

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D487/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200310122546.6

A61K 31/53 A61P 25/04

A61P 25/22 A61P 25/22

A61P 25/28 A61P 25/08

A61P 1/00 A61P 29/00

A61P 15/08 A61P 3/10

A61P 3/04 A61P 9/10

[43] 公开日 2004 年 11 月 3 日

[11] 公开号 CN 1542010A

[22] 申请日 1999. 1. 28

[21] 申请号 200310122546.6

分案原申请号 99802363.9

[30] 优先权

[32] 1998. 1. 28 [33] US [31] 09/015002

[32] 1998. 1. 28 [33] US [31] 09/014734

[32] 1998. 1. 28 [33] US [31] 09/015001

[71] 申请人 杜邦药品公司

地址 美国特拉华州

[72] 发明人 L·何 P·吉利干 R·乔瓦特

A·G·阿尔瓦尼蒂斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德

A61P 31/12

/(C07D487/04, 251 : 00,

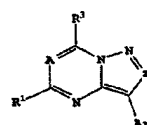
231 : 00)

权利要求书 45 页 说明书 128 页

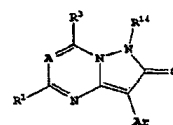
[54] 发明名称 吡咯并三嗪和嘧啶化合物

[57] 摘要

式(I)或式(II)的促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂及其在治疗焦虑症、抑郁症和其它精神性、神经性疾病以及治疗免疫、心血管或与心脏有关的疾病和与神经病理紊乱和压力有关的结肠过敏反应中的用途。



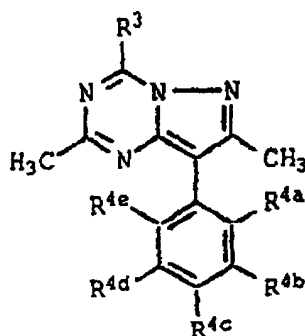
(I)



(II)

ISSN 1008-4274

1. 式(50)化合物和其异构体、立体异构体或立体异构体的混合物
以及其药学上可接受的盐形式：



式(50)

它们选自：

其中 R^3 为 $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})(\text{CH}_2\text{OMe})$ ， R^{4a} 为 Me， R^{4b} 为 H， R^{4c} 为 Me， R^{4d} 为 H， R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物；

其中 R^3 为 $-\text{NHCH}(\text{Et})_2$ ， R^{4a} 为 Me， R^{4b} 为 H， R^{4c} 为 OMe， R^{4d} 为 H， R^{4e} 为 H 的式(50)化合物；

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基， R^{4a} 为 Me， R^{4b} 为 H， R^{4c} 为 OMe， R^{4d} 为 H， R^{4e} 为 H 的式(50)化合物；

其中 R^3 为 环丁基氨基， R^{4a} 为 Me， R^{4b} 为 H， R^{4c} 为 OMe， R^{4d} 为 H， R^{4e} 为 H 的式(50)化合物；

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ， R^{4a} 为 Me， R^{4b} 为 H， R^{4c} 为 OMe， R^{4d} 为 H， R^{4e} 为 H 的式(50)化合物；

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ， R^{4a} 为 Me， R^{4b} 为 H， R^{4c} 为 OMe， R^{4d} 为 H， R^{4e} 为 H 的式(50)化合物；

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{cPr}$ ， R^{4a} 为 Me， R^{4b} 为 H， R^{4c} 为 OMe， R^{4d} 为 H， R^{4e} 为 H 的式(50)化合物；

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{cPr}$ ， R^{4a} 为 Me， R^{4b} 为 H， R^{4c} 为 OMe，

R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{Pr})\text{CH}_2\text{cPr}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{Me})\text{Pr}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{Me})\text{Et}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{Me})\text{Bu}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{Me})$ 烯丙基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{Et})$ 烯丙基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{-CH}_2\text{CH=CH}_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{Me}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{Et}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{Pr}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{-CH}_2\text{cPr}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{cPr})_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(c-Pr)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{Pr})\text{CH}_2\text{cPr}$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{Me})\text{Pr}$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{Me})\text{Et}$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{Me})\text{Bu}$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{Me})$ 烯丙基, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{Et})$ 烯丙基, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{-CH}_2\text{CH=CH}_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{Me}$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{Et}$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{Pr}$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{-CH}_2\text{cPr}$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{cPr})_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 烯丙基, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(Et)炔丙基, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 NHCH(CH₃)CH(CH₃)CH₃, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)-CH₂CH=CH₂, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)Me, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)Et, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)Pr, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)-CH₂cPr, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 NHCH(CH₃)CH₂CH₃, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 NHCH(cPr)₂, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)₂, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 NHCH(Et)₂, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(Et)₂, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 烯丙基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)$ 烯丙基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c}

为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d}

为 H, R^{4c} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(Me)Et, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(Me)Bu, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(Me)炔丙基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(Et)炔丙基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 NHCH(CH₃)CH(CH₃)CH₃, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)-CH₂CH=CH₂, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)Me, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)Et, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)Pr, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)-CH₂cPr, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 NHCH(CH₃)CH₂CH₃, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 NHCH(cPr)₂, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)₂, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 NHCH(Et)₂, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 烯丙基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)$ 烯丙基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 F, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 F, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 烯丙基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 F, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 OMe, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d}

为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(Me)Pr, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(Me)Et, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(Me)Bu, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(Me)炔丙基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 NHCH(CH₃)CH(CH₃)CH₃, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)-CH₂CH=CH₂, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)Me, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)Et, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)Pr, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)-CH₂cPr, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 NHCH(CH₃)CH₂CH₃, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 NHCH(cPr)₂, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

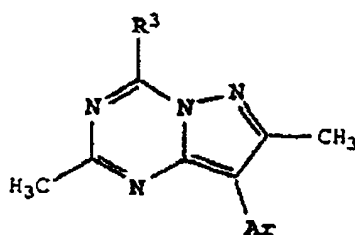
其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)₂, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 NHCH(Et)₂, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物; 和

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物。

2. 式(60)化合物和其异构体、立体异构体或立体异构体的混合物以及其药学上可接受的盐形式:



式(60)

5

它们选自:

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-乙基, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为环丁基氨基, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$ ， Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)$ 烯丙基， Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Et)$ 烯丙基， Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$ ， Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$ ， Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$ ， Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$ ， Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$ ， Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$ ， Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ ， Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$ ， Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$ ， Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$ ， Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Et)_2$ ， Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Et)_2$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 环丁基氨基，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$ ，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$ ，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$ ，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$ ，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)Et$ ，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$ ，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)$ 炔丙基, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)$ 炔丙基, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)CH_2CH=CH_2$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合

物；

其中 R^3 为 $N(\text{Pr})\text{CH}_2\text{cPr}$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(\text{Me})\text{Pr}$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(\text{Me})\text{Et}$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(\text{Me})\text{Bu}$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(\text{Me})$ 炔丙基, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{-CH}_2\text{CH=CH}_2$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{Me}$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{Et}$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{Pr}$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{-CH}_2\text{cPr}$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{cPr})_2$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{Et})_2$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合

物；

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物。

3. 化合物和其异构体、立体异构体或其立体异构体的混合物，及其药学上可接受的盐形式，其中所述化合物选自：

4-((2-丁基)氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

4-((2-丁基)氨基)-2,7-二甲基-8-(2,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

4-((3-戊基)氨基)-2,7-二甲基-8-(2,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

4-((3-戊基)氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

4-(N-环丙基甲基-N-丙基氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

4-(N-环丙基甲基-N-丙基氨基)-2,7-二甲基-8-(2,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

4-(N-烯丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

4-(N-烯丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)-2,7-二甲基-8-(2,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

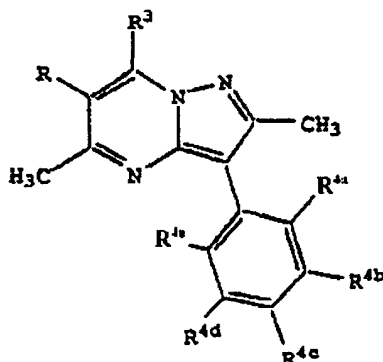
4-(二烯丙基氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

4-(二烯丙基氨基)-2,7-二甲基-8-(2,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

4-(N-乙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；和

4-(N-乙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)-2,7-二甲基-8-(2,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪。

4. 式(70)化合物和其异构体、立体异构体或立体异构体的混合物
 以及其药学上可接受的盐形式:



式(70)

5 它们选自:

其中 R 为 Cl, R³ 为 -NHCH(n-Pr)₂, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R³ 为 -NHCH(CH₂OMe)₂, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R³ 为 -N(CH₂CH₂OMe)₂, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R³ 为 -N(c-Pr)(CH₂CH₂CN), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R³ 为 -N(CH₂CH₂OMe)₂, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R³ 为 -NHCH(CH₂OMe)₂, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R³ 为 -NHCH(Et)₂, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R³ 为 -N(Et)₂, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R³ 为 -N(n-Pr)(CH₂CH₂CN), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(n-Bu)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)(CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $(S)-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NH(Et)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $(S)-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(n-Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为H, 和 R^{4c} 为H的式(70)化合物;

其中R为Cl, R^3 为(S)-NH(CH₂CH₂OMe)CH₂OMe, R^{4a} 为Cl,

R^{4b} 为H, R^{4c} 为Me, R^{4d} 为H, 和 R^{4e} 为H的式(70)化合物;

其中R为Cl, R^3 为-NH(CH₂CH₂OMe)CH₂OMe, R^{4a} 为Cl,

R^{4b} 为H, R^{4c} 为Me, R^{4d} 为H, 和 R^{4e} 为H的式(70)化合物;

其中R为Cl, R^3 为-N(Et)₂, R^{4a} 为Cl, R^{4b} 为H, R^{4c} 为Me,

R^{4d} 为H, 和 R^{4e} 为H的式(70)化合物;

其中R为Cl, R^3 为-N(c-Pr)(CH₂CH₂CN), R^{4a} 为Me, R^{4b} 为

H, R^{4c} 为OMe, R^{4d} 为H, 和 R^{4e} 为H的式(70)化合物;

其中R为Cl, R^3 为-N(c-Pr)(CH₂CH₂CN), R^{4a} 为Cl, R^{4b} 为H,

R^{4c} 为Me, R^{4d} 为H, 和 R^{4e} 为H的式(70)化合物;

其中R为Cl, R^3 为-NHCH(n-Pr)(CH₂OMe), R^{4a} 为Me, R^{4b}

为H, R^{4c} 为OMe, R^{4d} 为H, 和 R^{4e} 为H的式(70)化合物;

其中R为Cl, R^3 为-NHCH(n-Pr)(CH₂OMe), R^{4a} 为Cl, R^{4b} 为

H, R^{4c} 为Me, R^{4d} 为H, 和 R^{4e} 为H的式(70)化合物;

其中R为Cl, R^3 为-NHCH(Et)₂, R^{4a} 为Br, R^{4b} 为H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为OMe, 和 R^{4e} 为H的式(70)化合物;

其中R为Cl, R^3 为-NHCH(Et)₂, R^{4a} 为Br, R^{4b} 为H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为H, 和 R^{4e} 为H的式(70)化合物;

其中R为Cl, R^3 为-N(CH₂CH₂OMe)₂, R^{4a} 为Br, R^{4b} 为H,

R^{4c} 为OMe, R^{4d} 为H, 和 R^{4e} 为H的式(70)化合物;

其中R为Cl, R^3 为-NHCH(CH₂OMe)₂, R^{4a} 为Br, R^{4b} 为H,

R^{4c} 为OMe, R^{4d} 为H, 和 R^{4e} 为H的式(70)化合物;

其中R为Cl, R^3 为-N(Et)₂, R^{4a} 为Me, R^{4b} 为H, R^{4c} 为Cl,

R^{4d} 为H, 和 R^{4e} 为H的式(70)化合物;

其中R为Cl, R^3 为-N(Et)₂, R^{4a} 为Cl, R^{4b} 为H, R^{4c} 为OMe,

R^{4d} 为OMe, 和 R^{4e} 为H的式(70)化合物;

其中R为Cl, R^3 为-NHCH(Et)₂, R^{4a} 为Cl, R^{4b} 为H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 OMe, 和 R^{4c} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(Bu)(Et)$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(Et)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NEt_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(c\text{-Pr})(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(n\text{-Pr})(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(n\text{-Bu})(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(n\text{-Pr})(CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 (S)- $NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NH(Et)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me,

R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 (S)- $NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(n-Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 (S)- $NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)(CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)(CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c}

为 OMe, R^{4d} 为 OMe, 和 R^{4c} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Bu)(Et)$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(n-Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(n-Bu)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)(CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为

H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 (S)- $NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NH(Et)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 (S)- $NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(n-Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 (S)- $NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b}

为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(c-Pr)(CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)(CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(Bu)(Et)$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(Et)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NEt_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(Pr)(CH_2CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(Et)(CH_2CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(Me)(CH_2CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NMeEt$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NMePr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NMeBu, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NH-2-丁基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -N(Pr)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -N(Et)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -N(Me)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NMeEt, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NMePr, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NMeBu, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NH-2-丁基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -N(Pr)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -N(Et)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -N(Me)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -NMeEt, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -NMePr, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -NMeBu, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -NH-2-丁基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -N(Pr)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -N(Et)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -N(Me)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -NMeEt, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -NMePr, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -NMeBu, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -NH-2-丁基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 -N(Pr)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Et)(CH_2CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Me)(CH_2CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NMeEt$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NMePr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NMeBu$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NH-2-丁基$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Pr)(CH_2CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Et)(CH_2CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Me)(CH_2CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NMeEt$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NMePr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NMeBu$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NH-2-丁基$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物。

5. 化合物及其异构体、立体异构体或其立体异构体的混合物以及其药学上可接受的盐的形式,其中所述化合物选自: 7-(二乙氨基)-2,5-二甲基-3-(2-甲基-4-甲氧基苯基-[1,5-a]-吡唑并嘧啶和 7-(N-(3-氟基丙基)-N-丙基氨基)-2,5-二甲基-3-(2,4-二甲基苯基)-[1,5-a]-吡唑并嘧啶。

5 6. 包含药学上可接受的载体和治疗有效量的权利要求 1、2、3、4 和 5 的化合物的药用组合物。

7. 治疗哺乳动物情感障碍、焦虑症、抑郁症、头痛、过敏性肠综合征、创伤后精神压力性疾病、核上麻痹、免疫抑制、阿尔茨海默氏疾病、胃肠疾病、神经性食欲缺乏或其它进食障碍、药物成瘾、药物
10 或酒精戒断症状、炎症性疾病、心血管或与心脏相关疾病、生育障碍、人免疫缺陷病毒感染、出血性精神压力、肥胖症、不育症、头和脊髓创伤、癫痫、中风、溃疡、肌萎缩性侧索硬化、低血糖或可以通过拮抗 CRF 起作用或有助于治疗的疾病,包括但不限于由 CRF 诱导或促发的疾病,该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的权利要求 1、2、
15 3、4 和 5 的化合物。

吡咯并三嗪和嘧啶化合物

5 本发明的领域

本发明涉及通过给予某些[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪类、[1,5-a]-1,2,3-三唑并-1,3,5-三嗪类、[1,5-a]-吡唑并-嘧啶类和[1,5-a]-1,2,3-三唑并-嘧啶类化合物治疗精神障碍和神经性疾病包括严重抑郁症、与焦虑相关疾病、创伤后精神压力疾病、核上麻痹和进食紊乱，以及治疗免疫、心血管或与心脏相关疾病、与精神病理紊乱和压力有关的结肠过敏反应。

本发明的背景

促肾上腺皮质激素释放因子(此后称 CRF)，为具有 41 个氨基酸的肽，它是垂体前叶腺分泌的阿黑皮素原衍生的肽(POMC)的主要的生理调节剂[J. Rivier 等, Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 80:4851 (1983); W. Vale 等, 科学 213:1394(1981)]。除其在垂体腺的内分泌作用外，CRF 的免疫组织化学定位表明该激素在中枢神经系统具有广泛的下丘脑外分布，并且在脑中产生与神经递质或神经调节剂作用一致的、广泛的自发、电生理和行为作用[W. Vale 等, Rec. Prog. Horm. Res. 39:245 (1983); G. F. Koob, Persp. Behav. Med. 2:39 (1985); E. B. De Souza 等, J. Neurosci. 5:3189 (1985)]。也有证据表明 CRF 在免疫系统对生理、心理和免疫应激物应答的整合中起显著作用[J. E. Blalock, 生理学述评 69:1 (1989); J. E. Morley, Life Sci. 41:527 (1987)]。

临床数据为 CRF 在精神障碍和神经性疾病，包括抑郁症、与焦虑相关疾病和进食紊乱中具有作用提供了证据。也假定 CRF 在阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、Huntington 氏病、进行性核上麻痹以及肌萎缩性侧索硬化的病因学和病理生理学中起作用，因为它们与中枢神经系

统中 CRF 神经元失调有关[见 E. B. De Souza, Hosp. Practice 23:59 (1988)]。

在情感性疾病或严重抑郁症中，不服药物的个体脑脊液(CSF)中 CRF 浓度显著增加[C. B. Nemeroff 等，科学 226:1342 (1984); C. M. Banki 等，Am. J. Psychiatry 144:873 (1987); R. D. France 等，Biol. Psychiatry 28:86 (1988); M. Arato 等，Biol Psychiatry 25:355 (1989)]。而且，自杀者前皮层中 CRF 受体密度显著降低，而 CRF 分泌过多[C. B. Nemeroff 等，Arch. Gen. Psychiatry 45:577 (1988)]。此外，在抑郁的病人中观察到对 CRF 钝化的促肾上腺皮质激素(ACTH)反应(静脉给药后)
10 [P. W. Gold 等，Am. J. Psychiatry 141:619 (1984); F. Holsboer 等，Psychoneuroendocrinology 9:147 (1984); P. W. Gold 等，New Eng. J. Med. 314:1129 (1986)]。在大鼠和非人灵长目中进行的临床前研究为 CRF 的过多分泌可能与人抑郁症中观察的症状有关的假设提供了另外的支持[R. M. Sapolsky, Arch. Gen. Psychiatry 46:1047 (1989)]。初步证
15 据表明三环类抗抑郁剂可以改变 CRF 水平并因此调节脑中 CRF 受体的数目[Grigoriadis 等，Neuropsychopharmacology 2:53 (1989)]。

也对 CRF 在与焦虑相关疾病的病因学中的作用提出了假定。CRF 在动物中产生焦虑(anxiogenic)作用，并且在多种行为焦虑模型中证明了苯并二氮杂革/非-苯并二氮杂革抗焦虑药和 CRF 间的相互作用
20 [D. R. Britton 等，Life Sci. 31:363 (1982); C. W. Berridge 和 A. J. Dunn Regul. Peptides 16:83 (1986)]。用假定的 CRF 受体拮抗剂 α -螺旋羊 CRF (9-41)在多种行为范例中进行的初步研究表明所述拮抗剂产生与苯并二氮杂革性质相似的“抗焦虑样”作用[C. W. Berridge 和 A. J. Dunn Horm. Behav. 21:393 (1987)，脑研究评论 15:71 (1990)]。神经化学、内分泌和受体结合研究均表明 CRF 和苯并二氮杂革抗焦虑药间的
25 相互作用，为 CRF 与这些疾病的关系提供了另外的证据。利眠宁可以减弱 CRF 在大鼠的抵触试验[K. T. Britton 等，精神药理学 86:170 (1985); K. T. Britton 等，精神药理学 94:306 (1988)]和在听觉惊跳试验

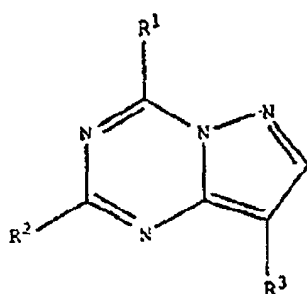
[N. R. Swerdlow 等, 精神药理学 88:147 (1986)]中的“焦虑”作用。苯并二氮杂革受体拮抗剂(Ro15-1788) (单独在自发反应抵触试验中无行为活性)可以反转剂量-依赖方式的 CRF 作用, 而苯并二氮杂革相反的激动剂(FG7142)可以增强 CRF 作用[K. T. Britton 等, 精神药理学 94:306 (1988)]。

标准抗焦虑药和抗抑郁药产生其治疗作用的机制和作用位点还有待阐明。然而, 我们假定它们与在这些疾病中观察到的 CRF 过多分泌的抑制有关。我们的兴趣在于在多种行为范例中测定 CRF 受体拮抗剂(α -螺旋 CRF 9-41)的作用的初步研究表明 CRF 拮抗剂产生性质上类似于苯并二氮杂革的“抗焦虑样”作用[见 G. F. Koob 和 K. T. Britton: 促肾上腺皮质激素释放因子: 神经肽的基础和临床研究, E. B. De Souza 和 C. B. Nemeroff 编辑, CRC Press 第 221 页(1990)]。

数种出版物描述了促肾上腺皮质激素释放因子拮抗剂化合物以及它们在治疗精神障碍和神经性疾病中的用途。此类出版物的实例包括 DuPont Merck 的 PCT 申请 US94/11050、Pfizer 的 WO 95/33750、Pfizer 的 WO 95/34563、Pfizer 的 WO 95/33727 和 Pfizer 的 EP 0778277A1。

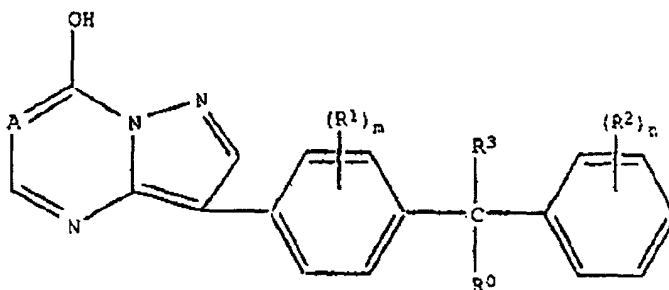
据知到目前为止, 还没有将[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪类、[1,5-a]-1,2,3-三唑并-1,3,5-三嗪类、[1,5-a]-吡唑并-嘧啶类和[1,5-a]-1,2,3-三唑并-嘧啶类化合物作为促肾上腺皮质激素释放因子拮抗剂化合物而用于治疗精神障碍和神经性疾病的报道。然而, 有报道将其中部分化合物用于其它用途。

例如, EP 0269859 (Ostuka, 1988)公开下式的吡唑并三嗪化合物:



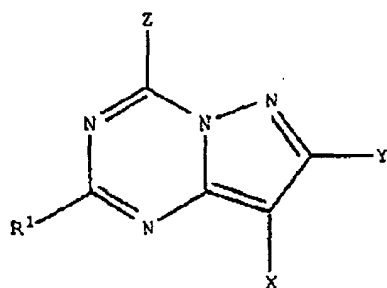
其中 R^1 为 OH 或链烷酰基, R^2 为 H、OH 或 SH, R^3 为不饱和的杂环基团、萘基或取代的苯基, 并认为这些化合物具有黄嘌呤氧化酶抑制活性并用于治疗痛风。

5 EP 0594149 (Ostuka, 1994)公开下式的吡唑并三嗪和吡唑并嘧啶化合物:



其中 A 为 CH 或 N, R^0 和 R^3 为 H 或烷基, R^1 和 R^2 为 H、烷基、烷氧基、烷硫基、硝基等, 并认为这些化合物抑制雄激素, 可以用于治疗良性前列腺肥大和前列腺癌。

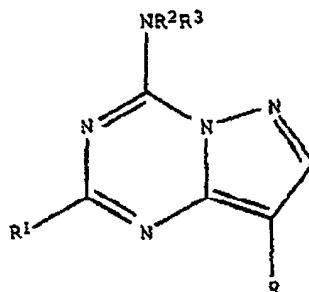
10 US 3910907 (ICI, 1975)公开下式的吡唑并三嗪化合物:



其中 R^1 为 CH_3 、 C_2H_5 或 C_6H_5 , X 为 H、 C_6H_5 、 $m-CH_3C_6H_4$ 、CN、COOEt、Cl、I 或 Br, Y 为 H、 C_6H_5 、 $o-CH_3C_6H_4$ 或 $p-CH_3C_6H_4$, Z 为 OH、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_6H_5 、 $n-C_3H_7$ 、 $i-C_3H_7$ 、SH、SCH₃、

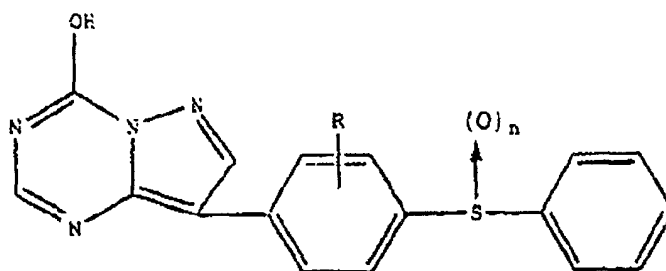
NHC_4H_9 或 $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ，并认为这些化合物为 c-AMP 磷酸二酯酶抑制剂，用作支气管扩张剂。

US 3995039 公开下式的吡唑并三嗪化合物：



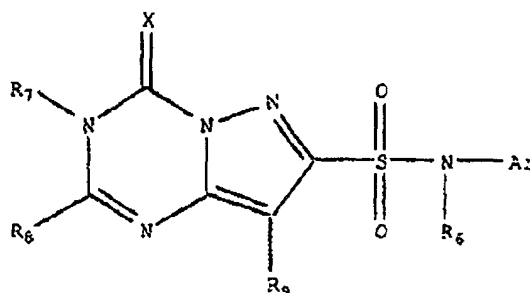
- 5 其中 R^1 为 H 或烷基， R^2 为 H 或烷基， R^3 为 H、烷基、链烷酰基、氨基甲酰基或低级烷基氨基甲酰基，R 为吡啶基、嘧啶基或吡嗪基，并认为这些化合物可以用作支气管扩张剂。

US 5137887 公开下式的吡唑并三嗪化合物：



- 10 其中 R 为低级烷氧基，并提出这些化合物为黄嘌呤氧化酶抑制剂，可以用于治疗痛风。

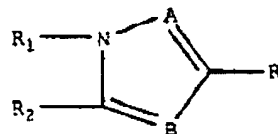
US 4892576 公开下式的吡唑并三嗪化合物：



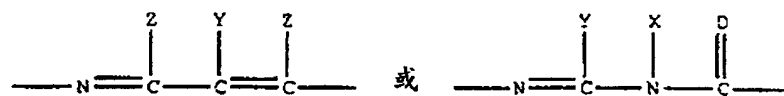
- 15 其中 X 为 O 或 S，Ar 为苯基、萘基、吡啶基或噻吩基， R_6 - R_8 为 H、烷基等， R_9 为 H、烷基和苯基等。该专利指出这些化合物可以用作除

草剂和植物生长调节剂。

US 5484760 和 WO 92/10098 公开除了其它成分外, 还含有下式的除草化合物的除草组合物:

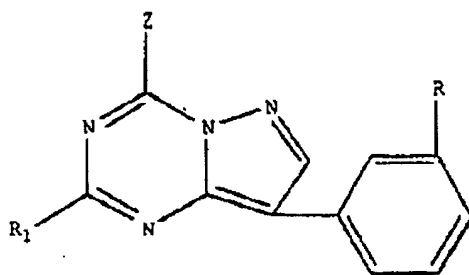


- 5 其中 A 可以为 N, B 可以为 CR₃, R₃ 可以为苯基或取代的苯基等, R 为 -N(R₄)SO₂R₅ 或 -SO₂N(R₆)R₇, R₁ 和 R₂ 可一起可以形成:



