



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102574849 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 11

(21) 申请号 201080046226. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 10. 08

*C07D 471/04* (2006. 01)

(30) 优先权数据

*A01N 43/54* (2006. 01)

0917934. 2 2009. 10. 13 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 04. 12

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2010/001890 2010. 10. 08

(87) PCT申请的公布数据

W02011/045561 EN 2011. 04. 21

(71) 申请人 先正达有限公司

地址 英国萨里郡

(72) 发明人 W · G · 惠廷厄姆 C · L · 温

J · E · 布兰克 S · 哈基苏

M · B · 霍特森 H · 格利思罗

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 关立新 刘健

权利要求书 5 页 说明书 179 页

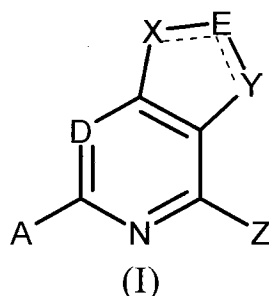
(54) 发明名称

除草化合物

(57) 摘要

本发明涉及取代的杂双环羧酸衍生物、其 N-氧化物和农业上可接受的盐、以及它们在控制有用植物的作物中的植物生长(特别是不合需要的植物生长)中的用途。本发明还涉及包含这种化合物、其 N-氧化物和/或盐、混合物、以及一种或多种其它活性成分和/或安全剂的除草组合物。

1. 具有式 (I) 的化合物：



或者其盐或 N-氧化物，

其中：

A 是卤素、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C2-C6 烯基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C3-C8 环烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷硫基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基或者具有 5 至 10 个环原子的单环或双环杂芳基，所述杂芳基至少 1 个环原子是氮、氧或硫并且可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$ ；

D 是 N 或  $CR^3$ ；

X 是 O、S、N 或  $NR^4$ ；

Y 是  $CR^5$ 、 $CR^5R^6$ 、N、 $NR^5$ 、O 或 S；

E 是  $-(CR^7R^8)_n-$ ；

n 为 1、2 或 3；

-----可任选地是单键或双键；

Z 是  $C(O)R^9$ 、 $C(S)R^{10}$  或  $C(=NR^{11})R^{12}$ ；

各个  $R^1$  独立地是卤素、羟基、硝基、氨基、C1-C3 烷基氨基、二 (C1-C3) 烷基氨基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤代烷基、C2-C3 烯基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 卤代烷氧基、C1-C3 烷硫基、C1-C3 烷基磺酰基、C2-C6 羧基烷基、羧基、C2-C6 烷氧基羰基、C2-C7 烷基羰氧基或者可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基；

各个  $R^2$  独立地是卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤代烷基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 卤代烷氧基、C1-C3 烷硫基、C1-C3 卤代烷硫基、C1-C3 烷基磺酰基、C1-C3 烷基磺酰氧基、C2-C6 羧基烷基、C2-C6 烷氧基羰基、C2-C7 烷基羰氧基、C1-C3 烷基氨基或者二 (C1-C3 烷基) 氨基；

$R^3$  是氢、卤素、C1-C3 烷基、C1-C3 卤代烷基、C2-C4 烷氧基烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 卤代烯基或者可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的环丙基；

$R^4$  是氢、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^{13}$  的 C1-C6 烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^{13}$  的 C2-C6 烯基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^{13}$  的 C2-C6 炔基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^{13}$  的 C3-C8 环烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 酰基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷氧基羰基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、具有 5 至 10 个环原子且至少 1 个环原子是氮、氧或硫并且可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的单环或双环杂芳基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷基磺酰基或者可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基磺酰基；

$R^5$  和  $R^6$  各自独立地是氢、卤素、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷基、C1-C6

烷氧基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、羧基、C1-C7 酰基、C2-C7 烷氧基羰基,或者与它们所连接的碳原子结合在一起,  $R^5$  与  $R^6$  形成可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烯基、羰基或者可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C3-C6 环烷基;

$R^7$  和  $R^8$  各自独立地是氢、卤素、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、羧基、C1-C7 酰基、C2-C7 烷氧基羰基,或者  $R^7$  代表它所连接的碳原子与相邻环原子之间的另一个键,或者与它们所连接的碳原子结合在一起,  $R^7$  与  $R^8$  形成可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烯基、羰基或者可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C3-C6 环烷基,或者当  $n$  为 2 或 3 时,与它们所连接的碳原子结合在一起,任意两个  $R^7$  与  $R^8$  形成 5 元或 6 元的饱和环、不饱和环或者芳香环,所述环可任选地包含 1 至 3 个独立地选自氮、氧或硫的环原子并且可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$ ;

$R^9$  是氢、羟基、可任选地取代有 C1-C6 烷氧基的 C1-C10 烷氧基、C1-C6 烷氧基-C1-C6 烷氧基、苯基、C5-C10 杂芳基或者 C3-C10 杂环基、C2-C10 烯氧基、可任选地取代有 C1-C6 烷氧基或苯基的 C3-C8 环烷氧基、C1-C6 烷硫基、氨基、C1-C6 烷基氨基或者二 (C1-C6 烷基) 氨基;

$R^{10}$  是可任选地取代有 C1-C6 烷氧基或苯基的 C1-C10 烷氧基、C2-C10 烯氧基、可任选地取代有 C1-C6 烷氧基或苯基的 C3-C8 环烷氧基、C1-C6 烷硫基、氨基、C1-C6 烷基氨基或者二 (C1-C6 烷基) 氨基;

$R^{11}$  是氢、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷氧基、氨基、C1-C6 烷基氨基或者二 (C1-C6 烷基) 氨基;

$R^{12}$  是氢、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷氧基、C1-C6 烷硫基、氨基、C1-C6 烷基氨基或者二 (C1-C6 烷基) 氨基;

各个  $R^{13}$  独立地是氰基、羟基、羧基、C3-C6 环烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、具有 5 至 10 个环原子且至少 1 个环原子是氮、氧或硫并且可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的单环或双环杂芳基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷氧基 (C1-C4) 烷氧基、C1-C4 烷氧基羰基或者三 (C1-C4) 烷基甲硅烷基,

条件是

(i) 当  $Y$  是  $NR^5$ ,  $X$  是  $N$ ,  $Z$  是  $C(O)R^9$ ,  $D$  是  $N$ ,  $E$  是  $-(CR^7R^8)_n-$ ,  $R^5$  是烷基或卤代烷基,  $R^7$  代表连接到  $X$  的另一个键, 并且  $R^9$  是烷氧基时, 则  $R^8$  不是  $H$ ;

(ii) 当  $XEY$  是  $-N(R^4)C(O)NH-$  时,  $Z$  不是  $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_3$  或  $C(O)N(CH_3)_2$ ;

(iii) 式 (I) 的化合物不是:

9- 苄基-9H- 嘌呤-2,6- 二甲酰胺;

9-(2- 羟基乙基)-2-( 丙-1- 烯基)-9H- 嘌呤-6- 甲酰胺;

9-(2- 羟基乙基)-2- 苯基-9H- 嘌呤-6- 甲酰胺;

9- 苯基-2-( 吡啶-3- 基)-9H- 嘌呤-6- 甲酰胺;

2-(3- 羟基苯基)-9-(2- 甲氧基苯基)-9H- 嘌呤-6- 甲酰胺;

2-(2- 羟基苯基)-9-(2- 甲氧基苯基)- 嘌呤-6- 甲酰胺;

6- 氧代-8- 苯基-2-( 吡啶-3- 基)-5,6,7,8- 四氢蝶啶-4- 甲酰胺;

6- 氧代-8- 苯基-2-( 吡啶-4- 基)-5,6,7,8- 四氢蝶啶-4- 甲酰胺;

- 2-(3-羟基苯基)-8-(2-甲氧基苯基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢蝶啶-4-甲酰胺；  
 2-氯-9-苯基-9H-嘌呤-6-甲酸；  
 2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-甲酸；  
 2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-甲酸乙酯；  
 2-氯-9-乙氧基羰基甲基-9H-嘌呤-6-甲酸乙酯。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中A是卤素、C2-C6烯基、可任选地取代有1至3个基团R<sup>1</sup>的C3-C8环烷基、可任选地取代有1至3个基团R<sup>2</sup>的C6-C10芳基或者具有5至10个环原子且至少1个环原子是氮、氧或硫并且可任选地取代有1至3个基团R<sup>2</sup>的单环或双环杂芳基。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中A是卤素、可任选地取代有1至3个基团R<sup>2</sup>的苯基环或者可任选地取代有1至2个基团R<sup>1</sup>的环丙基,并且R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>如权利要求1中所限定。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中D是N、CH、CF、CCl或CMe。

5. 根据权利要求4所述的化合物,其中D是N或CH。

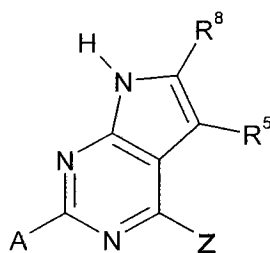
6. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中X是NR<sup>4</sup>并且R<sup>4</sup>如权利要求1中所限定。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中Y是CR<sup>5</sup>或CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>如权利要求1中所限定。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中Z是C(O)R<sup>9</sup>并且R<sup>9</sup>如权利要求1中所限定。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中n为1, R<sup>7</sup>代表连接到Y的另一个键,并且R<sup>8</sup>选自H和C1-C6烷基。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,所述化合物具有下式,



其中:

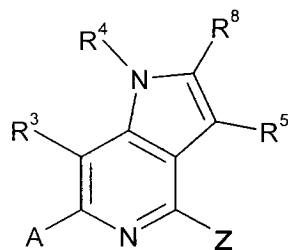
A是可任选地取代有1至3个基团R<sup>2</sup>的苯基或者可任选地取代有1至3个基团R<sup>1</sup>的环丙基;

Z是C(O)R<sup>9</sup>,其中R<sup>9</sup>是选自羟基和C1-C6烷氧基;

R<sup>5</sup>是选自H和C1-C6烷基;并且

R<sup>8</sup>是选自H和C1-C6烷基。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,所述化合物具有下式,



其中：

A 是可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的苯基或者卤素；

Z 是  $C(O)R^9$ ，其中  $R^9$  是选自羟基和 C1-C6 烷氧基；

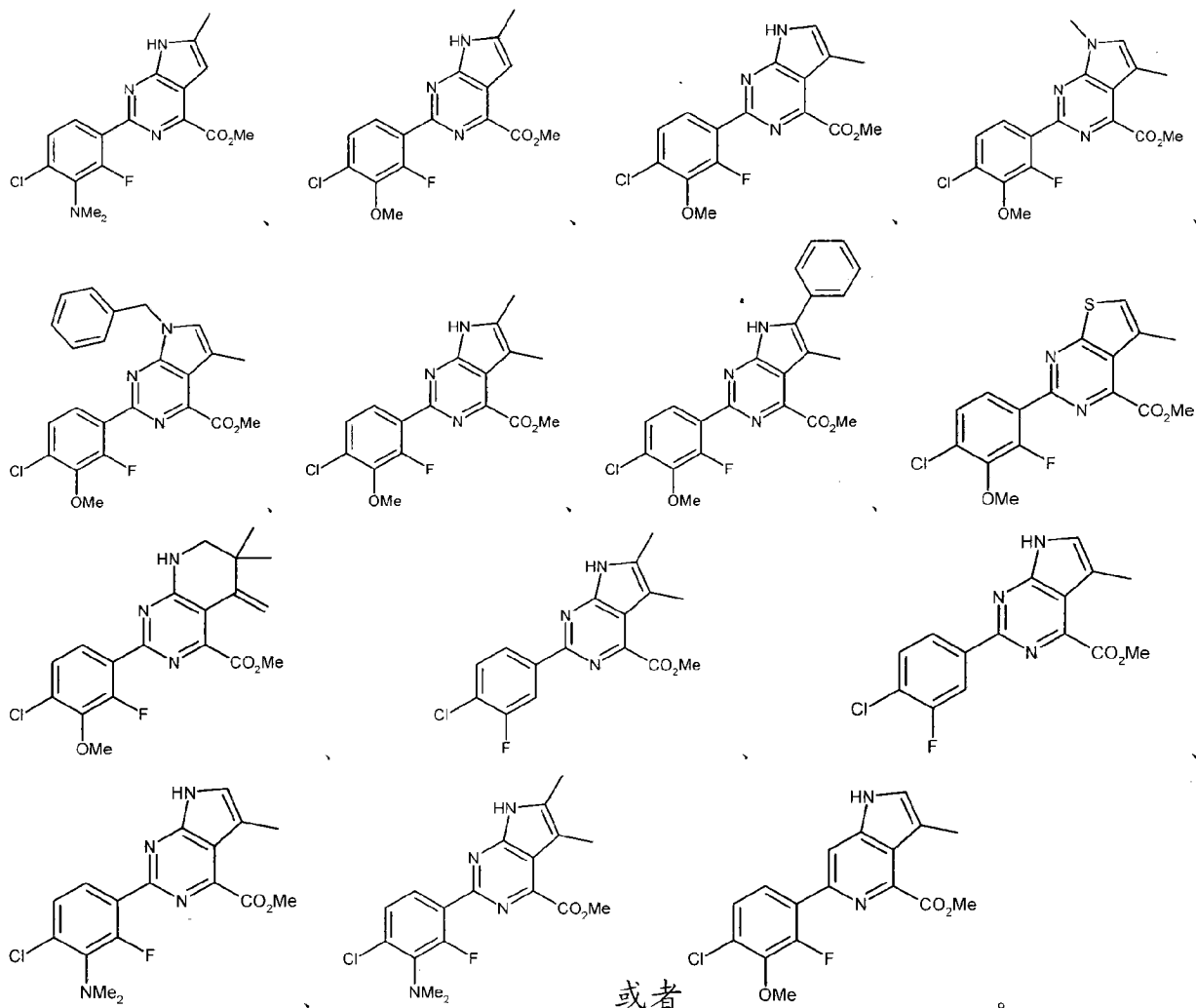
$R^3$  是氢、氟或氯，

$R^4$  是氢；

$R^5$  是选自 H 和 C1-C6 烷基，并且

$R^8$  是选自 H 和 C1-C6 烷基。

12. 根据权利要求 1 所述的化合物，所述化合物是下列化合物中的一个：



13. 包含式 (I) 的化合物连同至少一种农业上可接受的助剂或稀释剂的除单组合物，其中，

A 是

(i) 卤素、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基

团  $R^1$  的 C1-C6 卤代烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C2-C6 烯基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C3-C8 环烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷硫基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、具有 5 至 10 个环原子且至少 1 个环原子是氮、氧或硫并且可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的单环或双环杂芳基,或者

