烷基，还优选被 1 至 5 个氟和/或氯原子取代的烷基，此外优选环烷基。

在以上通式中，烷基优选为直链烷基且具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子，优选 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子，且优选为甲基、乙基、三氟甲基、五氟乙基或丙基，还优选异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，而且还优选正戊基、新戊基、异戊基或正己基。特别优选的是甲基、乙基、三氟甲基、丙基、异丙基、丁基、正戊基、正己基或正癸基。

环烷基优选具有 3 至 7 个碳原子且优选为环丙基和环丁基，还优选环戊基或环己基，此外还优选环庚基，特别优选环戊基。

链烯基优选为烯丙基、2-或 3-丁烯基、异丁烯基、仲丁烯基，还优选 4-戊烯基、异戊烯基或 5-己烯基。

亚烷基优选直链亚烷基且优选为亚甲基或亚乙基，还优选亚丙基或亚丁基。

亚烷基环烷基优选具有 5 至 10 个碳原子且优选为亚甲基环丙基、亚甲基环丁基，还优选亚甲基环戊基、亚甲基环己基或亚甲基环庚基，此外或者是亚乙基环丙基、亚乙基环丁基、亚乙基环戊基、亚乙基环己基或亚乙基环庚基、亚丙基环戊基、亚丙基环己基、亚丁基环戊基或亚丁基环己基。

卤素优选为 F、Cl 或 Br，或者为 I。

基团 R^1 和 R^2 可以相同或不同。R^2 优选处于苯环的 3 位。基团 R^1 和 R^2 各自独立地为例如羟基、-S-CH_3、-SO-CH_3-、-SO_2-CH_3、F、Cl、Br 或 I，或一起形成亚甲二氧基。但是它们优选各自为甲氧基、乙氧基、丙氧基、环戊氧基，而且优选为氟-、二氟-或三氟甲氧基或 1-氟-、2-氟-、1,2-二氟-、2,2-二氟-、1,2,2-三氟-或 2,2,2-三氟乙氧基。

R^1 特别优选为甲氧基、乙氧基、环戊氧基或异丙氧基。R^2 特别优选为甲氧基或乙氧基。

A 优选为苯基、2-、3-或 4-吡啶基，或 4-或 5-嘧啶基，特别优选为苯基或 2-、3-或 4-吡啶基，尤其是苯基或 3-吡啶基。

R^3和R^4优选处于环 A 上-CH_2S-的邻位和对位。当 A 为芳杂环时，基团R^3和R^4也总是与环中碳原子键合。在这种情况下R^3和R^4尤其优选各自为 H 原子。

R^3和R^4各自独立地优选具有R^6的含义或所提及的R^1和R^2的其中一种含义。R^3尤其优选为甲氧基、乙氧基、丙氧基、环戊氧基，或者为氟-、二氟-、或三氟甲氧基或 1-氟-、2-氟-、1,2-二氟-、2,2-二氟-、1,2,2-三氟-或 2,2,2-三氟乙氧基。R^4尤其优选为烷氧基或烷基，尤其是甲氧基、乙氧基、丙氧基、环戊氧基，或甲基、乙基、三氟甲基、丙基、异丙基、丁基、正戊基、正己基或正癸基。

R^5优选在所有情况下各自独立地为 H 或甲基、尤其是甲基。

在本发明全文中，所有出现多于一次的基团可以相同也可以不同，即是各自独立的。

因此，本发明尤其涉及式 I 化合物，其中至少一个所述基团具有一种以上所述的优选含义。一些优选的化合物组可通过以下亚通式 Ia 至 If 表示，其与通式 I 一致且其中没有较为详细定义的基团具有通式 I 中所指出的含义，但其中，

在 Ia 中，	R^1和R^2	各自独立地为 OR^6;
在 Ib 中，	R^1和R^2	各自独立地为 OR^6，
	R^6	为具有 1 至 10 个碳原子的烷基或具有 3 至 7 个碳原子的环烷基;
在 Ic 中，	R^1和R^2	各自独立地为 OR^6，
	R^6	为具有 1 至 10 个碳原子的烷基或具有 3 至 7 个碳原子的环烷基，
	A	为苯基、2-、3-或 4-吡啶基，或 4-或 5-嘧啶基，
	R^3和R^4	各自独立地为 R^6、H、Cl、CF_3或 OR^6;
在 Id 中，	R^1和R^2	各自独立地为 OR^6，
	R^6	为具有 1 至 10 个碳原子的烷基或具有 3 至 7 个碳原子的环烷基，

	A	为苯基、2-、3-或 4-吡啶基，或 4-或 5-嘧啶基，
	R^3和 R^4	各自独立地为 H、Cl、F、CF_3或 OR^6；
	R^5	为 H 或甲基；
在 Ie 中，	R^1和 R^2	各自独立地为 OR^6，
	R^6	为具有 1 至 10 个碳原子的烷基或具有 3 至 7 个碳原子的环烷基，
	A	为苯基、2-、3-或 4-吡啶基，或 4-或 5-嘧啶基，
	R^3和 R^4	各自独立地为 H、Cl、F、CF_3或 OR^6，
	R^5	为甲基。

另外，式 I 化合物以及用于其制备的起始物质可通过如文献中（例如在标准书籍如 Houben-Weyl, “有机化学方法”，Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 中）所述的本身已知的方法制备，具体而言即在已知且适合于所述反应的反应条件下制备。这里也可以使用本身已知的方法变体，但在此不作更详细的描述。

如果需要，起始物质也可原位形成，不将其从反应混合物中分离，而是迅速将它们进一步转化为式 I 化合物。

另一方面，可以逐步进行反应。

式 I 化合物可优选通过使式 II 化合物与式 III 化合物反应而获得。

一些式 II 和式 III 的起始物质是已知的（例如 U.S. 3,905,801）。如果它们是未知的，可通过本身已知的方法制备。

具体而言，式 II 化合物与式 III 化合物的反应是在约 20℃至约 150℃、优选 20℃至 100℃的温度下、在存在或不存在优选的惰性溶剂下进行的。

适宜的溶剂的例子有烃类如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烃类如三氯乙烷、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯甲烷；醇类如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚类如二乙醚、二异丙醚、四氢呋喃（THF）或二氧杂环己烷；乙二醇醚类如乙二醇单甲醚或乙二醇单乙醚或乙二醇二甲醚（二甘醇二甲醚）；酮类如丙酮或丁酮；酰胺类如乙

酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺（DMF）；腈类如乙腈；亚砜类如二甲亚砜（DMSO）；硝基化合物如硝基甲烷或硝基苯；酯类如乙酸乙酯；或以上各种溶剂的混合物。

在式 II 化合物与式 III 化合物的反应中，如已知对于类似的羰基化合物和氨基化合物的反应而言，可以使用脱水剂以将反应平衡移至产物一边。例如可以使用硅胶、分子筛、吸湿盐、溶剂或酸。反应过程中生成的水同样也可通过常规的方法如蒸发或通过水分离器从反应混合物中除去。此外，通过使用起始化合物 II 和 III 在其中可溶而式 I 化合物在其中不溶的溶剂，同样可以使平衡移动，以便从平衡体系中除去所生成的产物。

反应所需的 pH 可以根据类似的羰基化合物与氨基化合物的反应所选用的 pH 值而设定。适宜的所加入的酸优选为羧酸，尤其是乙酸。

使用酸可将式 I 的碱转化为有关的酸加成盐，例如通过使等量的碱和酸在优选的惰性溶剂如乙醇中反应，然后蒸发。用于该反应的适宜的酸尤其是那些可形成生理可接受盐的酸。因此，可使用无机酸，例如硫酸、硝酸、氢卤酸如盐酸或氢溴酸、磷酸如正磷酸，或氨基磺酸，此外可使用有机酸，尤其是脂肪酸、脂环酸、araliphatic、芳香族酸或杂环单元或多元羧酸、磺酸或硫酸，例如甲酸、乙酸、丙酸、特戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、葡糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸或乙磺酸、乙二磺酸、2-羟基-乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸和萘二磺酸，或月桂基磺酸。与生理不可接受的酸所形成的盐例如苦味酸盐可用于式 I 化合物的分离和/或纯化。

另一方面，如果需要，也可以用碱（例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾）从式 I 化合物的盐中将其游离碱释放出来。

本发明涉及作为药物的式 I 化合物和其生理可接受的盐和溶剂化物。

本发明还涉及作为磷酸二酯酶 IV 抑制剂的式 I 化合物和其生理可接受的盐和溶剂化物。

本发明还涉及式 I 化合物和/或其生理可接受的盐和/或溶剂化物在尤

其是通过非化学方法制备药物制剂中的用途。在这种情况下，可将它们与至少一种固体、液体和/或半固体赋形剂或佐剂一起并且如果需要与一种或多种其它活性成分组合而转化为适宜的剂型。