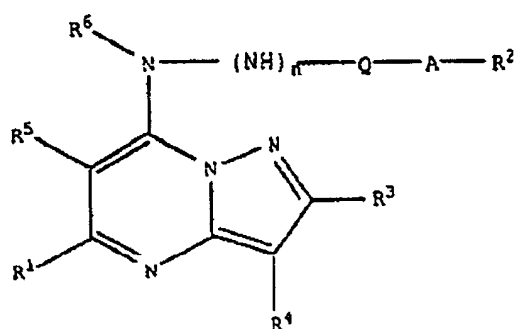
其中 X、Y 和 Z 为 H、烷基、酰基等, D 为 O 或 S。

- 10 US 3910907 和 Senga 等(医学化学杂志, 1982, 25, 243-249)公开下式的三唑并三嗪 cAMP 磷酸二酯酶抑制剂:



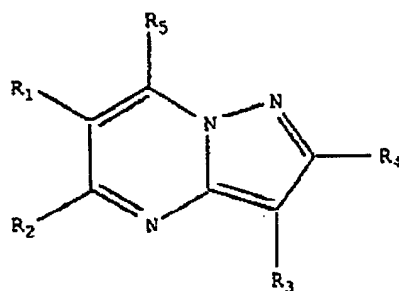
- 15 其中 Z 为 H、OH、CH₃、C₂H₅、C₆H₅、n-C₃H₇、i-C₃H₇、SH、SCH₃、NH(n-C₄H₉)或 N(C₂H₅)₂, R 为 H 或 CH₃, R₁ 为 CH₃ 或 C₂H₅。该参考文献列出 8 个 cAMP 磷酸二酯酶抑制剂具有可用性的治疗领域: 哮喘、糖尿病、女性避孕、男性不育症、牛皮癣、血栓形成、焦虑症和高血压。

WO 95/35298 (Otsuka, 1995) 公开吡唑并嘧啶化合物, 并认为可以用作镇痛剂。这些化合物可以由下式代表:



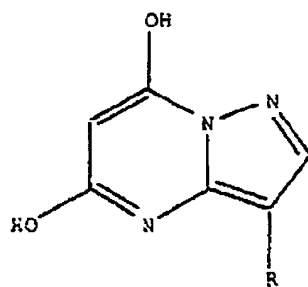
其中 Q 为羰基或磺酰基, n 为 0 或 1, A 为单键、亚烷基、亚链烯基,
 R¹ 为 H、烷基等, R² 为萘基、环烷基、杂芳基、取代的苯基或苯氧
 基, R³ 为 H、烷基或苯基, R⁴ 为 H、烷基、烷氧基羰基、苯基烷基,
 5 任选苯硫基取代的苯基或卤素, R⁵ 和 R⁶ 为 H 或烷基。

EP 0591528 (Otsuka, 1991) 公开下式代表的吡唑并嘧啶化合物的
 抗炎用途:



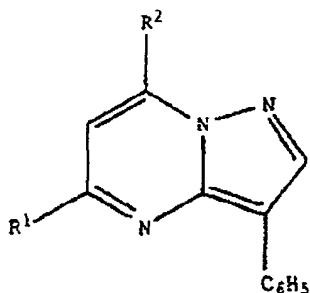
其中 R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 为 H、羰基、烷氧基羰基、任选取代的烷基、
 10 环烷基或苯基, R₅ 为 SR₆ 或 NR₇R₈, R₆ 为吡啶基或任选取代的苯基,
 R₇ 和 R₈ 为 H 或任选取代的苯基。

Springer 等(医学化学杂志, 1976, 19 卷, 2 期, 291-296)和 Springer
 的 U.S. 专利 4021556 和 3920652 公开下式的吡唑并嘧啶化合物:



其中 R 可以为苯基、取代的苯基或吡啶基，基于它们抑制黄嘌呤氧化酶所以可以用于治疗痛风。

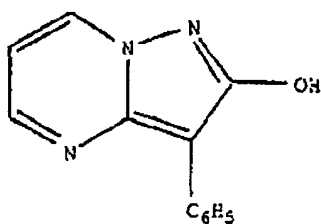
Joshi 等(J. Prakt. Chemie, 321, 2, 1979, 341-344)公开下式的化合物：



5

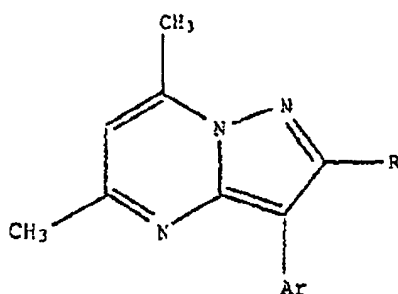
其中 R^1 为 CF_3 、 C_2F_5 或 C_6H_4F ， R^2 为 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 或 C_6H_4F 。

Maquestiau 等(Bull. Soc. Belg., 101 卷, 2 期, 1992, 第 131-136 页)公开下式的吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物：



10

Ibrahim 等(Arch. Pharm. (weinheim) 320, 487-491 (1987))公开下式吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物：



其中 R 为 NH_2 或 OH，Ar 为 4-苯基-3-氟基-2-氨基吡啶-2-基。

公开吡咯并嘧啶类化合物的其它参考文献包括：EP 0511528 (Otsuka, 1992), US 4997940 (Dow, 1991), EP 0374448 (Nissan, 1990), US 4621556 (ICN, 1997), EP 0531901 (Fujisawa, 1993), US 4567263

15

(BASF, 1986), EP 0662477 (Isagro, 1995), DE 4243279 (Bayer, 1994), US 5397774 (Upjohn, 1995), EP 0521622 (Upjohn, 1993), WO 94/109017 (Upjohn, 1994), J. Med. Chem., 24, 610-613 (1981)和 J. Het. Chem., 22, 601 (1985)。

5

本发明的概述

根据本发明的一方面, 本发明提供新的化合物、药用组合物和可以用于治疗情感障碍、焦虑症、抑郁症、过敏性肠综合征、创伤后精神压力性疾病、核上麻痹、免疫抑制、阿尔茨海默氏疾病、胃肠疾病、神经性食欲缺乏或其它进食障碍、药物或酒精戒断症状、药物成瘾、炎症性疾病、生育障碍、紊乱、可以通过拮抗 CRF 起作用或有助于治疗的疾病, 包括但不限于 CRF 诱导或促发的疾病、或下列炎症性疾病: 例如类风湿性关节炎和骨关节炎、疼痛、哮喘、牛皮癣和变态反应; 一般性焦虑症; 恐慌、恐怖症、强迫观念与行为障碍; 创伤后精神压力性疾病; 由精神压力诱发的睡眠障碍; 疼痛感知例如 fibromyalgia; 情感障碍例如抑郁症, 包括严重抑郁症、一次性发作抑郁症、复发性抑郁症、儿童药物滥用诱发的抑郁症和产后抑郁症; 心理沮丧(dysthemia); 双向情感障碍; 循环性情感气质; 疲劳综合征; 精神压力诱发的头痛; 癌症, 人免疫缺陷病毒(HIV)感染; 神经变性疾病例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和 Huntington 氏病; 胃肠疾病例如溃疡、过敏性肠综合征、Crohn 氏病、结肠痉挛、腹泻、术后肠梗阻(ilius)和与精神病理紊乱或精神压力相关的结肠过敏反应; 进食性障碍例如神经性食欲缺乏和神经性食欲过盛; 出血应激反应; 应激反应诱导的精神发作; 甲状腺病综合征; 不适当止泻(antidiarrhetic)激素 (ADH)综合征; 肥胖症; 不育症; 头部创伤; 脊髓创伤; 缺血神经元损害(如脑缺血例如大脑海马缺血); 兴奋毒性(excitotoxic)神经元损害; 癫痫; 心血管疾病和与心脏相关的疾病, 包括高血压、心动过速和充血性心力衰竭; 中风; 免疫失调包括压力诱导的免疫失调(如压力

10

15

20

25

诱发的发烧、猪压力综合征、牛装运发烧、马突发性纤维性颤动和鸡产卵诱导的失调，绵羊中的纯粹压力或狗中的与人-动物相互作用相关的压力)；肌肉痉挛；尿失禁；Alzheimer型的老年性痴呆；多梗塞性痴呆；肌萎缩性侧索硬化；化学品依赖和成瘾(如酒精、可卡因、海洛因、苯并二氮杂革或其它药物成瘾)；药物和酒精戒断综合症；骨质疏松症、哺乳动物心理性侏儒症和低血糖。

本发明提供新的与促肾上腺皮质激素释放因子受体结合，并因此改变 CRF 分泌的焦虑作用的化合物。本发明的化合物可以用于治疗哺乳动物精神障碍和神经性疾病、与焦虑相关的疾病、创伤后精神压力疾病、核上麻痹和进食障碍，以及治疗哺乳动物免疫、心血管或与心脏相关疾病以及与精神病理失调和压力相关的结肠过敏反应。

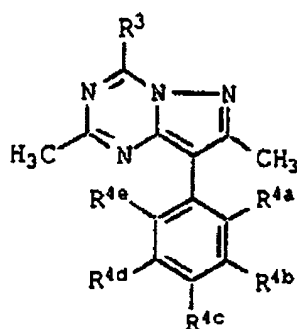
根据另一方面，本发明提供新的、以下描述的化合物，它们可以用作促肾上腺皮质激素释放因子的拮抗剂。本发明的化合物作为促肾上腺皮质激素释放因子拮抗剂显示活性，并似乎抑制 CRF 过量分泌。本发明也包括含有式(1)和式(2)化合物的药用组合物，以及用此类化合物抑制 CRF 过量分泌和/或治疗焦虑症的方法。

根据本发明的另一方面，本发明提供的化合物也可以用作测定潜在的药物与 CRF 受体结合的能力的标准和试剂(特别是标记的本发明化合物)。

20

本发明的详述

[1]本发明提供式(50)化合物和其异构体、立体异构体或立体异构体的混合物以及其药学上可接受的盐形式：



式(50)

它们选自：

其中 R^3 为 $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})(\text{CH}_2\text{OMe})$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物；

其中 R^3 为 $-\text{NHCH}(\text{Et})_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物；

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物；

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物；

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物；

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物；

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{cPr}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物；

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{cPr}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物；

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Pr})\text{CH}_2\text{cPr}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物；

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Me})\text{Pr}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d}

为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(c-Pr)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, R^{4a} 为 OMe , R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe ,

R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 OMe , R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe ,

R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 烯丙基, R^{4a} 为 OMe , R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe ,

R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)$ 烯丙基, R^{4a} 为 OMe , R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe ,

R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, R^{4a} 为 OMe , R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe , R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 OMe , R^{4b} 为

H, R^{4c} 为 OMe , R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, R^{4a} 为 OMe , R^{4b} 为 H, R^{4c}

为 OMe , R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, R^{4a} 为 OMe , R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe , R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, R^{4a} 为 OMe , R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe , R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, R^{4a} 为 OMe , R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe , R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, R^{4a} 为 OMe , R^{4b} 为 H, R^{4c}

为 OMe , R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, R^{4a} 为 OMe , R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe ,

R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 OMe , R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe , R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 OMe , R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe ,

R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)$ 炔丙基, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, R^{4a} 为 OMe, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 H, R^{4c} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c}

为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{Et})_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{cPr})_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 Me 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{Et})_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{cPr}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{cPr}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Pr})\text{CH}_2\text{cPr}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Me})\text{Pr}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Me})\text{Et}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Me})\text{Bu}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d}

为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(Me)炔丙基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(Et)炔丙基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 NHCH(CH₃)CH(CH₃)CH₃, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)-CH₂CH=CH₂, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)Me, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)Et, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)Pr, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)-CH₂cPr, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 NHCH(CH₃)CH₂CH₃, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 NHCH(cPr)₂, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(CH₂CH₂OMe)₂, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 NHCH(Et)₂, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 N(Et)₂, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 NHCH(Et)₂, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为环丁基氨基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 OMe 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c}

为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{cPr})_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{Et})_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Et})_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{Et})_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{cPr}$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{cPr}$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Pr})\text{CH}_2\text{cPr}$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Me})\text{Pr}$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d}

为 F, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 F, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d}

为 F, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{cPr})_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{Et})_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Et})_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{Et})_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{cPr}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{cPr}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Pr})\text{CH}_2\text{cPr}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Me})\text{Pr}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $\text{N}(\text{Me})\text{Et}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d}

为 OMe, R^{4c} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 F, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

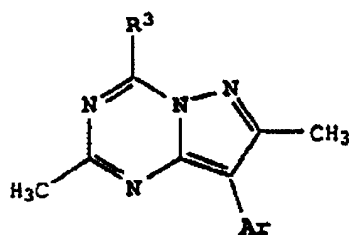
其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物; 和

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, R^{4e} 为 H 的式(50)化合物。

[2]本发明提供式(60)化合物和其异构体、立体异构体或立体异构体的混合物以及其药学上可接受的盐形式：



式(60)

5

它们选自：

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-乙基，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 环丁基氨基，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)Et$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基

的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Et)$ 炔丙基，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Et)_2$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 环丁基氨基，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的

式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡

啉-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Et)_2$ ，Ar 为 6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 环丁基氨基，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$ ，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$ ，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$ ，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$ ，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)Et$ ，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$ ，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Et)$ 炔丙基，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式

(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 环丁基氨基, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-

基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$ ，Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$ ，Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$ ，Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)Et$ ，Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$ ，Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)$ 烯丙基，Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$ ，Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$ ，Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$ ，Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$ ，Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$ ，Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$ ，Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ ，Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$ ，Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)

化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$ ，Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$ ，Ar 为 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Et)_2$ ，Ar 为 4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基，Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 环丁基氨基，Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$ ，Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$ ，Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$ ，Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$ ，Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)Et$ ，Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$ ，Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)$ 炔丙基，Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Et)$ 炔丙基，Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$ ，Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)CH_2CH=CH_2$ ，Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-

基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, Ar 为 4,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 2-乙基哌啶-1-基, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 环丁基氨基, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)CH_2CH=CH_2$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Et)CH_2cPr$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Pr)CH_2cPr$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物；

其中 R^3 为 $N(Me)Pr$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Et$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)Bu$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Me)$ 烯丙基, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2CH=CH_2$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Me$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Et$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)Pr$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)-CH_2cPr$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(cPr)_2$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(CH_2CH_2OMe)_2$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $NHCH(Et)_2$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物;

其中 R^3 为 $N(Et)_2$, Ar 为 2,6-二甲基吡啶-3-基的式(60)化合物。

[3]本发明特别优选的化合物包括化合物和其异构体、立体异构体或其立体异构体的混合物，以及其药学上可接受的盐形式，其中所述化合物选自：

4-((2-丁基)氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

4-((2-丁基)氨基)-2,7-二甲基-8-(2,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

4-((3-戊基)氨基)-2,7-二甲基-8-(2,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

4-((3-戊基)氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

4-(N-环丙基甲基-N-丙基氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

4-(N-环丙基甲基-N-丙基氨基)-2,7-二甲基-8-(2,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

4-(N-烯丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

4-(N-烯丙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)-2,7-二甲基-8-(2,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

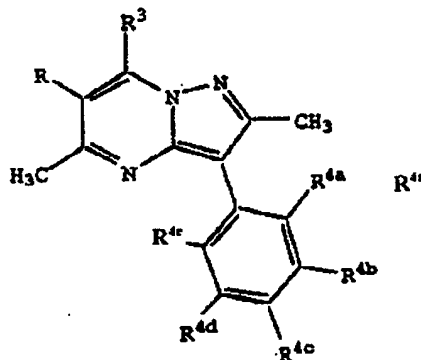
4-(二烯丙基氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

4-(二烯丙基氨基)-2,7-二甲基-8-(2,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；

4-(N-乙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)-2,7-二甲基-8-(2-甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪；和

4-(N-乙基-N-(2-甲氧基乙基)氨基)-2,7-二甲基-8-(2,5-二甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪。

[4]本发明还提供式(70)化合物和其异构体、立体异构体或立体异构体的混合物以及其药学上可接受的盐形式：



式(70)

5 它们选自：

其中 R 为 Cl，R³ 为 -NHCH(n-Pr)₂，R^{4a} 为 Me，R^{4b} 为 H，R^{4c} 为 Me，R^{4d} 为 H，和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物；

其中 R 为 Cl，R³ 为 -NHCH(CH₂OMe)₂，R^{4a} 为 Me，R^{4b} 为 H，R^{4c} 为 Me，R^{4d} 为 H，和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物；

其中 R 为 Cl，R³ 为 -N(CH₂CH₂OMe)₂，R^{4a} 为 Me，R^{4b} 为 H，R^{4c} 为 Me，R^{4d} 为 H，和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物；

其中 R 为 Cl，R³ 为 -N(c-Pr)(CH₂CH₂CN)，R^{4a} 为 Me，R^{4b} 为 H，R^{4c} 为 Me，R^{4d} 为 H，和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物；

其中 R 为 Cl，R³ 为 -N(CH₂CH₂OMe)₂，R^{4a} 为 Cl，R^{4b} 为 H，R^{4c} 为 Me，R^{4d} 为 H，和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物；

其中 R 为 Cl，R³ 为 -NHCH(CH₂OMe)₂，R^{4a} 为 Cl，R^{4b} 为 H，R^{4c} 为 Me，R^{4d} 为 H，和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物；

其中 R 为 Cl，R³ 为 -NHCH(Et)₂，R^{4a} 为 Cl，R^{4b} 为 H，R^{4c} 为 Me，R^{4d} 为 H，和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物；

其中 R 为 Cl，R³ 为 -N(Et)₂，R^{4a} 为 Me，R^{4b} 为 H，R^{4c} 为 Me，R^{4d} 为 H，和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物；

其中 R 为 Cl，R³ 为 -N(n-Pr)(CH₂CH₂CN)，R^{4a} 为 Me，R^{4b} 为 H，

R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(n-Bu)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)(CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $(S)-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NH(Et)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $(S)-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(n-Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 (S)-NH(CH₂CH₂OMe)CH₂OMe, R^{4a} 为 Cl,

R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NH(CH₂CH₂OMe)CH₂OMe, R^{4a} 为 Cl,

R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -N(Et)₂, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me,

R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -N(c-Pr)(CH₂CH₂CN), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为

H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -N(c-Pr)(CH₂CH₂CN), R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NHCH(n-Pr)(CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b}

为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NHCH(n-Pr)(CH₂OMe), R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为

H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NHCH(Et)₂, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 OMe, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NHCH(Et)₂, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -N(CH₂CH₂OMe)₂, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NHCH(CH₂OMe)₂, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -N(Et)₂, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl,

R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -N(Et)₂, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 OMe, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NHCH(Et)₂, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 OMe, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(Bu)(Et)$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(Et)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-NEt_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(c\text{-Pr})(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(n\text{-Pr})(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(n\text{-Bu})(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(n\text{-Pr})(CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $(S)\text{-NH}(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NH(Et)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me,

R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 (S)- $NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(n-Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 (S)- $NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NH(CH_2CH_2OMe)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)(CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)(CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c}

为 OMe, R^{4d} 为 OMe, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Bu)(Et)$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)CH_2OMe$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NEt_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(n-Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(n-Bu)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)(CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为

H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-\text{NHCH}(\text{Et})_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OMe})_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 (S)- $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{CH}_2\text{OMe}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{CH}_2\text{OMe}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-\text{NH}(\text{Et})$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-\text{NHCH}(\text{n-Pr})_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OMe})_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 (S)- $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{CH}_2\text{OMe}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{CH}_2\text{OMe}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-\text{N}(\text{n-Pr})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN})$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-\text{N}(\text{Et})_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 (S)- $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{CH}_2\text{OMe}$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{CH}_2\text{OMe}$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b}

为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(c-Pr)(CH_2CH_2CN)$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(c-Pr)(CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(n-Pr)(CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Br, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(Et)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 OMe, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-NHCH(CH_2OMe)_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(\text{Pr})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN})$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(\text{Bu})(\text{Et})$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 Cl,

R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-\text{NHCH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{OMe}$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-\text{NHCH}(\text{Et})_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-\text{NHCH}(\text{Et})_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-\text{NHCH}(\text{Et})_2$, R^{4a} 为 Cl, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

Me, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-\text{NHCH}(\text{Et})_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

Cl, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-\text{NEt}_2$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe,

R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 $-N(\text{Pr})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN})$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(\text{Pr})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(\text{Et})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-N(\text{Me})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为

H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-\text{NMeEt}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 $-\text{NMePr}$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NMeBu, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NH-2-丁基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -N(Pr)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -N(Et)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -N(Me)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NMeEt, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NMePr, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NMeBu, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为 -NH-2-丁基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Cl, R^3 为环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -N(Pr)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -N(Et)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -N(Me)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -NMeEt, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -NMePr, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -NMeBu, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -NH-2-丁基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -N(Pr)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -N(Et)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -N(Me)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -NMeEt, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -NMePr, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -NMeBu, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为 -NH-2-丁基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 F, R^3 为环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 -N(Pr)(CH₂CH₂OMe), R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H,

--

R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Et)(CH_2CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Me)(CH_2CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为

H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NMeEt$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NMePr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NMeBu$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NH-2$ -丁基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c}

为 OMe, R^{4d} 为 H, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Pr)(CH_2CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Et)(CH_2CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H,

R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-N(Me)(CH_2CH_2OMe)$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为

H, R^{4c} 为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NMeEt$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NMePr$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NMeBu$, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物;

其中 R 为 Me, R^3 为 $-NH-2$ -丁基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c} 为

OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物; 和
其中 R 为 Me, R^3 为环丁基氨基, R^{4a} 为 Me, R^{4b} 为 H, R^{4c}
为 OMe, R^{4d} 为 Me, 和 R^{4e} 为 H 的式(70)化合物。

[5] 本发明特别优选的化合物包括化合物及其异构体、立体异构体
或其立体异构体的混合物以及其药学上可接受的盐的形式, 其中所述
化合物选自: 7-(二乙氨基)-2,5-二甲基-3-(2-甲基-4-甲氧基苯基)-[1,5-
5 a]-吡唑并嘧啶和 7-(N-(3-氟基丙基)-N-丙基氨基)-2,5-二甲基-3-(2,4-二
甲基苯基)-[1,5-a]-吡唑并嘧啶。

[6] 本发明也提供包含治疗有效量的上述化合物和药学上可接受
的载体的药用组合物。

10

[7] 本发明另外还提供治疗哺乳动物情感障碍、焦虑症、抑郁症、
头痛、过敏性肠综合征、创伤后精神压力性疾病、核上麻痹、免疫抑
制、阿尔茨海默氏病、胃肠疾病、神经性食欲缺乏或其它进食障碍、
药物成瘾、药物或酒精戒断症状、炎症性疾病、心血管或与心脏相关
15 疾病、生育障碍、人免疫缺陷病毒感染、出血性精神压力、肥胖症、
不育症、头和脊髓创伤、癫痫、中风、溃疡、肌萎缩性侧索硬化、低
血糖或可以通过拮抗 CRF 起作用或有助于治疗的疾病, 包括但不限于
由 CRF 诱导或促发的疾病, 该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的上
述化合物。

20

许多本发明的化合物具有一个或多个不对称中心或平面。除特别
指明外, 本发明包括所有的手性(对映体和非对映体)和外消旋形式。
化合物中也可以存在烯烃、C=N 双键等的多种几何异构体, 所有此类
稳定的异构体都包括在本发明中。可以以旋光活性或外消旋形式分离
25 所述化合物。本领域熟知如何制备旋光活性形式, 例如通过外消旋形

式的拆分或由旋光性原料进行合成。除特别指明特定立体化学或异构体形式外，包括结构的所有的对映体和非对映体以及所有几何异构体形式。

术语“烷基”包括具有特定的碳原子数目的支链和直链烷基。普通使用的缩写为：Me为甲基，Et为乙基，Pr为丙基，Bu为丁基。前缀“n”表示直链烷基。前缀“c”表示环烷基。前缀“(S)”表示S对映体，前缀“(R)”表示R对映体。“链烯基”包括直链或支链构型的烯基，在沿着该链上的任何稳定点可以存在一个或多个不饱和碳-碳键，例如乙烯基、丙烯基等。“炔基”包括直链或支链构型的炔基，在沿着该链上的任何稳定点可以存在一个或多个碳-碳三键，例如乙炔基、丙炔基等。“卤代烷基”旨在包括具有特定碳原子数目、被1个或多个卤原子取代的支链和直链烷基；“烷氧基”代表通过氧桥连接的特定碳原子数目的烷基；“环烷基”旨在包括饱和的环基团，包括一、二或多环体系，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。“卤代”或“卤原子”包括氟、氯、溴和碘。

在此所用术语“取代的”意思为指定原子上一个或多个氢被选自指定组中的基团取代，其前提为不超过指定原子的常价，且该取代产生稳定的化合物。当取代基为酮(即=O)时，那么在所述原子上有两个氢被取代。

只要取代基和/或变量的组合产生稳定化合物，则该组合被允许。“稳定化合物”或“稳定结构”的意思为足够稳健以经历从反应混合物中分离为有用程度的纯度并制成有效的治疗药物的化合物。

术语“适当的氨基酸保护基团”指在有机合成领域已知的用于保护胺或羧酸基团的任何基团。此类胺保护基团包括Greene和Wuts在“有机合成中的保护基团”(John Wiley & Sons, New York (1991))和“肽：分析、合成、生物学”(第3卷, Academic Press, New York (1981))中所描述的那些基团，在此引入其公开的内容作参考。可以使用本领域已知的任何胺保护基团。胺保护基团的实例包括(但不限于)：1)酰

基类型例如甲酰基、三氟乙酰基、邻苯二甲酰基和对-甲苯磺酰基；2) 芳香氨基甲酸酯类型例如苄氧基羰基(Cbz)和取代的苄氧基羰基、1-(对-联苯基)-1-甲基乙氧基羰基和9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)；3)脂肪族氨基甲酸酯类型例如叔丁氧基羰基(Boc)、乙氧基羰基、二异丙基甲氧基羰基和烯丙氧基羰基；4)环烷基氨基甲酸酯类型例如环戊基氧基羰基和金刚烷基氧基羰基；5)烷基类型例如三苯甲基和苄基；6)三烷基硅烷例如三甲基硅烷；以及7)含有羟硫基类型例如苯硫基羰基和二硫代琥珀酰基。

术语“药学上可接受的盐”包括式(1)和(2)化合物的酸或碱盐。药学上可接受的盐的实例包括(但不限于)碱性残基例如胺的无机酸或有机酸盐；酸性残基例如羧酸的碱金属或有机盐等。

可以通过使这些化合物游离酸或碱形式与化学计算量的适当的碱或酸在水或在有机溶剂或在两者的混合物中反应制备本发明化合物的药学上可接受的盐，所述溶剂一般优选为非水介质像乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。适当的盐见 Remington 氏药物科学(第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 第 1418 页)，在此引入其公开的内容作参考。

认为“前体药物”为任何共价相连的载体，当将其给予哺乳动物患者时，此类药物在体内可以释放式(I)或(II)活性母体药物。可以通过常规的方法或在体内裂解修饰基团成为母体化合物的方式修饰所述化合物中的官能团，而制备式(I)和(II)化合物的前体药物。前体药物包括这样的化合物，其中羟基、胺或巯基与当给哺乳动物患者药物时可以裂解分别形成游离的羟基、氨基或巯基的任何基团相连。前体药物的实例包括(但不限于)式(I)和(II)化合物的醇和胺官能团的乙酸酯(盐)、甲酸酯(盐)和苯甲酸酯(盐)衍生物等。