(ii) 如权利要求 1 至 12 的任一项中所限定,

并且 D、X、E、Y 和 Z 如权利要求 1 至 12 的任一项中所限定,

且没有权利要求 1 的条件 (i)、(ii) 和 (iii)。

14. 根据权利要求 13 所述的组合物,所述组合物除式 (I) 的化合物以外还包含另一种除草剂。

15. 根据权利要求 13 或 14 所述的组合物,所述组合物包含安全剂。

16. 式 (I) 的化合物或者权利要求 13 至 15 中任一项中所述的组合物作为除草剂的用途,其中

A 是

(i) 卤素、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 卤代烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C2-C6 烯基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C3-C8 环烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷硫基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、具有 5 至 10 个环原子且至少 1 个环原子是氮、氧或硫并且可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的单环或双环杂芳基,或者

(ii) 如权利要求 1 至 12 中任一项中所限定,

并且 D、X、E、Y 和 Z 如权利要求 1 至 12 中任一项中所限定,

且没有权利要求 1 的条件 (i)、(ii) 和 (iii)。

17. 一种控制有用植物的作物中的杂草的方法,所述方法包括:将式 (I) 的化合物或者权利要求 13 至 15 中任一项所述的组合物施用于所述杂草或所述杂草的地点或者所述有用农作物,其中

A 是

(i) 卤素、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 卤代烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C2-C6 烯基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C3-C8 环烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷硫基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、具有 5 至 10 环原子且至少 1 个环原子是氮、氧或硫并且可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的单环或双环杂芳基,或者

(ii) 如权利要求 1 至 12 中任一项中所述,

并且 D、X、E、Y 和 Z 如权利要求 1 至 12 的任一项中所限定,

且没有权利要求 1 的条件 (i)、(ii) 和 (iii)。

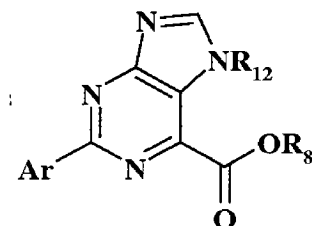
## 除草化合物

[0001] 本发明涉及某些具有取代基的杂双环羧酸衍生物、它们的制备方法、包含这些衍生物的除草组合物、以及它们在控制植物或者抑制植物生长中的用途。

[0002] W001/51468、W003/011853、W02004/089906、W02005/016887、W02005/063721 及 W02006/062979 中公开了具有除草活性的 4-氨基吡啶甲酸酯。

[0003] W02009/029735 公开了以下式的中间体，

[0004]

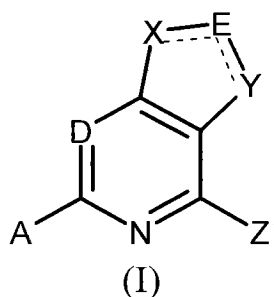


[0005] 据称该中间体可用于除草化合物的制备。

[0006] 本发明试图提供替代性的除草化合物。

[0007] 本发明的第一方面提供具有式 (I) 的化合物或者其盐或 N-氧化物

[0008]



[0009] 其中：

[0010] A 是卤素、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C2-C6 烯基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C3-C8 环烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷硫基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基或者具有 5 至 10 个环原子且至少 1 个环原子是氮、氧或硫并且可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的单环或双环杂芳基；

[0011] D 是 N 或  $CR^3$ ；

[0012] X 是 O、S、N 或  $NR^4$ ；

[0013] Y 是  $CR^5$ 、 $CR^5R^6$ 、N、 $NR^5$ 、O 或 S；

[0014] E 是  $-(CR^7R^8)_n-$ ；

[0015] n 为 1、2 或 3；

[0016] ----可任选地是单键或双键

[0017] Z 是  $C(O)R^9$ 、 $C(S)R^{10}$  或  $C(=NR^{11})R^{12}$ ；

[0018] 各个  $R^1$  独立地是卤素、羟基、硝基、氨基、C1-C3 烷基氨基、二 (C1-C3) 烷基氨基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤代烷基、C2-C3 烯基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 卤代烷氧基、C1-C3 烷硫基、C1-C3 烷基磺酰基、C2-C6 羧基烷基、羧基、C2-C6 烷氧基羰基、C2-C7 烷基羰氧基或者可

任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基；

[0019] 各个  $R^2$  独立地是卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤代烷基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 卤代烷氧基、C1-C3 烷硫基、C1-C3 卤代烷硫基、C1-C3 烷基磺酰基、C1-C3 烷基磺酰氧基、C2-C6 羧基烷基、C2-C6 烷氧基羰基、C2-C7 烷基羰氧基、C1-C3 烷基氨基或者二 (C1-C3 烷基) 氨基；

[0020]  $R^3$  是氢、卤素、C1-C3 烷基、C1-C3 卤代烷基、C2-C4 烷氧基烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 卤代烯基或者可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的环丙基；

[0021]  $R^4$  是氢、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^{13}$  的 C1-C6 烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^{13}$  的 C2-C6 烯基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^{13}$  的 C2-C6 炔基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^{13}$  的 C3-C8 环烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 酰基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷氧基羰基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、具有 5 至 10 个环原子且至少 1 个环原子是氮、氧或硫并且可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的单环或双环杂芳基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷基磺酰基或者可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基磺酰基；

[0022]  $R^5$  和  $R^6$  各自独立地是氢、卤素、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、羧基、C1-C7 酰基、C2-C7 烷氧基羰基或者与它们所连接的碳原子结合在一起， $R^5$  与  $R^6$  形成可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烯基、羰基或者可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C3-C6 环烷基；

[0023]  $R^7$  和  $R^8$  各自独立地是氢、卤素、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、羧基、C1-C7 酰基、C2-C7 烷氧基羰基，或者  $R^7$  代表在与其所连接的碳原子和相邻环原子之间的另一个键或者与它们所连接的碳原子结合在一起， $R^7$  与  $R^8$  形成可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烯基、羰基或者可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C3-C6 环烷基，或者当  $n$  为 2 或 3 时与它们所连接的碳原子结合在一起，任意两个  $R^7$  与  $R^8$  形成 5 元或 6 元的饱和环、不饱和环或者芳环，所述环可任选地包含 1 至 3 个独立地选自氮、氧或硫的环原子并且可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$ ；

[0024]  $R^9$  是氢、羟基、可任选地取代有 C1-C6 烷氧基的 C1-C10 烷氧基、C1-C6 烷氧基 -C1-C6 烷氧基、苯基、C5-C10 杂芳基或 C3-C10 杂环基、C2-C10 烯氧基、可任选地取代有 C1-C6 烷氧基或苯基的 C3-C8 环烷氧基、C1-C6 烷硫基、氨基、C1-C6 烷基氨基、二 (C1-C6 烷基) 氨基或者 (C1-C6 烷基) (C1-C6 烷氧基) 氨基；

[0025]  $R^{10}$  是可任选地取代有 C1-C6 烷氧基或苯基的 C1-C10 烷氧基、C2-C10 烯氧基、可任选地取代有 C1-C6 烷氧基或苯基的 C3-C8 环烷氧基、C1-C6 烷硫基、氨基、C1-C6 烷基氨基或者二 (C1-C6 烷基) 氨基；

[0026]  $R^{11}$  是氢、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷氧基、氨基、C1-C6 烷基氨基或者二 (C1-C6 烷基) 氨基；

[0027]  $R^{12}$  是氢、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷氧基、C1-C6 烷硫基、氨基、C1-C6 烷基氨基或者二 (C1-C6 烷基) 氨基；

[0028] 各个  $R^{13}$  独立地是氰基、羟基、羧基、C3-C6 环烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、具有 5 至 10 个环原子且至少 1 个环原子是氮、氧或硫并且可任选地被 1 至

3 个基团  $R^2$  取代的单环或双环杂芳基、C1-C4 烷氧基 ;C1-C4 烷氧基 (C1-C4) 烷氧基 ;C1-C4 烷氧基羰基 ;或者三 (C1-C4) 烷基甲硅烷基 ;

[0029] 条件是

[0030] (i) 当 Y 是  $NR^5$  时, X 是 N, Z 是  $C(O)R^9$ , D 是 N, E 是  $-(CR^7R^8)_n-$ ,  $R^5$  是烷基或卤代烷基,  $R^7$  代表连接到 X 的另一个键, 并且  $R^9$  是烷氧基, 然后  $R^8$  不是 H ;

[0031] (ii) 当 XEY 是  $-N(R^4)C(O)NH-$  时, Z 不是  $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_3$  或  $C(O)N(CH_3)_2$  ;

[0032] (iii) 式 (I) 的化合物不是 :

[0033] 9- 苄基 -9H- 嘌呤 -2,6- 二甲酰胺 ;

[0034] 9-(2- 羟基乙基 )-2-( 丙 -1- 烯基 )-9H- 嘌呤 -6- 甲酰胺 ;

[0035] 9-(2- 羟基乙基 )-2- 苄基 -9H- 嘌呤 -6- 甲酰胺 ;

[0036] 9- 苄基 -2-( 吡啶 -3- 基 )-9H- 嘌呤 -6- 甲酰胺 ;

[0037] 2-(3- 羟基苯基 )-9-(2- 甲氧基苯基 )-9H- 嘌呤 -6- 甲酰胺 ;

[0038] 2-(2- 羟基苯基 )-9-(2- 甲氧基苯基 ) 嘌呤 -6- 甲酰胺 ;

[0039] 6- 氧代 -8- 苄基 -2-( 吡啶 -3- 基 )-5,6,7,8- 四氢蝶啶 -4- 甲酰胺 ;

[0040] 6- 氧代 -8- 苄基 -2-( 吡啶 -4- 基 )-5,6,7,8- 四氢蝶啶 -4- 甲酰胺 ;

[0041] 2-(3- 羟基苯基 )-8-(2- 甲氧基苯基 )-6- 氧代 -5,6,7,8- 四氢蝶啶 -4- 甲酰胺 ;

[0042] 2- 氯 -9- 苄基 -9H- 嘌呤 -6- 甲酸 ;

[0043] 2- 氯 -9- 甲基 -9H- 嘌呤 -6- 甲酸 ;

[0044] 2- 氯 -9- 甲基 -9H- 嘌呤 -6- 甲酸乙酯 ;

[0045] 2- 氯 -9- 乙氧基羰基甲基 -9H- 嘌呤 -6- 甲酸乙酯。

[0046] 本发明的第二方面涉及一种包含式 (I) 的化合物以及至少一种农业上可接受的助剂或稀释剂的除草组合物, 其中 A 是卤素、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 卤代烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C2-C6 烯基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C3-C8 环烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷硫基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、具有 5 至 10 个环原子且至少 1 个环原子是氮、氧或硫并且可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的单环或双环杂芳基, 并且 D、X、E、Y 和 Z 如上述限定且没有条件 (i)、(ii) 和 (iii)。

[0047] 本发明的第三方面涉及式 (I) 的化合物或者如上述限定组合物作为除草剂的用途 ; 其中 A 是卤素、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 卤代烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C2-C6 烯基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C3-C8 环烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷硫基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、具有 5 至 10 个环原子且至少 1 个环原子是氮、氧或硫并且可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的单环或双环杂芳基, 并且 D、X、E、Y 和 Z 如上述限定且没有条件 (i)、(ii) 和 (iii)。

[0048] 本发明的第四方面涉及一种控制有用植物的作物中的杂草的方法, 所述方法包括将式 (I) 的化合物或者如上述限定的组合物施用给所述杂草或所述杂草的地点或者所述有用农作物, 其中 A 是卤素、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 卤代烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C2-C6 烯基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C3-C8 环烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6

烷硫基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、具有 5 至 10 个环原子且至少 1 个环原子是氮、氧或硫并且可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的单环或双环杂芳基, 并且 D、X、E、Y 和 Z 如上述限定且没有条件 (i)、(ii) 和 (iii)。

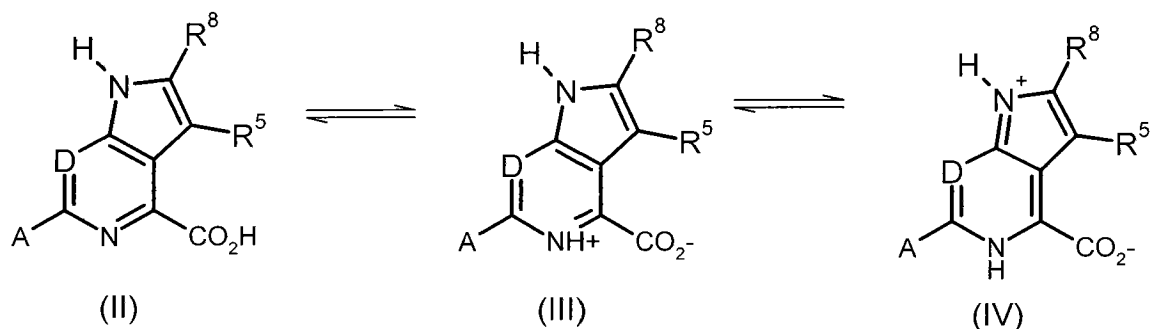
[0049] 本发明的第五方面涉及一种制备式 (I) 的化合物的方法。

[0050] 本发明的第六方面涉及可用于式 (I) 的化合物的制备的中间体。

[0051] 互变异构体

[0052] 式 (I) 的化合物可作为不同的几何异构体或者不同的互变异构体的形式存在。本发明涵盖所有的这些异构体和互变异构体、及其所有比例的混合物、以及同位素形式 (如重氢化合物)。本发明也涵盖两性离子形式。例如, 式 (II) 的化合物可以以两性离子形式 (III) 与 (IV) 平衡存在。

[0053]



[0054] 不对称性

[0055] 本发明的化合物可含有不对称碳原子, 并且本发明中的一些化合物可含有一个或多个不对称中心, 因此可产生旋光异构体和非对映异构体。虽然未显示立体化学, 但是本发明包括上述旋光异构体和非对映异构体; 及外消旋且经拆分的光学纯的 R 和 S 立体异构体; 以及 R 与 S 立体异构体的其它混合物及其农用化学上可接受的盐。公认的是, 一种旋光异构体 (包括非对映异构体和对映异构体或立体异构体) 可具有比其它形式更有利的特性。因此, 当公开本发明并对本发明提出专利保护时, 如果公开一种外消旋混合物, 则显然是公开并要求保护两种旋光异构体, 包括非对映异构体和对映异构体或者基本上无其它异构体的立体异构体。