本发明还涉及包含至少一种式I化合物和/或一种其生理可接受的盐和/或溶剂化物的药物制剂。

这些制剂可在人或兽药中用做药物。适宜的赋形剂为有机或无机物质，其适合于经肠内(例如口服)、胃肠外或局部施用且不与所述新化合物反应，例如水、植物油、苄醇、烷撑二醇、聚乙二醇、甘油三醋酸酯、明胶、碳水化合物如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石或凡士林。适用于口服施用的制剂特别地为片剂、丸剂、包衣片剂、胶囊剂、粉末剂、颗粒剂、糖浆剂、juice或滴剂；适用于直肠施用的有栓剂；适用于胃肠外施用的有溶液剂，优选油性基质或水性溶液，此外还有混悬液、乳剂或植入剂；适用于局部施用的有软膏、乳膏或粉末剂。也可将所述新化合物冻干并将得到的冻干物用于例如制备注射制剂。所述制剂可以是无菌的和/或包含佐剂，如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或润湿剂、乳化剂、用于调节渗透压的盐、缓冲物质、染料和矫味剂和/或一种或多种其它活性成分，例如一种或多种维生素。

式I化合物和其生理可接受的盐和溶剂化物可用于对抗cAMP（环腺苷一磷酸）水平增高的疾病，导致炎症过程受到抑制或阻碍并使肌肉松弛。特别地，本发明的PDE IV抑制剂可用于治疗过敏性疾病、哮喘、慢性支气管炎、特应性皮炎、银屑病和其它皮肤疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病，如例如风湿性关节炎、多发性硬化症、局限性回肠炎、糖尿病或溃疡性结肠炎、骨质疏松症、移植物排斥反应、恶病质、肿瘤生长或肿瘤转移、败血症、记忆障碍、动脉粥状硬化和AIDS。

通常，本发明的物质优选以相当于化合物环戊苯吡酮的剂量施用，即每剂量单位1至500mg、尤其是5至100mg。日剂量优选为约0.02至10mg/kg体重。但是，每位患者的具体剂量取决于很多种因素，例如所使用具体化合物的功效、年龄、体重、基本健康状态、性别、饮食、施用的时间和方法、排泄率、药物联合和治疗所针对的特定疾病的严重程度。优

选口服施用。

实施例 I: 式 I 的 PDE IV 抑制剂对 T 细胞增殖的影响

使用 Lymphoprep 梯度法从健康献血者的血液中分离外周血单核细胞（PBMC）。于 37℃和 10%CO_2 下，将每孔 200000 个 PBMC 置于平底 96 孔微量滴定板中、于含有 5%热失活人血清（AB pool）的 RPMI1640 培养基中培养 5 天。用单克隆抗体针对 CD3 选择性地刺激 PBMC 配制物中的 T 细胞。在每种情形下均制备三批培养物，包括一个未经处理的对照组。将式 I 的 PDE IV 抑制剂溶解于 DMSO 中，使其浓度为 10^{-2}M，并用培养基进行稀释。在对照培养物中加入浓度相当于抑制剂浓度的 DMSO。在实验结束前 18 小时，向培养物中加入 ^{3}H-胸腺嘧啶核苷。然后在 beta 计数器中测量细胞中放射性的摄入量。对得自至少三次独立实验的数据进行计算，以未加抑制剂的对照的百分抑制率表示（均值 ± 标准偏差）。由这些数据确定 IC_{50} 值。

结果:

式 I 的 PDE IV 抑制剂使 T 细胞增殖显著减少。

实施例 II: 式 I 的 PDE IV 抑制剂对人外周血单核细胞中细胞因子生成的影响

使用 Lymphoprep 梯度法从健康献血者的血液中分离外周血单核细胞（PBMC）。于 37℃和 10%CO_2 下，将每孔 200000 个 PBMC 置于平底 96 孔微量滴定板中、于含有 5%热失活人血清（AB pool）的 RPMI1640 培养基中进行培养。在每种情形下均制备三批培养物，包括一个对照组。制备 10^{-2}M 式 I 的 PDE IV 抑制剂的 DMSO 溶液，然后用培养基稀释。在对照培养物中加入浓度相当于抑制剂浓度的 DMSO。对相关细胞因子进行刺激。

将得自三次独立实验的培养上清液汇总，用市售可得的 ELISA 实验试剂盒测定上清液中细胞因子的活性。在实验结束前 18 小时，向培养物中加入 ^{3}H-胸腺嘧啶核苷。对数据进行计算，以未加抑制剂的对照的百分抑制

率/刺激率表示，并确定了刺激情形下相应的 IC_{50} 值或 EC_{50} 值。

结果:

式 I 的 PDE IV 抑制剂使 IL-2、IFN-γ、TNF-α和 IL-12 的释放显著减少。

实施例 III: 式 I 的 PDE IV 抑制剂对大鼠实验性心肌梗塞的影响

在大鼠中，于可逆性封闭左冠状动脉前 1 小时经腹膜内施用 1、3 或 10mg/kg 的化合物 5，可引起梗塞面积的显著、剂量依赖性的减少，减少量达 38%。与这种保护作用相一致，使用 ELISA 进行测量，观察到血浆中 TNF-alpha 浓度的降低。

实施例 IV: 式 I 的 PDE IV 抑制剂对家兔实验性心肌梗塞的影响

在冠状动脉（左冠状动脉旋支侧臂）被关闭 30 分钟并随后再灌注 120 分钟的麻醉家兔中，PDE IV 抑制具有心脏保护作用。与安慰剂相比，在冠状动脉关闭前施用式 I 的 PDE IV 抑制剂减少了梗塞面积。实验组和对照组中，受到危害的部位相当。因为心率和主动脉压在实验进行过程中保持恒定，所以可将心脏保护作用归功于不利的血流动力学作用。

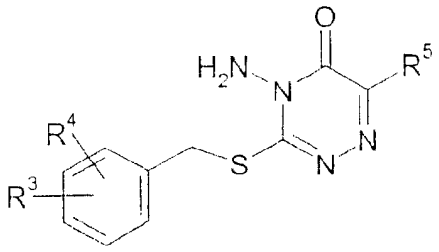
在上下文中，所有的温度以“℃”表示。在以下实施例中，“常规处理”指的是随终产物的组成不同，必要时加入水，必要时将 pH 调节至 2 至 10，用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取混合物，分离各相，有机相用硫酸钠干燥并使之蒸发，产物通过硅胶色谱法和/或通过结晶纯化。术语“邻”、“间”和“对”涉及位于环上的-CH_2S-或-CHN-基团。

实施例 1

将 0.272g 4-氨基-3-巯基-6-甲基-4H-1,2,4-三嗪-5-酮（其可通过 A. Dornow、H.Menzel、P. Marx, Chem. Ber. 97, 2173(1964)所述的方法制备）混悬于 0.86ml 2N 的氢氧化钠水溶液中，随后逐滴加入 0.218g 苄基氯在乙醇中的溶液，并将混合物在 80℃下加热 30 分钟。将得到的沉淀通过抽吸

滤出，得到 4-氨基-3-苄基硫基-6-甲基-4H-1,2,4-三嗪-5-酮。

以下式 IIIa 化合物是使用相应的前体、按照类似的方法而获得：



IIIa

	R^3	R^4	R^5
(2)	o-F	H	CH_3
(3)	m-F	H	CH_3
(4)	p-F	H	CH_3
(5)	o-Cl	H	CH_3
(6)	m-Cl	H	CH_3
(7)	p-Cl	H	CH_3
(8)	o-Cl	o-Cl	CH_3
(9)	m-Cl	o-Cl	CH_3
(10)	p-Cl	o-Cl	CH_3
(11)	m-Cl	m-Cl	CH_3
(12)	p-Cl	m-Cl	CH_3
(13)	o-Cl	o-F	CH_3
(14)	m-Cl	o-F	CH_3
(15)	p-Cl	o-F	CH_3
(16)	o-Cl	m-F	CH_3
(17)	m-Cl	m-F	CH_3

(18)	p-Cl	m-F	CH_3
(19)	o-Cl	p-F	CH_3
(20)	m-Cl	p-F	CH_3
(21)	o-F	o-F	CH_3
(22)	m-F	o-F	CH_3
(23)	p-F	o-F	CH_3
(24)	m-F	m-F	CH_3
(25)	p-F	m-F	CH_3
(26)	o-OCH_3	H	CH_3
(27)	m-OCH_3	H	CH_3
(28)	p-OCH_3	H	CH_3
(29)	o-OCH_3	o-Cl	CH_3
(30)	m-OCH_3	o-Cl	CH_3
(31)	p-OCH_3	o-Cl	CH_3
(32)	m-OCH_3	m-Cl	CH_3
(33)	p-OCH_3	m-Cl	CH_3
(34)	o-OCH_3	o-F	CH_3
(35)	m-OCH_3	o-F	CH_3
(36)	p-OCH_3	o-F	CH_3
(37)	o-OCH_3	m-F	CH_3
(38)	m-OCH_3	m-F	CH_3
(39)	p-OCH_3	m-F	CH_3
(40)	o-OCH_3	p-F	CH_3
(41)	m-OCH_3	p-F	CH_3
(42)	o-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(43)	m-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(44)	p-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(45)	m-OCH_3	m-OCH_3	CH_3
(46)	p-OCH_3	m-OCH_3	CH_3
(47)	o-OH	H	CH_3
(48)	m-OH	H	CH_3
(49)	p-OH	H	CH_3
(50)	o-OH	o-Cl	CH_3
(51)	m-OH	o-Cl	CH_3
(52)	p-OH	o-Cl	CH_3
(53)	m-OH	m-Cl	CH_3