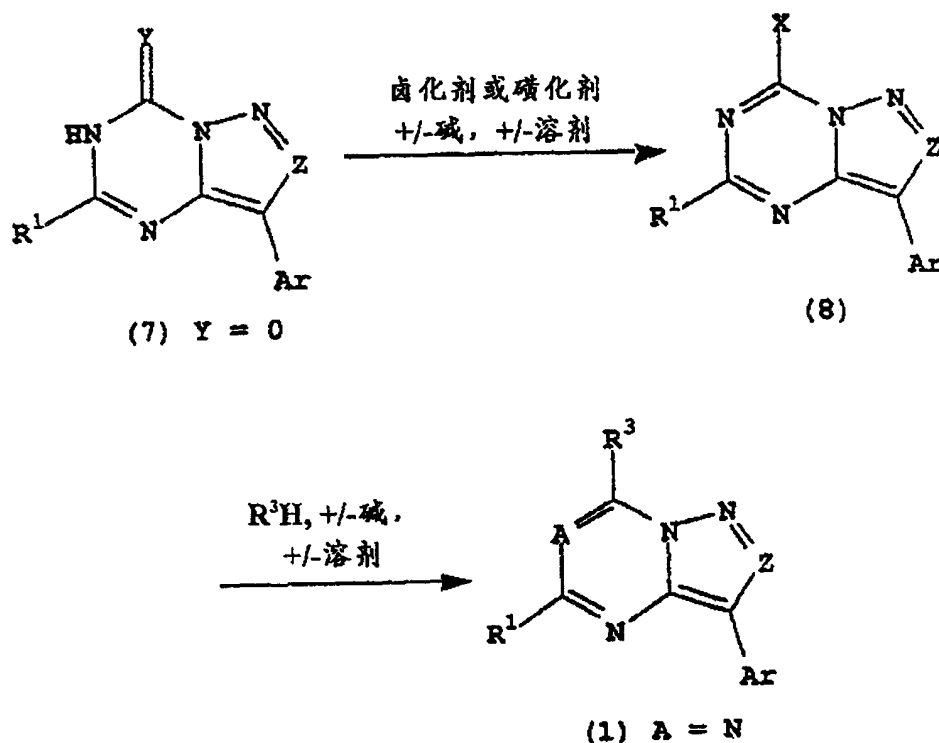
术语“治疗有效量的”本发明的化合物指有效拮抗 CRF 异常水平或治疗宿主情感障碍、焦虑症或抑郁症的量。

合成

根据流程 1 所示的方法, 用式(7)中间体化合物可以制备部分式(1)化合物:

5

流程 1



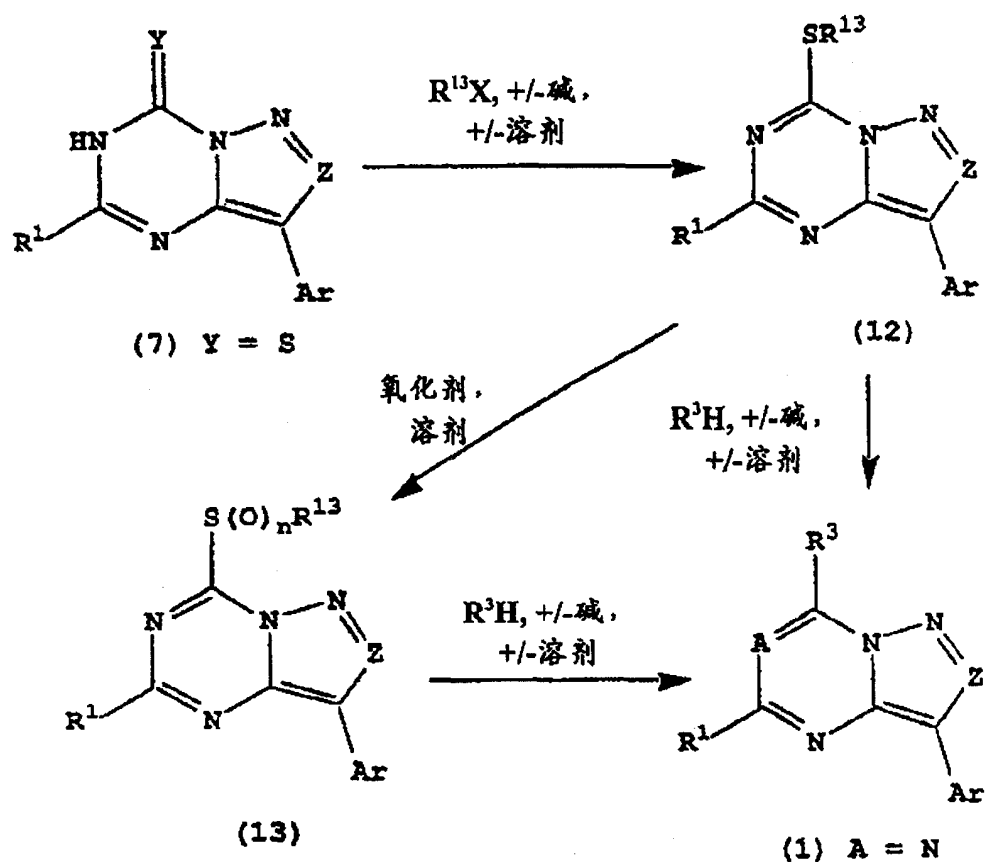
在碱或无碱存在下, 在存在或不存在惰性溶剂下, 于 -80°C 至 250°C 反应温度之间, 用卤化剂或磺酰化剂处理式(7)化合物(其中 Y 为 O), 得到式(8)产物(其中 X 为卤素、烷磺酰氧基、芳基磺酰氧基或卤代烷-磺酰氧基)。卤化剂包括(但不限于) SOCl_2 、 POCl_3 、 PCl_3 、 PCl_5 、 POBr_3 、 PBr_3 或 PBr_5 。磺酰化剂包括(但不限于)烷磺酰卤或酸酐(例如甲磺酰氯或甲磺酸酐)、芳基磺酰卤或酸酐(例如对-甲苯磺酰氯或酸酐)或卤代烷基磺酰卤或酸酐(优选三氟甲磺酸酐)。碱包括(但不限于)碱金属氢化物(优选氢化钠)、碱金属醇盐(1-6 个碳原子)(优选甲醇钠或乙醇钠)、碱土金属氢化物、碱金属二烷基氨化物(优选二异丙基氨化锂)、碱金属双(三烷基硅烷基)氨化物(优选双(三甲基硅烷基)氨化钠)、三烷基胺(优选 N,N-二-异丙基-N-乙胺或三乙胺)或芳族胺(优选吡

5 啉)。惰性溶剂包括(但不限于)低级烷基腈(1 - 6 个碳原子, 优选乙腈)、二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选 N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)、芳族烃(优选苯或甲苯)或 1 - 10 个碳原子和 1 - 10 个卤原子的卤代烷(优选二氯甲烷)。优选反应温度为 - 20 °C 至 100 °C。

10 在碱存在或不存在下, 在惰性溶剂存在或不存在下, 在 - 80 °C 至 250 °C 反应温度之间, 可以使式(8)化合物与式 R^3H (其中 R^3 与上述定义相同, 但是 R^3 不为 SH 、 COR^7 、 CO_2R^7 、芳基或杂芳基)的化合物反应产生式(1)化合物。碱可以包括(但不限于)碱金属氢化物(优选氢化钠)、碱金属醇盐(1-6 个碳原子)(优选甲醇钠或乙醇钠)、碱土金属氢化物、碱金属二烷基氨化物(优选二异丙基氨化锂)、碱金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐、碱金属双(三烷基硅烷基)氨化物(优选双(三甲基硅烷基)氨化钠)、三烷基胺(优选 N,N-二-异丙基-N-乙胺)或芳族胺(优选吡啉)。
15 惰性溶剂包括(但不限于)烷基醇(1-8 个碳原子, 优选甲醇或乙醇)、低级烷基腈(1 - 6 个碳原子, 优选乙腈)、二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选 N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)、芳族烃(优选苯或甲苯)或 1 - 10 个碳原子和 1 - 10 个卤原子的卤代烷(优选二氯甲烷)。优选反应温度为 0 °C 至 140 °C。
20

流程 2 描述将式(7)中间体化合物(其中 Y 为 S)转化为部分式(1)化合物的方法:

流程 2



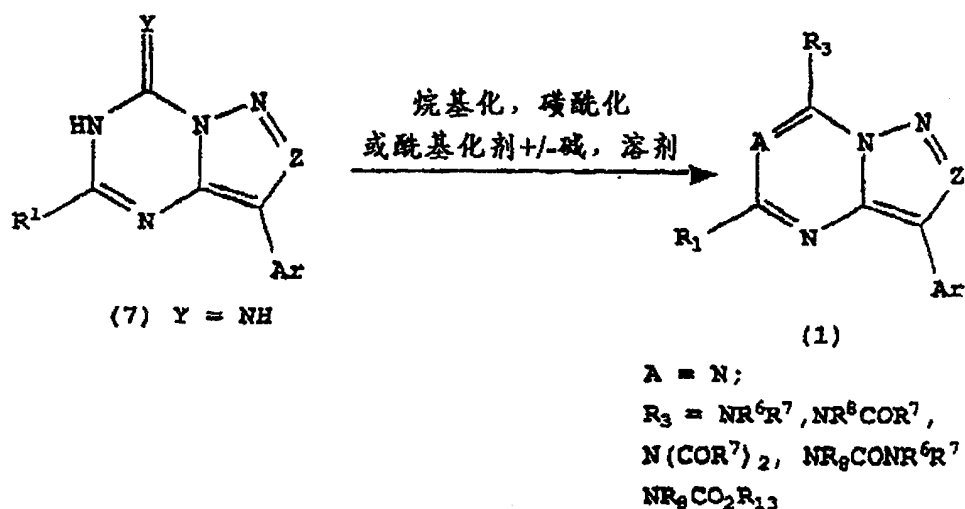
- 在碱存在或不存在下，在惰性溶剂存在或不存在下，于 -80°C 至 250°C 反应温度之间，可以用烷基化剂 $R^{13}X$ (其中 R^{13} 与上述定义相同，但是 R^{13} 不为芳基或杂芳基) 处理式 (7) 化合物 (其中 Y 为 S)。碱可以包括 (但不限于) 碱金属氢化物 (优选氢化钠)、碱金属醇盐 (1-6 个碳原子) (优选甲醇钠或乙醇钠)、碱土金属氢化物、碱金属二烷基氨化物 (优选二异丙基氨化锂)、碱金属碳酸盐、碱金属氢氧化物、碱金属双 (三烷基硅烷基) 氨化物 (优选双 (三甲基硅烷基) 氨化钠)、三烷基胺 (优选 N,N -二-异丙基- N -乙胺或三乙胺) 或芳族胺 (优选吡啶)。惰性溶剂包括 (但不限于) 烷基醇 (1-8 个碳原子，优选甲醇或乙醇)、低级烷基腈 (1-6 个碳原子，优选乙腈)、二烷基醚 (优选乙醚)、环醚 (优选四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、 N,N -二烷基甲酰胺 (优选二甲基甲酰胺)、 N,N -二烷基乙酰胺 (优选二甲基乙酰胺)、环酰胺 (优选 N -甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷 (优选二甲基亚砷)、芳族烃 (优选苯或甲苯) 或 1-10 个碳原子

和 1 - 10 个卤原子的卤代烷(优选二氯甲烷)。优选反应温度为 - 80 °C 至 100 °C。

然后用上述流程 1 所述的将式(8)化合物转化为式(1)化合物的相同条件和试剂,使式(12)化合物(其中 R^3 为 SR^{13} 的式(1)化合物)与式 R^3H 化合物反应得到式(1)化合物。或者,在惰性溶剂存在下,于 - 80 °C 至 250 °C 温度之间,通过用氧化剂处理将式(12)化合物(其中 R^3 为 SR^{13} 的式(1)化合物)氧化为式(13)化合物(其中 R^3 为 $S(O)_nR^{13}$, n 为 1、2 的式(1)化合物)。氧化剂包括(但不限于)过氧化氢、烷基或芳基过酸(优选过乙酸或 *m*-氯-过苯甲酸)、二环氧乙烷(dioxirane)、过硫酸氢钾制剂或高碘酸钠。惰性溶剂包括(但不限于)链烷酮(3 - 10 个碳原子,优选丙酮)、水、烷基醇(1-6 个碳原子)、芳族烃(优选苯或甲苯)或 1 - 10 个碳原子和 1 - 10 个卤原子的卤代烷(优选二氯甲烷)或它们的混合物。氧化剂和溶剂的选择是本领域技术人员熟知的(参见 Uemura, S., 硫、硒、碲的氧化, 有机合成大全, Trost, B. M. 编辑(Elmsford, NY: Pergamon Press, 1991), 7, 762-769)。优选反应温度为 - 20 °C 至 100 °C。然后用上述流程(1)所示的将式(8)化合物转化为式(1)化合物所用的相同条件和试剂,使式(13)化合物(其中 R^3 为 $S(O)_nR^{13}$, n 为 1、2 的式(1)化合物)与式 R^3H 化合物反应得到式(1)化合物。

根据流程 3 所示的方法,可以由式(7)化合物(其中 Y 为 NH)制备式(1)化合物,其中 R^3 可以为 $-NR^8COR^7$ 、 $-N(COR^7)_2$ 、 $-NR^8CONR^6R^7$ 、 $-NR^8CO_2R^{13}$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^8SO_2R^7$;

流程 3

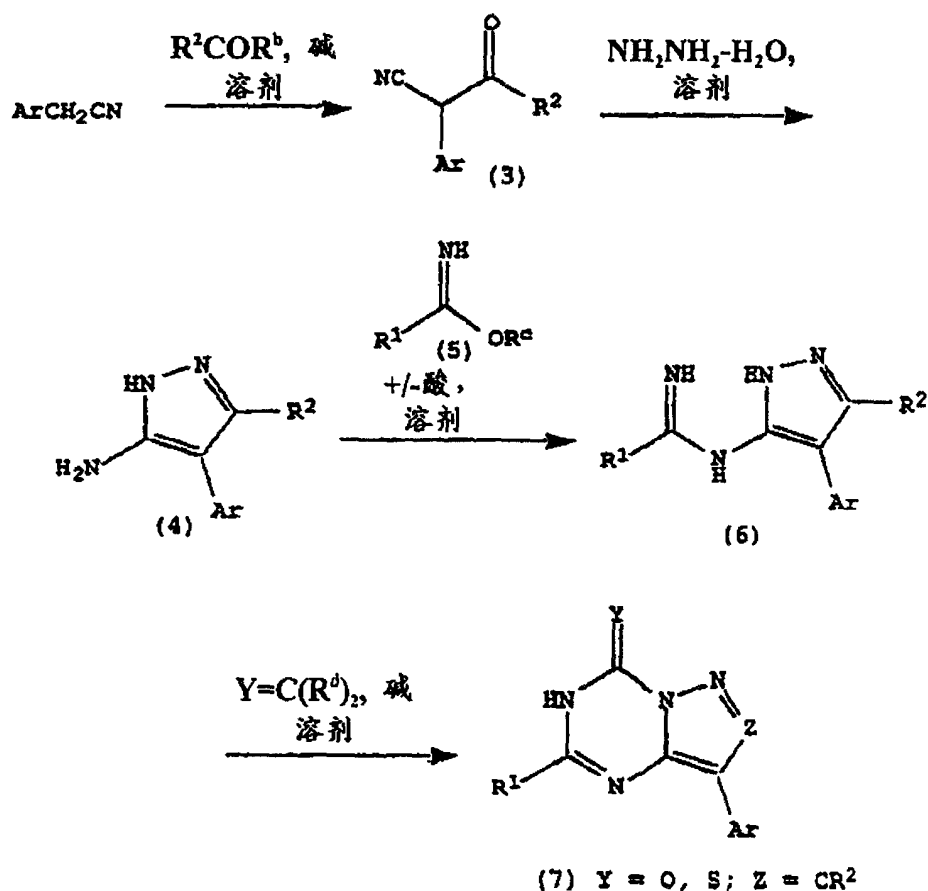


在或不在碱存在下，在惰性溶剂中，于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应温度之间，使其中 Y 为 NH 的式(7)化合物与烷基化剂、磺酰化剂或酰化剂反应或顺序与它们的组合反应，可以得到式(1)化合物，其中 R^3 可以为 $-NR^8COR^7$ 、 $-N(COR^7)_2$ 、 $-NR^8CONR^6R^7$ 、 $-NR^8CO_2R^{13}$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^8SO_2R^7$ 。烷基化剂可以包括(但不限于) C_1 - C_{10} 烷基-卤化物、-甲苯磺酸酯、-甲磺酸酯或-三氟甲磺酸酯； C_1 - C_{10} 卤代烷基(1 - 10 个卤原子)-卤化物、-甲苯磺酸酯、-甲磺酸酯或-三氟甲磺酸酯； C_2 - C_8 烷氧基烷基-卤化物、-甲苯磺酸酯、-甲磺酸酯或-三氟甲磺酸酯； C_3 - C_6 环烷基-卤化物、-甲苯磺酸酯、-甲磺酸酯或-三氟甲磺酸酯； C_4 - C_{12} 环烷基烷基-卤化物、-甲苯磺酸酯、-甲磺酸酯或-三氟甲磺酸酯；芳基(C_1 - C_4 烷基)-卤化物、-甲苯磺酸酯、-甲磺酸酯或-三氟甲磺酸酯；杂芳基(C_1 - C_4 烷基)-卤化物、-甲苯磺酸酯、-甲磺酸酯或-三氟甲磺酸酯；或杂环基(C_1 - C_4 烷基)-卤化物、-甲苯磺酸酯、-甲磺酸酯或-三氟甲磺酸酯。酰化剂包括(但不限于) C_1 - C_{10} 链烷酰卤或酸酐、具有 1 - 10 个卤原子的 C_1 - C_{10} 卤代链烷酰卤或酸酐、 C_2 - C_8 烷氧基链烷酰卤或酸酐、 C_3 - C_6 环烷酰卤或酸酐、 C_4 - C_{12} 环烷基链烷酰卤或酸酐、芳酰卤或酸酐、芳基(C_1 - C_4)链烷酰卤或酸酐、杂芳酰卤或酸酐、杂芳基(C_1 - C_4)链烷酰卤或酸酐、杂环酰卤

或酸酐或杂环基(C_1 - C_4)链烷酰卤或酸酐。磺酰化剂包括(但不限于) C_1 - C_{10} 烷基磺酰卤或酸酐、具有1-10个卤原子的 C_1 - C_{10} 卤代烷基磺酰卤或酸酐、 C_2 - C_8 烷氧基烷基磺酰卤或酸酐、 C_3 - C_6 环烷基磺酰卤或酸酐、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基磺酰卤或酸酐、芳基磺酰卤或酸酐、芳基(C_1 - C_4 烷基)-、杂芳基磺酰卤或酸酐、杂芳基(C_1 - C_4 烷基)磺酰卤或酸酐、杂环基磺酰卤或酸酐或杂环基(C_1 - C_4 烷基)磺酰卤或酸酐。碱可以包括(但不限于)碱金属氢化物(优选氢化钠)、碱金属醇盐(1-6个碳原子)(优选甲醇钠或乙醇钠)、碱土金属氢化物、碱金属二烷基氮化物(优选二异丙基氮化锂)、碱金属碳酸盐、碱金属双(三烷基硅烷基)氮化物(优选双(三甲基硅烷基)氮化钠)、三烷基胺(优选二-异丙基乙胺)或芳族胺(优选吡啶)。惰性溶剂包括(但不限于)烷基醇(1-8个碳原子, 优选甲醇或乙醇)、低级烷基腈(1-6个碳原子, 优选乙腈)、二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或1,4-二氧六环)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)或芳族烃(优选苯或甲苯)。优选反应温度为0℃至100℃。

流程4描述可以用来制备式(7)中间体化合物(其中Y为O、S和Z为 CR^2)的方法:

流程 4



在碱存在下，在惰性溶剂中，于 -78°C 至 200°C 反应温度之间，使式 ArCH_2CN 化合物与式 R^2COR^b (其中 R^2 与上述定义相同， R^b 为卤原子、氨基、低级烷氧基(1-6 个碳原子)或低级链烷酰氧基(1-6 个碳原子))化合物反应得到式(3)化合物。碱可以包括(但不限于)碱金属氢化物(优选氢化钠)、碱金属醇盐(1-6 个碳原子)(优选甲醇钠或乙醇钠)、碱土金属氢化物、碱金属二烷基氮化物(优选二异丙基氮化锂)、碱金属碳酸盐、碱金属氢氧化物、碱金属双(三烷基硅烷基)氮化物(优选双(三甲基硅烷基)氮化钠)、三烷基胺(优选 N,N-二-异丙基-N-乙胺)或芳族胺(优选吡啶)。惰性溶剂包括(但不限于)烷基醇(1-8 个碳原子，优选甲醇或乙醇)、低级烷基腈(1-6 个碳原子，优选乙腈)、水、二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选

N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)或芳族烃(优选苯或甲苯)。优选反应温度为 0 °C 至 100 °C。

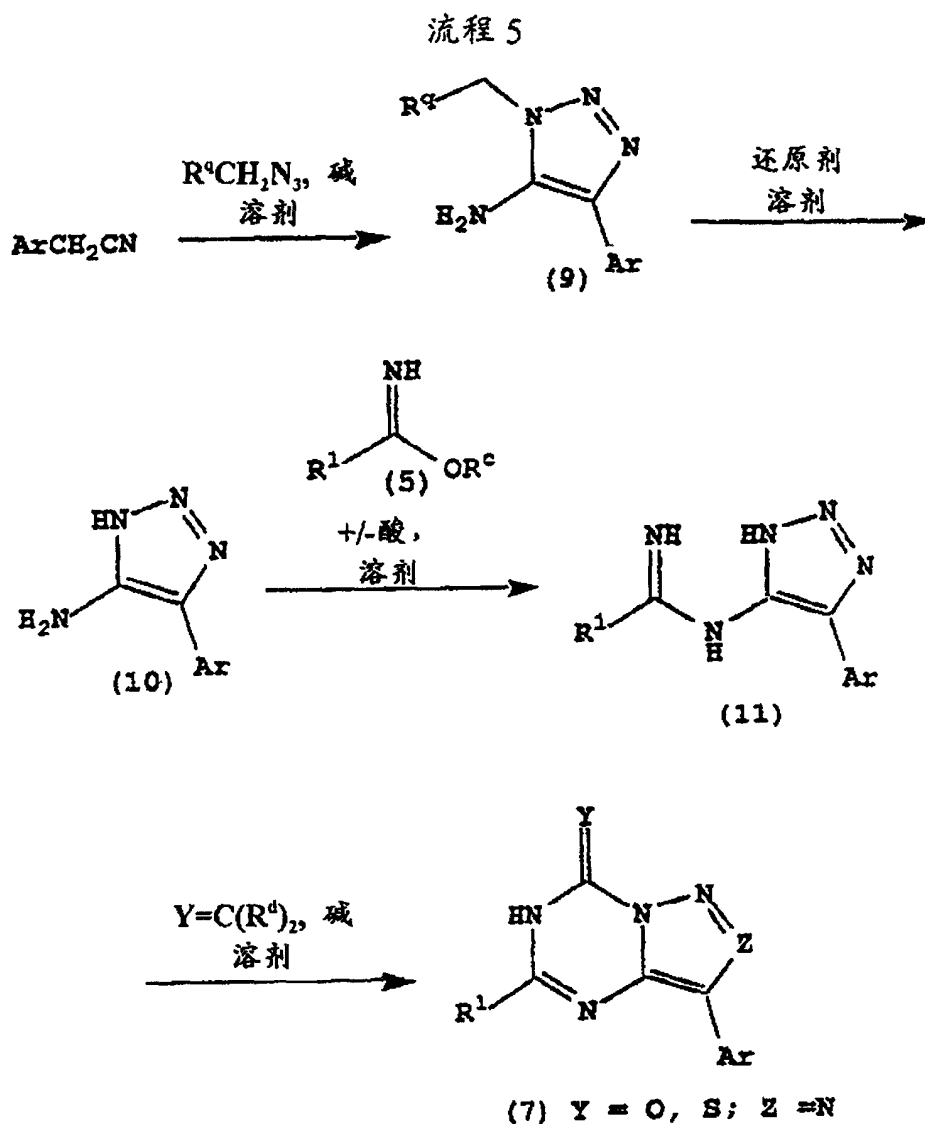
在惰性溶剂存在下, 于 0 °C 至 200 °C, 优选 70 °C 至 150 °C 温度范围内, 用胍-水合物处理式(3)化合物产生式(4)化合物。惰性溶剂包
5 括(但不限于)水、烷基醇(1-8 个碳原子, 优选甲醇或乙醇)、低级烷基
胺(1 - 6 个碳原子, 优选乙胺)、环醚(优选四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、
N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二
甲基乙酰胺)、环酰胺(优选 N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二
甲基亚砷)或芳族烃(优选苯或甲苯)。在或不在酸存在下, 在惰性溶剂
10 中, 于 0 °C 至 200 °C 温度范围内, 可以使式(4)化合物与式(5)化合物(其
中 R^c 为烷基(1 - 6 个碳原子))反应产生式(6)化合物。酸可以包括(但不
限于)2 - 10 个碳原子的链烷酸(优选乙酸)、卤代链烷酸(2 - 10 个碳
原子、1 - 10 个卤原子, 例如三氟乙酸)、芳基磺酸(优选对-甲苯磺酸
或苯磺酸)、1 - 10 个碳原子的烷基磺酸(优选甲磺酸)、盐酸、硫酸或
15 磷酸。可以使用化学计量或催化量的此类酸。惰性溶剂包括(但不限
于)水、烷基胺(1 - 6 个碳原子, 优选乙胺)、1 - 6 个碳原子和 1 - 6
个卤原子的卤代烃(优选二氯甲烷或氯仿)、1 - 10 个碳原子的烷基醇
(优选乙醇)、二烷基醚(4 - 12 个碳原子, 优选乙醚或二异丙基醚)或环
醚例如二氧六环或四氢呋喃。优选的温度范围为室温至 100 °C。

在或不在碱存在下, 在惰性溶剂中, 于 - 50 °C 至 200 °C 反应温
度之间, 用化合物 C=Y(R^d)₂ (其中 Y 为 O 或 S, R^d 为卤原子(优选氯)、
烷氧基(1 - 4 个碳原子)或烷硫基(1 - 4 个碳原子))处理, 可以将式(6)
化合物转化为式(7)中间体化合物。碱可以包括(但不限于)碱金属氢化
20 物(优选氢氧化钠)、碱金属醇盐(1-6 个碳原子)(优选甲醇钠或乙醇钠)、碱
金属碳酸盐、碱金属氢氧化物、三烷基胺(优选 N,N-二-异丙基-N-乙胺
或三乙胺)或芳族胺(优选吡啶)。惰性溶剂包括(但不限于)烷基醇(1-8
个碳原子, 优选甲醇或乙醇)、低级烷基胺(1 - 6 个碳原子, 优选乙胺)、
25 环醚(优选四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基

甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)或芳族烃(优选苯或甲苯)。优选反应温度为0℃至150℃。

根据流程5所示方法,可以合成式(7)中间体化合物,其中Z为N:

5



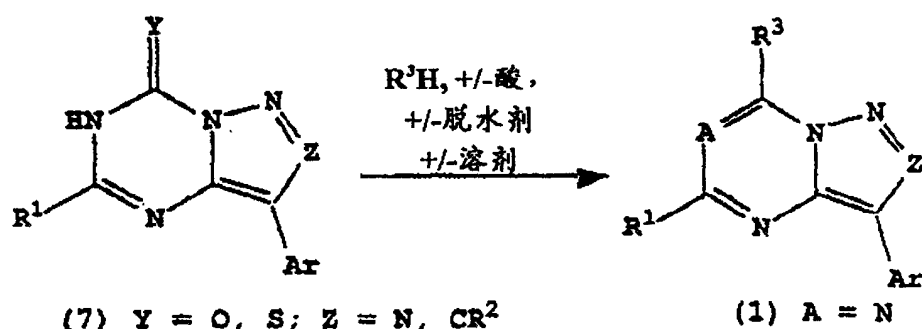
10

在或不在碱存在下,在惰性溶剂中,于0℃至200℃温度范围内,使 ArCH_2CN 化合物与式 $\text{R}^q\text{CH}_2\text{N}_3$ 化合物(其中 R^q 为任选被H、烷基(1-6个碳原子)或烷氧基(1-6个碳原子)取代的苯基)反应产生式(9)化合物。碱可以包括(但不限于)碱金属氢化物(优选氢化钠)、碱金属醇盐(1-6个碳原子)(优选甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇钾)、碱土金属氢化物、