[0056] 本文中使用的“烷基”是指脂肪族烃链基并且包括直链和支链, 例如具有 1 至 6 个碳原子的直链和支链, 如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基和异己基。

[0057] 本文中使用的“烯基”是指具有至少 1 个双键、优选地具有 1 个双键并且包括直链和支链的脂肪族烃链, 例如具有 2 至 6 个碳原子的基团, 如乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、2-甲基丙烯基。

[0058] 本文中使用的“炔基”是指具有至少 1 个三键、优选地具有 1 个三键并且包括直链和支链的脂肪族烃链的基团, 例如具有 2 至 6 个碳原子的基团, 如乙炔基、丙炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基和丁-3-炔基。

[0059] 本文中使用的“环烷基”是指具有 3 至 8 个环碳原子的环状饱和烃基。环烷基的例子是: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0060] 本文中使用的“烷氧基”是指 -O- 烷基的基团, 其中烷基如上述限定。烷氧基的例

子包括：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基和异己氧基。

[0061] 本文中使用的“烯氧基”是指  $-O-$  烯基的基团，其中烯基如上述限定。

[0062] 本文中使用的“环烷氧基”是指  $-O-$  环烷基的基团，其中环烷基如上述限定。环烷氧基的例子是：环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基和环辛氧基。

[0063] 本文中使用的“烷氧基烷基”是指  $-$  烷基  $-O-$  烷基的基团，其中各烷基独立地如上述限定。

[0064] “烷氧基烷氧基”表示  $-O-$  烷基  $-O-$  烷基的基团，其中各烷基独立地如上述限定。

[0065] 本文中使用的“烷硫基”是指  $-S-$  烷基的基团，其中烷基如上述限定。烷硫基的例子是：甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、正戊硫基、异戊硫基、新戊硫基、正己硫基和异己硫基。

[0066] “卤代烷硫基”表示  $-S-$  卤代烷基的基团，其中卤代烷基如下述限定。

[0067] “烷基亚磺酰基”是指  $-S(O)-$  烷基的基团，其中烷基如上述限定。

[0068] “烷基磺酰基”是指  $-S(O)_2-$  烷基的基团，其中烷基如上述限定。

[0069] “烷基磺酰氧基”是指  $-O-S(O)_2-$  烷基的基团，其中烷基如上述限定。

[0070] “卤素”、“卤化物”和“卤代”是指碘、溴、氯和氟。

[0071] 本文中使用的“卤代烷基”是指如上述限定的烷基，其中至少 1 个氢原子已被如上所限定的卤素原子取代。卤代烷基的例子包括：一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、一氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。优选的卤代烷基是氟烷基（即仅含有氟作为卤素的卤代烷基）。更优选的卤代烷基是全氟烷基，即其中所有氢原子均被氟原子取代的烷基。

[0072] 本文中使用的“卤代烯基”是指如上述限定的烯基，其中至少 1 个氢原子已被如上所限定的卤素原子取代。

[0073] “卤代烷氧基”是指如上述限定的烷氧基，其中烷基中的至少 1 个氢原子已被如上所限定的卤素原子取代。

[0074] 本文中使用的“酰基”是指  $-C(O)-$  烷基或者  $-C(O)H$  的基团，其中烷基如上述限定。酰基的例子是：甲酰基、乙酰基、特戊酰基等。

[0075] “烷氧基羰基”是指  $-C(O)-O-$  烷基的基团，其中烷基如上述限定。烷氧基羰基的例子包括：甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丙氧基羰基、正丁氧基羰基和仲丁氧基羰基等。

[0076] “烷基羰氧基”是指  $-OC(O)-$  烷基的基团，其中烷基如上述限定。

[0077] “羧基烷基”是指  $-$  烷基  $-COOH$  的基团，其中烷基如上述限定。

[0078] “烷基氨基”是指  $-NH-$  烷基的基团，其中烷基如上述限定。烷基氨基的例子是：甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基等。

[0079] “二烷基氨基”是指  $-N($  烷基  $)$  烷基' 的基团，其中烷基和烷基' 均可以如上述限定的相同或不同的烷基。二烷基氨基的例子是：二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基、甲基乙基氨基、甲基异丙基氨基等。

[0080] “二烷基膦酰基”是指  $-P(O)(O-$  烷基  $)(O-$  烷基'  $)$  的基团，其中烷基和烷基' 均可以是如上述限定的相同或不同的烷基。二烷基膦酰基的例子是：二甲基膦酰基、二乙基膦酰基、乙基甲基膦酰基等。

[0081] “亚烷基”是指支链或直链的二价烃基。亚烷基的例子是：亚甲基、1,1-亚乙基、1,2-亚乙基、1,1-亚丙基、1,2-亚丙基、1,3-亚丙基和2,2-亚丙基等。

[0082] “三烷基甲硅烷基”是指  $-\text{Si}(\text{烷基})_3$  的基团，其中各烷基独立地如上述限定。

[0083] 本文中使用的“芳基”是指具有6至10个碳原子且具有单环（例如苯基）或多个稠合（融合）环的不饱和芳香碳环基，所述多个稠合环中的至少一个环是芳香环（例如，茚满基、萘基）。优选的芳基包括苯基和萘基等。

[0084] “芳氧基”是指  $-\text{O}-$  芳基的基团，其中芳基如上述限定。优选的芳氧基包括苯氧基和萘氧基等。

[0085] “芳基烷基”是指  $-\text{烷基}-\text{芳基}$  的基团，其中芳基和烷基如上述限定。

[0086] “芳基磺酰基”是指  $-\text{S}(\text{O})_2-$  芳基的基团，其中芳基如上述限定。

[0087] “杂芳基”是指含有5至10个环原子并且具有至少1个环杂原子的环系统，该环系统是由单个芳环或者2个以上的稠环所组成，所述2个以上的稠环中至少一个环是芳香环。优选地，单环将含有至多3个杂原子并且双环系统含有至多4个杂原子，所述杂原子优选地选自氮、氧和硫。这种基团的例子包括：吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、呋喃基、硫代苯基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基和四唑基。双环基的例子是：苯并硫代苯基、苯并咪唑基、苯并噻二唑基、亚甲二氧基苯基、喹啉基、噌啉基、喹喔啉基和吡唑并[1,5-a] 嘧啶基。

[0088] “杂芳氧基”是指  $-\text{O}-$  杂芳基的基团，其中杂芳基如上述限定。

[0089] “杂环基”是指含有3至10个环原子以及至少1个环杂原子的由单环或两个以上的稠环所构成的非芳环系统。优选地，单环含有至多3个杂原子并且双环系统含有至多4个杂原子，所述杂原子优选地选自氮、氧和硫。这种基团的例子包括：吡咯烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、奎宁环基、吗啉基，以及不饱和或部分饱和的类似物，如4,5,6,7-四氢苯并硫代苯基、色烯-4-酮基、9H-茛基、3,4-二氢-2H-苯并-1,4-二氧杂卓基、2,3-二氢苯并呋喃基、哌啶基、1,3-二氧戊环基、1,3-二氧杂环己基、4,5-二氢-异噁唑基、四氢呋喃基和吗啉基。

[0090] 本文中使用的“可任选地取代有”表示可以在一个或多个位置取代有后面所列出的基团中的任一个基团或其组合的基团。就大部分基团而言，一个或多个氢原子被后面所列出的基团取代。就卤代基团（例如卤代烷基）而言，一个或多个卤素原子被后面列出的基团取代。

[0091] 盐

[0092] 合适的盐包括：来源于碱金属或碱土金属的盐、以及来源于氨和胺的盐。优选的阳离子包括：钠、钾、镁和式  $\text{N}^+(\text{R}^{19}\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22})$  的铵阳离子（其中  $\text{R}^{19}$ 、 $\text{R}^{20}$ 、 $\text{R}^{21}$  和  $\text{R}^{22}$  独立地选自氢、C1-C6 烷基和 C1-C6 羟基烷基）。可以通过如下方法制备式 (I) 的化合物的盐：用金属氢氧化物（如氢氧化钠）或者胺（如氨、三甲胺、二乙醇胺、2-甲硫基丙胺、二烯丙基胺、2-丁氧基乙胺、吗啉、环十二胺、苄胺或三异丙醇胺）处理式 (I) 的化合物。胺盐常常是式 (I) 的化合物的优选形式，因为它们是水溶性的并且使它们本身成为期望的水基除草组合物的制剂。

[0093] 当本发明的化合物含有碱部分时，可接受的盐可以由有机酸和无机酸形成，例如乙酸、丙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、苯二甲

酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲烷磺酸、萘磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、樟脑磺酸；以及类似的已知的可接受酸。

[0094] 下面描述 A、D、E、X、Y、Z 以及  $R^1$  至  $R^{13}$  的优选值。

[0095] 在一个实施方式中，A 是卤素、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C2-C6 烯基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C3-C8 环烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷硫基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、具有 5 至 10 个环原子且至少 1 个环原子是氮、氧或硫并且可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的单环或双环杂芳基；

[0096] D 是 N 或  $CR^3$ ；

[0097] X 是 O、S、N 或  $NR^4$ ；

[0098] Y 是  $CR^5$ 、 $CR^5R^6$ 、N、 $NR^5$ 、O 或 S；

[0099] E 是  $-(CR^7R^8)_n-$ ；

[0100] N 为 1、2 或 3；

[0101] -----可任选地是单键或双键

[0102] Z 是  $C(O)R^9$ 、 $C(S)R^{10}$  或  $C(=NR^{11})R^{12}$ ；

[0103] 各个  $R^1$  独立地是卤素、羟基、硝基、氨基、C1-C3 烷基氨基、二 (C1-C3) 烷基氨基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤代烷基、C2-C3 烯基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 卤代烷氧基、C1-C3 烷硫基、C1-C3 烷基磺酰基、C2-C6 羧基烷基、羧基、C2-C6 烷氧基羰基或者 C2-C7 烷基羰氧基；

[0104] 各个  $R^2$  独立地是卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤代烷基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 卤代烷氧基、C1-C3 烷硫基、C1-C3 卤代烷硫基、C1-C3 烷基磺酰基、C1-C3 烷基磺酰氧基、C2-C6 羧基烷基、C2-C6 烷氧基羰基、C2-C7 烷基羰氧基、C1-C3 烷基氨基或者二 (C1-C3 烷基) 氨基；

[0105]  $R^3$  是氢、卤素、C1-C3 烷基、C1-C3 卤代烷基、C2-C4 烷氧基烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 卤代烯基或者可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的环丙基；

[0106]  $R^4$  是氢、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^{13}$  的 C1-C6 烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^{13}$  的 C2-C6 烯基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^{13}$  的 C2-C6 炔基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^{13}$  的 C3-C8 环烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 酰基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、具有 5 至 10 个环原子且至少 1 个环原子是氮、氧或硫并且可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的单环或双环杂芳基或者可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷基磺酰基；

[0107]  $R^5$  和  $R^6$  各自独立地是氢、卤素、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、羧基、C1-C7 酰基、C2-C7 烷氧基羰基，或者与它们所连接的碳原子结合在一起， $R^5$  与  $R^6$  形成可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烯基、羰基或者可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C3-C6 环烷基；

[0108]  $R^7$  和  $R^8$  各自独立地是氢、卤素、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、羧基、C1-C7 酰基、C2-C7 烷氧基羰基，或者  $R^7$  代表它所连接的碳原子与相邻环原子之间的另一个键，或者与它们所连接的碳原子结合在一起， $R^7$  与  $R^8$  形成可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C1-C6 烯基、羰基或者可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C3-C6 环烷基；

[0109]  $R^9$  是氢、羟基、可任选地取代有 C1-C6 烷氧基或苯基的 C1-C10 烷氧基、C2-C10 烯

氧基、可任选地取代有 C1-C6 烷基氧基或苯基的 C3-C8 环烷基氧基、C1-C6 烷基硫基、氨基、C1-C6 烷基氨基或者二 (C1-C6 烷基) 氨基；

[0110]  $R^{10}$  是可任选地取代有 C1-C6 烷基氧基或苯基的 C1-C10 烷基氧基、C2-C10 烯氧基、可任选地取代有 C1-C6 烷基氧基或苯基的 C3-C8 环烷基氧基、C1-C6 烷基硫基、氨基、C1-C6 烷基氨基或者二 (C1-C6 烷基) 氨基；

[0111]  $R^{11}$  是氢、C1-C6 烷基、C1-C6 烷基氧基、C3-C8 环烷基氧基、氨基、C1-C6 烷基氨基或者二 (C1-C6 烷基) 氨基；

[0112]  $R^{12}$  是氢、C1-C6 烷基氧基、C3-C8 环烷基氧基、C1-C6 烷基硫基、氨基、C1-C6 烷基氨基或者二 (C1-C6 烷基) 氨基；

[0113]  $R^{13}$  各自独立地是氰基、羟基、C3-C6 环烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基、具有 5 至 10 个环原子且至少 1 个环原子是氮、氧或硫并且可任选地被 1 至 3 个基团  $R^2$  取代的单环或双环杂芳基、C1-C4 烷基氧基；C1-C4 烷基氧基 (C1-C4) 烷基氧基；C1-C4 烷基氧基羰基；或者三 (C1-C4) 烷基甲硅烷基；

[0114] 条件是：

[0115] (i) 当 Y 是  $NR^5$  时，X 是 N，Z 是  $C(O)R^9$ ，D 是 N，E 是  $-(CR^7R^8)_n-$ ， $R^5$  是烷基或卤代烷基， $R^7$  代表连接到 X 的另一个键， $R^9$  是烷基氧基，然后  $R^8$  不是 H；

[0116] (ii) 当 XEY 是  $-N(R^4)C(O)NH-$  时，Z 不是  $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_3$  或  $C(O)N(CH_3)_2$ ；

[0117] (iii) 式 (I) 的化合物不是：

[0118] 9-苄基-9H-嘌呤-2,6-二甲酰胺；

[0119] 9-(2-羟基乙基)-2-(丙-1-烯基)-9H-嘌呤-6-甲酰胺；

[0120] 9-(2-羟基乙基)-2-苯基-9H-嘌呤-6-甲酰胺；

[0121] 9-苯基-2-(吡啶-3-基)-9H-嘌呤-6-甲酰胺；

[0122] 2-(3-羟基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-9H-嘌呤-6-甲酰胺；

[0123] 2-(2-羟基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-嘌呤-6-甲酰胺；

[0124] 6-氧代-8-苯基-2-(吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢蝶啶-4-甲酰胺；