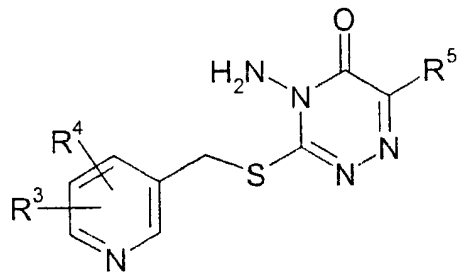
(54)	p-OH	m-Cl	CH_3
(55)	o-OH	o-F	CH_3
(56)	m-OH	o-F	CH_3
(57)	p-OH	o-F	CH_3
(58)	o-OH	m-F	CH_3
(59)	m-OH	m-F	CH_3
(60)	p-OH	m-F	CH_3
(61)	o-OH	p-F	CH_3
(62)	m-OH	p-F	CH_3
(63)	o-OH	o-OH	CH_3
(64)	m-OH	o-OH	CH_3
(65)	p-OH	o-OH	CH_3
(66)	m-OH	m-OH	CH_3
(67)	p-OH	m-OH	CH_3
(68)	o-CH_3	H	CH_3
(69)	m-CH_3	H	CH_3
(70)	p-CH_3	H	CH_3
(71)	o-CH_3	o-Cl	CH_3
(72)	m-CH_3	o-Cl	CH_3
(73)	p-CH_3	o-Cl	CH_3
(74)	m-CH_3	m-Cl	CH_3
(75)	p-CH_3	m-Cl	CH_3
(76)	o-CH_3	o-F	CH_3
(77)	m-CH_3	o-F	CH_3
(78)	p-CH_3	o-F	CH_3
(79)	o-CH_3	m-F	CH_3
(80)	m-CH_3	m-F	CH_3
(81)	p-CH_3	m-F	CH_3
(82)	o-CH_3	p-F	CH_3
(83)	m-CH_3	p-F	CH_3
(84)	o-CH_3	o-CH_3	CH_3
(85)	m-CH_3	o-CH_3	CH_3
(86)	p-CH_3	o-CH_3	CH_3
(87)	m-CH_3	m-CH_3	CH_3
(88)	p-CH_3	m-CH_3	CH_3
(89)	o-F	H	C_2H_5

(90)	m-F	H	C_2H_5
(91)	p-F	H	C_2H_5
(92)	o-Cl	H	C_2H_5
(93)	m-Cl	H	C_2H_5
(94)	p-Cl	H	C_2H_5
(95)	o-Cl	o-Cl	C_2H_5
(96)	m-Cl	o-Cl	C_2H_5
(97)	p-Cl	o-Cl	C_2H_5
(98)	m-Cl	m-Cl	C_2H_5
(99)	p-Cl	m-Cl	C_2H_5
(100)	o-Cl	o-F	C_2H_5
(101)	m-Cl	o-F	C_2H_5
(102)	p-Cl	o-F	C_2H_5
(103)	o-Cl	m-F	C_2H_5
(104)	m-Cl	m-F	C_2H_5
(105)	p-Cl	m-F	C_2H_5
(106)	o-Cl	p-F	C_2H_5
(107)	m-Cl	p-F	C_2H_5
(108)	o-F	o-F	C_2H_5
(109)	m-F	o-F	C_2H_5
(110)	p-F	o-F	C_2H_5
(111)	m-F	m-F	C_2H_5
(112)	p-F	m-F	C_2H_5
(113)	o-OCH_3	H	C_2H_5
(114)	m-OCH_3	H	C_2H_5
(115)	p-OCH_3	H	C_2H_5
(116)	o-OCH_3	o-Cl	C_2H_5
(117)	m-OCH_3	o-Cl	C_2H_5
(118)	p-OCH_3	o-Cl	C_2H_5
(119)	m-OCH_3	m-Cl	C_2H_5
(120)	p-OCH_3	m-Cl	C_2H_5
(121)	o-OCH_3	o-F	C_2H_5
(122)	m-OCH_3	o-F	C_2H_5
(123)	p-OCH_3	o-F	C_2H_5
(124)	o-OCH_3	m-F	C_2H_5
(125)	m-OCH_3	m-F	C_2H_5

(126)	p-OCH_3	m-F	C_2H_5
(127)	o-OCH_3	p-F	C_2H_5
(128)	m-OCH_3	p-F	C_2H_5
(129)	o-OCH_3	o-OCH_3	C_2H_5
(130)	m-OCH_3	o-OCH_3	C_2H_5
(131)	p-OCH_3	o-OCH_3	C_2H_5
(132)	m-OCH_3	m-OCH_3	C_2H_5
(133)	p-OCH_3	m-OCH_3	C_2H_5
(134)	o-OH	H	C_2H_5
(135)	m-OH	H	C_2H_5
(136)	p-OH	H	C_2H_5
(137)	o-OH	o-Cl	C_2H_5
(138)	m-OH	o-Cl	C_2H_5
(139)	p-OH	o-Cl	C_2H_5
(140)	m-OH	m-Cl	C_2H_5
(141)	p-OH	m-Cl	C_2H_5
(142)	o-OH	o-F	C_2H_5
(143)	m-OH	o-F	C_2H_5
(144)	p-OH	o-F	C_2H_5
(145)	o-OH	m-F	C_2H_5
(146)	m-OH	m-F	C_2H_5
(147)	p-OH	m-F	C_2H_5
(148)	o-OH	p-F	C_2H_5
(149)	m-OH	p-F	C_2H_5
(150)	o-OH	o-OH	C_2H_5
(151)	m-OH	o-OH	C_2H_5
(152)	p-OH	o-OH	C_2H_5
(153)	m-OH	m-OH	C_2H_5
(154)	p-OH	m-OH	C_2H_5
(155)	o-CH_3	H	C_2H_5
(156)	m-CH_3	H	C_2H_5
(157)	p-CH_3	H	C_2H_5
(158)	o-CH_3	o-Cl	C_2H_5
(159)	m-CH_3	o-Cl	C_2H_5
(160)	p-CH_3	o-Cl	C_2H_5
(161)	m-CH_3	m-Cl	C_2H_5

(162)	p-CH_3	m-Cl	C_2H_5
(163)	o-CH_3	o-F	C_2H_5
(164)	m-CH_3	o-F	C_2H_5
(165)	p-CH_3	o-F	C_2H_5
(166)	o-CH_3	m-F	C_2H_5
(167)	m-CH_3	m-F	C_2H_5
(168)	p-CH_3	m-F	C_2H_5
(169)	o-CH_3	p-F	C_2H_5
(170)	m-CH_3	p-F	C_2H_5
(171)	o-CH_3	o-CH_3	C_2H_5
(172)	m-CH_3	o-CH_3	C_2H_5
(173)	p-CH_3	o-CH_3	C_2H_5
(174)	m-CH_3	m-CH_3	C_2H_5
(175)	p-CH_3	m-CH_3	C_2H_5

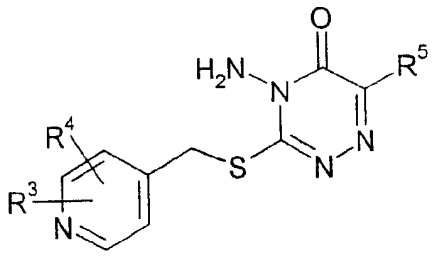
以下式 IIIb 化合物是使用相应的前体、按照类似的方法获得:



IIIb

	R^3	R^4	R^5
(176)	o-F	H	CH_3
(177)	m-F	H	CH_3
(178)	p-F	H	CH_3
(179)	o-Cl	H	CH_3
(180)	m-Cl	H	CH_3
(181)	p-Cl	H	CH_3
(182)	H	H	CH_3
(183)	o-OCH_3	H	CH_3
(184)	m-OCH_3	H	CH_3
(185)	p-OCH_3	H	CH_3

以下式 IIIc 化合物是使用相应的前体、按照类似的方法获得:



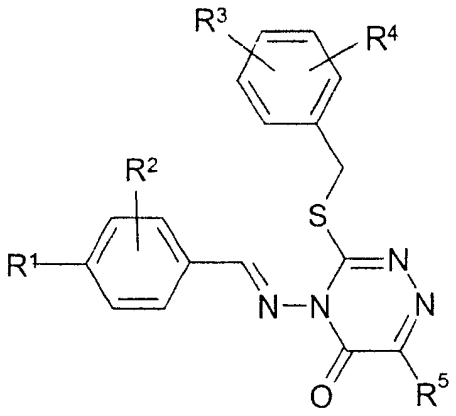
IIIc

	R^3	R^4	R^5
(186)	o-F	H	CH_3
(187)	m-F	H	CH_3
(188)	o-Cl	H	CH_3
(189)	m-Cl	H	CH_3
(190)	H	H	CH_3
(191)	o-OCH_3	H	CH_3
(192)	m-OCH_3	H	CH_3

实施例 193:

将 0.054g 3-乙氧基-4-甲氧基苄醛和 0.017ml 乙酸加入到 0.080g 4-氨基-3-(2-氟苄基硫基)-6-甲基-4H-1,2,4-三嗪-5-酮在 4ml 乙醇的溶液中，并在 65℃下搅拌混合物。将得到的沉淀通过抽吸滤出，得到 4-[(3-乙氧基-4-甲氧基亚苄基)氨基]-3-(2-氟苄基硫基)-6-甲基-4H-1,2,4-三嗪-5-酮。

以下式 Ia 化合物是使用相应的起始化合物、按照类似的方法而获得:



Ia

	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	
(194)	OCH_3	m-OC_2H_5	H	H	CH_3	
(195)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-Cl	H	CH_3	(m.p. 157°C)
(196)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-Cl	H	CH_3	
(197)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-Cl	H	CH_3	
(198)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-F	H	CH_3	(m.p. 155°C)
(199)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-F	H	CH_3	
(200)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-F	H	CH_3	
(201)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-Cl	o-Cl	CH_3	
(202)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-Cl	o-Cl	CH_3	
(203)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-Cl	o-Cl	CH_3	
(204)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-Cl	m-Cl	CH_3	
(205)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-Cl	m-Cl	CH_3	
(206)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-Cl	o-F	CH_3	(m.p. 234°C)
(207)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-Cl	o-F	CH_3	
(208)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-Cl	o-F	CH_3	
(209)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-Cl	m-F	CH_3	
(210)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-Cl	m-F	CH_3	
(211)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-Cl	m-F	CH_3	
(212)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-Cl	p-F	CH_3	
(213)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-Cl	p-F	CH_3	
(214)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-F	o-F	CH_3	
(215)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-F	o-F	CH_3	
(216)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-F	o-F	CH_3	
(217)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-F	m-F	CH_3	
(218)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-F	m-F	CH_3	
(219)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-OCH_3	H	CH_3	

(220)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OCH_3	H	CH_3
(221)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-OCH_3	H	CH_3
(222)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-OCH_3	o-Cl	CH_3
(223)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OCH_3	o-Cl	CH_3
(224)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-OCH_3	o-Cl	CH_3
(225)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OCH_3	m-Cl	CH_3
(226)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-OCH_3	m-Cl	CH_3
(227)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-OCH_3	o-F	CH_3
(228)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OCH_3	o-F	CH_3
(229)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-OCH_3	o-F	CH_3
(230)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-OCH_3	m-F	CH_3
(231)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OCH_3	m-F	CH_3
(232)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-OCH_3	m-F	CH_3
(233)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-OCH_3	p-F	CH_3
(234)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OCH_3	p-F	CH_3
(235)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(236)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(237)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(238)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OCH_3	m-OCH_3	CH_3
(239)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-OCH_3	m-OCH_3	CH_3
(240)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-OH	H	CH_3
(241)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OH	H	CH_3
(242)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-OH	H	CH_3
(243)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-OH	o-Cl	CH_3
(244)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OH	o-Cl	CH_3
(245)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-OH	o-Cl	CH_3
(246)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OH	m-Cl	CH_3
(247)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-OH	m-Cl	CH_3
(248)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-OH	o-F	CH_3
(249)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OH	o-F	CH_3
(250)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-OH	o-F	CH_3
(251)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-OH	m-F	CH_3
(252)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OH	m-F	CH_3
(253)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-OH	m-F	CH_3
(254)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-OH	p-F	CH_3
(255)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OH	p-F	CH_3

(256)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-OH	o-OH	CH_3
(257)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OH	o-OH	CH_3
(258)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-OH	o-OH	CH_3
(259)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OH	m-OH	CH_3
(260)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-OH	m-OH	CH_3
(261)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-CH_3	H	CH_3
(262)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-CH_3	H	CH_3
(263)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-CH_3	H	CH_3
(264)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-CH_3	o-Cl	CH_3
(265)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-CH_3	o-Cl	CH_3
(266)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-CH_3	o-Cl	CH_3
(267)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-CH_3	m-Cl	CH_3
(268)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-CH_3	m-Cl	CH_3
(269)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-CH_3	o-F	CH_3
(270)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-CH_3	o-F	CH_3
(271)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-CH_3	o-F	CH_3
(272)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-CH_3	m-F	CH_3
(273)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-CH_3	m-F	CH_3
(274)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-CH_3	m-F	CH_3
(275)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-CH_3	p-F	CH_3
(276)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-CH_3	p-F	CH_3
(277)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-CH_3	o-CH_3	CH_3
(278)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-CH_3	o-CH_3	CH_3
(279)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-CH_3	o-CH_3	CH_3
(280)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-CH_3	m-CH_3	CH_3
(281)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-CH_3	m-CH_3	CH_3
(282)	OCH_3	o-OC_2H_5	H	H	CH_3
(283)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-Cl	H	CH_3
(284)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-Cl	H	CH_3
(285)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-Cl	H	CH_3
(286)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-Cl	o-Cl	CH_3
(287)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-Cl	o-Cl	CH_3
(288)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-Cl	o-Cl	CH_3
(289)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-Cl	m-Cl	CH_3
(290)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-Cl	m-Cl	CH_3
(291)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-Cl	o-F	CH_3

(292)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-Cl	o-F	CH_3
(293)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-Cl	o-F	CH_3
(294)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-Cl	m-F	CH_3
(295)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-Cl	m-F	CH_3
(296)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-Cl	m-F	CH_3
(297)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-Cl	p-F	CH_3
(298)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-Cl	p-F	CH_3
(299)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-F	o-F	CH_3
(300)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-F	o-F	CH_3
(301)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-F	o-F	CH_3
(302)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-F	m-F	CH_3
(303)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-F	m-F	CH_3
(304)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-OCH_3	H	CH_3
(305)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-OCH_3	H	CH_3
(306)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-OCH_3	H	CH_3
(307)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-OCH_3	o-Cl	CH_3
(308)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-OCH_3	o-Cl	CH_3
(309)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-OCH_3	o-Cl	CH_3
(310)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-OCH_3	m-Cl	CH_3
(311)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-OCH_3	m-Cl	CH_3
(312)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-OCH_3	o-F	CH_3
(313)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-OCH_3	o-F	CH_3
(314)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-OCH_3	o-F	CH_3
(315)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-OCH_3	m-F	CH_3
(316)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-OCH_3	m-F	CH_3
(317)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-OCH_3	m-F	CH_3
(318)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-OCH_3	p-F	CH_3
(319)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-OCH_3	p-F	CH_3
(320)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(321)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(322)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(323)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-OCH_3	m-OCH_3	CH_3
(324)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-OCH_3	m-OCH_3	CH_3
(325)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-OH	H	CH_3
(326)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-OH	H	CH_3
(327)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-OH	H	CH_3

(328)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-OH	o-Cl	CH_3
(329)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-OH	o-Cl	CH_3
(330)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-OH	o-Cl	CH_3
(331)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-OH	m-Cl	CH_3
(332)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-OH	m-Cl	CH_3
(333)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-OH	o-F	CH_3
(334)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-OH	o-F	CH_3
(335)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-OH	o-F	CH_3
(336)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-OH	m-F	CH_3
(337)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-OH	m-F	CH_3
(338)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-OH	m-F	CH_3
(339)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-OH	p-F	CH_3
(340)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-OH	p-F	CH_3
(341)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-OH	o-OH	CH_3
(342)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-OH	o-OH	CH_3
(343)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-OH	o-OH	CH_3
(344)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-OH	m-OH	CH_3
(345)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-OH	m-OH	CH_3
(346)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-CH_3	H	CH_3
(347)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-CH_3	H	CH_3
(348)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-CH_3	H	CH_3
(349)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-CH_3	o-Cl	CH_3
(350)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-CH_3	o-Cl	CH_3
(351)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-CH_3	o-Cl	CH_3
(352)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-CH_3	m-Cl	CH_3
(353)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-CH_3	m-Cl	CH_3
(354)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-CH_3	o-F	CH_3
(355)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-CH_3	o-F	CH_3
(356)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-CH_3	o-F	CH_3
(357)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-CH_3	m-F	CH_3
(358)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-CH_3	m-F	CH_3
(359)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-CH_3	m-F	CH_3
(360)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-CH_3	p-F	CH_3
(361)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-CH_3	p-F	CH_3
(362)	OCH_3	o-OC_2H_5	o-CH_3	o-CH_3	CH_3
(363)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-CH_3	o-CH_3	CH_3