碱金属二烷基氮化物(优选二异丙基氮化锂)、碱金属碳酸盐、碱金属
氮氧化物、碱金属双(三烷基硅烷基)氮化物(优选双(三甲基硅烷基)氮
化钠)、三烷基胺(优选 N,N-二-异丙基-N-乙胺或三乙胺)或芳族胺(优选
吡啶)。惰性溶剂包括(但不限于)烷基醇(1-8 个碳原子, 优选甲醇或乙
5 醇)、低级烷基腈(1 - 6 个碳原子, 优选乙腈)、二烷基醚(优选乙醚)、
环醚(优选四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基
甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选 N-甲
基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)或芳族烃(优选苯或甲
苯)。优选反应温度为室温至 100 °C。在惰性溶剂中, 于 - 100 °C 至
10 100 °C 温度之间, 可以用还原剂处理式(9)化合物得到式(10)产物。还
原剂包括(但不限于)(a)氢气与贵金属催化剂, 例如披钨炭、PtO₂、
披铂炭、披铑氧化铝或 Raney 镍的组合, (b)碱金属(优选钠)与液氨的
组合或(c)硝酸高铈铵。惰性溶剂包括(但不限于)烷基醇(1-8 个碳原子,
优选甲醇或乙醇)、低级烷基腈(1 - 6 个碳原子, 优选乙腈)、水、二
15 烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、N,N-二烷基
甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙
酰胺)、环酰胺(优选 N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)
或芳族烃(优选苯或甲苯)。优选反应温度为 - 50 °C 至 60 °C。然后,
使用流程 4 所示的将式(4)化合物转化为式(7)化合物(其中 Z 为 CR²)所
20 用试剂和反应条件, 经式(11)中间体将式(9)化合物转化为式(7)化合物
(其中 Z 为 N)。

如流程 6 所示, 也可以由式(7)化合物(其中 Y 为 O、S, Z 与上
述定义相同)制备式(1)化合物:

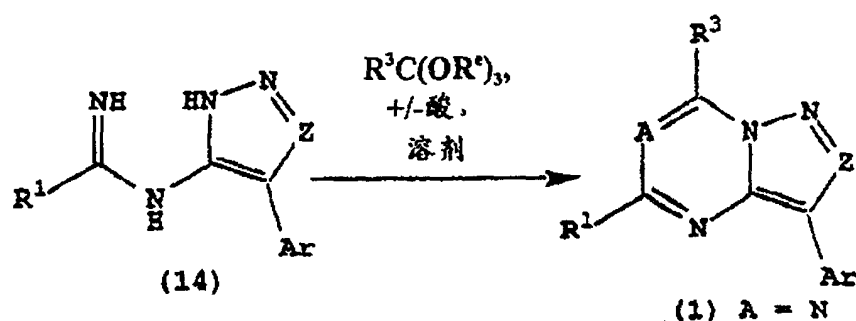
流程 6



在脱水剂存在下，在惰性溶剂中，于 0℃至 250℃反应温度范围内，可以使式(7)化合物与式 R^3H 化合物反应。脱水剂包括(但不限于) P_2O_5 、分子筛或无机或有机酸。酸可以包括(但不限于) 2 - 10 个碳原子的链烷酸(优选乙酸)、芳基磺酸(优选对-甲苯磺酸或苯磺酸)、1 - 10 个碳原子的烷基磺酸(优选甲磺酸)、盐酸、硫酸或磷酸。惰性溶剂包括(但不限于)烷基醇(1-8 个碳原子，优选甲醇或乙醇)、低级烷基腈(1 - 6 个碳原子，优选乙腈)、二烷基醚(优选甘醇二甲醚或二甘醇二甲醚)、环醚(优选四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选 N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)、芳族烃(优选苯或甲苯)或 1 - 10 个碳原子和 1 - 10 个卤原子的卤代烃(优选氯仿)。优选的反应温度为室温至 150℃。

根据流程 7 所示的方法，也可以制备部分式(1)化合物(其中 A 为 N)：

流程 7

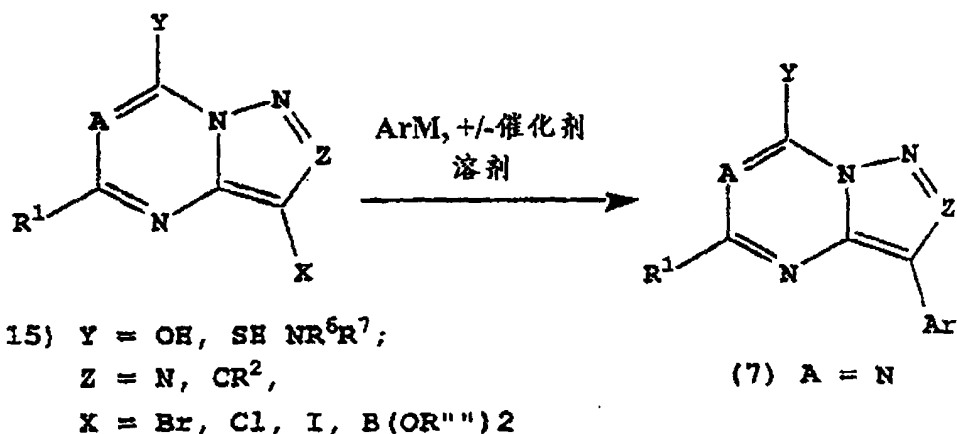


在或不在酸存在下,在惰性溶剂中,于0℃至250℃反应温度范围内,可以使式(14)中间体化合物(其中Z与上述定义相同)与式 $R^3C(OR^e)_3$ (其中 R^e 可以为烷基(1-6个碳原子))化合物反应。酸可以包括(但不限于)2-10个碳原子的链烷酸(优选乙酸)、芳基磺酸(优选对-甲苯磺酸或苯磺酸)、1-10个碳原子的烷基磺酸(优选甲磺酸)、盐酸、硫酸或磷酸。可以使用化学计算量或催化量的此类酸。惰性溶剂包括(但不限于)低级烷基腈(1-6个碳原子,优选乙腈)、二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或1,4-二氧六环)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)、芳族烃(优选苯或甲苯)或1-10个碳原子和1-10个卤原子的卤代烃(优选二氯甲烷)。优选的反应温度为50℃至150℃。

根据流程8所示的反应,也可以合成式(7)中间体化合物:

15

流程8



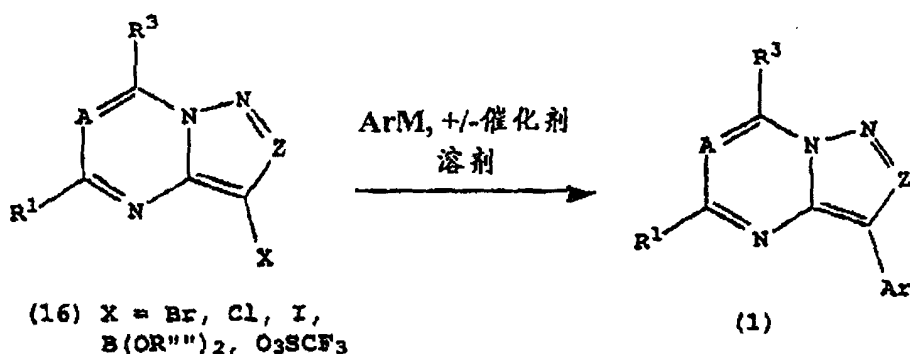
20

在或不在有机金属催化剂存在下,在碱存在或不存在下,于惰性溶剂中,在-100℃至200℃温度范围内,可以使式(15)化合物(其中Y为OH、SH、 NR^6R^7 ;Z与上述定义相同,X为Br、Cl、I、 O_3SCF_3 或 $B(OR''')_2$,且 R''' 为H或烷基(1-6个碳原子))与式ArM(其中M为卤原子、碱金属、ZnCl、ZnBr、ZnI、MgBr、MgCl、MgI、CeCl₂、CeBr₂或卤化铜)化合物反应。本领域技术人员可以认

- 识到试剂 ArM 可以就地产生。有机金属催化剂包括(但不限于)钯膦配合物(例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、钯卤化物或链烷酸盐(例如 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 或 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$)或镍配合物(例如 $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)。碱可以包括(但不限于)碱金属碳酸盐或三烷基胺(优选 N,N-二-异丙基-N-乙胺或三乙胺)。惰性溶剂包括(但不限于)二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选 N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)、芳族烃(优选苯或甲苯)或水。优选反应温度为 -80°C 至 100°C 。M 和 X 的选择对本领域技术人员是已知的(参见:
- 10 Imamoto, T., 有机铈试剂, 有机合成大全, Trost, B. M. 编辑, (Elmsford, NY: Pergamon Press, 1991), 1, 231-250; Knochel, P., 有机铟、有机镉和有机汞试剂, 有机合成大全, Trost, B. M. 编辑, (Elmsford, NY: Pergamon Press, 1991), 1, 211-230; Knight, D. W., sp^2 碳中心之间的偶合反应, 有机合成大全, Trost, B. M. 编辑, (Elmsford, NY: Pergamon Press, 1991), 3, 481-520)。

使用流程 9 所示的方法, 也可以制备式(1)化合物:

流程 9



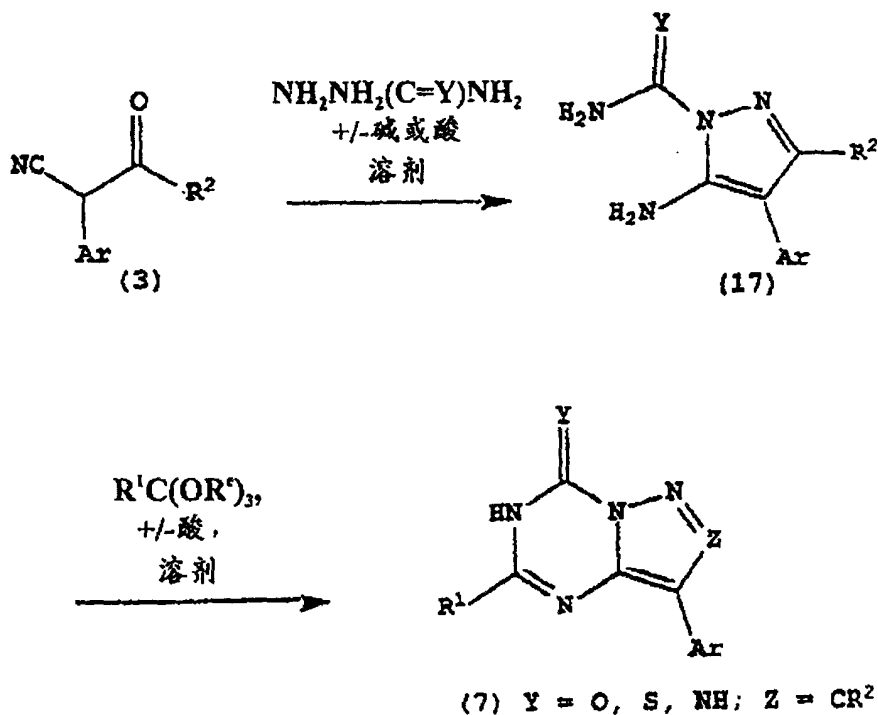
- 20 在或不在有机金属催化剂存在下, 在碱存在或不存在下, 于惰性溶剂中, 在 -100°C 至 200°C 温度范围内, 可以使式(16)化合物(其中 A、Z、 R^1 和 R^3 与上述定义相同, X 为 Br、Cl、I、 O_3SCF_3 或 $\text{B}(\text{OR}''')_2$, 且 R''' 为 H 或烷基(1 - 6 个碳原子))与式 ArM (其中 M 为

卤原子、碱金属、 ZnCl 、 ZnBr 、 ZnI 、 MgBr 、 MgCl 、 MgI 、 CeCl_2 、 CeBr_2 或卤化铜)化合物反应。本领域技术人员可以认识到试剂 ArM 可以就地产生(见有机合成大全中的上述参考文献)。有机金属催化剂包括(但不限于)钯磷配合物(例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、钯卤化物或链烷酸盐(例如 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 或 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$)或镍配合物(例如 $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)。碱可以包括(但不限于)碱金属碳酸盐或三烷基胺(优选 N,N -二-异丙基- N -乙胺或三乙胺)。惰性溶剂包括(但不限于)二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、 N,N -二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、 N,N -二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选 N -甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)、芳族烃(优选苯或甲苯)或水。优选反应温度为 -80°C 至 100°C 。

根据流程 10 所示, 可以制备式(7)中间体化合物(其中 Y 为 O 、 S 、 NH , Z 为 CR^2 , R^1 、 R^2 和 Ar 与上述定义相同):

15

流程 10



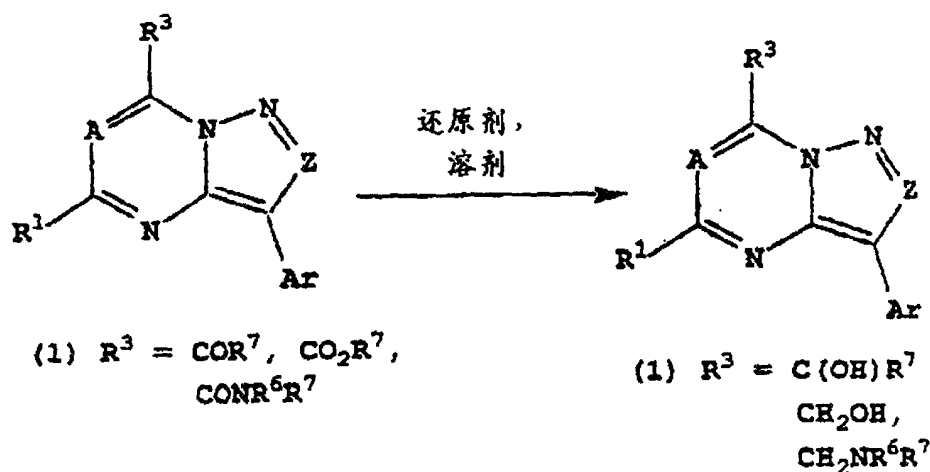
在或不在碱或酸存在下,在惰性溶剂中,于0℃至250℃温度范围内,可以使式(3)化合物与式 $H_2NNH(C=Y)NH_2$ (其中Y为O、S或NH)化合物反应产生式(17)化合物。酸可以包括(但不限于)2-10个碳原子的链烷酸(优选乙酸)、芳基磺酸(优选对-甲苯磺酸或苯磺酸)、1-10个碳原子的烷基磺酸(优选甲磺酸)、盐酸、硫酸或磷酸。可以使用化学计算量或催化量的此类酸。碱可以包括(但不限于)碱金属氢化物(优选氢氧化钠)、碱金属醇盐(1-6个碳原子)(优选甲醇钠或乙醇钠)、碱土金属氢化物、碱金属二烷基氨化物(优选二异丙基氨化锂)、碱金属双(三烷基硅烷基)氨化物(优选双(三甲基硅烷基)氨化钠)、三烷基胺(优选N,N-二-异丙基-N-乙胺或三乙胺)或芳族胺(优选吡啶)。惰性溶剂包括(但不限于)烷基醇(1-6个碳原子)、低级烷基腈(1-6个碳原子,优选乙腈)、二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或1,4-二氧六环)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)、芳族烃(优选苯或甲苯)或1-10个碳原子和1-10个卤原子的卤代烷(优选二氯甲烷)。

优选反应温度为0℃至150℃。然后在或不在酸存在下,在惰性溶剂中,于0℃至250℃反应温度范围内,可以使式(17)化合物与式 $R^3C(OR^e)_3$ (其中 R^e 可以为烷基(1-6个碳原子))化合物反应。酸可以包括(但不限于)2-10个碳原子的链烷酸(优选乙酸)、芳基磺酸(优选对-甲苯磺酸或苯磺酸)、1-10个碳原子的烷基磺酸(优选甲磺酸)、盐酸、硫酸或磷酸。可以使用化学计算量或催化量的此类酸。惰性溶剂包括(但不限于)低级烷基腈(1-6个碳原子,优选乙腈)、二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或1,4-二氧六环)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)、芳族烃(优选苯或甲苯)或1-10个碳原子和1-10个卤原子的卤代烃(优选二氯甲烷)。优选的反应温度为50℃至150℃。

流程 11 所示为：在惰性溶剂中，于 -80°C 至 250°C 温度范围内，通过用还原剂处理可以将一些式(1)化合物(其中 R^3 为 COR^7 、 CO_2R^7 、 NR^8COR^7 和 CONR^6R^7)转化为其它的式(1)化合物(其中 R^3 为 $\text{CH}(\text{OH})\text{R}^7$ 、 CH_2OH 、 $\text{NR}^8\text{CH}_2\text{R}^7$ 和 $\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$)的方法：

5

流程 11



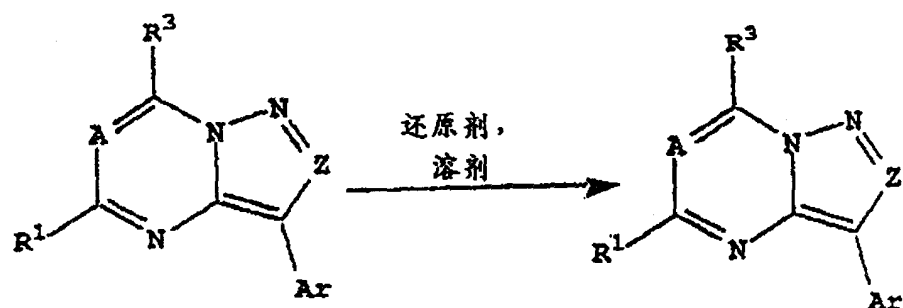
10

还原剂包括(但不限于)碱金属或碱土金属氢硼化物(优选氢硼化锂或氢硼化钠)、硼烷、二烷基硼烷(例如二-异戊基硼烷)、碱金属铝氢化物(优选氢化铝锂)、碱金属(三烷氧基)铝氢化物或二烷基铝氢化物(例如二-异丁基铝氢化物)。惰性溶剂包括(但不限于)烷基醇(1-6个碳原子)、二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或1,4-二氧六环)、芳族烃(优选苯或甲苯)。优选反应温度为 -80°C 至 100°C 。

15

在流程 12 中，所示为在惰性溶剂中，于 -80°C 至 250°C 温度范围内，通过用式 R^7M 试剂处理可以将一些式(1)化合物(其中 R^3 为 COR^7 或 CO_2R^7)转化为其它的式(1)化合物(其中 R^3 为 $\text{C}(\text{OH})(\text{R}^7)_2$)的方法：

流程 12



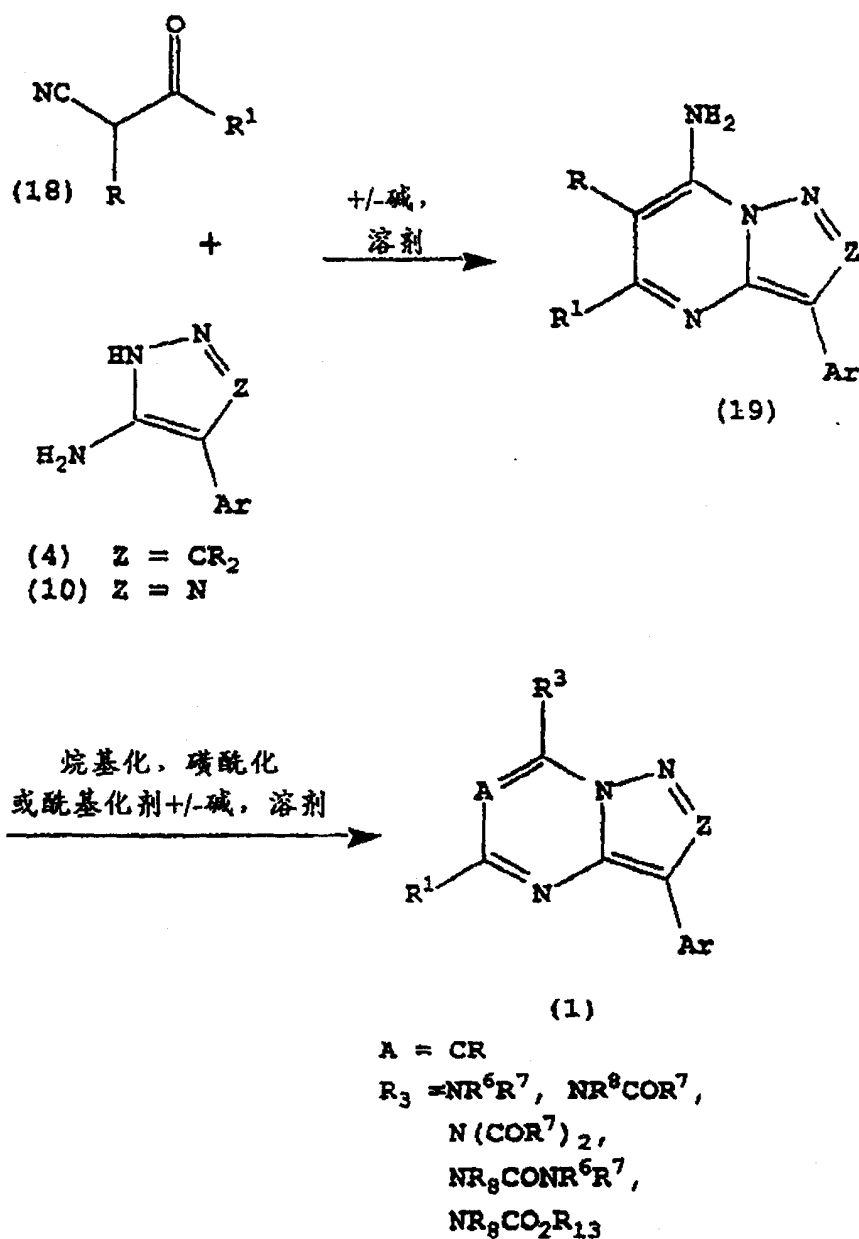
(1) $R^3 = \text{COR}^7, \text{CO}_2\text{R}^7,$

(1) $R^3 = \text{C}(\text{OH})(\text{R}^7)$

M 为卤原子、碱金属、ZnCl、ZnBr、ZnI、MgBr、MgCl、MgI、CeCl₂、CeBr₂ 或卤化铜。惰性溶剂包括(但不限于)二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃)或芳族烃(优选苯或甲苯)。优选反应温度为 -80 °C 至 100 °C。

如流程 13 所述, 可以合成式(1)化合物, 其中 R^3 为 $-\text{NR}^8\text{COR}^7$ 、 $-\text{N}(\text{COR}^7)_2$ 、 $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^7$:

流程 13



- 5 在或不在碱存在下, 在惰性溶剂中, 于 -50°C 至 250°C 温度范围内, 使式(18)化合物(其中 R 和 R^1 与上述定义相同)与式(4)或式(10)化合物反应产生式(19)化合物。碱可以包括(但不限于)碱金属氢化物(优选氢化钠)、碱金属醇盐(1-6 个碳原子)(优选甲醇钠或乙醇钠)、碱土金属氢化物、碱金属二烷基氨化物(优选二异丙基氨化锂)、碱金属碳酸盐、碱金属双(三烷基硅烷基)氨化物(优选双(三甲基硅烷基)氨化钠)、三烷基胺(优选二-异丙基乙胺)或芳族胺(优选吡啶)。惰性溶剂包

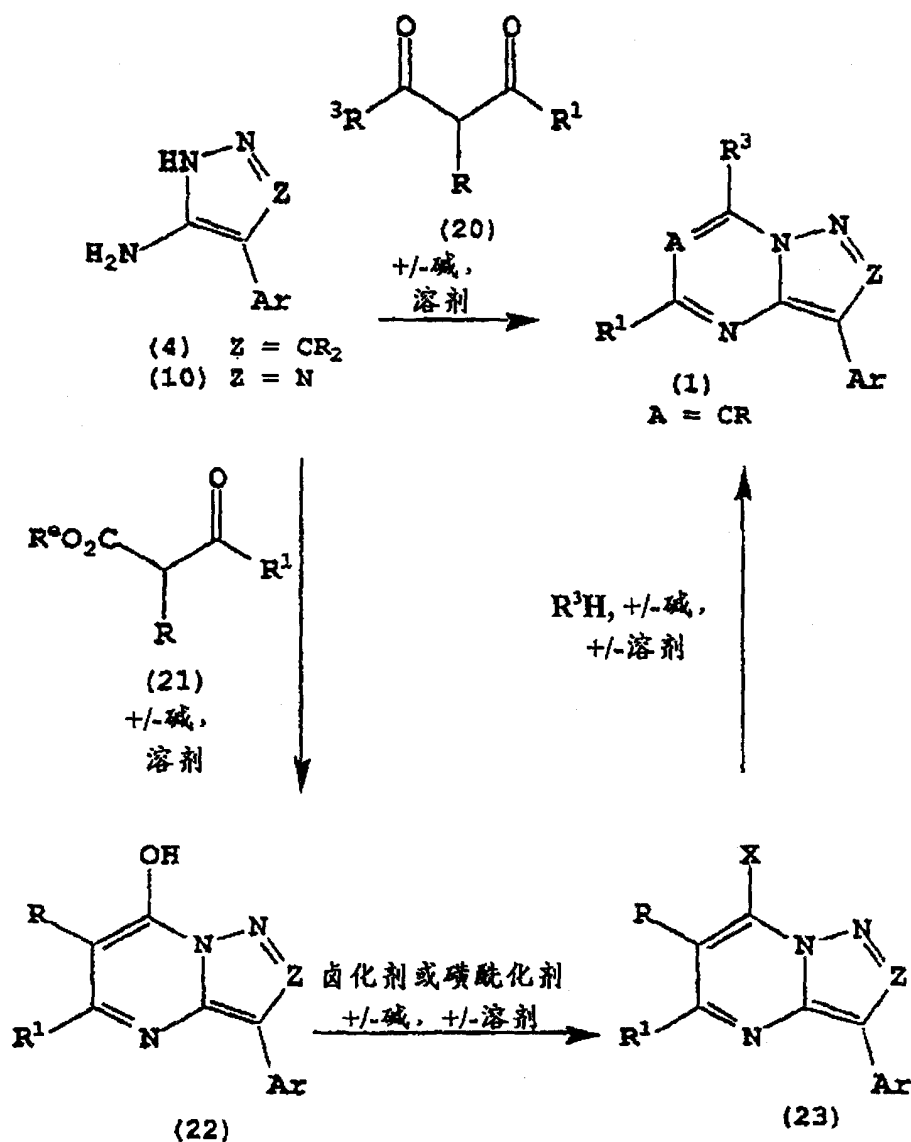
括(但不限于)烷基醇(1-8个碳原子, 优选甲醇或乙醇)、低级烷基腈(1-6个碳原子, 优选乙腈)、二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或1,4-二氧六环)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)或芳族烃(优选苯或甲苯)。优选的反应温度范围为0℃至100℃。