[0125] 6-氧代-8-苯基-2-(吡啶-4-基)-5,6,7,8-四氢蝶啶-4-甲酰胺；

[0126] 2-(3-羟基苯基)-8-(2-甲氧基苯基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢蝶啶-4-甲酰胺；

[0127] 2-氯-9-苯基-9H-嘌呤-6-甲酸；

[0128] 2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-甲酸；

[0129] 2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-甲酸乙酯；

[0130] 2-氯-9-乙氧基羰基甲基-9H-嘌呤-6-甲酸乙酯。

[0131] A 优选地是卤素、C2-C6 烯基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C3-C8 环烷基、可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的 C6-C10 芳基或者具有 5 至 10 个环原子且至少 1 个环原子是氮、氧或硫并且可任选地被 1 至 3 个基团  $R^2$  取代的单环或双环杂芳基。

[0132] 基团 A 的例子包括：4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基、4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、环丙基和氯。

[0133] 更优选地，A 是可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的苯基或者可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的 C3-C6 环烷基（优选环丙基）。

[0134] 在一个非常优选的实施方式中，A 是环丙基或具有三个取代基的苯基，其中所述取

代基独立地是  $R^2$ 。更优选地, A 是 2,3,4- 具有三个取代基的苯基, 其中所述取代基独立地是  $R^2$ 。更优选地, A 是 4- 氯 -2- 氟 -3- 甲氧基苯基或者 4- 氯 -3- 二甲氨基 -2- 氟苯基。最优选地, A 是 4- 氯 -2- 氟 -3- 甲氧基苯基。

[0135] 优选地, D 是 N、CH、CF、CCl 或 CMe。更优选地, D 是 N 或 CH。

[0136] 优选地, n 为 1 或 2。更优选地, n 为 1。

[0137] 优选地, X 是 O、S 或者  $NR^4$ 。更优选地, X 是 S 或  $NR^4$ 。更优选地, X 是  $NR^4$ 。

[0138] X 的例子是 S 和  $NR^4$ 。

[0139] 优选地, Y 是  $CR^5$ 、 $CR^5R^6$ 、N 或  $NR^5$ 。更优选地, Y 是  $CR^5$  或  $CR^5R^6$ 。最优选地, Y 是  $CR^5$ 。

[0140] 优选地, Z 是  $C(O)R^9$  并且  $R^9$  如上述限定。更优选地, Z 是  $C(O)R^9$  并且  $R^9$  是羟基、可任选地被 C1-C6 烷氧基 -C1-C6 烷氧基取代的 C1-C6 烷氧基、C5-C10 杂环基或 C3-C10 杂环基、苯基 (C1-C2) 烷氧基、(C1-C3) 烷氧基 (C1-C6) 烷氧基或者 C3-C6 烯氧基。

[0141] 基团 Z 的例子是:  $CO_2CH_2CH=CH_2$ 、 $CO_2CH_2CH_2OEt$ 、 $CO_2CH_2CH_2On-Bu$ 、 $CO_2CH(CH_3)CH_2On-Bu$ 、 $CO_2CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $CO_2i-Pr$ 、 $CO_2n-Pr$ 、 $CO_2n-$  辛基、 $CO_2CH(CH_3)-$  正戊基、 $CO_2CH_2(2-$  呋喃基)、 $CO_2CH_2(2-$  四氢呋喃基)、 $CO_2CH_2Ph$ 、 $CO_2Et$ 、 $CO_2Me$  和  $CO_2H$ 。

[0142] 更优选地, Z 是  $C(O)R^9$ , 其中  $R^9$  是羟基、C1-C6 烷氧基、苯基 (C1-C2) 烷氧基或者 (C1-C3) 烷氧基 (C1-C6) 烷氧基。

[0143] 更优选地, Z 是  $C(O)R^9$ , 其中  $R^9$  是羟基、C1-C6 烷氧基或者苯基 (C1-C2) 烷氧基。更优选地, Z 是  $CO_2H$  或  $CO_2Me$ 。最优选地, Z 是  $CO_2Me$ 。

[0144] 优选地, 各个  $R^1$  独立地是卤素、氰基、C1-C2 烷基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 烷氧基、C1-C2 卤代烷氧基或者 C1-C3 烷氧基羰基;

[0145] 优选地, 各个  $R^2$  独立地是卤素、C1-C2 烷基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 烷氧基、C1-C2 卤代烷氧基、C1-C3 烷基氨基或者二 (C1-C3 烷基) 氨基。更优选地, 各个  $R^2$  独立地是卤素、甲氧基或者二甲氨基。

[0146] 优选地,  $R^3$  是氢或卤素。更优选地,  $R^3$  是氢、氟或氯。最优选地,  $R^3$  是氢。

[0147] 优选地,  $R^4$  是氢、C1-C2 烷基、C1-C2 烷氧基 C1-C2 烷基、羧基 C1-C2 烷基、C3-C6 环烷基 C1-C2 烷基、C1-C5 酰基、C1-C3 烷氧基羰基、苯基 C1-C2 烷基 (其中苯基可任选地被一至三个基团  $R^2$  取代)、呋喃基 C1-C2 烷基 (其中呋喃基可任选地被一至三个基团  $R^2$  取代)、吡啶基 C1-C2 烷基 (其中吡啶基可任选地取代有一至三个基团  $R^2$ )、C1-C2 烷基磺酰基或者苯基磺酰基 (其中苯基可任选地取代有一至三个基团  $R^2$ )。

[0148] 更优选地,  $R^4$  是氢、C1-C2 烷基、苯基 C1-C2 烷基、呋喃基 C1-C2 烷基或者吡啶基 C1-C2 烷基。更优选地,  $R^4$  是氢、甲基或者苄基。最优选地,  $R^4$  是氢。

[0149]  $R^4$  的例子是氢、甲基和苄基。

[0150] 优选地,  $R^5$  和  $R^6$  各自独立地选自氢、卤素、可任选地被苯基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 卤代烷基或可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的苯基或者结合在一起代表 C1-C4 亚烷基。

[0151] 更优选地,  $R^5$  和  $R^6$  各自独立地选自氢、卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 卤代烷基或可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的苯基, 或者结合在一起代表 C1-C4 亚烷基。更优选地,  $R^5$  和  $R^6$  各自独立地选自氢和 C1-C4 烷基, 更优选的是甲基。

[0152]  $R^5$  和  $R^6$  的例子是氢、甲基或者结合在一起是亚甲基。

[0153] 优选地,各个  $R^7$  是 H 或 Me 或者代表它所连接的碳原子与相邻环原子之间的另一个键,或者连同  $R^8$  代表 = O。

[0154] 更优选地,各个  $R^7$  代表它所连接的碳原子与相邻环原子之间的另一个键。更优选地,  $R^7$  代表连接到 Y 的另一个键。

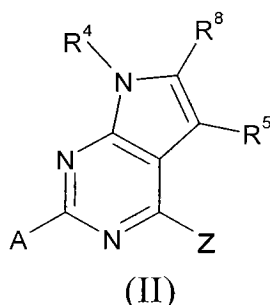
[0155] 优选地,  $R^8$  是氢、卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基或可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的苯基或者连同  $R^7$  代表 = O。

[0156] 更优选地,  $R^8$  是氢、卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基或者可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的苯基。更优选地,  $R^8$  是选自 H 和 C1-C6 烷基。更优选地,  $R^8$  是氢或甲基。

[0157]  $R^8$  的例子包括氢、甲基和苯基。

[0158] 在一个特别优选的实施方式中,本发明的化合物具有式 (II),

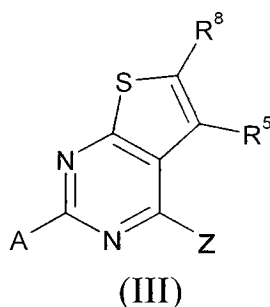
[0159]



[0160] 其中 A、Z、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^8$  具有上述值。在此实施方式中,优选的是 A 是可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的苯基或者可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^1$  的环丙基。在此实施方式中,更优选的是 A 是可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的苯基。更优选的是 Z 是  $C(O)R^9$  (其中  $R^9$  是选自羟基和 C1-C6 烷氧基);  $R^4$  是 H;  $R^5$  是选自 H 和 C1-C6 烷基,并且  $R^8$  是选自 H 和 C1-C6 烷基。

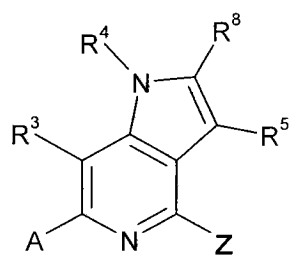
[0161] 在一个替代性的特别优选的实施方式中,本发明的化合物具有式 (III),

[0162]



[0163] 其中 A、Z、 $R^5$  和  $R^8$  具有上述值。在此实施方式中,优选的是 A 是可任选地取代有 1 至 3 个基团  $R^2$  的苯基。更优选的是, Z 是  $C(O)R^9$  (其中  $R^9$  选自羟基和 C1-C6 烷氧基);  $R^5$  选自 H 和 C1-C6 烷基,并且  $R^8$  选自 H 和 C1-C6 烷基。在一个替代性的特别优选的实施方式中,本发明的化合物具有式 (IV)

[0164]



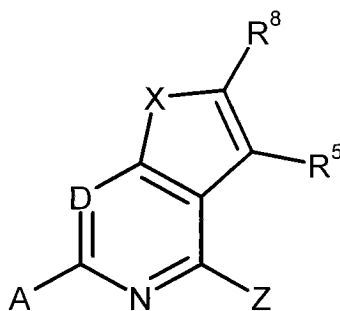
(IV)

[0165] 其中 A、Z、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>8</sup> 具有上述值。在此实施方式中,优选的是 A 是可任选地取代有 1 至 3 个基团 R<sup>2</sup> 的苯基或者卤素。在此实施方式中,更优选的是 A 是可任选地取代有 1 至 3 个基团 R<sup>2</sup> 的苯基。更优选的是 Z 是 C(O)R<sup>9</sup> (其中 R<sup>9</sup> 选自羟基和 C1-C6 烷氧基); R<sup>3</sup> 是氢、氟或氯; R<sup>4</sup> 是 H; R<sup>5</sup> 选自 H 和 C1-C6 烷基; 并且 R<sup>8</sup> 选自 H 和 C1-C6 烷基。

[0166] 下面所描述的化合物是本发明的新型化合物的示例。

[0167] 下面的表 1 中提供了式 (1A) 的 136 个化合物,分别称为化合物 1-1 至 1-136,其中 D 是 N 且 X 是 NH。

[0168]



(1A)

[0169] 表 1

[0170]

| 化合物编号 | 取代基值 |                |                |                    |
|-------|------|----------------|----------------|--------------------|
|       | A    | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup> | Z                  |
| 1-1   | 环丙基  | H              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 1-2   | 环丙基  | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 1-3   | 环丙基  | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 1-4   | 环丙基  | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 1-5   | 环丙基  | H              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 1-6   | 环丙基  | H              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 1-7   | 环丙基  | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 1-8   | 环丙基  | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me |

[0171]

| 化合物编号 | 取代基值      |                |                |                                                     |
|-------|-----------|----------------|----------------|-----------------------------------------------------|
|       | A         | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup> | Z                                                   |
| 1-9   | 4-氯苯基     | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-10  | 4-氯苯基     | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-11  | 4-氯苯基     | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-12  | 4-氯苯基     | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-13  | 4-氯苯基     | H              | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-14  | 4-氯苯基     | H              | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-15  | 4-氯苯基     | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-16  | 4-氯苯基     | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-17  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-18  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-19  | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-20  | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-21  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-22  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-23  | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-24  | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-25  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 1-26  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 1-27  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 1-28  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 1-29  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 1-30  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 1-31  | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 1-32  | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 1-33  | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 1-34  | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 1-35  | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 1-36  | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 1-37  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 1-38  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 1-39  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 1-40  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 1-41  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 1-42  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 1-43  | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 1-44  | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 1-45  | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 1-46  | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 1-47  | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 1-48  | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 1-49  | 4-氯-3-氟苯基 | Cl             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-50  | 4-氯-3-氟苯基 | Cl             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-51  | 4-氯-3-氟苯基 | Cl             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |

[0172]

| 化合物编号 | 取代基值            |                |                |                                                                                      |
|-------|-----------------|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|       | A               | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup> | Z                                                                                    |
| 1-52  | 4-氯-3-氟苯基       | Cl             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                                                   |
| 1-53  | 4-氯-3-氟苯基       | H              | Ph             | CO <sub>2</sub> H                                                                    |
| 1-54  | 4-氯-3-氟苯基       | H              | Ph             | CO <sub>2</sub> Me                                                                   |
| 1-55  | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Ph             | CO <sub>2</sub> H                                                                    |
| 1-56  | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Ph             | CO <sub>2</sub> Me                                                                   |
| 1-57  | 4-氯-3-氟苯基       | H              | Cl             | CO <sub>2</sub> H                                                                    |
| 1-58  | 4-氯-3-氟苯基       | H              | Cl             | CO <sub>2</sub> Me                                                                   |
| 1-59  | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Cl             | CO <sub>2</sub> H                                                                    |
| 1-60  | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Cl             | CO <sub>2</sub> Me                                                                   |
| 1-61  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                                                    |
| 1-62  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                                                   |
| 1-63  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                                                    |
| 1-64  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                                                   |
| 1-65  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | CO <sub>2</sub> H                                                                    |
| 1-66  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                                                   |
| 1-67  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                                                    |
| 1-68  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                                                   |
| 1-69  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | CO <sub>2</sub> Et                                                                   |
| 1-70  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | CO <sub>2</sub> n-Pr                                                                 |
| 1-71  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | CO <sub>2</sub> i-Pr                                                                 |
| 1-72  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                                   |
| 1-73  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe                                  |
| 1-74  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                                                   |
| 1-75  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Et                                                                   |
| 1-76  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> n-Pr                                                                 |
| 1-77  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> 正辛基                                                                  |
| 1-78  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> i-Pr                                                                 |
| 1-79  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH(Me)正戊基                                                            |
| 1-80  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                                   |
| 1-81  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe                                  |
| 1-82  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt                                  |
| 1-83  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> On-Bu                                |
| 1-84  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH(Me)CH <sub>2</sub> On-Bu                                          |
| 1-85  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 1-86  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                                                   |
| 1-87  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (2-呋喃基)                                              |
| 1-88  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (2-四氢呋喃基)                                            |
| 1-89  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                                                   |
| 1-90  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                                                 |
| 1-91  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                                                 |
| 1-92  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                                   |
| 1-93  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe                                  |
| 1-94  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                                                   |