(364)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-CH_3	o-CH_3	CH_3
(365)	OCH_3	o-OC_2H_5	m-CH_3	m-CH_3	CH_3
(366)	OCH_3	o-OC_2H_5	p-CH_3	m-CH_3	CH_3
(367)	OCH_3	m-OCH_3	H	H	CH_3
(368)	OCH_3	m-OCH_3	o-Cl	H	CH_3
(369)	OCH_3	m-OCH_3	m-Cl	H	CH_3
(370)	OCH_3	m-OCH_3	p-Cl	H	CH_3
(371)	OCH_3	m-OCH_3	o-Cl	o-Cl	CH_3
(372)	OCH_3	m-OCH_3	m-Cl	o-Cl	CH_3
(373)	OCH_3	m-OCH_3	p-Cl	o-Cl	CH_3
(374)	OCH_3	m-OCH_3	m-Cl	m-Cl	CH_3
(375)	OCH_3	m-OCH_3	p-Cl	m-Cl	CH_3
(376)	OCH_3	m-OCH_3	o-Cl	o-F	CH_3
(377)	OCH_3	m-OCH_3	m-Cl	o-F	CH_3
(378)	OCH_3	m-OCH_3	p-Cl	o-F	CH_3
(379)	OCH_3	m-OCH_3	o-Cl	m-F	CH_3
(380)	OCH_3	m-OCH_3	m-Cl	m-F	CH_3
(381)	OCH_3	m-OCH_3	p-Cl	m-F	CH_3
(382)	OCH_3	m-OCH_3	o-Cl	p-F	CH_3
(383)	OCH_3	m-OCH_3	m-Cl	p-F	CH_3
(384)	OCH_3	m-OCH_3	o-F	o-F	CH_3
(385)	OCH_3	m-OCH_3	m-F	o-F	CH_3
(386)	OCH_3	m-OCH_3	p-F	o-F	CH_3
(387)	OCH_3	m-OCH_3	m-F	m-F	CH_3
(388)	OCH_3	m-OCH_3	p-F	m-F	CH_3
(389)	OCH_3	m-OCH_3	o-OCH_3	H	CH_3
(390)	OCH_3	m-OCH_3	m-OCH_3	H	CH_3
(391)	OCH_3	m-OCH_3	p-OCH_3	H	CH_3
(392)	OCH_3	m-OCH_3	o-OCH_3	o-Cl	CH_3
(393)	OCH_3	m-OCH_3	m-OCH_3	o-Cl	CH_3
(394)	OCH_3	m-OCH_3	p-OCH_3	o-Cl	CH_3
(395)	OCH_3	m-OCH_3	m-OCH_3	m-Cl	CH_3
(396)	OCH_3	m-OCH_3	p-OCH_3	m-Cl	CH_3
(397)	OCH_3	m-OCH_3	o-OCH_3	o-F	CH_3
(398)	OCH_3	m-OCH_3	m-OCH_3	o-F	CH_3
(399)	OCH_3	m-OCH_3	p-OCH_3	o-F	CH_3

(400)	OCH_3	m-OCH_3	o-OCH_3	m-F	CH_3
(401)	OCH_3	m-OCH_3	m-OCH_3	m-F	CH_3
(402)	OCH_3	m-OCH_3	p-OCH_3	m-F	CH_3
(403)	OCH_3	m-OCH_3	o-OCH_3	p-F	CH_3
(404)	OCH_3	m-OCH_3	m-OCH_3	p-F	CH_3
(405)	OCH_3	m-OCH_3	o-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(406)	OCH_3	m-OCH_3	m-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(407)	OCH_3	m-OCH_3	p-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(408)	OCH_3	m-OCH_3	m-OCH_3	m-OCH_3	CH_3
(409)	OCH_3	m-OCH_3	p-OCH_3	m-OCH_3	CH_3
(410)	OCH_3	m-OCH_3	o-OH	H	CH_3
(411)	OCH_3	m-OCH_3	m-OH	H	CH_3
(412)	OCH_3	m-OCH_3	p-OH	H	CH_3
(413)	OCH_3	m-OCH_3	o-OH	o-Cl	CH_3
(414)	OCH_3	m-OCH_3	m-OH	o-Cl	CH_3
(415)	OCH_3	m-OCH_3	p-OH	o-Cl	CH_3
(416)	OCH_3	m-CH_3	m-OH	m-Cl	CH_3
(417)	OCH_3	m-CH_3	p-OH	m-Cl	CH_3
(418)	OCH_3	m-CH_3	o-OH	o-F	CH_3
(419)	OCH_3	m-OCH_3	m-OH	o-F	CH_3
(420)	OCH_3	m-OCH_3	p-OH	o-F	CH_3
(421)	OCH_3	m-OCH_3	o-OH	m-F	CH_3
(422)	OCH_3	m-OCH_3	m-OH	m-F	CH_3
(423)	OCH_3	m-OCH_3	p-OH	m-F	CH_3
(424)	OCH_3	m-OCH_3	o-OH	p-F	CH_3
(425)	OCH_3	m-OCH_3	m-OH	p-F	CH_3
(426)	OCH_3	m-OCH_3	o-OH	o-OH	CH_3
(427)	OCH_3	m-OCH_3	m-OH	o-OH	CH_3
(428)	OCH_3	m-OCH_3	p-OH	o-OH	CH_3
(429)	OCH_3	m-OCH_3	m-OH	m-OH	CH_3
(430)	OCH_3	m-OCH_3	p-OH	m-OH	CH_3
(431)	OCH_3	m-OCH_3	o-CH_3	H	CH_3
(432)	OCH_3	m-OCH_3	m-CH_3	H	CH_3
(433)	OCH_3	m-CH_3	p-CH_3	H	CH_3
(434)	OCH_3	m-OCH_3	o-CH_3	o-Cl	CH_3
(435)	OCH_3	m-OCH_3	m-CH_3	o-Cl	CH_3

(436)	OCH_3	m-OCH_3	p-CH_3	o-Cl	CH_3
(437)	OCH_3	m-OCH_3	m-CH_3	m-Cl	CH_3
(438)	OCH_3	m-OCH_3	p-CH_3	m-Cl	CH_3
(439)	OCH_3	m-OCH_3	o-CH_3	o-F	CH_3
(440)	OCH_3	m-OCH_3	m-CH_3	o-F	CH_3
(441)	OCH_3	m-OCH_3	p-CH_3	o-F	CH_3
(442)	OCH_3	m-OCH_3	o-CH_3	m-F	CH_3
(443)	OCH_3	m-OCH_3	m-CH_3	m-F	CH_3
(444)	OCH_3	m-OCH_3	p-CH_3	m-F	CH_3
(445)	OCH_3	m-OCH_3	o-CH_3	p-F	CH_3
(446)	OCH_3	m-OCH_3	m-CH_3	p-F	CH_3
(447)	OCH_3	m-OCH_3	o-CH_3	o-CH_3	CH_3
(448)	OCH_3	m-OCH_3	m-CH_3	o-CH_3	CH_3
(449)	OCH_3	m-OCH_3	p-CH_3	o-CH_3	CH_3
(450)	OCH_3	m-OCH_3	m-CH_3	m-CH_3	CH_3
(451)	OCH_3	m-OCH_3	p-CH_3	m-CH_3	CH_3
(452)	OCH_3	H	H	H	CH_3
(453)	OCH_3	H	o-Cl	H	CH_3
(454)	OCH_3	H	m-Cl	H	CH_3
(455)	OCH_3	H	p-Cl	H	CH_3
(456)	OCH_3	H	o-Cl	o-Cl	CH_3
(457)	OCH_3	H	m-Cl	o-Cl	CH_3
(458)	OCH_3	H	p-Cl	o-Cl	CH_3
(459)	OCH_3	H	m-Cl	m-Cl	CH_3
(460)	OCH_3	H	p-Cl	m-Cl	CH_3
(461)	OCH_3	H	o-Cl	o-F	CH_3
(462)	OCH_3	H	m-Cl	o-F	CH_3
(463)	OCH_3	H	p-Cl	o-F	CH_3
(464)	OCH_3	H	o-Cl	m-F	CH_3
(465)	OCH_3	H	m-Cl	m-F	CH_3
(466)	OCH_3	H	p-Cl	m-F	CH_3
(467)	OCH_3	H	o-Cl	p-F	CH_3
(468)	OCH_3	H	m-Cl	p-F	CH_3
(469)	OCH_3	H	o-F	o-F	CH_3
(470)	OCH_3	H	m-F	o-F	CH_3
(471)	OCH_3	H	p-F	o-F	CH_3