在或不在碱存在下, 在惰性溶剂中, 于-80℃至250℃反应温度之间, 使式(19)化合物与烷基化剂、磺酰化剂或酰化剂反应或与它们的组合顺序反应, 可以得到式(1)化合物, 其中 R^3 可以为 $-NR^8COR^7$ 、 $-N(COR^7)_2$ 、 $-NR^8CONR^6R^7$ 、 $-NR^8CO_2R^{13}$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^8SO_2R^7$ 。烷基化剂可以包括(但不限于) C_1-C_{10} 烷基-卤化物、-甲苯磺酸酯、-甲磺酸酯或-三氟甲磺酸酯; C_1-C_{10} 卤代烷基(1-10个卤原子)-卤化物、-甲苯磺酸酯、-甲磺酸酯或-三氟甲磺酸酯; C_2-C_8 烷氧基烷基-卤化物、-甲苯磺酸酯、-甲磺酸酯或-三氟甲磺酸酯; C_3-C_6 环烷基-卤化物、-甲苯磺酸酯、-甲磺酸酯或-三氟甲磺酸酯; C_4-C_{12} 环烷基烷基-卤化物、-甲苯磺酸酯、-甲磺酸酯或-三氟甲磺酸酯; 芳基(C_1-C_4 烷基)-卤化物、-甲苯磺酸酯、-甲磺酸酯或-三氟甲磺酸酯; 杂芳基(C_1-C_4 烷基)-卤化物、-甲苯磺酸酯、-甲磺酸酯或-三氟甲磺酸酯; 或杂环基(C_1-C_4 烷基)-卤化物、-甲苯磺酸酯、-甲磺酸酯或-三氟甲磺酸酯。酰化剂包括(但不限于) C_1-C_{10} 链烷酰卤或酸酐、具有1-10个卤原子的 C_1-C_{10} 卤代链烷酰卤或酸酐、 C_2-C_8 烷氧基链烷酰卤或酸酐、 C_3-C_6 环烷酰卤或酸酐、 C_4-C_{12} 环烷基链烷酰卤或酸酐、芳酰卤或酸酐、芳基(C_1-C_4)链烷酰卤或酸酐、杂芳酰卤或酸酐、杂芳基(C_1-C_4)链烷酰卤或酸酐、杂环酰卤或酸酐或杂环基(C_1-C_4)链烷酰卤或酸酐。磺酰化剂包括(但不限于) C_1-C_{10} 烷基磺酰卤或酸酐、具有1-10个卤原子的 C_1-C_{10} 卤代烷基磺酰卤或酸酐、 C_2-C_8 烷氧基烷基磺酰卤或酸酐、 C_3-C_6 环烷基磺酰卤或酸酐、 C_4-C_{12} 环烷基烷基磺酰卤或酸酐、芳基磺酰卤或酸酐、芳基(C_1-C_4 烷基)-、杂

- 芳基磺酰卤或酸酐、杂芳基(C₁-C₄烷基)磺酰卤或酸酐、杂环基磺酰卤或酸酐或杂环基(C₁-C₄烷基)磺酰卤或酸酐。碱可以包括(但不限于)碱金属氢化物(优选氢化钠)、碱金属醇盐(1-6个碳原子)(优选甲醇钠或乙醇钠)、碱土金属氢化物、碱金属二烷基氨化物(优选二异丙基氨化锂)、
- 5 碱金属碳酸盐、碱金属双(三烷基硅烷基)氨化物(优选双(三甲基硅烷基)氨化钠)、三烷基胺(优选二-异丙基乙胺)或芳族胺(优选吡啶)。惰性溶剂包括(但不限于)烷基醇(1-8个碳原子, 优选甲醇或乙醇)、低级烷基腈(1-6个碳原子, 优选乙腈)、二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或1,4-二氧六环)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-
- 10 二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)或芳族烃(优选苯或甲苯)。优选反应温度为0℃至100℃。

根据流程14所示方法, 可以合成式(1)化合物, 其中A为CR, R与上述定义相同:

流程 14



在或不在碱存在下, 在惰性溶剂中, 于 0°C 至 250°C 温度范围内, 可以用式(20)化合物(其中 R^1 和 R^3 与上述定义相同)处理式(4)或式(10)化合物, 得到式(1)化合物(其中 A 为 CR, R 与上述定义相同)。碱可以包括(但不限于)碱金属氢化物(优选氢化钠)、碱金属醇盐(1-6 个碳原子)(优选甲醇钠或乙醇钠)、碱土金属氢化物、碱金属二烷基氨化物(优选二异丙基氨化锂)、碱金属碳酸盐、碱金属双(三烷基硅烷基)氨化物(优选双(三甲基硅烷基)氨化钠)、三烷基胺(优选二-异丙基乙胺)或芳族胺(优选吡啶)。惰性溶剂包括(但不限于)烷基醇(1-8 个碳原子, 优选甲

醇或乙醇)、低级烷基脒(1 - 6 个碳原子, 优选乙脒)、二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选 N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)或芳族烃(优选苯或甲苯)。优选反应温度为 0 °C 至 100 °C。或者, 通过中间体(22)和(23)可以合成式(1)化合物, 其中 A 为 CR, R 与上述定义相同。

在或不在碱存在下, 在惰性溶剂中, 于 0 °C 至 250 °C 温度范围内, 可以用式(21)化合物(其中 R¹ 与上述定义相同, R² 为烷基(1 - 6 个碳原子))处理式(4)或式(10)化合物, 得到式(1)化合物(其中 A 为 CR, R 与上述定义相同)。碱可以包括(但不限于)碱金属氢化物(优选氢化钠)、碱金属醇盐(1-6 个碳原子)(优选甲醇钠或乙醇钠)、碱土金属氢化物、碱金属二烷基氮化物(优选二异丙基氮化锂)、碱金属碳酸盐、碱金属双(三烷基硅烷基)氮化物(优选双(三甲基硅烷基)氮化钠)、三烷基胺(优选二-异丙基乙胺)或芳族胺(优选吡啶)。惰性溶剂包括(但不限于)烷基醇(1-8 个碳原子, 优选甲醇或乙醇)、低级烷基脒(1 - 6 个碳原子, 优选乙脒)、二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选 N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)或芳族烃(优选苯或甲苯)。优选反应温度为 0 °C 至 100 °C。在或不在碱存在下, 在或不在惰性溶剂存在下, 于 - 80 °C 至 250 °C 反应温度范围内, 可以用卤化剂或磺酰化剂处理式(22)化合物, 得到式(23)产物(其中 X 为卤原子、烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基或卤代烷基磺酰氧基)。卤化剂包括(但不限于)SOCl₂、POCl₃、PCl₃、PCl₅、POBr₃、PBr₃ 或 PBr₅。磺酰化剂包括(但不限于)烷基磺酰卤或酸酐(例如甲磺酰氯或甲磺酸酐)、芳基磺酰卤或酸酐(例如对-甲苯磺酰氯或酸酐)或卤代烷基磺酰卤或酸酐(优选三氟甲磺酸酐)。碱包括(但不限于)碱金属氢化物(优选氢化钠)、碱金属醇盐(1-6 个碳原子)(优选甲醇钠或乙醇钠)、碱土金属氢化物、碱金属二烷基氮化物(优选二异丙基

5 氯化锂)、碱金属双(三烷基硅烷基)氯化物(优选双(三甲基硅烷基)氯化钠)、三烷基胺(优选 N,N-二-异丙基-N-乙胺或三乙胺)或芳族胺(优选吡啶)。惰性溶剂包括(但不限于)低级烷基腈(1 - 6 个碳原子, 优选乙腈)、二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选 N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)、芳族烃(优选苯或甲苯)或 1 - 10 个碳原子和 1 - 10 个卤原子的卤代烷(优选二氯甲烷)。优选反应温度为 - 20 °C 至 100 °C。

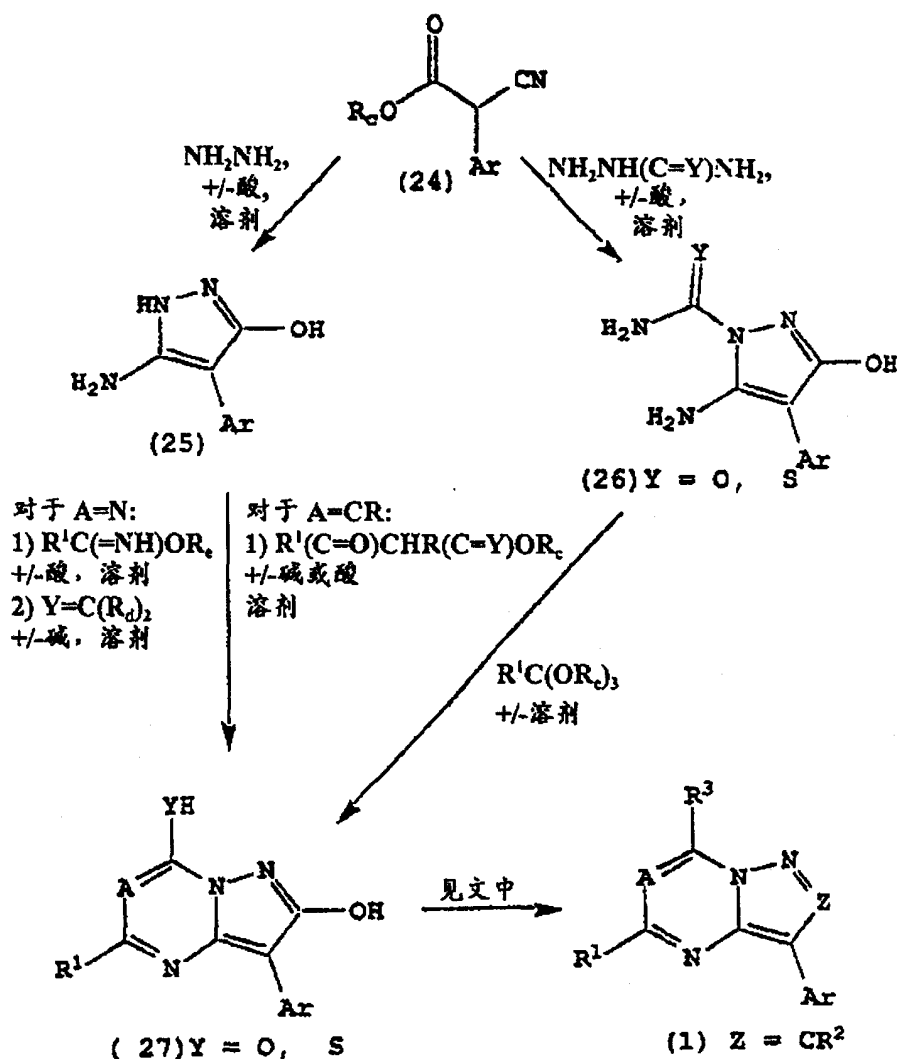
10 在碱存在或不存在下, 在惰性溶剂存在或不存在下, 在 - 80 °C 至 250 °C 反应温度之间, 可以使式(23)化合物与式 R^3H (其中 R^3 与上述定义相同, 但是 R^3 不为 SH、 COR^7 、 CO_2R^7 、芳基或杂芳基)化合物反应产生式(1)化合物。碱可以包括(但不限于)碱金属氢化物(优选氢化钠)、碱金属醇盐(1-6 个碳原子)(优选甲醇钠或乙醇钠)、碱土金属氢化物、碱金属二烷基氯化物(优选二异丙基氯化锂)、碱金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐、碱金属双(三烷基硅烷基)氯化物(优选双(三甲基硅烷基)氯化钠)、三烷基胺(优选 N,N-二-异丙基-N-乙胺)或芳族胺(优选吡啶)。

15 惰性溶剂包括(但不限于)烷基醇(1-8 个碳原子, 优选甲醇或乙醇)、低级烷基腈(1 - 6 个碳原子, 优选乙腈)、二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选 N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)、芳族烃(优选苯或甲苯)或 1 - 10 个碳原子和 1 - 10 个卤原子的卤代烷(优选二氯甲烷)。优选反应温度为 0 °C 至 140 °C。

20

使用流程 15 所示方法, 也可以制备部分式(1)化合物:

流程 15



在或不在惰性溶剂存在下, 可以使式(24)化合物(其中 R_c 为低级烷基, Ar 与上述定义相同)与肼反应, 得到式(25)中间体(其中 Ar 与上述定义相同)。所使用的反应条件与流程 4 所示的由式(3)化合物制备式(4)中间体的条件相似。在或不在酸存在下, 在惰性溶剂中, 可以使式(25)化合物(其中 A 为 N)与式 $R^1C(=NH)OR_c$ (其中 R^1 与上述定义相同, R_c 为低级烷基)试剂反应, 接着在或不在碱存在下, 在惰性溶剂中, 与式 $YisC(R_d)_2$ (其中 Y 为 O 或 S, R^d 为卤原子(优选氯)、烷氧基(1-4 个碳原子)或烷硫基(1-4 个碳原子))化合物反应得到式(27)化合物(其中 A 为 N, Y 为 O、S)。这些转化的条件与流程 4 中将式(4)化合物转化为式(7)化合物所使用的条件相同。

或者, 用与流程 14 所使用的将式(21)化合物转化为式(22)化合物的相似的条件, 使式(25)化合物(其中 A 为 CR)与式 $R^1(C=O)CHR(C=Y)OR_c$ (其中 R^1 和 R 与上述定义相同, R_c 为低级烷基)化合物反应, 得到式(27)化合物(其中 A 为 CR)。在或不在碱存在下, 在惰性溶剂中, 可以用卤化剂或磺酰化剂处理式(27)中间体(其中 Y 为 O), 接着在或不在碱存在下, 在惰性溶剂中, 与 R^3H 或 R^2H 反应得到式(1)化合物(其中 Z 为 CR^2)。

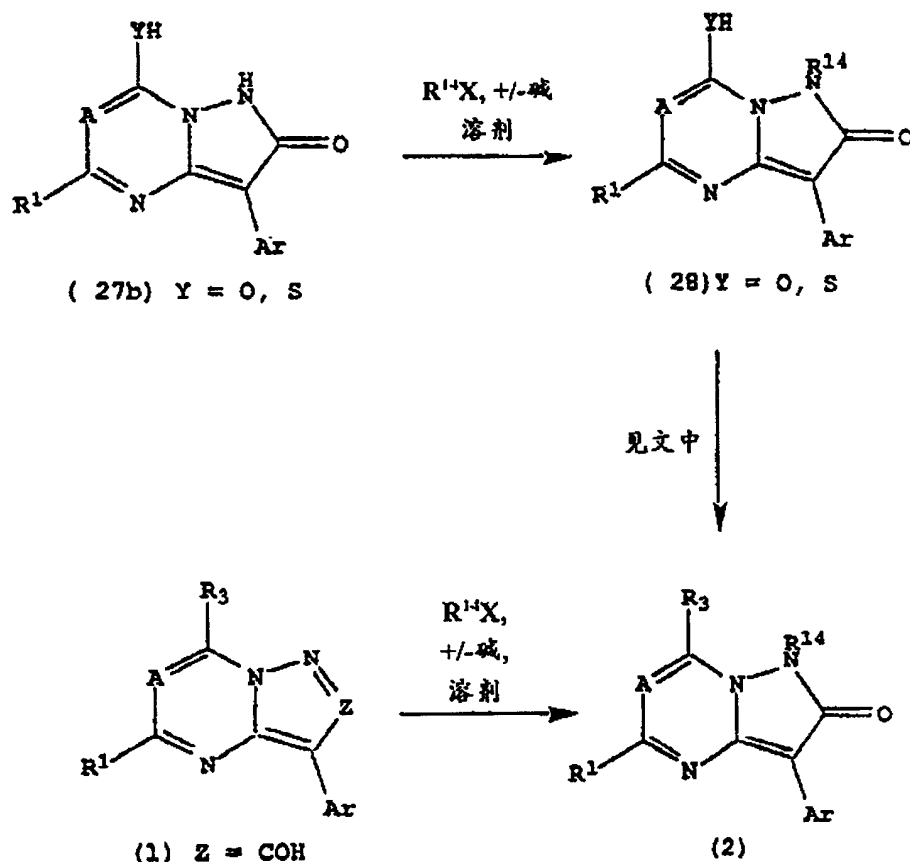
本领域的技术人员可以认识到在流程 15 中可以以反应程序的不同顺序使用各种卤化剂、磺酰化剂、 R^3H 或 R^2H 的组合以提供式(I)化合物。例如, 在某些情况下, 可以需要使化合物与化学计量的卤化剂或磺酰化剂反应、与 R^2H (或 R^3H)反应, 然后再与卤化剂或磺酰化剂反应, 并与 R^3H (或 R^2H)反应, 得到式(1)化合物。这些转化使用的反应条件和试剂与流程 14 所使用的将式(22)中间体化合物转化为(23)再转化为(1)(其中 A 为 CR)所使用的条件相似, 或者与流程 1 将式(7)中间体化合物转化为(8)再转化为(1)(其中 A 为 N)所使用的条件相似。

或者, 可以在流程 15 中将式(27)化合物(其中 Y 为 S)转化为式(1)化合物。在惰性溶剂中, 可以用化合物 R^fX (其中 R^f 为低级烷基, X 为卤原子、烷基磺酰氧基或卤代烷基磺酰氧基)使式(27)中间体化合物烷基化, (然后任选在惰性溶剂中用氧化剂氧化), 接着在或不在碱存在下, 在惰性溶剂中与 R^3H 反应得到式(1)化合物。所使用的条件和试剂与流程 2 中将式(7)中间体化合物转化为(12)(或转化为 13)再转化为式(1)化合物所使用的相似。

用流程 15 所示的另外的途径, 可以由式(24)化合物制备式(1)化合物。通过在或不在酸存在下, 在惰性溶剂中, 使式(24)化合物经与式 $NH_2NH(C=NH)NH_2$ 化合物反应, 接着使用流程 10 中将式(3)化合物转化为(17)再转化为(7)所使用的条件, 与化合物 $R^1C(OR_c)_3$ (其中 R_c 为低级烷基, R^1 与上述定义相同)反应, 可以将其转化为式(27)化合物。

根据流程 16 所示的方法, 可以制备部分式(2)化合物:

流程 16



在或不在碱存在下, 在惰性溶剂中, 可以用各种烷基化剂 $R^{14}X$ (其中 R^{14} 与上述定义相同, X 为卤原子、烷基磺酰氧基或卤代烷基磺酰氧基) 处理式(27b)化合物, 得到式(28)的结构。然后在或不在碱存在下, 在惰性溶剂中, 通过用卤化剂或磺酰化剂处理式(28)化合物(其中 Y 为 O), 可将其转化为式(2)化合物, 接着在或不在碱存在下, 在惰性溶剂中, 与 R^3H 反应得到式(2)化合物。这些转化所使用的反应条件与流程 14 中将中间体化合物(22)转化为(23)再转化为(1) (其中 A 为 CR) 所使用的条件相似, 或者与流程 1 中将式(7)中间体化合物转化为(8)再转化为(1) (其中 A 为 N) 所使用的条件相似。或者, 在惰性溶剂中, 可以用化合物 R^fX (其中 R^f 为低级烷基, X 为卤原子、烷基磺酰氧基或卤代烷基磺酰氧基) 使式(28)化合物(其中 Y 为 S) 烷基化, (然后任选在惰性溶剂中用氧化剂氧化), 接着在或不在碱存在下, 在惰性溶剂中与 R^3H 反应得到式(1)化合物。所使用的条件和试剂与流程 2 中将式(7)

中间体化合物转化为(12)(或转化为13)再转化为式(1)化合物所使用的相似。

用流程16所示方法,可以将式(1)化合物(其中Z为COH)转化为式(2)化合物。在或不在碱存在下,在惰性溶剂中,用各种烷基化剂
5 $R^{14}X$ (其中 R^{14} 与上述定义相同,X为卤原子、烷基磺酰氧基或卤代烷基磺酰氧基)处理得到结构(2)。本领域技术人员可以认识到也可以使用流程16的方法制备式(1)化合物(其中Z为COR⁷)。

在流程16中,术语“碱”和“惰性溶剂”可以具有下述意义。
碱可以包括(但不限于)碱金属氢化物(优选氢化钠)、碱金属醇盐(1-6个
10 碳原子)(优选甲醇钠或乙醇钠)、碱土金属氢化物、碱金属二烷基氨化物(优选二异丙基氨化锂)、碱金属双(三烷基硅烷基)氨化物(优选双(三甲基硅烷基)氨化钠)、三烷基胺(优选N,N-二-异丙基-N-乙胺或三乙胺)或芳族胺(优选吡啶)。惰性溶剂包括(但不限于)低级烷基腈(1-6个碳原子,优选乙腈)、二烷基醚(优选乙醚)、环醚(优选四氢呋喃或1,4-二
15 氧六环)、N,N-二烷基甲酰胺(优选二甲基甲酰胺)、N,N-二烷基乙酰胺(优选二甲基乙酰胺)、环酰胺(优选N-甲基吡咯烷-2-酮)、二烷基亚砷(优选二甲基亚砷)、芳族烃(优选苯或甲苯)或1-10个碳原子和1-10个卤原子的卤代烷(优选二氯甲烷)。优选反应温度为-20℃至
20 100℃。

实施例

用下列一般方法记录下述化合物的分析数据。用IBM-Bruker FT-NMR (300 MHz)记录质子 NMR 光谱;根据下述在含氘氯仿或含氘二甲基亚砷中,以从四甲基硅烷内标偏移的 ppm (δ)记录化学位移。用
25 Finnegan MAT 8230 光谱仪(化学-离子化(CI),用NH₃作载气,或如下述气相层析(GC))或用Hewlett Packard 5988A型光谱仪记录质谱(MS)或高分辨质谱(HRMS)。熔点在Buchi Model 510熔点装置上记录,且未校正。沸点为未校正。在处理中所有的pH测定均用试纸进

行。

试剂由商业购得，需要时在使用前，根据 D. Perrin 和 W. L. F. Armarego 在实验化学品的纯化 (第三版, New York: Pergamon Press, 1988) 中所述的一般方法纯化。层析在硅胶上进行，使用下述溶剂体系。对于混合溶剂体系而言，给出体积之比。除特别指明外，所有份数和百分比以重量计。

提供下列实施例以更详细地描述本发明。这些实施例(提出了实施本发明的最佳模式)用于说明本发明，而不用来限制本发明。

10 实施例 1

2,7-二甲基-8-(2,4-二甲基苯基)[1,5-a]-吡唑并-[1,3,5]-三嗪-4(3H)-酮的制备

(式 7，其中 Y 为 O， R_1 为 CH_3 ，Z 为 $C-CH_3$ ，Ar 为 2,4-二甲基苯基)

15 A. 1-氟基-1-(2,4-二甲基苯基)丙-2-酮

于室温下，将钠颗粒(9.8g, 0.43mol)分次加至 2,4-二甲基苯基乙腈(48g, 0.33mol)的乙酸乙酯(150ml)溶液中。将该反应混合物加热至回流温度，并搅拌 16 小时。将产生的悬浮液冷却至室温并过滤。用大量的乙醚洗涤收集的沉淀，然后空气干燥。将固体溶于水中，加入 1N HCl 溶液至 pH = 5 - 6。用乙酸乙酯(3 x 200ml)萃取该混合物，经硫酸镁干燥合并的有机层并过滤。真空去除溶剂得到白色固体(45.7g, 74%产率)：NMR ($CDCl_3$, 300 MHz); CI-MS: 188 (M+H)。

20 B. 5-氨基-4-(2,4-二甲基苯基)-3-甲基吡唑

于回流温度下，将 1-氟基-1-(2,4-二甲基苯基)丙-2-酮(43.8g, 0.23mol)、肼-水合物(22ml, 0.46mol)、冰乙酸(45ml, 0.78mol)和甲苯(500ml)的混合物在配有迪安-斯达克榻分水器装置中搅拌 18 小时。将该反应混合物冷却至室温，真空去除溶剂。将残留物溶于 6N HCl 中，用乙醚将产生的溶液萃取三次。向水层加入浓氢氧化铵溶液至 pH

= 11。用乙酸乙酯将产生的不完全-溶液萃取三次。经硫酸镁干燥合并的有机层，并过滤。真空去除溶剂得到淡棕色粘的油状物(34.6g, 75%产率)；NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.10 (s, 1H), 7.05 (d, 2H, J = 1), 2.37 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); CI-MS: 202 (M+H)。

5 C. 5-乙脒基-4-(2,4-二甲基苯基)-3-甲基吡唑，乙酸盐

将 Ethyl acetamidate 盐酸盐(60g, 0.48mol)快速加至碳酸钾(69.5g, 0.50mol)、二氯甲烷(120ml)和水(350ml)迅速搅拌的混合物中。分离各层，用二氯甲烷(2 x 120ml)萃取水层。经硫酸镁干燥合并的有机层，过滤。经一次蒸馏去除溶剂，将残留物即澄清的淡黄色液体(35.0g)不经纯化使用。

10 将冰乙酸(9.7ml, 0.17mol)加至搅拌的 5-氨基-4-(2,4-二甲基苯基)-3-甲基吡唑(34g, 0.17mol)、ethyl acetamidate (22g, 0.25mol)和乙腈(500ml)的混合物中。于室温下，将产生的反应混合物搅拌 3 天，然后将其真空浓缩至约原体积的三分之一。过滤产生的悬浮液，用大量的乙醚洗涤收集的固体。真空干燥白色固体(31.4g, 61%产率)；NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 7.00 (s, 1H), 6.90 (dd, 2H, J = 7, 1), 2.28 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.81 (s, 3H); CI-MS: 243 (M+H)。

20 D. 2,7-二甲基-8-(2,4-二甲基苯基)[1,5-a]-吡唑并-[1,3,5]-三嗪-4(3H)-酮

在剧烈搅拌下，将钠颗粒(23g, 1mol)分次加至乙醇(500ml)中。在所有的钠反应后，加入 5-乙脒基-4-(2,4-二甲基苯基)-3-甲基吡唑乙酸盐(31.2g, 0.1mol)和碳酸二乙酯(97ml, 0.8mol)。将产生的反应混合物加热至回流温度，搅拌 18 小时。将该混合物冷却到室温，真空去除溶剂。将残留物溶于水中，缓慢加入 1N HCl 溶液至 pH = 5 - 6。用乙酸乙酯将水层萃取三次，经硫酸镁干燥合并的有机层并过滤。真空去除溶剂得到淡褐色固体(26g, 98%产率)；NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.15 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); CI-MS: 269

(M+H)。

实施例 2

5-甲基-3-(2,4,6-三甲基苯基)[1,5-a]-[1,2,3]-三唑并-[1,3,5]-三嗪-7(6H)-酮的制备

(式 7, 其中 Y 为 O, R_1 为 CH_3 , Z 为 N, Ar 为 2,4,6-三甲基苯基)

A. 1-苯基甲基-4-(2,4,6-三甲基苯基)-5-氨基三唑

于室温下, 将 2,4,6-三甲基苄基氯(1.0g, 6.3mmol)、苄基叠氮(0.92g, 6.9mmol)和叔丁醇钾(0.78g, 6.9mmol)的四氢呋喃(10ml)中的混合物搅拌 2.5 天。用水稀释产生的悬浮液, 用乙酸乙酯萃取三次。经硫酸镁干燥合并的有机层, 并过滤。真空去除溶剂, 得到棕色油状物。用乙醚研磨并过滤, 得到黄色固体(1.12g, 61%产率): NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 7.60-7.30 (m, 5H), 7.30-7.20 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.18 (br s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 6H); CI-MS: 293 (M+H)。