[0173]

| 化合物编号 | 取代基值             |                |                |                                                     |
|-------|------------------|----------------|----------------|-----------------------------------------------------|
|       | A                | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup> | Z                                                   |
| 1-95  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 1-96  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 1-97  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 1-98  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 1-99  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 1-100 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 1-101 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Cl             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-102 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Cl             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-103 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Cl             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-104 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Cl             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-105 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H              | Ph             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-106 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H              | Ph             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-107 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Ph             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-108 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Ph             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-109 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H              | Cl             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-110 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H              | Cl             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-111 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Cl             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-112 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Cl             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-113 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-114 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-115 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-116 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-117 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | H              | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-118 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | H              | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-119 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-120 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-121 | Cl               | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-122 | Cl               | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-123 | Cl               | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-124 | Cl               | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-125 | Cl               | H              | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-126 | Cl               | H              | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-127 | Cl               | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-128 | Cl               | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-129 | Cl               | H              | Cl             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-130 | Cl               | H              | Cl             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-131 | Cl               | Cl             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-132 | Cl               | Cl             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-133 | Cl               | Me             | Cl             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-134 | Cl               | Me             | Cl             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 1-135 | Cl               | Cl             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 1-136 | Cl               | Cl             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |

[0174] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 2-1 至 2-136, 其中 D 是 N 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中的规定。

[0175] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 3-1 至 3-136, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NCH}_2\text{OEt}$ , 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中的规定。

[0176] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 4-1 至 4-136, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0177] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 5-1 至 5-136, 其中 D 是 N 并且 X 是  $\text{NCH}_2$  (环丙基), 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0178] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 6-1 至 6-136, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ , 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0179] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 7-1 至 7-136, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NCH}(\text{Me})\text{Ph}$ , 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0180] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 8-1 至 8-136, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NCH}_2$  (2-硝基苯基), 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0181] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 9-1 至 9-136, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NCH}_2$  (4-氟苯基), 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0182] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 10-1 至 10-136, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NCH}_2$  (4-甲氧基苯基), 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0183] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 11-1 至 11-136, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NCH}_2$  (2-呋喃基), 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0184] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 12-1 至 12-136, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NCH}_2$  (5-三氟甲基呋喃-2-基), 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0185] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 13-1 至 13-136, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NCHMe}$  (4-吡啶基), 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0186] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 14-1 至 14-136, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NCH}_2$  (3-氯吡啶-2-基), 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0187] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 15-1 至 15-136, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NCOMe}$ , 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0188] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 16-1 至 16-136, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NCOcMe}_3$ , 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0189] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 17-1 至 17-136, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NCO}_2\text{Me}$ , 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0190] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 18-1 至 18-136, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NSO}_2\text{Me}$ , 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0191] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 19-1 至 19-136, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NSO}_2$  (4-甲基苯基), 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0192] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 20-1 至 20-136, 其中 D 是 N 且 X 是 O, 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0193] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 21-1 至 21-136, 其中 D 是 N 且 X 是 S, 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0194] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 22-1 至 22-136, 其中 D 是 CH 且

X 是 NH, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0195] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 23-1 至 23-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0196] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 24-1 至 24-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 NCH<sub>2</sub>OEt, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0197] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 25-1 至 25-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0198] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 26-1 至 26-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 NCH<sub>2</sub>(环丙基), 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0199] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 27-1 至 27-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 NCH<sub>2</sub>Ph, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0200] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 28-1 至 28-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 NCH(Me)Ph, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0201] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 29-1 至 29-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 NCH<sub>2</sub>(2-硝基苯基), 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0202] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 30-1 至 30-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 NCH<sub>2</sub>(4-氟苯基), 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0203] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 31-1 至 31-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 NCH<sub>2</sub>(4-甲氧基苯基), 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0204] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 32-1 至 32-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 NCH<sub>2</sub>(2-呋喃基), 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0205] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 33-1 至 33-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 NCH<sub>2</sub>(5-三氟甲基呋喃-2-基), 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0206] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 34-1 至 34-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 NCHMe(4-吡啶基), 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0207] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 35-1 至 35-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 NCH<sub>2</sub>(3-氯吡啶-2-基), 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0208] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 36-1 至 36-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 NCOMe, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0209] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 37-1 至 37-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 NCOCMe<sub>3</sub>, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0210] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 38-1 至 38-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 NCO<sub>2</sub>Me, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0211] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 39-1 至 39-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 NSO<sub>2</sub>Me, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0212] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 40-1 至 40-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 NSO<sub>2</sub>(4-甲基苯基), 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0213] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别是式 (1A) 指定的化合物 41-1 至 41-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 O, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0214] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 42-1 至 42-136, 其中 D 是 CH 且 X 是 S, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0215] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 43-1 至 43-136, 其中 D 是 CF 且 X 是 NH, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0216] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 44-1 至 44-136, 其中 D 是 CF 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0217] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别是式 (1A) 指定的化合物 45-1 至 45-136, 其中 D 是 CF 且 X 是 O, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0218] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别是式 (1A) 指定的化合物 46-1 至 46-136, 其中 D 是 CF 且 X 是 S, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0219] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 47-1 至 47-136, 其中 D 是 CC1 且 X 是 NH, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0220] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 48-1 至 48-136, 其中 D 是 CC1 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0221] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 49-1 至 49-136, 其中 D 是 CC1 且 X 是 O, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0222] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 50-1 至 50-136, 其中 D 是 CC1 且 X 是 S, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0223] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 51-1 至 51-136, 其中 D 是 CMe 且 X 是 NH, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

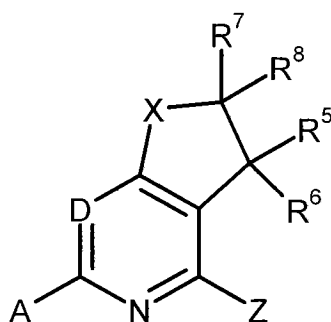
[0224] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 52-1 至 52-136, 其中 D 是 CMe 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0225] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 53-1 至 53-136, 其中 D 是 CMe 且 X 是 O, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0226] 描述了式 (1A) 的 136 个化合物, 分别称为化合物 54-1 至 54-136, 其中 D 是 CMe 且 X 是 S, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 1 中所限定。

[0227] 下面的表 2 中提供了式 (1B) 的 252 个化合物, 分别称为化合物 55-1 至 55-252, 其中 D 是 N 且 X 是 NH。

[0228]



(1B)

[0229] 表 2

[0230]

| 化合物编号 | 取代基值      |                |                |                |                |                                                    |
|-------|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------------------------------|
|       | A         | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | Z                                                  |
| 55-1  | 环丙基       | H              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                  |
| 55-2  | 环丙基       | H              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                 |
| 55-3  | 环丙基       | H              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                  |
| 55-4  | 环丙基       | H              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                 |
| 55-5  | 环丙基       | Me             | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                  |
| 55-6  | 环丙基       | Me             | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                 |
| 55-7  | 环丙基       | Me             | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                  |
| 55-8  | 环丙基       | Me             | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                 |
| 55-9  | 4-氯苯基     | H              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                  |
| 55-10 | 4-氯苯基     | H              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                 |
| 55-11 | 4-氯苯基     | H              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                  |
| 55-12 | 4-氯苯基     | H              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                 |
| 55-13 | 4-氯苯基     | Me             | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                  |
| 55-14 | 4-氯苯基     | Me             | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                 |
| 55-15 | 4-氯苯基     | Me             | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                  |
| 55-16 | 4-氯苯基     | Me             | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                 |
| 55-17 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                  |
| 55-18 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                 |
| 55-19 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                  |
| 55-20 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                 |
| 55-21 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                  |
| 55-22 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                 |
| 55-23 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                  |
| 55-24 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                 |
| 55-25 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> Et                                 |
| 55-26 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> n-Pr                               |
| 55-27 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> i-Pr                               |
| 55-28 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> |

[0231]

| 化合物编号 | 取代基值            |                                 |                |                |                |                                                     |
|-------|-----------------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------------------------|
|       | A               | R <sup>7</sup>                  | R <sup>8</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | Z                                                   |
| 55-29 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-30 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-31 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 55-32 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-33 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-34 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-35 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-36 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-37 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 55-38 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-39 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-40 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-41 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-42 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-43 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 55-44 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-45 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-46 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-47 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-48 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-49 | 4-氯-3-氟苯基       | =O                              |                | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-50 | 4-氯-3-氟苯基       | =O                              |                | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-51 | 4-氯-3-氟苯基       | =O                              |                | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-52 | 4-氯-3-氟苯基       | =O                              |                | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-53 | 4-氯-3-氟苯基       | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-54 | 4-氯-3-氟苯基       | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-55 | 4-氯-3-氟苯基       | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-56 | 4-氯-3-氟苯基       | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-57 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-58 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-59 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-60 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-61 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-62 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-63 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-64 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-65 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 55-66 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-67 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-68 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-69 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-70 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-71 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Et                                  |

[0232]

| 化合物编号  | 取代基值             |                                 |                |                |                |                                                     |
|--------|------------------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------------------------|
|        | A                | R <sup>7</sup>                  | R <sup>8</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | Z                                                   |
| 55-72  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H                               | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-73  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H                               | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-74  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H                               | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-75  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H                               | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-76  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H                               | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-77  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 55-78  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-79  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-80  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-81  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-82  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-83  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 55-84  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-85  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-86  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-87  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-88  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-89  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | =O                              |                | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-90  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | =O                              |                | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-91  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | =O                              |                | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-92  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | =O                              |                | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-93  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-94  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-95  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-96  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-97  | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | H                               | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-98  | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | H                               | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-99  | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | H                               | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-100 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | H                               | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-101 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me                              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-102 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me                              | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-103 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me                              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-104 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me                              | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-105 | 环丙基              | Me                              | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-106 | 环丙基              | Me                              | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-107 | 环丙基              | Me                              | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-108 | 环丙基              | Me                              | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-109 | 4-氯苯基            | Me                              | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-110 | 4-氯苯基            | Me                              | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-111 | 4-氯苯基            | Me                              | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-112 | 4-氯苯基            | Me                              | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-113 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-114 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |

[0233]

| 化合物编号  | 取代基值             |                |                |                |                |                                                     |
|--------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------------------------|
|        | A                | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | Z                                                   |
| 55-115 | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-116 | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-117 | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 55-118 | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-119 | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-120 | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-121 | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-122 | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-123 | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 55-124 | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-125 | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-126 | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-127 | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-128 | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-129 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-130 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-131 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-132 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-133 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 55-134 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-135 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-136 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-137 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-138 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-139 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 55-140 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-141 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-142 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-143 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-144 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-145 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-146 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-147 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-148 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-149 | 环丙基              | H              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-150 | 环丙基              | H              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-151 | 环丙基              | Me             | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-152 | 环丙基              | Me             | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-153 | 4-氯苯基            | H              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-154 | 4-氯苯基            | H              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-155 | 4-氯苯基            | Me             | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-156 | 4-氯苯基            | Me             | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-157 | 4-氯-3-氟苯基        | H              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |

[0234]

| 化合物编号  | 取代基值             |                                 |                |                |                |                                                     |
|--------|------------------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------------------------|
|        | A                | R <sup>7</sup>                  | R <sup>8</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | Z                                                   |
| 55-158 | 4-氯-3-氟苯基        | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-159 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-160 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-161 | 4-氯-3-氟苯基        | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 55-162 | 4-氯-3-氟苯基        | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-163 | 4-氯-3-氟苯基        | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-164 | 4-氯-3-氟苯基        | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-165 | 4-氯-3-氟苯基        | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-166 | 4-氯-3-氟苯基        | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-167 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 55-168 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-169 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-170 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-171 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-172 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-173 | 4-氯-3-氟苯基        | =O                              |                | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-174 | 4-氯-3-氟苯基        | =O                              |                | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-175 | 4-氯-3-氟苯基        | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-176 | 4-氯-3-氟苯基        | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-177 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-178 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-179 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-180 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-181 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 55-182 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-183 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-184 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-185 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-186 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-187 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 55-188 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-189 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-190 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-191 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-192 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-193 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | =O                              |                | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-194 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | =O                              |                | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-195 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-196 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-197 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-198 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-199 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-200 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |

[0235]

| 化合物编号  | 取代基值             |                                 |                |                  |                |                                                     |
|--------|------------------|---------------------------------|----------------|------------------|----------------|-----------------------------------------------------|
|        | A                | R <sup>7</sup>                  | R <sup>8</sup> | R <sup>5</sup>   | R <sup>6</sup> | Z                                                   |
| 55-201 | 环丙基              | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-202 | 环丙基              | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-203 | 4-氯苯基            | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-204 | 4-氯苯基            | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-205 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-206 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-207 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 55-208 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-209 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-210 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-211 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-212 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-213 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-214 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-215 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 55-216 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-217 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-218 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-219 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-220 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-221 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-222 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me                              | Me             | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-223 | 4-氯-3-氟苯基        | =O                              |                | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-224 | 4-氯-3-氟苯基        | =O                              |                | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-225 | 4-氯-3-氟苯基        | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-226 | 4-氯-3-氟苯基        | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-227 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | =O                              |                | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-228 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | =O                              |                | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-229 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-230 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-231 | 环丙基              | Me                              | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-232 | 环丙基              | Me                              | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-233 | 4-氯苯基            | Me                              | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-234 | 4-氯苯基            | Me                              | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-235 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-236 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-237 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 55-238 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-239 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-240 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-241 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-242 | 4-氯-3-氟苯基        | Me                              | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-243 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me                              | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H                                   |

[0236]

| 化合物编号  | 取代基值             |                |                |                  |                |                                                     |
|--------|------------------|----------------|----------------|------------------|----------------|-----------------------------------------------------|
|        | A                | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>5</sup>   | R <sup>6</sup> | Z                                                   |
| 55-244 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 55-245 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 55-246 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 55-247 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 55-248 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 55-249 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 55-250 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 55-251 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 55-252 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | Me             | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me                                  |

[0237] 描述了式 (1B) 的 252 个化合物, 分别称为化合物 56-1 至 56-252, 其中 D 是 N 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 2 中所限定。

[0238] 描述了式 (1B) 的 252 个化合物, 分别称为化合物 57-1 至 57-252, 其中 D 是 N 且 X 是 O, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 2 中所限定。