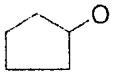
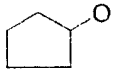
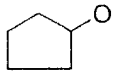
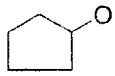
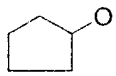
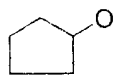
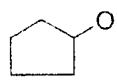
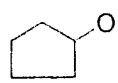
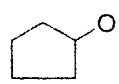
(472)	OCH_3	H	m-F	m-F	CH_3
(473)	OCH_3	H	p-F	m-F	CH_3
(474)	OCH_3	H	o-OCH_3	H	CH_3
(475)	OCH_3	H	m-OCH_3	H	CH_3
(476)	OCH_3	H	p-OCH_3	H	CH_3
(477)	OCH_3	H	o-OCH_3	o-Cl	CH_3
(478)	OCH_3	H	m-OCH_3	o-Cl	CH_3
(479)	OCH_3	H	p-OCH_3	o-Cl	CH_3
(480)	OCH_3	H	m-OCH_3	m-Cl	CH_3
(481)	OCH_3	H	p-OCH_3	m-Cl	CH_3
(482)	OCH_3	H	o-OCH_3	o-F	CH_3
(483)	OCH_3	H	m-OCH_3	o-F	CH_3
(484)	OCH_3	H	p-OCH_3	o-F	CH_3
(485)	OCH_3	H	o-OCH_3	m-F	CH_3
(486)	OCH_3	H	m-OCH_3	m-F	CH_3
(487)	OCH_3	H	p-OCH_3	m-F	CH_3
(488)	OCH_3	H	o-OCH_3	p-F	CH_3
(489)	OCH_3	H	m-OCH_3	p-F	CH_3
(490)	OCH_3	H	o-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(491)	OCH_3	H	m-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(492)	OCH_3	H	p-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(493)	OCH_3	H	m-OCH_3	m-OCH_3	CH_3
(494)	OCH_3	H	p-OCH_3	m-OCH_3	CH_3
(495)	OCH_3	H	o-OH	H	CH_3
(496)	OCH_3	H	m-OH	H	CH_3
(497)	OCH_3	H	p-OH	H	CH_3
(498)	OCH_3	H	o-OH	o-Cl	CH_3
(499)	OCH_3	H	m-OH	o-Cl	CH_3
(500)	OCH_3	H	p-OH	o-Cl	CH_3
(501)	OCH_3	H	m-OH	m-Cl	CH_3
(502)	OCH_3	H	p-OH	m-Cl	CH_3
(503)	OCH_3	H	o-OH	o-F	CH_3
(504)	OCH_3	H	m-OH	o-F	CH_3
(505)	OCH_3	H	p-OH	o-F	CH_3
(506)	OCH_3	H	o-OH	m-F	CH_3
(507)	OCH_3	H	m-OH	m-F	CH_3

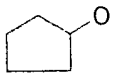
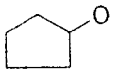
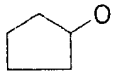
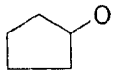
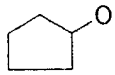
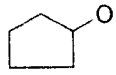
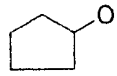
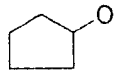
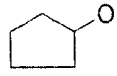
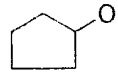
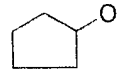
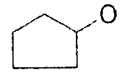
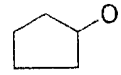
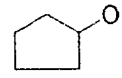
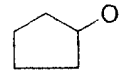
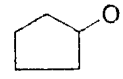
(508)	OCH_3	H	p-OH	m-F	CH_3
(509)	OCH_3	H	o-OH	p-F	CH_3
(510)	OCH_3	H	m-OH	p-F	CH_3
(511)	OCH_3	H	o-OH	o-OH	CH_3
(512)	OCH_3	H	m-OH	o-OH	CH_3
(513)	OCH_3	H	p-OH	o-OH	CH_3
(514)	OCH_3	H	m-OH	m-OH	CH_3
(515)	OCH_3	H	p-OH	m-OH	CH_3
(516)	OCH_3	H	o-CH_3	H	CH_3
(517)	OCH_3	H	m-CH_3	H	CH_3
(518)	OCH_3	H	p-CH_3	H	CH_3
(519)	OCH_3	H	o-CH_3	o-Cl	CH_3
(520)	OCH_3	H	m-CH_3	o-Cl	CH_3
(521)	OCH_3	H	p-CH_3	o-Cl	CH_3
(522)	OCH_3	H	m-CH_3	m-Cl	CH_3
(523)	OCH_3	H	p-CH_3	m-Cl	CH_3
(524)	OCH_3	H	o-CH_3	o-F	CH_3
(525)	OCH_3	H	m-CH_3	o-F	CH_3
(526)	OCH_3	H	p-CH_3	o-F	CH_3
(527)	OCH_3	H	o-CH_3	m-F	CH_3
(528)	OCH_3	H	m-CH_3	m-F	CH_3
(529)	OCH_3	H	p-CH_3	m-F	CH_3
(530)	OCH_3	H	o-CH_3	p-F	CH_3
(531)	OCH_3	H	m-CH_3	p-F	CH_3
(532)	OCH_3	H	o-CH_3	o-CH_3	CH_3
(533)	OCH_3	H	m-CH_3	o-CH_3	CH_3
(534)	OCH_3	H	p-CH_3	o-CH_3	CH_3
(535)	OCH_3	H	m-CH_3	m-CH_3	CH_3
(536)	OCH_3	H	p-CH_3	m-CH_3	CH_3
(537)	OCH_3	o-Cl	H	H	CH_3
(538)	OCH_3	o-Cl	o-Cl	H	CH_3
(539)	OCH_3	o-Cl	m-Cl	H	CH_3
(540)	OCH_3	o-Cl	p-Cl	H	CH_3
(541)	OCH_3	o-Cl	o-Cl	o-Cl	CH_3
(542)	OCH_3	o-Cl	m-Cl	o-Cl	CH_3
(543)	OCH_3	o-Cl	p-Cl	o-Cl	CH_3

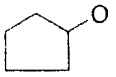
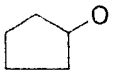
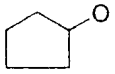
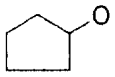
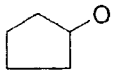
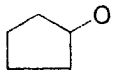
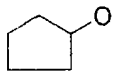
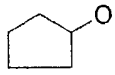
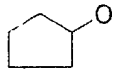
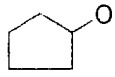
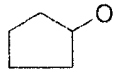
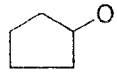
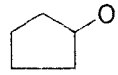
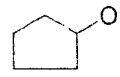
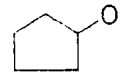
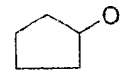
(544)	OCH_3	o-Cl	m-Cl	m-Cl	CH_3
(545)	OCH_3	o-Cl	p-Cl	m-Cl	CH_3
(546)	OCH_3	o-Cl	o-Cl	o-F	CH_3
(547)	OCH_3	o-Cl	m-Cl	o-F	CH_3
(548)	OCH_3	o-Cl	p-Cl	o-F	CH_3
(549)	OCH_3	o-Cl	o-Cl	m-F	CH_3
(550)	OCH_3	o-Cl	m-Cl	m-F	CH_3
(551)	OCH_3	o-Cl	p-Cl	m-F	CH_3
(552)	OCH_3	o-Cl	o-Cl	p-F	CH_3
(553)	OCH_3	o-Cl	m-Cl	p-F	CH_3
(554)	OCH_3	o-Cl	o-F	o-F	CH_3
(555)	OCH_3	o-Cl	m-F	o-F	CH_3
(556)	OCH_3	o-Cl	p-F	o-F	CH_3
(557)	OCH_3	o-Cl	m-F	m-F	CH_3
(558)	OCH_3	o-Cl	p-F	m-F	CH_3
(559)	OCH_3	o-Cl	o-OCH_3	H	CH_3
(560)	OCH_3	o-Cl	m-OCH_3	H	CH_3
(561)	OCH_3	o-Cl	p-OCH_3	H	CH_3
(562)	OCH_3	o-Cl	o-OCH_3	o-Cl	CH_3
(563)	OCH_3	o-Cl	m-OCH_3	o-Cl	CH_3
(564)	OCH_3	o-Cl	p-OCH_3	o-Cl	CH_3
(565)	OCH_3	o-Cl	m-OCH_3	m-Cl	CH_3
(566)	OCH_3	o-Cl	p-OCH_3	m-Cl	CH_3
(567)	OCH_3	o-Cl	o-OCH_3	o-F	CH_3
(568)	OCH_3	o-Cl	m-OCH_3	o-F	CH_3
(569)	OCH_3	o-Cl	p-OCH_3	o-F	CH_3
(570)	OCH_3	o-Cl	o-OCH_3	m-F	CH_3
(571)	OCH_3	o-Cl	m-OCH_3	m-F	CH_3
(572)	OCH_3	o-Cl	p-OCH_3	m-F	CH_3
(573)	OCH_3	o-Cl	o-OCH_3	p-F	CH_3
(574)	OCH_3	o-Cl	m-OCH_3	p-F	CH_3
(575)	OCH_3	o-Cl	o-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(576)	OCH_3	o-Cl	m-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(577)	OCH_3	o-Cl	p-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(578)	OCH_3	o-Cl	m-OCH_3	m-OCH_3	CH_3
(579)	OCH_3	o-Cl	p-OCH_3	m-OCH_3	CH_3