B. 4-(2,4,6-三甲基苯基)-5-氨基三唑

在搅拌下, 将钠(500mg, 22mmol)加至液氨(30ml)和 1-苯基甲基-4-(2,4,6-三甲基苯基)-5-氨基三唑(1.1g, 3.8mmol)的混合物中。搅拌该反应混合物至深绿色不褪去。加入氯化铵溶液(ml), 搅拌该混合物同时用 16 小时将其加热至室温。用 1M HCl 溶液处理残留物并过滤。用浓氢氧化铵溶液碱化水层(pH = 9), 然后用乙酸乙酯萃取三次。经硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤。真空去除溶剂得到黄色固体(520mg), 经薄层层析(乙酸乙酯)证明为均一的:

NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 6.97 (s, 2H), 3.68-3.50 (br, s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.10 (s, 6H); CI-MS: 203 (M+H)。

C. 4-(2,4,6-三甲基苯基)-5-乙脒基三唑乙酸盐

于室温下, 将 4-(2,4,6-三甲基苯基)-5-氨基三唑(400mg, 1.98mmol)、ethyl acetamidate (261mg, 3mmol)和冰乙酸(0.1ml,

1.98mmol)的乙腈(6ml)中的混合物搅拌4小时。过滤产生的悬浮液, 用大量的乙醚洗涤收集的固体。真空干燥得到白色固体(490mg, 82%产率); NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 7.90-7.70 (br s, 0.5H), 7.50-7.20 (br. s, 0.5H), 6.90 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 3.50-3.10 (br s, 3H), 2.30-2.20 (br s, 3H),
5 2.05 (d, 1H, $J = 7$), 1.96 (s, 6H), 1.87 (s, 6H); CI-MS: 244 (M+H)。

D. 5-甲基-3-(2,4,6-三甲基苯基)[1,5-a]-[1,2,3]-三唑并-[1,3,5]-三嗪-7(4H)-酮

于室温、搅拌下, 将钠(368mg, 16.2mmol)加至乙醇(10ml)中。在所述钠反应后, 加入4-(2,4,6-三甲基苯基)-5-乙炔基三唑乙酸盐(490mg, 1.6mmol)和碳酸二乙酯(1.6ml, 13mmol)。将该反应混合物于回流温度
10 下搅拌5小时, 然后冷却至室温。用水稀释该反应混合物, 加入1N HCl溶液至 $pH = 5 - 6$ 。用乙酸乙酯将水层萃取三次, 经硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤。真空去除溶剂得到黄色残留物。用乙醚研磨并过滤得到黄色固体(300mg, 69%产率); NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 6.98 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (s, 6H); CI-MS: 270 (M+H)。
15

实施例3

4-(二(羧基甲氧基)甲基)-2,7-二甲基-8-(2,4-二甲基苯基)[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪的制备

20 (式1, 其中 R^3 为 $CH(CHCO_2CH_3)_2$, R_1 为 CH_3 , Z 为 $C-CH_3$, Ar 为 2,4-二甲基苯基)

A. 4-氯-2,7-二甲基-8-(2,4-二氯苯基)[1,5-a]-吡唑并三嗪

于回流温度下, 将2,7-二甲基-8-(2,4-二甲基苯基)[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪-4-酮(实施例1, 1.38g, 4.5mmol)、N,N-二甲基苯胺(1ml, 8mmol)和三氯氧化磷(10ml)的混合物搅拌48小时。真空去除过量的三
25 氯氧化磷。将残留物倾至冰水中, 简短搅拌, 用乙酸乙酯快速萃取三次。用冰水洗涤合并的有机层, 然后用硫酸镁干燥并过滤。真空去除溶剂得到棕色油状物。快速柱层析(乙酸乙酯:己烷 = 1:4)得到一个组分

($R_f = 0.5$)。真空去除溶剂得到黄色油状物(1.0g, 68%产率): NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.55 (d, 1H, $J = 1$), 7.38 (dd, 1H, $J = 7, 1$), 7.30 (d, 1H, $J = 7$), 2.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); CI-MS: 327 (M+H)。

5 B. 4-(二(羧基甲氧基)甲基)-2,7-二甲基-8-(2,4-二甲基苯基)[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪

用己烷将氢化钠(60%油液, 80mg, 2mmol)洗涤两次, 每次洗涤后倾出己烷, 溶于无水四氢呋喃(THF, 1ml)中。用5分钟滴加丙二酸二乙酯(0.32g, 2mmol)的 THF (2ml)溶液, 此时开始剧烈产生气体。加入
10 4-氯-2,7-二甲基-8-(2,4-二氯苯基)[1,5-a]-吡唑并三嗪(0.5g, 1.75mmol)的 THF (2ml)溶液, 然后将该反应混合物于氮气环境下搅拌 48 小时。将产生的悬浮液倾至水中, 用乙酸乙酯萃取三次。用盐水将合并的有机层洗涤一次, 经硫酸镁干燥并过滤。真空去除溶剂, 得到棕色油状物。经柱层析(乙酸乙酯:己烷 = 1:9), 真空去除溶剂后得到淡黄色固体
15 ($R_f = 0.2$, 250mg, 35%产率): mp 50-52 °C; NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 12.35 (br. s, 1H), 7.15-7.00 (m, 3H), 4.40 (q, 2H, $J = 7$), 4.30 (q, 2H, $J = 7$), 2.4, 2.35, 2.3, 2.2, 2.1 (5s, 12H), 1.4 (t, 3H, $J = 7$), 1.35-1.25 (m, 3H); CI-HRMS: 计算值: 411.2032, 实测值: 411.2023。

实施例 6

20 4-(1,3-二甲氧基-2-丙氨基)-2,7-二甲基-8-(2,4-二氯苯基)[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪的制备

(式 1, 其中 R^3 为 $\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, R_1 为 CH_3 , Z 为 C- CH_3 , Ar 为 2,4-二氯苯基)

A. 4-氯-2,7-二甲基-8-(2,4-二氯苯基)[1,5-a]-吡唑并三嗪

25 于回流温度下, 将 2,7-二甲基-8-(2,4-二甲基苯基)[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪-4-酮(实施例 1, 1.38g, 4.5mmol)、N,N-二甲基苯胺(1ml, 8mmol)和三氯氧化磷(10ml)的混合物搅拌 48 小时。真空去除过量的三氯氧化磷。将残留物倾至冰水中, 简短搅拌, 用乙酸乙酯快速萃取三

次。用冰水洗涤合并的有机层，然后用硫酸镁干燥并过滤。真空去除溶剂得到棕色油状物。快速柱层析(乙酸乙酯:己烷 = 1:4)得到一个组分($R_f = 0.5$)。真空去除溶剂得到黄色油状物(1.0g, 68%产率); NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.55 (d, 1H, $J = 1$), 7.38 (dd, 1H, $J = 7, 1$), 7.30 (d, 1H, $J = 7$), 2.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); CI-MS: 327 (M+H)。

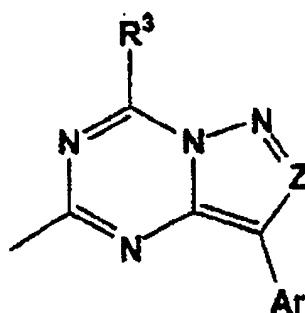
B. 4-(1,3-二甲氧基-2-丙氨基)-2,7-二甲基-8-(2,4-二氯苯基)[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪

于室温下，将 4-氯-2,7-二甲基-8-(2,4-二氯苯基)[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪(部分 A, 570mg, 1.74mmol)、1,3-二甲氧基丙基-2-氨基丙烷(25mg, 2.08mmol)和乙醇(10ml)的混合物搅拌 18 小时。将该反应混合物倾至水中(25ml)，用乙酸乙酯萃取三次。经硫酸镁干燥合并的有机层并过滤。真空去除溶剂。经柱层析(二氯甲烷:甲醇 = 50:1)得到一个组分。真空去除溶剂后得到固体(250mg, 35%产率): mp 118-120 °C; NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.50 (s, 1H), 7.28 (dd, 2H, $J = 8, 1$), 6.75 (d, 1H, $J = 8$), 4.70-4.58 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 4H), 3.43 (s, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); CI-HRMS: 计算值: 409.1072, 实测值 409.1085。 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 分析计算值: C, 52.69, H, 5.17, N, 17.07, Cl, 17.28; 实测值: C, 52.82, H, 5.06, N, 16.77, Cl, 17.50。

用上述方法和有机合成领域技术人员已知的修改，可以制备下列表 1 - 4 中另外的实施例化合物。

根据实施例 1、2、3 或 6 所述方法，可以制备表 1 所述的实施例化合物。通常使用下列缩写: Ph 为苯基, Pr 为丙基, Me 为甲基, Et 为乙基, Bu 为丁基, Ex 为实施例。

表 1



Ex.	Z	R ³	Ar	mp(°C)
6 ^a	C-Me	NH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Cl ₂ -ph	118-120
391 ^{bz}	C-Me	NCH(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4,6-(MeO) ₂ ph	油状物
395 ^{bu}	C-Me	NEt ₂	2-Me-4,6-(MeO) ₂ ph	114
396 ^{bv}	C-Me	NH-3-戊基	2-Me-4,6-(MeO) ₂ ph	145-146

表 1 附注：

- 5 a) 分析计算值：C, 52.69, H, 5.17, N, 17.07, Cl, 17.28; 实测值：C, 52.82, H, 5.06, N, 16.77, Cl, 17.50。
- bu) 分析计算值：C, 65.90, H, 7.72, N, 18.27; 实测值：C, 65.77, H, 7.62, N, 18.26。
- bv) 分析计算值：C, 65.02, H, 7.38, N, 18.96; 实测值：C, 65.01, H, 7.43, N, 18.68。
- 10 bz) CI-HRMS: 计算值：430.2454; 实测值：430.2468 (M + H)。

实施例 431

15 2,4,7-二甲基-8-(4-甲氧基-2-甲基苯基)[1,5-a]-吡唑并-1,3,5-三嗪的制备

(式 1，其中 R³ 为 CH₃，R¹ 为 CH₃，Z 为 C-CH₃，Ar 为 2,4-二甲基苯基)

将 5-乙脒基-4-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3-甲基吡唑乙酸盐(602mg, 2mmol)与饱和的碳酸氢钠溶液(10ml)混合。用乙酸乙酯将该水溶性混

合物萃取三次。经硫酸镁干燥合并的有机层，过滤并真空浓缩。残留物溶于甲苯(10ml)中，向该悬浮液中加入原乙酸三甲酯(0.36g, 3mmol)。于氮气环境下，将该反应混合物加热至回流温度，并搅拌 16 小时。冷却至室温后，真空浓缩该反应混合物，得到油状固体。柱层析(氯仿:甲醇 = 9:1)，真空去除溶剂后得到黄色粘的油状物($R_f = 0.6$, 210mg, 37%产率): NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 7.15 (d, 1H, $J = 8$), 6.9 (d, 1H, $J = 1$), 6.85 (dd, 1H, $J = 8, 1$), 3.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); CI-HRMS : 计算值: 283.1559 , 实测值: 283.1554 (M+H)。

10

实施例 432

7-羟基-5-甲基-3-(2-氯-4-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

(式 1, 其中 A 为 CH, R^1 为 Me, R^3 为 OH, Z 为 C-Me, Ar 为 2-氯-4-甲基苯基)

15

在搅拌下，将 5-氨基-4-(2-氯-4-甲基苯基)-3-甲基吡唑(1.86g, 8.4mmol)溶于冰乙酸(30ml)中。然后向产生的溶液中滴加乙酰乙酸乙酯(1.18ml, 9.2mmol)。然后将该反应混合物加热至回流温度，搅拌 16 小时，冷却至室温。加入乙醚(100ml)，过滤收集产生的沉淀。真空干燥得到白色固体(1.0g, 42%产率): NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8.70 (br. s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 5.62 (s, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.29 (s, 3H); CI-MS : 288 (M+H)。

20

实施例 433

7-氯-5-甲基-3-(2-氯-4-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

25

(式 1, 其中 A 为 CH, R^1 为 Me, R^3 为 Cl, Z 为 C-Me, Ar 为 2-氯-4-甲基苯基)

于回流温度下，将 7-羟基-5-甲基-3-(2-氯-4-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(1.0g, 3.5mmol)、三氯氧化磷(2.7g, 1.64ml, 17.4mmol)、N,N-二乙

基苯胺(0.63g, 0.7ml, 4.2mmol)和甲苯(20ml)混合物搅拌 3 小时, 然后冷却至室温。真空去除挥发物。残留物经快速层析(乙酸乙酯:己烷 = 1:2)得到 7-氯-5-甲基-3-(2-氯-4-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(900mg, 84%产率), 为黄色油状物: NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.35 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 71.6 (d, 1H, J = 7), 6.80 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); CI-MS : 306 (M+H)。

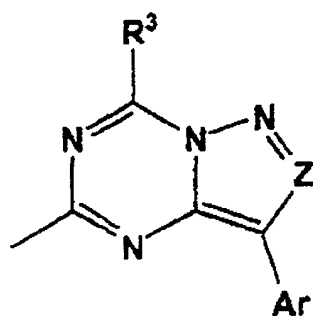
实施例 434

7-(戊基-3-氨基)-5-甲基-3-(2-氯-4-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶
(式 1, 其中 A 为 CH, R¹ 为 Me, R³ 为戊基-3-氨基, Z 为 C-Me, Ar 为 2-氯-4-甲基苯基)

于 150 °C, 将 3-戊胺(394mg, 6.5mmol)和 7-氯-5-甲基-3-(2-氯-4-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(200mg, 0.65mmol)的二甲基亚砜(DMSO, 10ml)溶液搅拌 2 小时, 然后冷却至室温。接着将该反应混合物倾至水(100ml)中, 并混合。用二氯甲烷萃取三次, 用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空去除溶剂, 得到黄色固体。经快速层析(乙酸乙酯:己烷 = 1:4)得到白色固体(140mg, 60%产率): mp 139-141 °C; NMR (CDCl₃, 300 Hz): 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, 1H, J=8), 7.12 (d, 1H, J=7), 6.02 (d, 1H, J=9), 5.78 (s, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 1.82-1.60 (m, 4H), 1.01 (t, 6H, J=8); C₂₀H₂₅ClN₄ 的分析计算值: C, 67.31, H, 7.06, N, 15.70, Cl, 9.93; 实测值: C, 67.32, H, 6.95, N, 15.50, Cl, 9.93。

根据实施例 1、2、3 或 6 中所述方法可以制备表 7 中所述的实施例的化合物。常用的缩写为: Ph 为苯基, Pr 为丙基, Me 为甲基, Et 为乙基, Bu 为丁基, Ex 为实施例。

表 7



实施例	Z	R ³	Ar	mp (°C)
1200 ^a	C-Me	2-乙基嘧啶基	2-Me-4-OMePh	58-59.5
1201 ^b	C-Me	环丁基氨基	2-Me-4-OMePh	94.5-96
1202 ^c	C-Me	N(Me)CH ₂ CH=CH ₂	2-Me-4-OMePh	油状物
1203 ^d	C-Me	N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	2-Me-4-OMePh	油状物
1204	C-Me	N(Et)CH ₂ c-Pr	2-Me-4-OMePh	
1205 ^e	C-Me	NHCH ₂ -2-四氢呋喃基	2-Me-4-OMePh	非晶形
1206 ^{ay}	C-Me	N(Pr)CH ₂ c-Pr	2-Me-4-OMePh	油状物
1207 ^{az}	C-Me	N(Me)Pr	2-Me-4-OMePh	油状物
1208 ^f	C-Me	N(Me)Et	2-Me-4-OMePh	油状物
1209 ^g	C-Me	N(Me)Bu	2-Me-4-OMePh	油状物
1210 ^h	C-Me	N(Me)炔丙基	2-Me-4-OMePh	油状物
1211 ⁱ	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₃)	2-Me-4-OMePh	油状物
1212 ^j	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ CH=CH ₂	2-Me-4-OMePh	油状物
1213 ^k	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Me	2-Me-4-OMePh	油状物
1214	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Et	2-Me-4-OMePh	
1215	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Pr	2-Me-4-OMePh	
1216	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ c-Pr	2-Me-4-OMePh	
1217 ^m	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃)	2-Me-4-OMePh	油状物
1218	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	2-Me-4-OMePh	
1219 ⁿ	C-Me	NH-2-乙基	2-Me-4-OMePh	油状物
1220 ^o	C-Me	NH-2-丙基	2-Me-4-OMePh	油状物
1221 ^p	C-Me	NHCH ₂ -2-四氢呋喃基	2-Me-4-OMePh	非晶形
1222 ^q	C-Me	NEt(环己基)	2-Me-4-OMePh	油状物
1223	C-Me	2-乙基嘧啶基	2,5-Me ₂ -4-OMePh	
1224	C-Me	环丁基氨基	2,5-Me ₂ -4-OMePh	

1225	C-Me	$N(Me)CH_2CH=CH_2$	2,5-Me ₂ -4-OMePh	
1226	C-Me	$N(Et)CH_2c\text{-}Pr$	2,5-Me ₂ -4-OMePh	
1227	C-Me	$N(Pr)CH_2c\text{-}Pr$	2,5-Me ₂ -4-OMePh	
1228	C-Me	$N(Me)Pr$	2,5-Me ₂ -4-OMePh	
1229	C-Me	$N(Me)Et$	2,5-Me ₂ -4-OMePh	
1230	C-Me	$N(Me)Bu$	2,5-Me ₂ -4-OMePh	
1231	C-Me	$N(Me)$ 炔丙基	2,5-Me ₂ -4-OMePh	
1232	C-Me	$NH(CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3)$	2,5-Me ₂ -4-OMePh	
1233	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)CH_2CH=CH_2$	2,5-Me ₂ -4-OMePh	
1234	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)Me$	2,5-Me ₂ -4-OMePh	
1235	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)Et$	2,5-Me ₂ -4-OMePh	
1236	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)Pr$	2,5-Me ₂ -4-OMePh	
1237	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)CH_2c\text{-}Pr$	2,5-Me ₂ -4-OMePh	
1238	C-Me	$NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$	2,5-Me ₂ -4-OMePh	
1239	C-Me	$NHCH(c\text{-}Pr)_2$	2,5-Me ₂ -4-OMePh	
1240	C-Me	2-乙基哌啶基	2,4-(OMe) ₂ Ph	
1241	C-Me	环丁基氨基	2,4-(OMe) ₂ Ph	
1245	C-Me	$N(Me)CH_2CH=CH_2$	2,4-(OMe) ₂ Ph	
1255'	C-Me	$N(CH_2CH=CH_2)_2$	2,4-(OMe) ₂ Ph	64.8-65.6
1256	C-Me	$N(Et)CH_2c\text{-}Pr$	2,4-(OMe) ₂ Ph	
1257	C-Me	$N(Pr)CH_2c\text{-}Pr$	2,4-(OMe) ₂ Ph	
1258	C-Me	$N(Me)Pr$	2,4-(OMe) ₂ Ph	
1259	C-Me	$N(Me)Et$	2,4-(OMe) ₂ Ph	
1260	C-Me	$N(Me)Bu$	2,4-(OMe) ₂ Ph	
1261	C-Me	$N(Me)$ 炔丙基	2,4-(OMe) ₂ Ph	
1262	C-Me	$NH(CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3)$	2,4-(OMe) ₂ Ph	
1263	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)CH_2CH=CH_2$	2,4-(OMe) ₂ Ph	
1264	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)Me$	2,4-(OMe) ₂ Ph	
1265	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)Et$	2,4-(OMe) ₂ Ph	
1266	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)Pr$	2,4-(OMe) ₂ Ph	
1267	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)CH_2c\text{-}Pr$	2,4-(OMe) ₂ Ph	
1268 ^s	C-Me	$NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$	2,4-(OMe) ₂ Ph	137.8-138.3
1269	C-Me	$NHCH(c\text{-}Pr)_2$	2,4-(OMe) ₂ Ph	
1270 ^t	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2,4-(OMe) ₂ Ph	油状物
1271 ^u	C-Me	$NHCH(Et)_2$	2,4-(OMe) ₂ Ph	128-129.4
1272	C-Me	$N(Et)_2$	2,4-(OMe) ₂ Ph	

1273 ^v	C-Me	N(Pr) ₂	2,4-(OMe) ₂ Ph
1274	C-Me	2-乙基哌啶基	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1275	C-Me	环丁基氨基	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1276	C-Me	N(Me)CH ₂ CH=CH ₂	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1277	C-Me	N(Et)CH ₂ c-Pr	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1278	C-Me	N(Pr)CH ₂ c-Pr	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1279	C-Me	N(Me)Pr	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1280	C-Me	N(Me)Et	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1281	C-Me	N(Me)Bu	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1282	C-Me	N(Me)炔丙基	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1283	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₃)	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1284	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ CH=CH ₂	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1285	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Me	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1286	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Et	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1287	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Pr	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1288	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ c-Pr	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1289	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃)	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1290	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1291	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1292	C-Me	NHCH(Et) ₂	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1293	C-Me	N-(Et) ₂	2,4-(OMe) ₂ -5-MePh
1294	C-Me	2-乙基哌啶基	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh
1295	C-Me	环丁基氨基	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh
1296	C-Me	N(Me)CH ₂ CH=CH ₂	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh
1297	C-Me	N(Et)CH ₂ c-Pr	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh
1298	C-Me	N(Pr)CH ₂ c-Pr	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh
1299	C-Me	N(Me)Pr	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh
1300	C-Me	N(Me)Et	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh
1301	C-Me	N(Me)Bu	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh
1302	C-Me	N(Me)炔丙基	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh
1303	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₃)	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh
1304	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ CH=CH ₂	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh
1305	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Me	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh
1306	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Et	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh
1307	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Pr	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh
1308	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ c-Pr	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh

1309	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃)	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh	
1310	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh	
1311	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh	
1312	C-Me	NHCH(Et) ₂	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh	
1313	C-Me	N-(Et) ₂	2,4-(OMe) ₂ -5-ClPh	
1314 ^y	C-Me	2-乙基哌啶基	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	145-149
1315 ^z	C-Me	环丁基氨基	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	131-133
1316 ^{aa}	C-Me	N(Me)CH ₂ CH=CH ₂	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	油状物
1317	C-Me	N(Et)CH ₂ c-Pr	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	
1318 ^{ab}	C-Me	N(Pr)CH ₂ c-Pr	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	油状物
1319 ^{ac}	C-Me	N(Me)Pr	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	油状物
1320 ^{ad}	C-Me	N(Me)Et	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	油状物
1321 ^{ae}	C-Me	N(Me)Bu	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	油状物
1322	C-Me	N(Me)炔丙基	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	
1323	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₃)	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	
1324	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ CH=CH ₂	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	
1325	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Me	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	
1326 ^{af}	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Et	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	油状物
1327	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Pr	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	
1328 ^{ag}	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ c-Pr	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	油状物
1329 ^{ax}	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃)	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	107-110
1330	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	
1331 ^w	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	
1332	C-Me	NHCH(Et) ₂	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	
1333	C-Me	N(Et) ₂	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	
1334 ^x	C-Me	NEt(Bu)	2-Me-4,6-(OMe) ₂ Ph	油状物
1335	C-Me	2-乙基哌啶基	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph	
1336	C-Me	环丁基氨基	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph	
1337	C-Me	N(Me)CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph	
1338	C-Me	N(Et)CH ₂ c-Pr	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph	
1339	C-Me	N(Pr)CH ₂ c-Pr	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph	
1340	C-Me	N(Me)Pr	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph	
1341	C-Me	N(Me)Et	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph	
1342	C-Me	N(Me)Bu	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph	
1343	C-Me	N(Me)炔丙基	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph	

1344	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₃)	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph
1345	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph
1346	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Me	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph
1347	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Et	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph
1348	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Pr	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph
1349	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ c-Pr	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph
1350	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃)	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph
1351	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph
1352	C-Me	NHCH(Et) ₂	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph
1353	C-Me	N(Et) ₂	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ Ph
1354	C-Me	2-乙基哌啶基	2-Cl-4-OMe-Ph
1355	C-Me	环丁基氨基	2-Cl-4-OMe-Ph
1356	C-Me	N(Me)CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl-4-OMe-Ph
1357	C-Me	N(Et)CH ₂ c-Pr	2-Cl-4-OMe-Ph
1358	C-Me	N(Pr)CH ₂ c-Pr	2-Cl-4-OMe-Ph
1359	C-Me	N(Me)Pr	2-Cl-4-OMe-Ph
1360	C-Me	N(Me)Et	2-Cl-4-OMe-Ph
1361	C-Me	N(Me)Bu	2-Cl-4-OMe-Ph
1362	C-Me	N(Me)炔丙基	2-Cl-4-OMe-Ph
1363	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₃)	2-Cl-4-OMe-Ph
1364	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl-4-OMe-Ph
1365	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Me	2-Cl-4-OMe-Ph
1366	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Et	2-Cl-4-OMe-Ph
1367	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Pr	2-Cl-4-OMe-Ph
1368	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ c-Pr	2-Cl-4-OMe-Ph
1369	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃)	2-Cl-4-OMe-Ph
1370	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	2-Cl-4-OMe-Ph
1371	C-Me	2-乙基哌啶基	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph
1372	C-Me	环丁基氨基	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph
1373	C-Me	N(Me)CH ₂ CH=CH ₂	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph
1374	C-Me	N(Et)CH ₂ c-Pr	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph
1375	C-Me	N(Pr)CH ₂ c-Pr	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph
1376	C-Me	N(Me)Pr	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph
1377	C-Me	N(Me)Et	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph
1378	C-Me	N(Me)Bu	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph
1379	C-Me	N(Me)炔丙基	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph

1380	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₃)	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1381	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ CH=CH ₂	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1382	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Me	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1383	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Et	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1384	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Pr	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1385	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ c-Pr	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1386	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃)	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1387	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1388	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1389	C-Me	NHCH(Et) ₂	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1390	C-Me	N(Et) ₂	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1391	C-Me	NEt(Bu)	2-Me-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1392	C-Me	2-乙基哌啶基	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1393 ^{ab}	C-Me	环丁基氨基	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	121-122
1394 ^{ai}	C-Me	N(Me)CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	122-126
1395	C-Me	N(Et)CH ₂ c-Pr	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1396 ^{aj}	C-Me	N(Pr)CH ₂ c-Pr	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	油状物
1397 ^{ak}	C-Me	N(Me)Pr	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	115-117
1398 ^{al}	C-Me	N(Me)Et	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	115-119
1399 ^{am}	C-Me	N(Me)Bu	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	油状物
1400	C-Me	N(Me)炔丙基	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1401	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₃)	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1402	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1403	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Me	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1404 ^{an}	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Et	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	油状物
1405	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Pr	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1406 ^{ao}	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ c-Pr	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	油状物
1407	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃)	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1408	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	
1409 ^{ap}	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	油状物
1410 ^{aq}	C-Me	NHCH(Et) ₂	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	104-106
1411 ^{ar}	C-Me	N(Et) ₂	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	油状物
1412 ^{as}	C-Me	NEt(Bu)	2-Cl-4,5-(OMe) ₂ Ph	油状物
1413	C-Me	2-乙基哌啶基	2-Cl-4-OMe-5-MePh	
1414	C-Me	环丁基氨基	2-Cl-4-OMe-5-MePh	