[0239] 描述了式 (1B) 的 252 个化合物, 分别称为化合物 58-1 至 58-252, 其中 D 是 N 且 X 是 S, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 2 中所限定。

[0240] 描述了式 (1B) 的 252 个化合物, 分别称为化合物 59-1 至 59-252, 其中 D 是 CH 且 X 是 NH, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 2 中所限定。

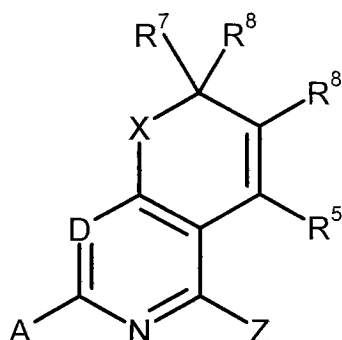
[0241] 描述了式 (1B) 的 252 个化合物, 分别称为化合物 60-1 至 60-252, 其中 D 是 CH 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 2 中所限定。

[0242] 描述了式 (1B) 的 252 个化合物, 分别称为化合物 61-1 至 61-252, 其中 D 是 CH 且 X 是 O, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 2 中所限定。

[0243] 描述了式 (1B) 的 252 个化合物, 分别称为化合物 62-1 至 62-252, 其中 D 是 CH 且 X 是 S, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 2 中所限定。

[0244] 下面的表 3 中提供了式 (1C) 的 172 个化合物, 分别称为化合物 63-1 至 63-172, 其中 D 是 N 且 X 是 NH。

[0245]



(1C)

[0246] 表 3

[0247]

| 化合物编号 | 取代基值      |                |                |                 |                |                    |
|-------|-----------|----------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|
|       | A         | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup> | Z                  |
| 63-1  | 环丙基       | H              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 63-2  | 环丙基       | H              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 63-3  | 环丙基       | H              | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 63-4  | 环丙基       | H              | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 63-5  | 环丙基       | Me             | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 63-6  | 环丙基       | Me             | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 63-7  | 环丙基       | Me             | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 63-8  | 环丙基       | Me             | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 63-9  | 4-氯苯基     | H              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 63-10 | 4-氯苯基     | H              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 63-11 | 4-氯苯基     | H              | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 63-12 | 4-氯苯基     | H              | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 63-13 | 4-氯苯基     | Me             | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 63-14 | 4-氯苯基     | Me             | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 63-15 | 4-氯苯基     | Me             | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 63-16 | 4-氯苯基     | Me             | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 63-17 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 63-18 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 63-19 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 63-20 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 63-21 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 63-22 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 63-23 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 63-24 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 63-25 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 63-26 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 63-27 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 63-28 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 63-29 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 63-30 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 63-31 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |

[0248]

| 化合物编号 | 取代基值            |                                 |                |                |                |                                                     |
|-------|-----------------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------------------------|
|       | A               | R <sup>7</sup>                  | R <sup>8</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>5</sup> | Z                                                   |
| 63-32 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-33 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | H              | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 63-34 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | H              | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 63-35 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | H              | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 63-36 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | H              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 63-37 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | H              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 63-38 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | H              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 63-39 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 63-40 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 63-41 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 63-42 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 63-43 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 63-44 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 63-45 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | H              | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 63-46 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | H              | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 63-47 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | H              | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 63-48 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | H              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 63-49 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | H              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 63-50 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | H              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 63-51 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 63-52 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 63-53 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 63-54 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 63-55 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 63-56 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 63-57 | 4-氯-3-氟苯基       | =O                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-58 | 4-氯-3-氟苯基       | =O                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-59 | 4-氯-3-氟苯基       | =O                              | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-60 | 4-氯-3-氟苯基       | =O                              | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-61 | 4-氯-3-氟苯基       | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-62 | 4-氯-3-氟苯基       | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-63 | 4-氯-3-氟苯基       | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-64 | 4-氯-3-氟苯基       | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-65 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-66 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-67 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-68 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H              | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |

[0249]

| 化合物编号 | 取代基值            |                |                |                 |                |                                                     |
|-------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------------------------------------------|
|       | A               | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup> | Z                                                   |
|       | 苯基              |                |                |                 |                |                                                     |
| 63-69 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | H               | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-70 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-71 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-72 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-73 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-74 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-75 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-76 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-77 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-78 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-79 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-80 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-81 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 63-82 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 63-83 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 63-84 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 63-85 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 63-86 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 63-87 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 63-88 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 63-89 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |

[0250]

| 化合物编号  | 取代基值            |                                 |                |                 |                |                                                     |
|--------|-----------------|---------------------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------------------------------------------|
|        | A               | R <sup>7</sup>                  | R <sup>8</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup> | Z                                                   |
| 63-90  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 63-91  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 63-92  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 63-93  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 63-94  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 63-95  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 63-96  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 63-97  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 63-98  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 63-99  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 63-100 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 63-101 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 63-102 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 63-103 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 63-104 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 63-105 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O                              |                | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-106 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O                              |                | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-107 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O                              |                | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-108 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O                              |                | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-109 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-110 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-111 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |

[0251]

| 化合物编号  | 取代基值                 |                                 |                |                |                |                                                         |
|--------|----------------------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------|
|        | A                    | R <sup>7</sup>                  | R <sup>8</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>5</sup> | Z                                                       |
|        | 苯基                   |                                 |                |                |                |                                                         |
| 63-112 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                      |
| 63-113 | 4-氯-3-二甲氨基-2-<br>氟苯基 | H                               | H              | H              | Me             | CO <sub>2</sub> H                                       |
| 63-114 | 4-氯-3-二甲氨基-2-<br>氟苯基 | H                               | H              | H              | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                      |
| 63-115 | 4-氯-3-二甲氨基-2-<br>氟苯基 | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                       |
| 63-116 | 4-氯-3-二甲氨基-2-<br>氟苯基 | H                               | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                      |
| 63-117 | 4-氯-3-二甲氨基-2-<br>氟苯基 | Me                              | H              | H              | Me             | CO <sub>2</sub> H                                       |
| 63-118 | 4-氯-3-二甲氨基-2-<br>氟苯基 | Me                              | H              | H              | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                      |
| 63-119 | 4-氯-3-二甲氨基-2-<br>氟苯基 | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                       |
| 63-120 | 4-氯-3-二甲氨基-2-<br>氟苯基 | Me                              | H              | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                      |
| 63-121 | 环丙基                  | Me                              | Me             | H              | Me             | CO <sub>2</sub> H                                       |
| 63-122 | 环丙基                  | Me                              | Me             | H              | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                      |
| 63-123 | 环丙基                  | Me                              | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                       |
| 63-124 | 环丙基                  | Me                              | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                      |
| 63-125 | 4-氯苯基                | Me                              | Me             | H              | Me             | CO <sub>2</sub> H                                       |
| 63-126 | 4-氯苯基                | Me                              | Me             | H              | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                      |
| 63-127 | 4-氯苯基                | Me                              | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                       |
| 63-128 | 4-氯苯基                | Me                              | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                      |
| 63-129 | 4-氯-3-氟苯基            | Me                              | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> H                                       |
| 63-130 | 4-氯-3-氟苯基            | Me                              | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                      |
| 63-131 | 4-氯-3-氟苯基            | Me                              | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H                                       |
| 63-132 | 4-氯-3-氟苯基            | Me                              | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me                                      |
| 63-133 | 4-氯-3-氟苯基            | Me                              | Me             | H              | Me             | CO <sub>2</sub> H                                       |
| 63-134 | 4-氯-3-氟苯基            | Me                              | Me             | H              | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                      |
| 63-135 | 4-氯-3-氟苯基            | Me                              | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H                                       |
| 63-136 | 4-氯-3-氟苯基            | Me                              | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                      |
| 63-137 | 4-氯-3-氟苯基            | Me                              | Me             | H              | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                      |
| 63-138 | 4-氯-3-氟苯基            | Me                              | Me             | H              | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                    |
| 63-139 | 4-氯-3-氟苯基            | Me                              | Me             | H              | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                    |
| 63-140 | 4-氯-3-氟苯基            | Me                              | Me             | H              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>      |
| 63-141 | 4-氯-3-氟苯基            | Me                              | Me             | H              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OM<br>e |
| 63-142 | 4-氯-3-氟苯基            | Me                              | Me             | H              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                      |
| 63-143 | 4-氯-3-氟苯基            | Me                              | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                      |

| 化合物编号  | 取代基值            |                |                |                 |                |                                                     |
|--------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------------------------------------------|
|        | A               | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup> | Z                                                   |
| 63-144 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Me             | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 63-145 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Me             | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 63-146 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Me             | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 63-147 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Me             | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 63-148 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Me             | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 63-149 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-150 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-151 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-152 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-153 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-154 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-155 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H                                   |
| 63-156 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me                                  |
| 63-157 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 63-158 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 63-159 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 63-160 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 63-161 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 63-162 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                  |
| 63-163 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Et                                  |
| 63-164 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> n-Pr                                |
| 63-165 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> i-Pr                                |
| 63-166 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>  |
| 63-167 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |

[0252]

[0253]

| 化合物编号  | 取代基值             |                |                |                 |                |                                    |
|--------|------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|------------------------------------|
|        | A                | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup> | Z                                  |
|        | 苯基               |                |                |                 |                |                                    |
| 63-168 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph |
| 63-169 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | Me             | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H                  |
| 63-170 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | Me             | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me                 |
| 63-171 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | Me             | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H                  |
| 63-172 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | Me             | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me                 |

[0254] 描述了式 (1C) 的 172 个化合物, 分别称为化合物 64-1 至 64-172, 其中 D 是 N 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 3 中所限定。

[0255] 描述了式 (1C) 的 172 个化合物, 分别称为化合物 65-1 至 65-172, 其中 D 是 N 且 X 是 O, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 3 中所限定。

[0256] 描述了式 (1C) 的 172 个化合物, 分别称为化合物 66-1 至 66-172, 其中 D 是 N 且 X 是 S, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 3 中所限定。

[0257] 描述了式 (1C) 的 172 个化合物, 分别称为化合物 67-1 至 67-172, 其中 D 是 CH 且 X 是 NH, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 3 中所限定。

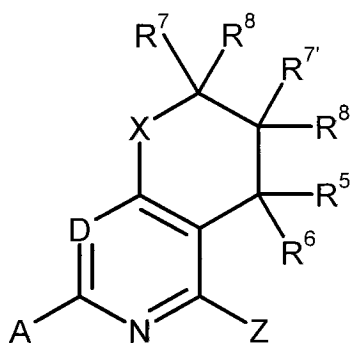
[0258] 描述了式 (1C) 的 172 个化合物, 分别称为化合物 68-1 至 68-172, 其中 D 是 CH 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 3 中所限定。

[0259] 描述了式 (1C) 的 172 个化合物, 分别称为化合物 69-1 至 69-172, 其中 D 是 CH 且 X 是 O, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 3 中所限定。

[0260] 描述了式 (1C) 的 172 个化合物, 分别称为化合物 70-1 至 70-172, 其中 D 是 CH 且 X 是 S, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 3 中所限定。

[0261] 下面的表 4 中提供了式 (1D) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 71-1 至 71-240, 其中 D 是 N 且 X 是 NH。

[0262]



(1D)

[0263] 表 4

[0264]

| 化合物编号 | 取代基值 |                |                |                 |                 |                  |                |                    |
|-------|------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|--------------------|
|       | A    | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup>   | R <sup>6</sup> | Z                  |
| 71-1  | 环丙基  | H              | H              | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-2  | 环丙基  | H              | H              | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-3  | 环丙基  | H              | H              | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-4  | 环丙基  | H              | H              | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-5  | 环丙基  | H              | H              | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-6  | 环丙基  | H              | H              | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-7  | 环丙基  | H              | H              | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-8  | 环丙基  | H              | H              | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-9  | 环丙基  | H              | H              | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-10 | 环丙基  | H              | H              | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-11 | 环丙基  | H              | H              | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-12 | 环丙基  | H              | H              | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-13 | 环丙基  | H              | H              | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-14 | 环丙基  | H              | H              | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-15 | 环丙基  | H              | H              | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-16 | 环丙基  | H              | H              | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-17 | 环丙基  | H              | H              | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-18 | 环丙基  | H              | H              | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-19 | 环丙基  | H              | H              | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-20 | 环丙基  | H              | H              | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-21 | 环丙基  | H              | Me             | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-22 | 环丙基  | H              | Me             | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-23 | 环丙基  | H              | Me             | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-24 | 环丙基  | H              | Me             | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-25 | 环丙基  | H              | Me             | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-26 | 环丙基  | H              | Me             | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-27 | 环丙基  | H              | Me             | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-28 | 环丙基  | H              | Me             | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-29 | 环丙基  | H              | Me             | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-30 | 环丙基  | H              | Me             | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-31 | 环丙基  | H              | Me             | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |

[0265]

| 化合物编号 | 取代基值 |                |                |                 |                 |                  |                |                    |
|-------|------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|--------------------|
|       | A    | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup>   | R <sup>6</sup> | Z                  |
| 71-32 | 环丙基  | H              | Me             | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-33 | 环丙基  | H              | Me             | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-34 | 环丙基  | H              | Me             | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-35 | 环丙基  | H              | Me             | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-36 | 环丙基  | H              | Me             | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-37 | 环丙基  | H              | Me             | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-38 | 环丙基  | H              | Me             | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-39 | 环丙基  | H              | Me             | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-40 | 环丙基  | H              | Me             | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-41 | 环丙基  | Me             | Me             | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-42 | 环丙基  | Me             | Me             | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-43 | 环丙基  | Me             | Me             | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-44 | 环丙基  | Me             | Me             | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-45 | 环丙基  | Me             | Me             | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-46 | 环丙基  | Me             | Me             | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-47 | 环丙基  | Me             | Me             | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-48 | 环丙基  | Me             | Me             | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-49 | 环丙基  | Me             | Me             | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-50 | 环丙基  | Me             | Me             | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-51 | 环丙基  | Me             | Me             | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-52 | 环丙基  | Me             | Me             | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-53 | 环丙基  | Me             | Me             | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> II |
| 71-54 | 环丙基  | Me             | Me             | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-55 | 环丙基  | Me             | Me             | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-56 | 环丙基  | Me             | Me             | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-57 | 环丙基  | Me             | Me             | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-58 | 环丙基  | Me             | Me             | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-59 | 环丙基  | Me             | Me             | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-60 | 环丙基  | Me             | Me             | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-61 | 环丙基  | =O             |                | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-62 | 环丙基  | =O             |                | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-63 | 环丙基  | =O             |                | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-64 | 环丙基  | =O             |                | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-65 | 环丙基  | =O             |                | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-66 | 环丙基  | =O             |                | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-67 | 环丙基  | =O             |                | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-68 | 环丙基  | =O             |                | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-69 | 环丙基  | =O             |                | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-70 | 环丙基  | =O             |                | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-71 | 环丙基  | =O             |                | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-72 | 环丙基  | =O             |                | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-73 | 环丙基  | =O             |                | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-74 | 环丙基  | =O             |                | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |

| 化合物编号  | 取代基值      |                |                |                 |                 |                  |                |                    |
|--------|-----------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|--------------------|
|        | A         | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup>   | R <sup>6</sup> | Z                  |
| 71-75  | 环丙基       | =O             |                | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-76  | 环丙基       | =O             |                | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-77  | 环丙基       | =O             |                | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-78  | 环丙基       | =O             |                | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-79  | 环丙基       | =O             |                | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-80  | 环丙基       | =O             |                | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-81  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-82  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-83  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-84  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-85  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-86  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-87  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-88  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-89  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-90  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-91  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-92  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-93  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-94  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-95  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-96  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-97  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-98  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-99  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-100 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H              | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-101 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-102 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-103 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-104 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-105 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-106 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-107 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-108 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-109 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-110 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-111 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-112 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-113 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-114 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-115 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-116 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-117 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |