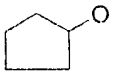
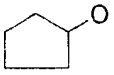
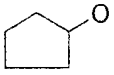
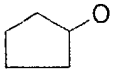
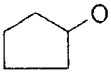
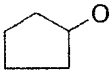
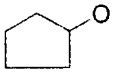
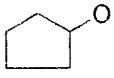
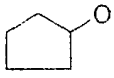
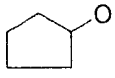
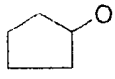
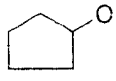
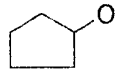
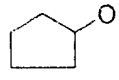
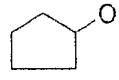
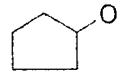
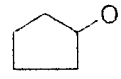
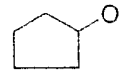
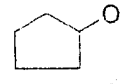
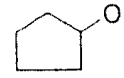
(580)	OCH_3	o-Cl	o-OH	H	CH_3
(581)	OCH_3	o-Cl	m-OH	H	CH_3
(582)	OCH_3	o-Cl	p-OH	H	CH_3
(583)	OCH_3	o-Cl	o-OH	o-Cl	CH_3
(584)	OCH_3	o-Cl	m-OH	o-Cl	CH_3
(585)	OCH_3	o-Cl	p-OH	o-Cl	CH_3
(586)	OCH_3	o-Cl	m-OH	m-Cl	CH_3
(587)	OCH_3	o-Cl	p-OH	m-Cl	CH_3
(588)	OCH_3	o-Cl	o-OH	o-F	CH_3
(589)	OCH_3	o-Cl	m-OH	o-F	CH_3
(590)	OCH_3	o-Cl	p-OH	o-F	CH_3
(591)	OCH_3	o-Cl	o-OH	m-F	CH_3
(592)	OCH_3	o-Cl	m-OH	m-F	CH_3
(593)	OCH_3	o-Cl	p-OH	m-F	CH_3
(594)	OCH_3	o-Cl	o-OH	p-F	CH_3
(595)	OCH_3	o-Cl	m-OH	p-F	CH_3
(596)	OCH_3	o-Cl	o-OH	o-OH	CH_3
(597)	OCH_3	o-Cl	m-OH	o-OH	CH_3
(598)	OCH_3	o-Cl	p-OH	o-OH	CH_3
(599)	OCH_3	o-Cl	m-OH	m-OH	CH_3
(600)	OCH_3	o-Cl	p-OH	m-OH	CH_3
(601)	OCH_3	o-Cl	o-CH_3	H	CH_3
(602)	OCH_3	o-Cl	m-CH_3	H	CH_3
(603)	OCH_3	o-Cl	p-CH_3	H	CH_3
(604)	OCH_3	o-Cl	o-CH_3	o-Cl	CH_3
(605)	OCH_3	o-Cl	m-CH_3	o-Cl	CH_3
(606)	OCH_3	o-Cl	p-CH_3	o-Cl	CH_3
(607)	OCH_3	o-Cl	m-CH_3	m-Cl	CH_3
(608)	OCH_3	o-Cl	p-CH_3	m-Cl	CH_3
(609)	OCH_3	o-Cl	o-CH_3	o-F	CH_3
(610)	OCH_3	o-Cl	m-CH_3	o-F	CH_3
(611)	OCH_3	o-Cl	p-CH_3	o-F	CH_3
(612)	OCH_3	o-Cl	o-CH_3	m-F	CH_3
(613)	OCH_3	o-Cl	m-CH_3	m-F	CH_3
(614)	OCH_3	o-Cl	p-CH_3	m-F	CH_3
(615)	OCH_3	o-Cl	o-CH_3	p-F	CH_3

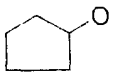
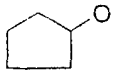
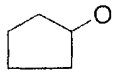
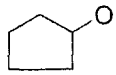
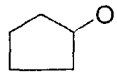
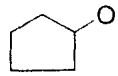
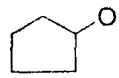
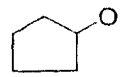
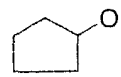
(616)	OCH_3	o-Cl	m-CH_3	p-F	CH_3
(617)	OCH_3	o-Cl	o-CH_3	o-CH_3	CH_3
(618)	OCH_3	o-Cl	m-CH_3	o-CH_3	CH_3
(619)	OCH_3	o-Cl	p-CH_3	o-CH_3	CH_3
(620)	OCH_3	o-Cl	m-CH_3	m-CH_3	CH_3
(621)	OCH_3	o-Cl	p-CH_3	m-CH_3	CH_3
(622)	OCH_3	m-OC_2H_5	H	H	C_2H_5
(623)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-Cl	H	C_2H_5
(624)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-Cl	H	C_2H_5
(625)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-Cl	H	C_2H_5
(626)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-Cl	o-Cl	C_2H_5
(627)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-Cl	o-Cl	C_2H_5
(628)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-Cl	o-Cl	C_2H_5
(629)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-Cl	m-Cl	C_2H_5
(630)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-Cl	m-Cl	C_2H_5
(631)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-Cl	o-F	C_2H_5
(632)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-Cl	o-F	C_2H_5
(633)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-Cl	o-F	C_2H_5
(634)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-Cl	m-F	C_2H_5
(635)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-Cl	m-F	C_2H_5
(636)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-Cl	m-F	C_2H_5
(637)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-Cl	p-F	C_2H_5
(638)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-Cl	p-F	C_2H_5
(639)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-F	o-F	C_2H_5
(640)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-F	o-F	C_2H_5
(641)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-F	o-F	C_2H_5
(642)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-F	m-F	C_2H_5
(643)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-F	m-F	C_2H_5
(644)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-OCH_3	H	C_2H_5
(645)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OCH_3	H	C_2H_5
(646)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-OCH_3	H	C_2H_5
(647)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-OCH_3	o-Cl	C_2H_5
(648)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OCH_3	o-Cl	C_2H_5
(649)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-OCH_3	o-Cl	C_2H_5
(650)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OCH_3	m-Cl	C_2H_5
(651)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-OCH_3	m-Cl	C_2H_5

(652)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-OCH_3	o-F	C_2H_5	
(653)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OCH_3	o-F	C_2H_5	
(654)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-OCH_3	o-F	C_2H_5	
(655)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-OCH_3	m-F	C_2H_5	
(656)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-OCH_3	m-F	C_2H_5	
(657)	OCH_3	m-OC_2H_5	H	H	H	
(658)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-Cl	H	H	
(659)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-Cl	H	H	
(660)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-Cl	H	H	
(661)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-Cl	o-Cl	H	
(662)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-Cl	o-Cl	H	
(663)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-Cl	o-Cl	H	
(664)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-Cl	m-Cl	H	
(665)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-Cl	m-Cl	H	
(666)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-Cl	o-F	H	
(667)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-Cl	o-F	H	
(668)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-Cl	o-F	H	
(669)	OCH_3		H	H	CH_3	
(670)	OCH_3		o-Cl	H	CH_3	
(671)	OCH_3		m-Cl	H	CH_3	
(672)	OCH_3		p-Cl	H	CH_3	
(673)	OCH_3		o-F	H	CH_3	(m.p. 155°C)
(674)	OCH_3		m-F	H	CH_3	
(675)	OCH_3		p-F	H	CH_3	
(676)	OCH_3		o-Cl	o-Cl	CH_3	
(677)	OCH_3		m-Cl	o-Cl	CH_3	
(678)	OCH_3		p-Cl	o-Cl	CH_3	
(679)	OCH_3		m-Cl	m-Cl	CH_3	

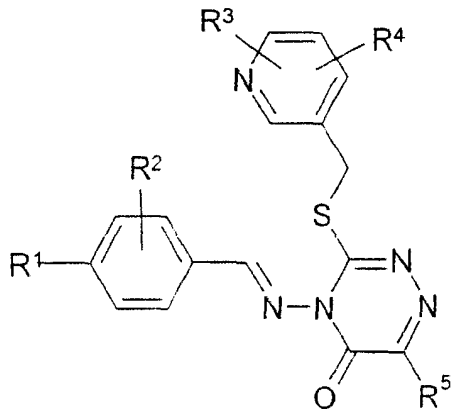
(680)	OCH_3		p-Cl	m-Cl	CH_3	
(681)	OCH_3		o-Cl	o-F	CH_3	(m.p. 180°C)
(682)	OCH_3		m-Cl	o-F	CH_3	
(683)	OCH_3		p-Cl	o-F	CH_3	
(684)	OCH_3		o-Cl	m-F	CH_3	
(685)	OCH_3		m-Cl	m-F	CH_3	
(686)	OCH_3		p-Cl	m-F	CH_3	
(687)	OCH_3		o-Cl	p-F	CH_3	
(688)	OCH_3		m-Cl	p-F	CH_3	
(689)	OCH_3		o-F	o-F	CH_3	
(690)	OCH_3		m-F	o-F	CH_3	
(691)	OCH_3		p-F	o-F	CH_3	
(692)	OCH_3		m-F	m-F	CH_3	
(693)	OCH_3		p-F	m-F	CH_3	
(694)	OCH_3		$o\text{-}OCH_3$	H	CH_3	
(695)	OCH_3		$m\text{-}OCH_3$	H	CH_3	
(696)	OCH_3		$p\text{-}OCH_3$	H	CH_3	
(697)	OCH_3		$o\text{-}OCH_3$	o-Cl	CH_3	
(698)	OCH_3		$m\text{-}OCH_3$	o-Cl	CH_3	
(699)	OCH_3		$p\text{-}OCH_3$	o-Cl	CH_3	
(700)	OCH_3		$m\text{-}OCH_3$	m-Cl	CH_3	
(701)	OCH_3		$p\text{-}OCH_3$	m-Cl	CH_3	