1415	C-Me	$\text{N(Me)CH}_2\text{CH=CH}_2$	2-Cl-4-OMe-5-MePh
1416	C-Me	$\text{N(Et)CH}_2\text{c-Pr}$	2-Cl-4-OMe-5-MePh
1417	C-Me	$\text{N(Pr)CH}_2\text{c-Pr}$	2-Cl-4-OMe-5-MePh
1418	C-Me	N(Me)Pr	2-Cl-4-OMe-5-MePh
1419	C-Me	N(Me)Et	2-Cl-4-OMe-5-MePh
1420	C-Me	N(Me)Bu	2-Cl-4-OMe-5-MePh
1421	C-Me	N(Me)炔丙基	2-Cl-4-OMe-5-MePh
1422	C-Me	$\text{NH(CH(CH}_3\text{)CH(CH}_3\text{)CH}_3\text{)}$	2-Cl-4-OMe-5-MePh
1423	C-Me	$\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{OMe)CH}_2\text{CH=CH}_2$	2-Cl-4-OMe-5-MePh
1424	C-Me	$\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{OMe)Me}$	2-Cl-4-OMe-5-MePh
1425	C-Me	$\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{OMe)Et}$	2-Cl-4-OMe-5-MePh
1426	C-Me	$\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{OMe)Pr}$	2-Cl-4-OMe-5-MePh
1427	C-Me	$\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{OMe)CH}_2\text{c-Pr}$	2-Cl-4-OMe-5-MePh
1428	C-Me	$\text{NH(CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_3\text{)}$	2-Cl-4-OMe-5-MePh
1429	C-Me	NHCH(c-Pr)_2	2-Cl-4-OMe-5-MePh
1430	C-Me	NHCH(Et)_2	2-Cl-4-OMe-5-MePh
1431	C-Me	N(Et)_2	2-Cl-4-OMe-5-MePh
1432	C-Me	NEt(Bu)	2-Cl-4-OMe-5-MePh
1433	C-Me	2-乙基哌啶基	2-Cl-6-OMe-4-MePh
1434	C-Me	环丁基氨基	2-Cl-6-OMe-4-MePh
1435	C-Me	$\text{N(Me)CH}_2\text{CH=CH}_2$	2-Cl-6-OMe-4-MePh
1436	C-Me	$\text{N(Et)CH}_2\text{c-Pr}$	2-Cl-6-OMe-4-MePh
1437	C-Me	$\text{N(Pr)CH}_2\text{c-Pr}$	2-Cl-6-OMe-4-MePh
1438	C-Me	N(Me)Pr	2-Cl-6-OMe-4-MePh
1439	C-Me	N(Me)Et	2-Cl-6-OMe-4-MePh
1440	C-Me	N(Me)Bu	2-Cl-6-OMe-4-MePh
1441	C-Me	N(Me)炔丙基	2-Cl-6-OMe-4-MePh
1442	C-Me	$\text{NH(CH(CH}_3\text{)CH(CH}_3\text{)CH}_3\text{)}$	2-Cl-6-OMe-4-MePh
1443	C-Me	$\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{OMe)CH}_2\text{CH=CH}_2$	2-Cl-6-OMe-4-MePh
1444	C-Me	$\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{OMe)Me}$	2-Cl-6-OMe-4-MePh
1445	C-Me	$\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{OMe)Et}$	2-Cl-6-OMe-4-MePh
1446	C-Me	$\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{OMe)Pr}$	2-Cl-6-OMe-4-MePh
1447	C-Me	$\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{OMe)CH}_2\text{c-Pr}$	2-Cl-6-OMe-4-MePh
1448	C-Me	$\text{NH(CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_3\text{)}$	2-Cl-6-OMe-4-MePh
1449	C-Me	NHCH(c-Pr)_2	2-Cl-6-OMe-4-MePh
1450	C-Me	NHCH(Et)_2	2-Cl-6-OMe-4-MePh

1451	C-Me	N(Et) ₂	2-Cl-6-OMe-4-MePh	
1452	C-Me	NEt(Bu)	2-Cl-6-OMe-4-MePh	
1453	C-Me	2-乙基哌啶基	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1454	C-Me	环丁基氨基	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1455	C-Me	N(Me)CH ₂ CH=CH ₂	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1456	C-Me	N(Et)CH ₂ c-Pr	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1457	C-Me	N(Pr)CH ₂ c-Pr	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1458	C-Me	N(Me)Pr	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1459	C-Me	N(Me)Et	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1460	C-Me	N(Me)Bu	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1461	C-Me	N(Me)炔丙基	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1462	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₃)	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1463	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ CH=CH ₂	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1464	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Me	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1465	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Et	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1466	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Pr	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1467	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ c-Pr	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1468	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃)	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1469	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1470	C-Me	NHCH(Et) ₂	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1471	C-Me	N(Et) ₂	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1472	C-Me	NEt(Bu)	2,6-Me ₂ -4-OMePh	
1473	C-Me	2-乙基哌啶基	2-Cl-4-OMe-5-FPh	
1474	C-Me	环丁基氨基	2-Cl-4-OMe-5-FPh	
1475 ^{bc}	C-Me	N(Me)CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl-4-OMe-5-FPh	油状物
1476	C-Me	N(Et)CH ₂ c-Pr	2-Cl-4-OMe-5-FPh	
1478	C-Me	N(Pr)CH ₂ c-Pr	2-Cl-4-OMe-5-FPh	
1479 ^{bb}	C-Me	N(Me)Pr	2-Cl-4-OMe-5-FPh	油状物
1480 ^{bc}	C-Me	N(Me)Et	2-Cl-4-OMe-5-FPh	油状物
1481	C-Me	N(Me)Bu	2-Cl-4-OMe-5-FPh	
1482	C-Me	N(Me)炔丙基	2-Cl-4-OMe-5-FPh	
1483	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₃)	2-Cl-4-OMe-5-FPh	
1484	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl-4-OMe-5-FPh	
1485	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Me	2-Cl-4-OMe-5-FPh	
1486	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Et	2-Cl-4-OMe-5-FPh	
1487	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Pr	2-Cl-4-OMe-5-FPh	

1488	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)CH_2c\text{-Pr}$	2-Cl-4-OMe-5-FPh	
1489 ^{bd}	C-Me	$NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$	2-Cl-4-OMe-5-FPh	固体
1490	C-Me	$NHCH(c\text{-Pr})_2$	2-Cl-4-OMe-5-FPh	
1491 ^{be}	C-Me	$NHCH(Et)_2$	2-Cl-4-OMe-5-FPh	油状物
1492 ^{bf}	C-Me	$N(Et)_2$	2-Cl-4-OMe-5-FPh	96-98
1493 ^{bg}	C-Me	$NEt(Bu)$	2-Cl-4-OMe-5-FPh	油状物
1494	C-Me	2-乙基哌啶基	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1495	C-Me	环丁基氨基	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1496	C-Me	$N(Me)CH_2CH=CH_2$	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1497	C-Me	$N(Et)CH_2c\text{-Pr}$	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1498	C-Me	$N(Pr)CH_2c\text{-Pr}$	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1499	C-Me	$N(Me)Pr$	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1500	C-Me	$N(Me)Et$	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1501	C-Me	$N(Me)Bu$	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1502	C-Me	$N(Me)$ 炔丙基	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1503	C-Me	$NH(CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3)$	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1504	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)CH_2CH=CH_2$	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1505	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)Me$	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1506	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)Et$	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1507	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)Pr$	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1508	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)CH_2c\text{-Pr}$	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1509	C-Me	$NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1510	C-Me	$NHCH(c\text{-Pr})_2$	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1511	C-Me	$NHCH(Et)_2$	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1512	C-Me	$N(Et)_2$	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1513	C-Me	$NEt(Bu)$	2-Cl-4-OMe-6-MePh	
1514	C-Me	2-乙基哌啶基	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	
1515	C-Me	环丁基氨基	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	
1516	C-Me	$N(Me)CH_2CH=CH_2$	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	
1517	C-Me	$N(Et)CH_2c\text{-Pr}$	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	
1518	C-Me	$N(Pr)CH_2c\text{-Pr}$	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	
1519	C-Me	$N(Me)Pr$	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	
1520	C-Me	$N(Me)Et$	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	
1521	C-Me	$N(Me)Bu$	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	
1522	C-Me	$N(Me)$ 炔丙基	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	

1523	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₃)	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	
1524	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ CH=CH ₂	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	
1525	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Me	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	
1526 ^{at}	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Et	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	油状物
1527	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Pr	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	
1528	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ c-Pr	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	
1529	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃)	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	
1530	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	
1531 ^{au}	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	103-104
1532 ^{av}	C-Me	NHCH(Et) ₂	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	153-154
1533 ^{aw}	C-Me	N(Et) ₂	6-Me ₂ N-4-Me-吡啶-3-基	117-118
1534	C-Me	2-乙基哌啶基	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1535	C-Me	环丁基氨基	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1536	C-Me	N(Me)CH ₂ CH=CH ₂	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1537	C-Me	N(Et)CH ₂ c-Pr	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1538	C-Me	N(Pr)CH ₂ c-Pr	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1539	C-Me	N(Me)Pr	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1540	C-Me	N(Me)Et	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1541	C-Me	N(Me)Bu	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1542	C-Me	N(Me)炔丙基	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1543	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₃)	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1544	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ CH=CH ₂	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1545	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Me	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1546	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Et	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1547	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Pr	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1548	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ c-Pr	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1549	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃)	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1550	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1551	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1552	C-Me	NHCH(Et) ₂	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1553	C-Me	N(Et) ₂	6-MeO-4-Me-吡啶-3-基	
1554	C-Me	2-乙基哌啶基	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基	
1555	C-Me	环丁基氨基	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基	

1556	C-Me	$N(Me)CH_2CH=CH_2$	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1557	C-Me	$N(Et)CH_2c-Pr$	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1558	C-Me	$N(Pr)CH_2c-Pr$	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1559	C-Me	$N(Me)Pr$	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1560	C-Me	$N(Me)Et$	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1561	C-Me	$N(Me)Bu$	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1562	C-Me	$N(Me)$ 炔丙基	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1563	C-Me	$NH(CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3)$	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1564	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)CH_2CH=CH_2$	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1565	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)Me$	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1566	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)Et$	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1567	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)Pr$	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1568	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)CH_2c-Pr$	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1569	C-Me	$NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1570	C-Me	$NHCH(c-Pr)_2$	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1571	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1572	C-Me	$NHCH(Et)_2$	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1573	C-Me	$N(Et)_2$	4,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1574	C-Me	2-乙基吡啶基	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1575	C-Me	环丁基氨基	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1576	C-Me	$N(Me)CH_2CH=CH_2$	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1577	C-Me	$N(Et)CH_2c-Pr$	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1578	C-Me	$N(Pr)CH_2c-Pr$	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1579	C-Me	$N(Me)Pr$	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1580	C-Me	$N(Me)Et$	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1581	C-Me	$N(Me)Bu$	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1582	C-Me	$N(Me)$ 炔丙基	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1583	C-Me	$NH(CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3)$	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1584	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)CH_2CH=CH_2$	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1585	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)Me$	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1586	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)Et$	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1587	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)Pr$	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1588	C-Me	$N(CH_2CH_2OMe)CH_2c-Pr$	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基

1589	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃)	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1590	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1591	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1592	C-Me	NHCH(Et) ₂	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1593	C-Me	N(Et) ₂	2,6-Me ₂ -吡啶-3-基
1594	C-Me	2-乙基哌啶基	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1595	C-Me	环丁基氨基	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1596	C-Me	N(Me)CH ₂ CH=CH ₂	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1597	C-Me	N(Et)CH ₂ c-Pr	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1598	C-Me	N(Pr)CH ₂ c-Pr	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1599	C-Me	N(Me)Pr	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1600	C-Me	N(Me)Et	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1601	C-Me	N(Me)Bu	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1602	C-Me	N(Me)炔丙基	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1603	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₃)	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1604	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ CH=CH ₂	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1605	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Me	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1606	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Et	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1607	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Pr	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1608	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ c-Pr	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1609	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃)	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1610	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1611	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1612	C-Me	NHCH(Et) ₂	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1613	C-Me	N(Et) ₂	4-MeO-6-Me-吡啶-3-基
1614	C-Me	2-乙基哌啶基	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1615	C-Me	环丁基氨基	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1616	C-Me	N(Me)CH ₂ CH=CH ₂	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1617	C-Me	N(Et)CH ₂ c-Pr	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1618	C-Me	N(Pr)CH ₂ c-Pr	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1619	C-Me	N(Me)Pr	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1620	C-Me	N(Me)Et	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1621	C-Me	N(Me)Bu	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph

1622	C-Me	N(Me)炔丙基	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1623	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₃)	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1624	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ CH=CH ₂	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1625	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Me	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1626	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Et	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1627	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)Pr	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1628	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe)CH ₂ c-Pr	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1629	C-Me	NH(CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃)	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1630	C-Me	NHCH(c-Pr) ₂	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1631	C-Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1632	C-Me	NHCH(Et) ₂	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1633	C-Me	N(Et) ₂	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph
1634	C-Me	NEt(Bu)	2-Br-4,5-(OMe) ₂ Ph

表 7 的附注：

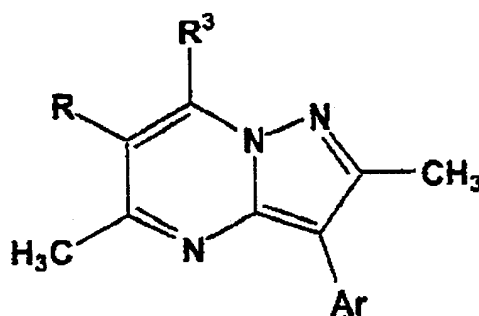
- a) CI-MS : 330 (M+H)⁺ ;
b) CI-MS : 338 (M+H)⁺ ;
c) CI-MS : 338 (M+H)⁺ ;
d) CI-MS : 400 (M+H)⁺ ;
f) CI-MS : 326 (M+H)⁺ ;
g) CI-MS : 354 (M+H)⁺ ;
h) CI-MS : 336 (M+H)⁺ ;
i) CI-MS : 354 (M+H)⁺ ;
j) CI-MS : 378 (M+H)⁺ ;
k) CI-HRMS : 计算值 356.2087 (M+H)⁺, 实测值 : 356.2071 ;
m) CI-MS : 340 (M+H)⁺ ;
n) CI-MS : 368 (M+H)⁺ ;
o) CI-MS : 326 (M+H)⁺ ;
p) CI-MS : 368 (M+H)⁺ ;
q) CI-MS : 394 (M+H)⁺ ;
r) CI-HRMS : 计算值 380.2087 (M+H)⁺, 实测值 : 380.2078 ;
s) CI-HRMS : 计算值 356.2008 (M+H)⁺, 实测值 : 356.1997 ;
t) CI-HRMS : 计算值 416.2220 (M+H)⁺, 实测值 : 416.2005 ;
u) CI-HRMS : 计算值 370.2243 (M+H)⁺, 实测值 : 370.2246 ;

- v) CI-HRMS : 计算值 380.2400 (M+H)⁺, 实测值 : 384.2382 ;
- w) CI-HRMS : 计算值 429.2376 (M+H)⁺, 实测值 : 429.2358 ;
- x) CI-HRMS : 计算值 397.2478 (M+H)⁺, 实测值 : 397.2484 ;
- y) CI-HRMS : 计算值 410.5438 (M+H)⁺, 实测值 : 410.2558 ;
- z) CI-HRMS : 计算值 368.4625 (M+H)⁺, 实测值 : 368.2100 ;
- aa) CI-HRMS : 计算值 368.2090 (M+H)⁺, 实测值 : 368.4625 ;
- ab) CI-MS 410 (M+H)⁺ ;
- ac) CI-HRMS : 计算值 370.4785 (M+H)⁺, 实测值 : 370.2246 ;
- ad) CI-HRMS : 计算值 356.4514 (M+H)⁺, 实测值 : 356.2086 ;
- ae) CI-MS 384 (M+H)⁺ ;
- af) CI-MS 400 (M+H)⁺ ;
- ag) CI-MS 426 (M+H)⁺ ;
- ah) CI-HRMS : 计算值 388.1553 (M+H)⁺, 实测值 : 388.1554 ;
- ai) CI-HRMS : 计算值 388.1540 (M+H)⁺, 实测值 : 358.1546 ;
- aj) CI-HRMS : 计算值 430.2005 (M+H)⁺, 实测值 : 430.2006 ;
- ak) CI-HRMS : 计算值 390.1683 (M+H)⁺, 实测值 : 390.1682 ;
- al) CI-HRMS : 计算值 376.1554 (M+H)⁺, 实测值 : 376.1548 ;
- am) CI-HRMS : 计算值 404.1853 (M+H)⁺, 实测值 : 404.1850 ;
- an) CI-HRMS : 计算值 420.1810 (M+H)⁺, 实测值 : 420.1809 ;
- ao) CI-HRMS : 计算值 446.1946 (M+H)⁺, 实测值 : 446.1949 ;
- ap) CI-HRMS : 计算值 450.1917 (M+H)⁺, 实测值 : 450.1913 ;
- aq) CI-HRMS : 计算值 404.1839 (M+H)⁺, 实测值 : 404.1846 ;
- ar) CI-HRMS : 计算值 390.1678 (M+H)⁺, 实测值 : 390.1680 ;
- as) CI-HRMS : 计算值 418.2010 (M+H)⁺, 实测值 : 418.2012 ;
- at) CI-HRMS : 计算值 384.2512 (M+H)⁺, 实测值 : 384.2506 ;
- au) CI-HRMS : 计算值 414.2617 (M+H)⁺, 实测值 : 414.2600 ;
- av) CI-HRMS : 计算值 367.2484 (M+H)⁺, 实测值 : 367.2477 ;
- aw) CI-HRMS : 计算值 354.2406 (M+H)⁺, 实测值 : 354.2388 ;
- ax) CI-MS 370 (M+H)⁺ ;
- ay) CI-MS 380 (M+H)⁺ ;
- az) CI-MS 340 (M+H)⁺ ;
- ba) CI-HRMS : 计算值 376.1340 (M+H)⁺, 实测值 : 376.1347 ;
- bb) CI-HRMS : 计算值 378.1497 (M+H)⁺, 实测值 : 378.1495 ;

- bc) CI-HRMS : 计算值 364.1340 (M+H)⁺, 实测值: 364.1333 ;
 bd) CI-HRMS : 计算值 378.1593 (M+H)⁺, 实测值: 378.1498 ;
 be) CI-HRMS : 计算值 392.1653 (M+H)⁺, 实测值: 392.1649 ;
 bf) CI-HRMS : 计算值 378.1497 (M+H)⁺, 实测值: 378.1489 ;
 bg) CI-HRMS : 计算值 406.1810 (M+H)⁺, 实测值: 406.1819 ;

根据实施例 1A、1B、432、433、434 所述方法, 可以制备表 8 中所述实施例的化合物。常用的缩写为: Ph 为苯基, Pr 为丙基, Me 为甲基, Et 为乙基, Bu 为丁基, cPr 为环丙基, Ex 为实施例, EtOAc 为乙酸乙酯。

表 8



实施例	R	R ³	Ar	mp (°C)
2000	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	
2001	Me	N(Bu)Et	2,4-Cl ₂ -Ph	
2002	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Cl ₂ -Ph	
2003	Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Cl ₂ -Ph	
2004	Me	NH-3-戊基	2,4-Cl ₂ -Ph	
2005	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	
2006	Me	NHCH(Et) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
2007	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
2008	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph	
2009	Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph	
2010	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl,4-MePh	
2011	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl,4-MePh	
2012	Me	NHCH(Et) ₂	2-Cl,4-MePh	
2013	Me	NEt ₂	2,4-Me ₂ -Ph	

2014	Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph	
2015	Me	N(Bu)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph	
2016	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph	
2017	Me	NHCH(Et) ₂	2-Me,4-MeOPh	
2018	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me,4-MeOPh	
2019	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me,4-MeOPh	115-116 ^a
2020	Me	(S)-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)-	2-Me,4-MeOPh	
2021		(CH ₂ OMe)		
2022	Me	(S)-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)-	2,4-Me ₂ -Ph	
2023		(CH ₂ OMe)		
2024	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me,4-ClPh	
2025	Me	NHEt	2,4-Me ₂ -Ph	
2026	Me	NHCH(Et) ₂	2-Me,4-ClPh	
2027	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me,4-ClPh	
2028	Me	N(Ac)Et	2,4-Me ₂ -Ph	
2029	Me	(S)-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)-	2-Me,4-ClPh	
2030		(CH ₂ OMe)		
2031	Me	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me,4-MeOPh	
2032	Me	NEt ₂	2-Me,4-MeOPh	
2033	Me	(S)-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)-	2-Cl,4-MePh	
2034		(CH ₂ OMe)		
2035	Me	NEt ₂	2-Cl,4-MePh	
2036	Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me,4-MeOPh	
2037	Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl,4-MePh	
2038	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me,4-MeOPh	
2039	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl,4-MePh	
2040	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl,4-MeOPh	
2041	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl,4-MeOPh	
2042	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl,4-MeOPh	
2043	Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl,4-MeOPh	
2044	Me	NEt ₂	2-Cl,4-MeOPh	
2045	Me	NH-3-戊基	2-Cl,4-MeOPh	
2046	Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl,4-MeOPh	
2047	Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl,4-MeOPh	
2048	Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br,4-MeOPh	
2049	Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br,4-MeOPh	
2050	Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me,4-MeOPh	

2051	Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
2052	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2053	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2054	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2055	Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2056	Me	NEt ₂	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2057	Me	NH-3-戊基	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2058	Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2059	Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2060	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2061	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2062	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2063	Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2064	Me	NEt ₂	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2065	Me	NH-3-戊基	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2066	Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2067	Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2068	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2069	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2070	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2071	Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2072	Me	NEt ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2073	Me	NH-3-戊基	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2074	Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2075	Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2076	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2077	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2078	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2079	Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2080	Me	NEt ₂	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2081	Me	NH-3-戊基	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2082	Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2083	Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2084	Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
2085	Me	NEt ₂	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
2086	Me	NH-3-戊基	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph

2087	Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
2088	Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
2089	Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
2090	Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
2091	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
2092	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
2093	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
2094	Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-MePh
2095	Me	NEt ₂	2-MeO-4-MePh
2096	Me	NH-3-戊基	2-MeO-4-MePh
2097	Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
2098	Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
2099	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
2100	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
2101	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
2102	Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-MePh
2103	Me	NEt ₂	2-MeO-4-MePh
2104	Me	NH-3-戊基	2-MeO-4-MePh
2105	Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
2106	Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
2107	Me	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-ClPh
2108	Me	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-ClPh
2109	Me	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-MeO-4-ClPh
2110	Me	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-ClPh
2111	Me	NEt ₂	2-MeO-4-ClPh
2112	Me	NH-3-戊基	2-MeO-4-ClPh
2113	Me	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-ClPh
2114	Me	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-ClPh
2115	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph
2116	Cl	N(Bu)Et	2,4-Cl ₂ -Ph
2117	Cl	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Cl ₂ -Ph
2118	Cl	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Cl ₂ -Ph
2119	Cl	NH-3-戊基	2,4-Cl ₂ -Ph
2120	Cl	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph
2121	Cl	NHCH(Et) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
2122	Cl	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph

2123	Cl	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2,4-Me ₂ -Ph	
2124	Cl	$N(c\text{-}Pr)CH_2CH_2CN$	2,4-Me ₂ -Ph	
2125	Cl	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2-Cl,4-MePh	
2126	Cl	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2-Cl,4-MePh	
2127	Cl	$NHCH(Et)_2$	2-Cl,4-MePh	
2128	Cl	NEt_2	2,4-Me ₂ -Ph	
2129	Cl	$N(Pr)CH_2CH_2CN$	2,4-Me ₂ -Ph	
2130	Cl	$N(Bu)CH_2CH_2CN$	2,4-Me ₂ -Ph	
2131	Cl	$NHCH(Et)CH_2OMe$	2,4-Me ₂ -Ph	
2132	Cl	$NHCH(Et)_2$	2-Me,4-MeOPh	
2133	Cl	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2-Me,4-MeOPh	74-76 ^b
2134	Cl	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2-Me,4-MeOPh	
2135	Cl	(S)- $NHCH(CH_2CH_2OMe)-$	2-Me,4-MeOPh	
2136		(CH_2OMe)		
2137	Cl	(S)- $NHCH(CH_2CH_2OMe)-$	2,4-Me ₂ -Ph	
2138		(CH_2OMe)		
2139	Cl	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2-Me,4-ClPh	
2140	Cl	$NHEt$	2,4-Me ₂ -Ph	
2141	Cl	$NHCH(Et)_2$	2-Me,4-ClPh	
2142	Cl	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2-Me,4-ClPh	
2143	Cl	$N(Ac)Et$	2,4-Me ₂ -Ph	
2144	Cl	(S)- $NHCH(CH_2CH_2OMe)-$	2-Me,4-ClPh	
2145		(CH_2OMe)		
2146	Cl	$N(Pr)CH_2CH_2CN$	2-Me,4-MeOPh	
2147	Cl	NEt_2	2-Me,4-MeOPh	
2148	Cl	(S)- $NHCH(CH_2CH_2OMe)-$	2-Cl,4-MePh	
2149		(CH_2OMe)		
2150	Cl	NEt_2	2-Cl,4-MePh	
2151	Cl	$N(c\text{-}Pr)CH_2CH_2CN$	2-Me,4-MeOPh	
2152	Cl	$N(c\text{-}Pr)CH_2CH_2CN$	2-Cl,4-MePh	
2153	Cl	$NHCH(Et)CH_2OMe$	2-Me,4-MeOPh	
2154	Cl	$NHCH(Et)CH_2OMe$	2-Cl,4-MePh	
2155	Cl	$NHCH(CH_2OMe)_2$	2-Cl,4-MeOPh	
2156	Cl	$N(CH_2CH_2OMe)_2$	2-Cl,4-MeOPh	
2157	Cl	$NHCH(Et)CH_2OMe$	2-Cl,4-MeOPh	
2158	Cl	$N(c\text{-}Pr)CH_2CH_2CN$	2-Cl,4-MeOPh	
2159	Cl	NEt_2	2-Cl,4-MeOPh	

2160	Cl	NH-3-戊基	2-Cl-4-MeOPh
2161	Cl	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4-MeOPh
2162	Cl	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4-MeOPh
2163	Cl	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4-MeOPh
2164	Cl	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4-MeOPh
2165	Cl	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
2166	Cl	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
2167	Cl	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2168	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2169	Cl	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2170	Cl	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2171	Cl	NEt ₂	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2172	Cl	NH-3-戊基	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2173	Cl	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2174	Cl	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2175	Cl	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2176	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2177	Cl	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2178	Cl	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2179	Cl	NEt ₂	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2180	Cl	NH-3-戊基	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2181	Cl	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2182	Cl	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2183	Cl	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2184	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2185	Cl	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2186	Cl	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2187	Cl	NEt ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2188	Cl	NH-3-戊基	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2189	Cl	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2190	Cl	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2191	Cl	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2192	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2193	Cl	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2194	Cl	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2195	Cl	NEt ₂	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph

2196	Cl	NH-3-戊基	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2197	Cl	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2198	Cl	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2199	Cl	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
2200	Cl	NEt ₂	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
2201	Cl	NH-3-戊基	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
2202	Cl	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
2203	Cl	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
2204	Cl	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
2205	Cl	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
2206	Cl	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
2207	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
2208	Cl	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
2209	Cl	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-MePh
2210	Cl	NEt ₂	2-MeO-4-MePh
2211	Cl	NH-3-戊基	2-MeO-4-MePh
2212	Cl	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
2213	Cl	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
2214	Cl	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
2215	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
2216	Cl	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
2217	Cl	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-MePh
2218	Cl	NEt ₂	2-MeO-4-MePh
2219	Cl	NH-3-戊基	2-MeO-4-MePh
2220	Cl	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
2221	Cl	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
2222	Cl	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-ClPh
2223	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-ClPh
2224	Cl	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-MeO-4-ClPh
2225	Cl	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-ClPh
2226	Cl	NEt ₂	2-MeO-4-ClPh
2227	Cl	NH-3-戊基	2-MeO-4-ClPh
2228	Cl	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-ClPh
2229	Cl	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-ClPh
2230	F	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph
2231	F	N(Bu)Et	2,4-Cl ₂ -Ph