[0266]

[0267]

| 化合物编号  | 取代基值      |                |                |                 |                 |                  |                |                    |
|--------|-----------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|--------------------|
|        | A         | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup>   | R <sup>6</sup> | Z                  |
| 71-118 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-119 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-120 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-121 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-122 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-123 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-124 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-125 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-126 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-127 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-128 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-129 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-130 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-131 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-132 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-133 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-134 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-135 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-136 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-137 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-138 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-139 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-140 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me             | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-141 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-142 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-143 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-144 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-145 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-146 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-147 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-148 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-149 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-150 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-151 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-152 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-153 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-154 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-155 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-156 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-157 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-158 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-159 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-160 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             |                | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me |

[0268]

| 化合物编号  | 取代基值            |                |                |                 |                 |                  |                |                    |
|--------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|--------------------|
|        | A               | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup>   | R <sup>6</sup> | Z                  |
| 71-161 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-162 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-163 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-164 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-165 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-166 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-167 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-168 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-169 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-170 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-171 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-172 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-173 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-174 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-175 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-176 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-177 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-178 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-179 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-180 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-181 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-182 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |

[0269]

| 化合物编号  | 取代基值                |                |                |                 |                 |                  |                |                    |
|--------|---------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|--------------------|
|        | A                   | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup>   | R <sup>6</sup> | Z                  |
|        | 苯基                  |                |                |                 |                 |                  |                |                    |
| 71-183 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | H              | Me             | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-184 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | H              | Me             | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-185 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | H              | Me             | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-186 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | H              | Me             | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-187 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | H              | Me             | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-188 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | H              | Me             | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-189 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | H              | Me             | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-190 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | H              | Me             | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-191 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | H              | Me             | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-192 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | H              | Me             | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-193 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-194 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-195 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-196 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-197 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-198 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-199 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-200 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-201 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | Me             | Me             | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-202 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | Me             | Me             | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-203 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基<br>苯基 | Me             | Me             | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |

[0270]

| 化合物编号  | 取代基值            |                |                |                 |                 |                  |                |                    |
|--------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|--------------------|
|        | A               | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup>   | R <sup>6</sup> | Z                  |
| 71-204 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-205 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-206 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-207 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-208 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-209 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-210 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-211 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-212 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-213 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-214 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-215 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-216 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-217 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-218 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-219 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-220 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-221 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-222 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | H               | H               | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-223 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-224 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | H               | H               | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-225 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |

[0271]

| 化合物编号  | 取代基值            |                |                |                 |                 |                  |                |                    |
|--------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|--------------------|
|        | A               | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup>   | R <sup>6</sup> | Z                  |
|        | 苯基              |                |                |                 |                 |                  |                |                    |
| 71-226 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | H               | H               | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-227 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-228 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | H               | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-229 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-230 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | H               | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-231 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-232 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | H               | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-233 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-234 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | Me              | Me              | H                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-235 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-236 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | Me              | Me              | H                | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-237 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-238 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | Me              | Me              | Me               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 71-239 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> H  |
| 71-240 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | Me              | Me              | =CH <sub>2</sub> |                | CO <sub>2</sub> Me |

[0272] 描述了式 (1D) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 72-1 至 72-240, 其中 D 是 N 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 4 中所限定。

[0273] 描述了式 (1D) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 73-1 至 73-240, 其中 D 是 N 且 X 是 O, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 4 中所限定。

[0274] 描述了式 (1D) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 74-1 至 74-240, 其中 D 是 N 且 X 是 S, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 4 中所限定。

[0275] 描述了式 (1D) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 75-1 至 75-240, 其中 D 是 CH 且 X 是 NH, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 4 中所限定。

[0276] 描述了式 (1D) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 76-1 至 76-240, 其中 D 是 CH 且

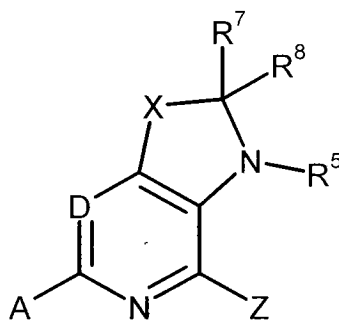
X 是 NMe, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 4 中所限定。

[0277] 描述了式 (1D) 的 240 个化合物, 分别是式 (1D) 的化合物 77-1 至 77-240, 其中 D 是 CH 且 X 是 O, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 4 中所限定。

[0278] 描述了式 (1D) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 78-1 至 78-240, 其中 D 是 CH 且 X 是 S, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 4 中所限定。

[0279] 下面的表 5 中提供了式 (1E) 的 84 个化合物, 分别称为化合物 79-1 至 79-84, 其中 D 是 N 且 X 是 NH。

[0280]



(1E)

[0281] 表 5

[0282]

| 化合物编号 | 取代基值 |                |                |                |                    |
|-------|------|----------------|----------------|----------------|--------------------|
|       | A    | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>5</sup> | Z                  |
| 79-1  | 环丙基  | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-2  | 环丙基  | H              | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-3  | 环丙基  | H              | H              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-4  | 环丙基  | H              | H              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-5  | 环丙基  | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-6  | 环丙基  | Me             | H              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-7  | 环丙基  | Me             | H              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-8  | 环丙基  | Me             | H              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-9  | 环丙基  | =O             |                | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-10 | 环丙基  | =O             |                | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-11 | 环丙基  | =O             |                | Me             | CO <sub>2</sub> H  |

[0283]

| 化合物编号 | 取代基值            |                |                |                    |                    |
|-------|-----------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------|
|       | A               | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>5</sup>     | Z                  |
| 79-12 | 环丙基             | =O             |                | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-13 | 4-氯苯基           | H              | H              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-14 | 4-氯苯基           | H              | H              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-15 | 4-氯苯基           | H              | H              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-16 | 4-氯苯基           | H              | H              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-17 | 4-氯苯基           | Me             | H              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-18 | 4-氯苯基           | Me             | H              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-19 | 4-氯苯基           | Me             | H              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-20 | 4-氯苯基           | Me             | H              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-21 | 4-氯苯基           | =O             |                | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-22 | 4-氯苯基           | =O             |                | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-23 | 4-氯苯基           | =O             |                | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-24 | 4-氯苯基           | =O             |                | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-25 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | H              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-26 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | H              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-27 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | H              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-28 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | H              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-29 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | H              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-30 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | H              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-31 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | H              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-32 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | H              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-33 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-34 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-35 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-36 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-37 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-38 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-39 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-40 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-41 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-42 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-43 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-44 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-45 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | H              | CH <sub>2</sub> Ph | CO <sub>2</sub> H  |

| 化合物编号 | 取代基值             |                |                |                              |                    |
|-------|------------------|----------------|----------------|------------------------------|--------------------|
|       | A                | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>5</sup>               | Z                  |
| 79-46 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | H              | CH <sub>2</sub> Ph           | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-47 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | H              | CH <sub>2</sub> (2,4-二甲氧基苯基) | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-48 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | H              | CH <sub>2</sub> (2,4-二甲氧基苯基) | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-49 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | =O             |                | H                            | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-50 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | =O             |                | H                            | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-51 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | =O             |                | Me                           | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-52 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | =O             |                | Me                           | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-53 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | H              | H              | H                            | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-54 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | H              | H              | H                            | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-55 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | H              | H              | Me                           | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-56 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | H              | H              | Me                           | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-57 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | H              | H                            | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-58 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | H              | H                            | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-59 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | H              | Me                           | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-60 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | H              | Me                           | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-61 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | =O             |                | H                            | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-62 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | =O             |                | H                            | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-63 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | =O             |                | Me                           | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-64 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | =O             |                | Me                           | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-65 | 环丙基              | Me             | Me             | H                            | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-66 | 环丙基              | Me             | Me             | H                            | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-67 | 环丙基              | Me             | Me             | Me                           | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-68 | 环丙基              | Me             | Me             | Me                           | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-69 | 4-氯苯基            | Me             | Me             | H                            | CO <sub>2</sub> H  |

[0284]

| 化合物编号        | 取代基值             |                |                |                |                    |
|--------------|------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|
|              | A                | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>5</sup> | Z                  |
| 79-70        | 4-氯苯基            | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-71        | 4-氯苯基            | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-72        | 4-氯苯基            | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-73        | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-74        | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-75        | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-76        | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-77        | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| [0285] 79-78 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-79        | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-80        | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-81        | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-82        | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | Me             | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 79-83        | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 79-84        | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | Me             | Me             | CO <sub>2</sub> Me |

[0286] 描述了式 (1E) 的 84 个化合物, 分别称为化合物 80-1 至 80-84, 其中 D 是 N 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 5 中所限定。

[0287] 描述了式 (1E) 的 84 个化合物, 分别称为化合物 81-1 至 81-84, 其中 D 是 N 且 X 是 NCH<sub>2</sub>Ph, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 5 中所限定。

[0288] 描述了式 (1E) 的 84 个化合物, 分别称为化合物 82-1 至 82-84, 其中 D 是 N 且 X 是 NCH<sub>2</sub>(2-硝基苯基), 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 5 中所限定。

[0289] 描述了式 (1E) 的 84 个化合物, 分别称为化合物 83-1 至 83-84, 其中 D 是 N 且 X 是 NCH<sub>2</sub>(2,4-二甲氧基苯基), 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 5 中所限定。

[0290] 描述了式 (1E) 的 84 个化合物, 分别称为化合物 84-1 至 84-84, 其中 D 是 N 且 X 是 NCH<sub>2</sub>(2-呋喃基), 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 5 中所限定。

[0291] 描述了式 (1E) 的 84 个化合物, 分别称为化合物 85-1 至 85-84, 其中 D 是 CH 且 X 是 NH, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 5 中所限定。

[0292] 描述了式 (1E) 的 84 个化合物, 分别称为化合物 86-1 至 86-84, 其中 D 是 CH 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 5 中所限定。

[0293] 描述了式 (1E) 的 84 个化合物, 分别称为化合物 87-1 至 87-84, 其中 D 是 CH 且 X 是 NCH<sub>2</sub>Ph, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 5 中所限定。

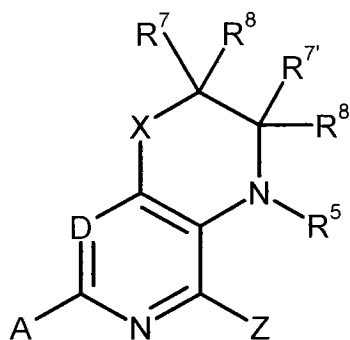
[0294] 描述了式 (1E) 的 84 个化合物, 分别称为化合物 88-1 至 88-84, 其中 D 是 CH 且 X 是  $\text{NCH}_2$  (2- 硝基苯基), 并且  $\text{A}$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 5 中所限定。

[0295] 描述了式 (1E) 的 84 个化合物, 分别称为化合物 89-1 至 89-84, 其中 D 是 CH 且 X 是  $\text{NCH}_2$  (2, 4- 二甲氧基苯基), 并且  $\text{A}$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 5 中所限定。

[0296] 描述了式 (1E) 的 84 个化合物, 分别称为化合物 90-1 至 90-84, 其中 D 是 CH 且 X 是  $\text{NCH}_2$  (2- 呋喃基), 并且  $\text{A}$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 5 中所限定。

[0297] 下面的表 6 中提供了式 (1F) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 91-1 至 91-240, 其中 D 是 N 且 X 是 NH。

[0298]



(1F)

[0299] 表 6

[0300]

| 化合物编号 | 取代基值 |              |              |                 |                 |              |                        |
|-------|------|--------------|--------------|-----------------|-----------------|--------------|------------------------|
|       | A    | $\text{R}^7$ | $\text{R}^8$ | $\text{R}^{7'}$ | $\text{R}^{8'}$ | $\text{R}^5$ | Z                      |
| 91-1  | 环丙基  | H            | H            | H               | H               | H            | $\text{CO}_2\text{H}$  |
| 91-2  | 环丙基  | H            | H            | H               | H               | H            | $\text{CO}_2\text{Me}$ |
| 91-3  | 环丙基  | H            | H            | H               | H               | Me           | $\text{CO}_2\text{H}$  |
| 91-4  | 环丙基  | H            | H            | H               | H               | Me           | $\text{CO}_2\text{Me}$ |
| 91-5  | 环丙基  | H            | H            | H               | H               | i-Pr         | $\text{CO}_2\text{H}$  |