(702)	OCH_3		o-OCH_3	o-F	CH_3
(703)	OCH_3		m-OCH_3	o-F	CH_3
(704)	OCH_3		p-OCH_3	o-F	CH_3
(705)	OCH_3		o-OCH_3	m-F	CH_3
(706)	OCH_3		m-OCH_3	m-F	CH_3
(707)	OCH_3		p-OCH_3	m-F	CH_3
(708)	OCH_3		o-OCH_3	p-F	CH_3
(709)	OCH_3		m-OCH_3	p-F	CH_3
(710)	OCH_3		o-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(711)	OCH_3		m-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(712)	OCH_3		p-OCH_3	o-OCH_3	CH_3
(713)	OCH_3		m-OCH_3	m-OCH_3	CH_3
(714)	OCH_3		p-OCH_3	m-OCH_3	CH_3
(715)	OCH_3		o-OH	H	CH_3
(716)	OCH_3		m-OH	H	CH_3
(717)	OCH_3		p-OH	H	CH_3
(718)	OCH_3		o-OH	o-Cl	CH_3
(719)	OCH_3		m-OH	o-Cl	CH_3
(720)	OCH_3		p-OH	o-Cl	CH_3
(721)	OCH_3		m-OH	m-Cl	CH_3
(722)	OCH_3		p-OH	m-Cl	CH_3
(723)	OCH_3		o-OH	o-F	CH_3

(724)	OCH_3		m-OH	o-F	CH_3
(725)	OCH_3		p-OH	o-F	CH_3
(726)	OCH_3		o-OH	m-F	CH_3
(727)	OCH_3		m-OH	m-F	CH_3
(728)	OCH_3		p-OH	m-F	CH_3
(729)	OCH_3		o-OH	p-F	CH_3
(730)	OCH_3		m-OH	p-F	CH_3
(731)	OCH_3		o-OH	o-OH	CH_3
(732)	OCH_3		m-OH	o-OH	CH_3
(733)	OCH_3		p-OH	o-OH	CH_3
(734)	OCH_3		m-OH	m-OH	CH_3
(735)	OCH_3		p-OH	m-OH	CH_3
(736)	OCH_3		o-CH_3	H	CH_3
(737)	OCH_3		m-CH_3	H	CH_3
(738)	OCH_3		p-CH_3	H	CH_3
(739)	OCH_3		o-CH_3	o-Cl	CH_3
(740)	OCH_3		m-CH_3	o-Cl	CH_3
(741)	OCH_3		p-CH_3	o-Cl	CH_3
(742)	OCH_3		m-CH_3	m-Cl	CH_3
(743)	OCH_3		p-CH_3	m-Cl	CH_3
(744)	OCH_3		o-CH_3	o-F	CH_3
(745)	OCH_3		m-CH_3	o-F	CH_3

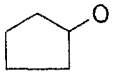
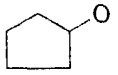
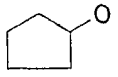
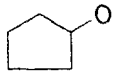
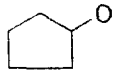
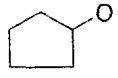
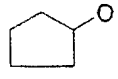
(746)	OCH_3		p-CH_3	o-F	CH_3
(747)	OCH_3		o-CH_3	m-F	CH_3
(748)	OCH_3		m-CH_3	m-F	CH_3
(749)	OCH_3		p-CH_3	m-F	CH_3
(750)	OCH_3		o-CH_3	p-F	CH_3
(751)	OCH_3		m-CH_3	p-F	CH_3
(752)	OCH_3		o-CH_3	o-CH_3	CH_3
(753)	OCH_3		m-CH_3	o-CH_3	CH_3
(754)	OCH_3		p-CH_3	o-CH_3	CH_3
(755)	OCH_3		m-CH_3	m-CH_3	CH_3
(756)	OCH_3		p-CH_3	m-CH_3	CH_3

以下式 Ib 化合物是使用相应的起始化合物、按照类似的方法获得:

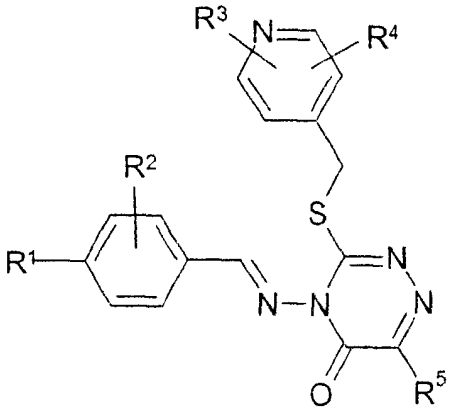


Ib

	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	
(757)	OCH_3	m-OC_2H_5	H	H	CH_3	(m.p.220°C)
(758)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-Cl	H	CH_3	

(759)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-Cl	H	CH_3	
(760)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-Cl	H	CH_3	
(761)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-F	H	CH_3	
(762)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-F	H	CH_3	
(763)	OCH_3	m-OC_2H_5	p-F	H	CH_3	
(764)	OCH_3		H	H	CH_3	(m.p.169°C)
(765)	OCH_3		o-Cl	H	CH_3	
(766)	OCH_3		m-Cl	H	CH_3	
(767)	OCH_3		p-Cl	H	CH_3	
(768)	OCH_3		o-F	H	CH_3	
(769)	OCH_3		m-F	H	CH_3	
(770)	OCH_3		p-F	H	CH_3	

以下式 Ic 化合物是使用相应的起始化合物、按照类似的方法获得:



Ic

	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
(771)	OCH_3	m-OC_2H_5	H	H	CH_3
(772)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-Cl	H	CH_3
(773)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-Cl	H	CH_3
(774)	OCH_3	m-OC_2H_5	o-F	H	CH_3
(775)	OCH_3	m-OC_2H_5	m-F	H	CH_3

以下实施例涉及药物制剂:

实施例 A: 注射针剂（vial）

用 2N 的盐酸将 100g 式 I 的活性成分和 5g 磷酸氢二钠在 3L 重蒸馏水中的溶液调节至 pH6.5，对其进行无菌过滤，将溶液转移至注射小瓶中、在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每只注射针剂含有 5mg 活性成分。

实施例 B: 栓剂

将 20g 式 I 的活性成分与 100g 大豆磷脂和 1400g 可可脂熔融，倒入模具中并使之冷却。每粒栓剂含有 20mg 活性成分。

实施例 C: 溶液

将 1g 式 I 的活性成分、9.38g $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$、28.48g $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ 和 0.1g 苯扎氯铵溶于 940ml 重蒸馏水中，制得溶液。将 pH 调节至 6.8，将溶液补充至 1L 并通过辐射进行灭菌。该溶液可以以滴眼剂的形式使用。

实施例 D: 软膏

将 500mg 式 I 的活性成分与 99.5g 凡士林在无菌条件下混合。

实施例 E: 片剂

将 1kg 式 I 的活性成分、4kg 乳糖、1.2kg 马铃薯淀粉、0.2kg 滑石和 0.1kg 硬脂酸镁的混合物按照常规方法进行压制，以使每片含有 10mg 活性成分的片剂。

实施例 F: 包衣片剂

按照与实施例 E 类似的方法压制片剂，随后以常规的方式、使用由蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄蓍胶和染料构成的包衣物进行包衣。

实施例 G：胶囊剂

将 2kg 式 I 的活性成分按照常规方式填充至硬明胶胶囊中，以使每粒胶囊含有 20mg 活性成分。

实施例 H：安瓿剂

将 1kg 式 I 的活性成分在 60L 重蒸馏水中的溶液无菌过滤、转移至安瓿中、无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每个安瓿含有 10mg 活性成分。

实施例 I：吸入喷雾剂

将 14g 式 I 的活性成分溶于 10L 等渗氯化钠溶液中，并将溶液转移至市售可得的具有泵装置的喷雾容器中。该溶液可喷入口或鼻中。一次喷射（约 0.1ml）相当于约 0.14mg 的剂量。