2232	F	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Cl ₂ -Ph
2233	F	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Cl ₂ -Ph
2234	F	NH-3-戊基	2,4-Cl ₂ -Ph
2235	F	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph
2236	F	NHCH(Et) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
2237	F	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
2238	F	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,4-Me ₂ -Ph
2239	F	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph
2240	F	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl,4-MePh
2241	F	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl,4-MePh
2242	F	NHCH(Et) ₂	2-Cl,4-MePh
2243	F	NEt ₂	2,4-Me ₂ -Ph
2244	F	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph
2245	F	N(Bu)CH ₂ CH ₂ CN	2,4-Me ₂ -Ph
2246	F	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2,4-Me ₂ -Ph
2247	F	NHCH(Et) ₂	2-Me-4-MeOPh
2248	F	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-MeOPh
2249	F	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-MeOPh
2250	F	(S)-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)-	2-Me-4-MeOPh
2251		(CH ₂ OMe)	
2252	F	(S)-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)-	2,4-Me ₂ -Ph
2253		(CH ₂ OMe)	
2254	F	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-ClPh
2255	F	NHEt	2,4-Me ₂ -Ph
2256	F	NHCH(Et) ₂	2-Me-4-ClPh
2257	F	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4-ClPh
2258	F	N(Ac)Et	2,4-Me ₂ -Ph
2259	F	(S)-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)-	2-Me-4-ClPh
2260		(CH ₂ OMe)	
2261	F	N(Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me,4-MeOPh
2262	F	NEt ₂	2-Me,4-MeOPh
2263	F	(S)-NHCH(CH ₂ CH ₂ OMe)-	2-Cl,4-MePh
2264		(CH ₂ OMe)	
2265	F	NEt ₂	2-Cl,4-MePh
2266	F	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me,4-MeOPh
2267	F	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl,4-MePh
2268	F	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me,4-MeOPh

2269	F	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4-MePh
2270	F	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4-MeOPh
2271	F	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4-MeOPh
2272	F	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4-MeOPh
2273	F	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl-4-MeOPh
2274	F	NEt ₂	2-Cl-4-MeOPh
2275	F	NH-3-戊基	2-Cl-4-MeOPh
2276	F	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4-MeOPh
2277	F	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4-MeOPh
2278	F	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4-MeOPh
2279	F	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4-MeOPh
2280	F	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
2281	F	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
2282	F	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2283	F	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2284	F	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2285	F	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2286	F	NEt ₂	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2287	F	NH-3-戊基	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2288	F	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2289	F	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4,5-(MeO) ₂ Ph
2290	F	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2291	F	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2292	F	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2293	F	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2294	F	NEt ₂	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2295	F	NH-3-戊基	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2296	F	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2297	F	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4,5-(MeO) ₂ Ph
2298	F	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2299	F	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2300	F	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2301	F	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2302	F	NEt ₂	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2303	F	NH-3-戊基	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2304	F	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph

2305	F	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Cl-4,6-(MeO) ₂ Ph
2306	F	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2307	F	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2308	F	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2309	F	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2310	F	NEt ₂	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2311	F	NH-3-戊基	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2312	F	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2313	F	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4,6-(MeO) ₂ Ph
2314	F	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
2315	F	NEt ₂	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
2316	F	NH-3-戊基	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
2317	F	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
2318	F	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Br-4,6-(MeO) ₂ Ph
2319	F	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
2320	F	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me-4-MeOPh
2321	F	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
2322	F	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
2323	F	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
2324	F	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-MePh
2325	F	NEt ₂	2-MeO-4-MePh
2326	F	NH-3-戊基	2-MeO-4-MePh
2327	F	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
2328	F	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
2329	F	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
2330	F	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-MePh
2331	F	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
2332	F	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-MePh
2333	F	NEt ₂	2-MeO-4-MePh
2334	F	NH-3-戊基	2-MeO-4-MePh
2335	F	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
2336	F	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-MePh
2337	F	NHCH(CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-ClPh
2338	F	N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-MeO-4-ClPh
2339	F	NHCH(Et)CH ₂ OMe	2-MeO-4-ClPh
2340	F	N(c-Pr)CH ₂ CH ₂ CN	2-MeO-4-ClPh

2341	F	NEt ₂	2-MeO-4-ClPh
2342	F	NH-3-戊基	2-MeO-4-ClPh
2343	F	NHCH(Et)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-ClPh
2344	F	NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ OMe	2-MeO-4-ClPh
2345	Me	NMe(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,4-Cl ₂ -Ph
2346	Me	NEt(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,4-Cl ₂ -Ph
2347	Me	NPr(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,4-Cl ₂ -Ph
2348	Me	NH-2-丁基	2,4-Cl ₂ -Ph
2349	Me	环丁基氨基	2,4-Cl ₂ -Ph
2350	Me	2-乙基哌啶基	2,4-Cl ₂ -Ph
2351	Me	NMe(炔丙基)	2,4-Cl ₂ -Ph
2352	Me	NEt(炔丙基)	2,4-Cl ₂ -Ph
2353	Me	NEtMe	2,4-Cl ₂ -Ph
2354	Me	NEtPr	2,4-Cl ₂ -Ph
2355	Me	NMeBu	2,4-Cl ₂ -Ph
2356	Me	NMe(CH ₂ cPr)	2,4-Cl ₂ -Ph
2357	Me	NEt(CH ₂ cPr)	2,4-Cl ₂ -Ph
2358	Me	NPr(CH ₂ cPr)	2,4-Cl ₂ -Ph
2359	Me	NMe(CH ₂ CH ₂ OMe)	2-Me-4-MeOPh
2360	Me	NEt(CH ₂ CH ₂ OMe)	2-Me-4-MeOPh
2361	Me	NPr(CH ₂ CH ₂ OMe)	2-Me-4-MeOPh
2362	Me	NH-2-丁基	2-Me-4-MeOPh
2363	Me	环丁基氨基	2-Me-4-MeOPh
2364	Me	2-乙基哌啶基	2-Me-4-MeOPh
2365	Me	NMe(炔丙基)	2-Me-4-MeOPh
2366	Me	NEt(炔丙基)	2-Me-4-MeOPh
2367	Me	NEtMe	2-Me-4-MeOPh
2368	Me	NEtPr	2-Me-4-MeOPh
2360	Me	NMeBu	2-Me-4-MeOPh
2370	Me	NMe(CH ₂ cPr)	2-Me-4-MeOPh
2371	Me	NEt(CH ₂ cPr)	2-Me-4-MeOPh
2372	Me	NPr(CH ₂ cPr)	2-Me-4-MeOPh
2373	Me	NMe(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,4-Me ₂ -Ph
2374	Me	NEt(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,4-Me ₂ -Ph
2375	Me	NPr(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,4-Me ₂ -Ph

2376	Me	NH-2-丁基	2,4-Me ₂ -Ph
2377	Me	环丁基氨基	2,4-Me ₂ -Ph
2378	Me	2-乙基哌啶基	2,4-Me ₂ -Ph
2379	Me	NMe(炔丙基)	2,4-Me ₂ -Ph
2380	Me	NEt(炔丙基)	2,4-Me ₂ -Ph
2381	Me	NEtMe	2,4-Me ₂ -Ph
2382	Me	NEtPr	2,4-Me ₂ -Ph
2383	Me	NMeBu	2,4-Me ₂ -Ph
2384	Me	NMe(CH ₂ cPr)	2,4-Me ₂ -Ph
2385	Me	NEt(CH ₂ cPr)	2,4-Me ₂ -Ph
2386	Me	NPr(CH ₂ cPr)	2,4-Me ₂ -Ph
2387	Me	NMe(CH ₂ CH ₂ OMe)	2-Cl-4-MeOPh
2388	Me	NEt(CH ₂ CH ₂ OMe)	2-Cl-4-MeOPh
2389	Me	NPr(CH ₂ CH ₂ OMe)	2-Cl-4-MeOPh
2390	Me	NH-2-丁基	2-Cl-4-MeOPh
2391	Me	环丁基氨基	2-Cl-4-MeOPh
2392	Me	2-乙基哌啶基	2-Cl-4-MeOPh
2393	Me	NMe(炔丙基)	2-Cl-4-MeOPh
2394	Me	NEt(炔丙基)	2-Cl-4-MeOPh
2395	Me	NEtMe	2-Cl-4-MeOPh
2396	Me	NEtPr	2-Cl-4-MeOPh
2397	Me	NMeBu	2-Cl-4-MeOPh
2398	Me	NMe(CH ₂ cPr)	2-Cl-4-MeOPh
2399	Me	NEt(CH ₂ cPr)	2-Cl-4-MeOPh
2400	Me	NPr(CH ₂ cPr)	2-Cl-4-MeOPh
2401	Me	NMe(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2402	Me	NEt(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2403	Me	NPr(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2404	Me	NH-2-丁基	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2405	Me	环丁基氨基	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2406	Me	2-乙基哌啶基	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2407	Me	NMe(炔丙基)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2408	Me	NEt(炔丙基)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2409	Me	NEtMe	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2410	Me	NEtPr	2,5-Me ₂ -4-MeOPh

2411	Me	NMeBu	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2412	Me	NMe(CH ₂ cPr)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2413	Me	NEt(CH ₂ cPr)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2414	Me	NPr(CH ₂ cPr)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2415	Cl	NMe(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,4-Cl ₂ -Ph
2416	Cl	NEt(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,4-Cl ₂ -Ph
2417	Cl	NPr(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,4-Cl ₂ -Ph
2418	Cl	NH-2-丁基	2,4-Cl ₂ -Ph
2419	Cl	环丁基氨基	2,4-Cl ₂ -Ph
2420	Cl	2-乙基哌啶基	2,4-Cl ₂ -Ph
c2421	Cl	NMe(炔丙基)	2,4-Cl ₂ -Ph
2422	Cl	NEt(炔丙基)	2,4-Cl ₂ -Ph
2423	Cl	NEtMe	2,4-Cl ₂ -Ph
2424	Cl	NEtPr	2,4-Cl ₂ -Ph
2425	Cl	NMeBu	2,4-Cl ₂ -Ph
2426	Cl	NMe(CH ₂ cPr)	2,4-Cl ₂ -Ph
2427	Cl	NEt(CH ₂ cPr)	2,4-Cl ₂ -Ph
2428	Cl	NPr(CH ₂ cPr)	2,4-Cl ₂ -Ph
2429	Cl	NMe(CH ₂ CH ₂ OMe)	2-Me-4-MeOPh
2430	Cl	NEt(CH ₂ CH ₂ OMe)	2-Me-4-MeOPh
2431	Cl	NPr(CH ₂ CH ₂ OMe)	2-Me-4-MeOPh
2432	Cl	NH-2-丁基	2-Me-4-MeOPh
2433	Cl	环丁基氨基	2-Me-4-MeOPh
2434	Cl	2-乙基哌啶基	2-Me-4-MeOPh
2435	Cl	NMe(炔丙基)	2-Me-4-MeOPh
2436	Cl	NEt(炔丙基)	2-Me-4-MeOPh
2437	Cl	NEtMe	2-Me-4-MeOPh
2438	Cl	NEtPr	2-Me-4-MeOPh
2439	Cl	NMeBu	2-Me-4-MeOPh
2440	Cl	NMe(CH ₂ cPr)	2-Me-4-MeOPh
2441	Cl	NEt(CH ₂ cPr)	2-Me-4-MeOPh
2442	Cl	NPr(CH ₂ cPr)	2-Me-4-MeOPh
2443	Cl	NMe(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,4-Me ₂ -Ph
2444	Cl	NEt(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,4-Me ₂ -Ph
2445	Cl	NPr(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,4-Me ₂ -Ph
2446	Cl	NH-2-丁基	2,4-Me ₂ -Ph

2447	Cl	环丁基氨基	2,4-Me ₂ -Ph
2448	Cl	2-乙基哌啶基	2,4-Me ₂ -Ph
2449	Cl	NMe(炔丙基)	2,4-Me ₂ -Ph
2450	Cl	NEt(炔丙基)	2,4-Me ₂ -Ph
2451	Cl	NEtMe	2,4-Me ₂ -Ph
2452	Cl	NEtPr	2,4-Me ₂ -Ph
2453	Cl	NMeBu	2,4-Me ₂ -Ph
2454	Cl	NMe(CH ₂ cPr)	2,4-Me ₂ -Ph
2455	Cl	NEt(CH ₂ cPr)	2,4-Me ₂ -Ph
2456	Cl	NPr(CH ₂ cPr)	2,4-Me ₂ -Ph
2457	Cl	NMe(CH ₂ CH ₂ OMe)	2-Cl-4-MeOPh
2458	Cl	NEt(CH ₂ CH ₂ OMe)	2-Cl-4-MeOPh
2459	Cl	NPr(CH ₂ CH ₂ OMe)	2-Cl-4-MeOPh
2460	Cl	NH-2-丁基	2-Cl-4-MeOPh
2461	Cl	环丁基氨基	2-Cl-4-MeOPh
2462	Cl	2-乙基哌啶基	2-Cl-4-MeOPh
2463	Cl	NMe(炔丙基)	2-Cl-4-MeOPh
2464	Cl	NEt(炔丙基)	2-Cl-4-MeOPh
2465	Cl	NEtMe	2-Cl-4-MeOPh
2466	Cl	NEtPr	2-Cl-4-MeOPh
2467	Cl	NMeBu	2-Cl-4-MeOPh
2468	Cl	NMe(CH ₂ cPr)	2-Cl-4-MeOPh
2469	Cl	NEt(CH ₂ cPr)	2-Cl-4-MeOPh
2470	Cl	NPr(CH ₂ cPr)	2-Cl-4-MeOPh
2471	Cl	NMe(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2472	Cl	NEt(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2473	Cl	NPr(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2474	Cl	NH-2-丁基	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2475	Cl	环丁基氨基	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2476	Cl	2-乙基哌啶基	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2477	Cl	NMe(炔丙基)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2478	Cl	NEt(炔丙基)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2479	Cl	NEtMe	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2480	Cl	NEtPr	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2481	Cl	NMeBu	2,5-Me ₂ -4-MeOPh

2482	Cl	NMe(CH ₂ cPr)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2483	Cl	NEt(CH ₂ cPr)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2484	Cl	NPr(CH ₂ cPr)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2485	F	NMe(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,4-Cl ₂ -Ph
2486	F	NEt(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,4-Cl ₂ -Ph
2487	F	NPr(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,4-Cl ₂ -Ph
2488	F	NH-2-丁基	2,4-Cl ₂ -Ph
2489	F	环丁基氨基	2,4-Cl ₂ -Ph
2490	F	2-乙基哌啶基	2,4-Cl ₂ -Ph
2491	F	NMe(炔丙基)	2,4-Cl ₂ -Ph
2492	F	NEt(炔丙基)	2,4-Cl ₂ -Ph
2493	F	NEtMe	2,4-Cl ₂ -Ph
2494	F	NEtPr	2,4-Cl ₂ -Ph
2495	F	NMeBu	2,4-Cl ₂ -Ph
2496	F	NMe(CH ₂ cPr)	2,4-Cl ₂ -Ph
2497	F	NEt(CH ₂ cPr)	2,4-Cl ₂ -Ph
2498	F	NPr(CH ₂ cPr)	2,4-Cl ₂ -Ph
2499	F	NMe(CH ₂ CH ₂ OMe)	2-Me-4-MeOPh
2500	F	NEt(CH ₂ CH ₂ OMe)	2-Me-4-MeOPh
2501	F	NPr(CH ₂ CH ₂ OMe)	2-Me-4-MeOPh
2502	F	NH-2-丁基	2-Me-4-MeOPh
2503	F	环丁基氨基	2-Me-4-MeOPh
2504	F	2-乙基哌啶基	2-Me-4-MeOPh
2505	F	NMe(炔丙基)	2-Me-4-MeOPh
2506	F	NEt(炔丙基)	2-Me-4-MeOPh
2507	F	NEtMe	2-Me-4-MeOPh
2508	F	NEtPr	2-Me-4-MeOPh
2509	F	NMeBu	2-Me-4-MeOPh
2510	F	NMe(CH ₂ cPr)	2-Me-4-MeOPh
2511	F	NEt(CH ₂ cPr)	2-Me-4-MeOPh
2512	F	NPr(CH ₂ cPr)	2-Me-4-MeOPh
2513	F	NMe(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,4-Me ₂ -Ph
2514	F	NEt(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,4-Me ₂ -Ph
2515	F	NPr(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,4-Me ₂ -Ph
2516	F	NH-2-丁基	2,4-Me ₂ -Ph

2517	F	环丁基氨基	2,4-Me ₂ -Ph
2518	F	2-乙基哌啶基	2,4-Me ₂ -Ph
2519	F	NMe(炔丙基)	2,4-Me ₂ -Ph
2520	F	NEt(炔丙基)	2,4-Me ₂ -Ph
2521	F	NEtMe	2,4-Me ₂ -Ph
2522	F	NEtPr	2,4-Me ₂ -Ph
2523	F	NMeBu	2,4-Me ₂ -Ph
2524	F	NMe(CH ₂ cPr)	2,4-Me ₂ -Ph
2525	F	NEt(CH ₂ cPr)	2,4-Me ₂ -Ph
2526	F	NPr(CH ₂ cPr)	2,4-Me ₂ -Ph
2527	F	NMe(CH ₂ CH ₂ OMe)	2-Cl-4-MeOPh
2528	F	NEt(CH ₂ CH ₂ OMe)	2-Cl-4-MeOPh
2529	F	NPr(CH ₂ CH ₂ OMe)	2-Cl-4-MeOPh
2530	F	NH-2-丁基	2-Cl-4-MeOPh
2531	F	环丁基氨基	2-Cl-4-MeOPh
2532	F	2-乙基哌啶基	2-Cl-4-MeOPh
2533	F	NMe(炔丙基)	2-Cl-4-MeOPh
2534	F	NEt(炔丙基)	2-Cl-4-MeOPh
2535	F	NEtMe	2-Cl-4-MeOPh
2536	F	NEtPr	2-Cl-4-MeOPh
2537	F	NMeBu	2-Cl-4-MeOPh
2538	F	NMe(CH ₂ cPr)	2-Cl-4-MeOPh
2539	F	NEt(CH ₂ cPr)	2-Cl-4-MeOPh
2540	F	NPr(CH ₂ cPr)	2-Cl-4-MeOPh
2541	F	NMe(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2542	F	NEt(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2543	F	NPr(CH ₂ CH ₂ OMe)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2544	F	NH-2-丁基	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2545	F	环丁基氨基	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2546	F	2-乙基哌啶基	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2547	F	NMe(炔丙基)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2548	F	NEt(炔丙基)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2549	F	NEtMe	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2550	F	NEtPr	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2551	F	NMeBu	2,5-Me ₂ -4-MeOPh

2552	F	NMe(CH ₂ cPr)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2553	F	NEt(CH ₂ cPr)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh
2554	F	NPr(CH ₂ cPr)	2,5-Me ₂ -4-MeOPh

a) CI-HRMS : 计算值 367.2498 ; 实测值 : 367.2468 (M+H)⁺ ;

b) CI-HRMS : 计算值 387.1952 ; 实测值 : 387.1939 (M+H)⁺ ;

可利用性

用于评价生物活性的 CRF-R1 受体结合测定

5 下列为用于标准结合测定的含有克隆的人 CRF-R1 受体的细胞膜分离的描述和测定本身的描述。

由人海马分离信使 RNA。用低聚(dt)12-18 进行所述 mRNA 的反转录, 用 PCR 由起始密码子至终止密码子对编码区进行扩增。将产生的 PCR 片段克隆于 pGEMV 的 EcoRV 位点, 并由此用 XhoI+XbaI 对
10 插入片段进行回收, 并克隆于载体 pm3ar(含有 CMV 启动子、SV40 't' 剪接和早期聚 A 信号、复制的埃-巴二氏病毒起始点以及潮霉素选择标记)的 XhoI+XbaI 位点中。产生的称为 phchCRFR 的表达载体在 293EBNA 细胞中转染, 并在 400 μM 潮霉素存在下对保留所述附加体的细胞进行选择。合并潮霉素下选择存活 4 周的细胞、适应在悬
15 浮液中生长并用于产生下述结合测定的膜。然后将含有约 1×10^8 个悬浮细胞的各等份离心, 形成沉积物并冷冻。

结合测定时, 将上述含有用 hCRFR1 受体转染的 293EBNA 细胞的冷冻沉积物在 10ml 冰冷的组织缓冲液(50mM HEPES 缓冲液, pH 7.0, 含有 10mM MgCl₂, 2 mM EGTA, 1μg/L 抑酶肽, 1μg/ml 亮抑酶肽
20 和 1μg/ml 胃酶抑制剂)中匀化。将匀化物以 40000 x g 离心 12 分钟, 将产生的沉积物在 10ml 组织缓冲液中再匀化。再以 40000 x g 离心 12 分钟后, 将沉积物再以蛋白浓度 360μg/ml 悬浮用于测定。

在 96 孔板上进行结合测定; 每孔容量为 300μl。向每孔中加入 50μl 受试药物稀释液(药物终浓度为 10^{-10} 至 10^{-5} M)、100 μl ¹²⁵I-羊

5 - CRF (^{125}I -o-CRF)(终浓度为 150 pM)和 150 μl 上述细胞匀化物。然后将培养板于室温下孵育 2 小时,接着用适当的细胞捕获仪经 GF/F 滤膜(预先用 0.3%聚乙烯亚胺浸湿)过滤孵育物。用冰冷的测定缓冲液将滤膜洗涤两次,取出单独的滤膜,在 γ 计数器上对它们进行放射性测定。

通过迭代曲线拟合程序 LIGAND [P. J. Munson 和 D. Rodbard, Anal. Biochem. 107:220 (1980)]分析受试药物在各种稀释度下对 ^{125}I -o-CRF 与细胞膜结合抑制的曲线,该曲线可以提供抑制的 K_i 值,然后将该值用于评价生物活性。

10 如果在 CRF 抑制中化合物的 K_i 值低于约 10000 nM,那么认为该化合物是有活性的。

CRF-刺激的腺苷酸环化酶活性的抑制

15 可以根据 G. Battaglia 等(Synapse 1:572 (1987))所述方法,进行 CRF-刺激的腺苷酸环化酶活性的抑制测定。简言之,在 37 $^{\circ}\text{C}$,于 200ml 含有 100 mM Tris-HCl (pH 7.4, 37 $^{\circ}\text{C}$)、10 mM MgCl_2 、0.4 mM EGTA、0.1% BSA、1mM 异丁基甲基黄嘌呤(IBMx)、250 单位/ml 磷酸肌酸激酶、5 mM 磷酸肌酸、100 mM 鸟苷 5'-三磷酸、100 nM oCRF、拮抗剂肽(浓度范围为 10^{-9} 至 10^{-6}M)和 0.8 mg 最初湿重组织
20 (约 40 - 60mg 蛋白)的缓冲液中进行测定 10 分钟。通过加入 1 mM ATP/ ^{32}P ATP (约 2 - 4 mCi/管)开始反应,加入 100 ml 50 mM Tris-HCl、45 mM ATP 和 2%十二烷基硫酸钠终止反应。为监测 cAMP 的回收率,在分离前向每管中加入 1 μl ^3H cAMP (约 40000 dpm)。通过顺序用 Dowex 和氧化铝柱洗脱来分离 ^{32}P cAMP 与 ^{32}P ATP。

25

体内生物活性

用任何一种本领域现有并可接受的生物测定方法均可以评价本发明化合物的体内活性。这些试验的说明性实例包括听觉惊跳试验、

爬梯试验和慢性给药测定。用于测定本发明化合物的这些和其它一些模型见 C. W. Berridge 和 A. J. Dunn 的脑研究述评 (15:71 (1990))。

可以用任何种属的啮齿动物或小哺乳动物试验这些化合物。

5 本发明的化合物在患抑郁症、情感障碍和/或焦虑症的病人中，治疗与促肾上腺皮质激素释放因子异常水平相关的失调时具有可利用性。

可以给予本发明的化合物，通过使活性物质与哺乳动物体内的该物质的作用位点相接触而治疗这些异常。可以使用任何常规的用于给药的方法给予所述化合物，或者作为单独的治疗药物，或者以治疗药物组合物的方式。可以将它们单独给药，但是通常与根据给药途径和标准制剂实践选择的药用载体一起给药。

15 给药的剂量根据用途以及已知的因素例如特定药物的药效学特征、给药的方式和途径、患者的年龄、体重和健康状况、症状的性质和严重程度、同时治疗的种类、治疗的频率以及所需的效果等变化。在用于治疗所述疾病或紊乱时，本发明的化合物可以以 0.002-200 mg/kg 体重活性成分的剂量每日口服给药。通常以 0.01-10 mg/kg 的分剂量每日给药 1 - 4 次，或者以缓释制剂有效地获得所需的药理效果。

适于给药的剂型(组合物)每单位含有约 1mg-约 100mg 活性成分。在这些药用组合物中，所述活性成分一般以组合物总重量的约 0.5-95%(重量)存在。

20 可以以固体剂型，例如胶囊剂、片剂和粉末剂，或者以液体剂型例如酏剂、糖浆剂和/或悬浮剂口服给予所述活性成分。也可以以无菌液体剂型胃肠外给予本发明的化合物。

25 可以使用含有活性成分和适当的载体的明胶胶囊剂，所述载体例如(但不限于)乳糖、淀粉、硬脂酸镁、硬脂酸或纤维素衍生物。类似的稀释剂可以用于制备压制片剂。片剂和胶囊剂均可以制成缓释产物，以提供一段时间内药物的连续释放。压制片剂可以是包糖衣片或包薄膜衣片，以掩盖不良味道，或用于保护所述活性成分不受环境破

坏，或使片剂在胃肠道选择性崩解。

口服给药的液体剂型可以含有着色剂或矫味剂，以增加病人的接受性。

一般而言，水、药学上可接受的油、盐水、葡聚糖(葡萄糖)水溶液以及相关的糖溶液和二元醇，如丙二醇或聚乙二醇是胃肠外溶液的适合的载体。胃肠外给药的溶液优选含有活性成分的水溶性盐、适当的稳定剂和(如果需要)缓冲物质。抗氧剂，如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸(单独或组合)是适合的稳定剂。也可以使用柠檬酸和其盐以及 EDTA。此外，胃肠外溶液可以含有防腐剂，例如洁尔灭、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯以及氯代丁醇。

适当的药用载体见述于“Remington 氏药物科学”(A. Osol, 本领域的标准参考书)。

如下说明本发明化合物给药的有用的药用剂型：

15 胶囊剂

将 100mg 粉末状活性成分、150mg 乳糖、50mg 纤维素和 6mg 硬脂酸镁装填于标准的两节硬明胶胶囊中，可以制备许多单元胶囊。

软明胶胶囊剂

20 制备活性成分在可消化油例如豆油、棉籽油或橄榄油中的混合物，并通过正位移的方式注入，泵入明胶中形成含有 100mg 活性成分的软明胶胶囊。洗涤并干燥胶囊。

片剂

25 用常规方法制备许多片剂，使剂量单位含有 100 mg 活性成分、0.2 mg 胶体二氧化硅、5 mg 硬脂酸镁、275 mg 微晶纤维素、11 mg 淀粉和 98.8 mg 乳糖。可以进行适当的包衣以增加适口性或延缓吸收。

本发明的化合物也可以在神经功能、失调和疾病的生化研究中用作试剂或标准品。

5 尽管用部分优选的实施方案描述并示范了本发明，但是对本领域的技术人员而言其它的实施方案是显而易见的。因此，本发明不限于所述和示范的特定的实施方案，而是在不偏离本发明的宗旨下能够对其进行修改或改变，本发明的完整的范围在所附的权利要求书中描述。