[0301]

| 化合物编号 | 取代基值 |                |                                 |                 |                 |                    |                    |
|-------|------|----------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|--------------------|
|       | A    | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup>                  | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup>     | Z                  |
| 91-6  | 环丙基  | H              | H                               | H               | H               | i-Pr               | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-7  | 环丙基  | H              | H                               | H               | H               | CH <sub>2</sub> Ph | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-8  | 环丙基  | H              | H                               | H               | H               | CH <sub>2</sub> Ph | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-9  | 环丙基  | H              | H                               | H               | H               | Ph                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-10 | 环丙基  | H              | H                               | H               | H               | Ph                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-11 | 环丙基  | H              | H                               | H               | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-12 | 环丙基  | H              | H                               | H               | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-13 | 环丙基  | H              | H                               | H               | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-14 | 环丙基  | H              | H                               | H               | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-15 | 环丙基  | H              | H                               | Me              | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-16 | 环丙基  | H              | H                               | Me              | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-17 | 环丙基  | H              | H                               | Me              | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-18 | 环丙基  | H              | H                               | Me              | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-19 | 环丙基  | H              | Me                              | H               | H               | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-20 | 环丙基  | H              | Me                              | H               | H               | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-21 | 环丙基  | H              | Me                              | H               | H               | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-22 | 环丙基  | H              | Me                              | H               | H               | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-23 | 环丙基  | H              | Me                              | H               | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-24 | 环丙基  | H              | Me                              | H               | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-25 | 环丙基  | H              | Me                              | H               | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-26 | 环丙基  | H              | Me                              | H               | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-27 | 环丙基  | H              | Me                              | Me              | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-28 | 环丙基  | H              | Me                              | Me              | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-29 | 环丙基  | H              | Me                              | Me              | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-30 | 环丙基  | H              | Me                              | Me              | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-31 | 环丙基  | Me             | Me                              | H               | H               | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-32 | 环丙基  | Me             | Me                              | H               | H               | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-33 | 环丙基  | Me             | Me                              | H               | H               | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-34 | 环丙基  | Me             | Me                              | H               | H               | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-35 | 环丙基  | Me             | Me                              | H               | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-36 | 环丙基  | Me             | Me                              | H               | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-37 | 环丙基  | Me             | Me                              | H               | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-38 | 环丙基  | Me             | Me                              | H               | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-39 | 环丙基  | Me             | Me                              | Me              | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-40 | 环丙基  | Me             | Me                              | Me              | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-41 | 环丙基  | Me             | Me                              | Me              | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-42 | 环丙基  | Me             | Me                              | Me              | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-43 | 环丙基  | H              | Ph                              | H               | Ph              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-44 | 环丙基  | H              | Ph                              | H               | Ph              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-45 | 环丙基  | H              | Ph                              | H               | Ph              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-46 | 环丙基  | H              | Ph                              | H               | Ph              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-47 | 环丙基  | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H               | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-48 | 环丙基  | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H               | H                  | CO <sub>2</sub> Me |

[0302]

| 化合物编号 | 取代基值      |                |                                 |                 |                    |                    |                    |
|-------|-----------|----------------|---------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|       | A         | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup>                  | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup>    | R <sup>5</sup>     | Z                  |
| 91-49 | 环丙基       | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> | H               | H                  | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-50 | 环丙基       | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> | H               | H                  | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-51 | 环丙基       | =O             |                                 | H               | H                  | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-52 | 环丙基       | =O             |                                 | H               | H                  | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-53 | 环丙基       | =O             |                                 | H               | H                  | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-54 | 环丙基       | =O             |                                 | H               | H                  | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-55 | 环丙基       | =O             |                                 | H               | Me                 | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-56 | 环丙基       | =O             |                                 | H               | Me                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-57 | 环丙基       | =O             |                                 | H               | Me                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-58 | 环丙基       | =O             |                                 | H               | Me                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-59 | 环丙基       | =O             |                                 | Me              | Me                 | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-60 | 环丙基       | =O             |                                 | Me              | Me                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-61 | 环丙基       | =O             |                                 | Me              | Me                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-62 | 环丙基       | =O             |                                 | Me              | Me                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-63 | 环丙基       | H              | H                               | =O              | H                  |                    | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-64 | 环丙基       | H              | H                               | =O              | H                  |                    | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-65 | 环丙基       | H              | H                               | =O              | Me                 |                    | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-66 | 环丙基       | H              | H                               | =O              | Me                 |                    | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-67 | 环丙基       | H              | Me                              | =O              | H                  |                    | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-68 | 环丙基       | H              | Me                              | =O              | H                  |                    | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-69 | 环丙基       | H              | Me                              | =O              | Me                 |                    | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-70 | 环丙基       | H              | Me                              | =O              | Me                 |                    | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-71 | 环丙基       | Me             | Me                              | =O              | H                  |                    | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-72 | 环丙基       | Me             | Me                              | =O              | H                  |                    | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-73 | 环丙基       | Me             | Me                              | =O              | Me                 |                    | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-74 | 环丙基       | Me             | Me                              | =O              | Me                 |                    | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-75 | 环丙基       | =O             |                                 | =O              | H                  |                    | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-76 | 环丙基       | =O             |                                 | =O              | H                  |                    | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-77 | 环丙基       | =O             |                                 | =O              | Me                 |                    | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-78 | 环丙基       | =O             |                                 | =O              | Me                 |                    | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-79 | 环丙基       | =O             |                                 | =O              | CH <sub>2</sub> Ph |                    | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-80 | 环丙基       | =O             |                                 | =O              | CH <sub>2</sub> Ph |                    | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-81 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | H               | H                  | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-82 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | H               | H                  | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-83 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | H               | H                  | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-84 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | H               | H                  | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-85 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | H               | H                  | i-Pr               | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-86 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | H               | H                  | i-Pr               | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-87 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | H               | H                  | CH <sub>2</sub> Ph | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-88 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | H               | H                  | CH <sub>2</sub> Ph | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-89 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | H               | H                  | Ph                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-90 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | H               | H                  | Ph                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-91 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | H               | Me                 | H                  | CO <sub>2</sub> H  |

[0303]

| 化合物编号  | 取代基值      |                |                                 |                 |                 |                |                    |
|--------|-----------|----------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|--------------------|
|        | A         | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup>                  | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup> | Z                  |
| 91-92  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | H               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-93  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | H               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-94  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | H               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-95  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | Me              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-96  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | Me              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-97  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | Me              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-98  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | Me              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-99  | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me                              | H               | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-100 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me                              | H               | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-101 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me                              | H               | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-102 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me                              | H               | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-103 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me                              | H               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-104 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me                              | H               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-105 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me                              | H               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-106 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me                              | H               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-107 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me                              | Me              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-108 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me                              | Me              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-109 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me                              | Me              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-110 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me                              | Me              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-111 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me                              | H               | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-112 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me                              | H               | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-113 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me                              | H               | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-114 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me                              | H               | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-115 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me                              | H               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-116 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me                              | H               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-117 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me                              | H               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-118 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me                              | H               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-119 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me                              | Me              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-120 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me                              | Me              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-121 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me                              | Me              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-122 | 4-氯-3-氟苯基 | Me             | Me                              | Me              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-123 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Ph                              | H               | Ph              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-124 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Ph                              | H               | Ph              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-125 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Ph                              | H               | Ph              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-126 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Ph                              | H               | Ph              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-127 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> | H               | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-128 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> | H               | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-129 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> | H               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-130 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> | H               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-131 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             | H                               | H               | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-132 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             | H                               | H               | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-133 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             | H                               | H               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-134 | 4-氯-3-氟苯基 | =O             | H                               | H               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |

[0304]

| 化合物编号  | A               | 取代基值           |                |                 |                 |                    |                    |
|--------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------------|--------------------|
|        |                 | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup>     | Z                  |
| 91-135 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                | H               | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-136 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                | H               | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-137 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                | H               | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-138 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                | H               | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-139 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                | Me              | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-140 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                | Me              | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-141 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                | Me              | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-142 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                | Me              | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-143 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | H              | =O              |                 | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-144 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | H              | =O              |                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-145 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | H              | =O              |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-146 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | H              | =O              |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-147 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | Me             | =O              |                 | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-148 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | Me             | =O              |                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-149 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | Me             | =O              |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-150 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | Me             | =O              |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-151 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Me             | =O              |                 | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-152 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Me             | =O              |                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-153 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Me             | =O              |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-154 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Me             | =O              |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-155 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                | =O              |                 | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-156 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                | =O              |                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-157 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                | =O              |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-158 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                | =O              |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-159 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                | =O              |                 | CH <sub>2</sub> Ph | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-160 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                | =O              |                 | CH <sub>2</sub> Ph | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-161 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | H               | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-162 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | H               | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-163 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | H               | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-164 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | H               | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-165 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | H               | i-Pr               | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-166 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | H               | i-Pr               | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-167 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | H               | CH <sub>2</sub> Ph | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-168 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | H               | CH <sub>2</sub> Ph | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-169 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | H               | Ph                 | CO <sub>2</sub> H  |

[0305]

| 化合物编号  | 取代基值            |                |                |                 |                 |                |                    |
|--------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|--------------------|
|        | A               | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup> | Z                  |
|        | 基               |                |                |                 |                 |                |                    |
| 91-170 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | H               | Ph             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-171 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-172 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-173 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-174 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | H               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-175 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-176 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-177 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-178 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | Me              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-179 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | H               | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-180 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | H               | H               | II             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-181 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | H               | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-182 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | H               | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-183 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | H               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-184 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | II             | Me             | H               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-185 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | H               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-186 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | H               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-187 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-188 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-189 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-190 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | Me              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |

[0306]

| 化合物编号  | 取代基值            |                |                                 |                 |                 |                |                    |
|--------|-----------------|----------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|--------------------|
|        | A               | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup>                  | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup> | Z                  |
| 91-191 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | H               | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-192 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | H               | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-193 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | H               | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-194 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | H               | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-195 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | H               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-196 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | H               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-197 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | H               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-198 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | H               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-199 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | Me              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-200 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | Me              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-201 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | Me              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-202 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | Me              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-203 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Ph                              | H               | Ph              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-204 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Ph                              | H               | Ph              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-205 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Ph                              | H               | Ph              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-206 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Ph                              | H               | Ph              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-207 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-208 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-209 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-210 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-211 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                                 | H               | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-212 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                                 | H               | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me |

[0307]

| 化合物编号  | 取代基值            |                |                |                 |                 |                |                    |
|--------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|--------------------|
|        | A               | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup> | Z                  |
|        | 基               |                |                |                 |                 |                |                    |
| 91-213 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | H               | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-214 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | H               | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-215 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | H               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-216 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | H               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-217 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | H               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-218 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | H               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-219 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | Me              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-220 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | Me              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-221 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | Me              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-222 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                | Me              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-223 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | =O              |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-224 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | =O              |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-225 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | =O              |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-226 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H              | =O              |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-227 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | =O              |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-228 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | =O              |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-229 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | =O              |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-230 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me             | =O              |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-231 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | =O              |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-232 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | =O              |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-233 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | =O              |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |

[0308]

| 化合物编号  | 取代基值            |                |                |                 |                 |                    |                    |
|--------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------------|--------------------|
|        | A               | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup>     | Z                  |
| 91-234 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me             | =O              |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-235 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 |                | =O             | =O              |                 | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-236 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 |                | =O             | =O              |                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-237 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 |                | =O             | =O              |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-238 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 |                | =O             | =O              |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 91-239 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 |                | =O             | =O              |                 | CH <sub>2</sub> Ph | CO <sub>2</sub> H  |
| 91-240 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 |                | =O             | =O              |                 | CH <sub>2</sub> Ph | CO <sub>2</sub> Me |

[0309] 描述了式 (1F) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 92-1 至 92-240, 其中 D 是 N 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 6 中所限定。

[0310] 描述了式 (1F) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 93-1 至 93-240, 其中 D 是 N 且 X 是 Ni-Pr, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 6 中所限定。

[0311] 描述了式 (1F) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 94-1 至 94-240, 其中 D 是 N 且 X 是 NPh, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 6 中所限定。

[0312] 描述了式 (1F) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 95-1 至 95-240, 其中 D 是 N 且 X 是 NCH<sub>2</sub>Ph, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 6 中所限定。

[0313] 描述了式 (1F) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 96-1 至 96-240, 其中 D 是 N 且 X 是 NCH<sub>2</sub>(2-硝基苯基), 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 6 中所限定。

[0314] 描述了式 (1F) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 97-1 至 97-240, 其中 D 是 N 且 X 是 NCH<sub>2</sub>(2-呋喃基), 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 6 中所限定。

[0315] 描述了式 (1F) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 98-1 至 98-240, 其中 D 是 CH 且 X 是 NH, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 6 中所限定。

[0316] 描述了式 (1F) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 99-1 至 99-240, 其中 D 是 CH 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 6 中所限定。

[0317] 描述了式 (1F) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 100-1 至 100-240, 其中 D 是 CH 且 X 是 Ni-Pr, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 6 中所限定。

[0318] 描述了式 (1F) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 101-1 至 101-240, 其中 D 是 CH 且 X 是 NPh, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 6 中所限定。

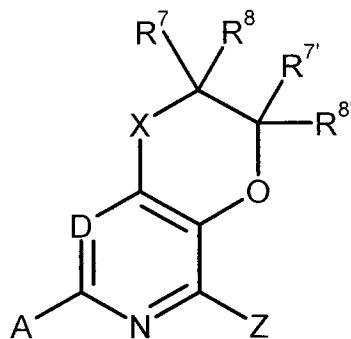
[0319] 描述了式 (1F) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 102-1 至 102-240, 其中 D 是 CH 且 X 是 NCH<sub>2</sub>Ph, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup>、Z 的值如表 6 中所限定。

[0320] 描述了式 (1F) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 103-1 至 103-240, 其中 D 是 CH 且 X 是 NCH<sub>2</sub>(2-硝基苯基), 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 6 中的限定。

[0321] 描述了式 (1F) 的 240 个化合物, 分别称为化合物 104-1 至 104-240, 其中 D 是 CH 且 X 是  $\text{NCH}_2$  (2-呋喃基), 并且 A、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{7'}$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^{8'}$  和 Z 的值如表 6 中所限定。

[0322] 下面的表 7 中提供了式 (1G) 的 108 个化合物, 分别称为化合物 105-1 至 105-108, 其中 D 是 N 且 X 是 NH。

[0323]



(1G)

[0324] 表 7

[0325]

| 化合物编号 | 取代基值 |              |              |                 |                 |                        |
|-------|------|--------------|--------------|-----------------|-----------------|------------------------|
|       | A    | $\text{R}^7$ | $\text{R}^8$ | $\text{R}^{7'}$ | $\text{R}^{8'}$ | Z                      |
| 105-1 | 环丙基  | H            | H            | H               | H               | $\text{CO}_2\text{H}$  |
| 105-2 | 环丙基  | H            | H            | H               | H               | $\text{CO}_2\text{Me}$ |
| 105-3 | 环丙基  | H            | H            | H               | Me              | $\text{CO}_2\text{H}$  |
| 105-4 | 环丙基  | H            | H            | H               | Me              | $\text{CO}_2\text{Me}$ |

[0326]

| 化合物编号  | 取代基值      |                |                                 |                 |                 |                    |
|--------|-----------|----------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
|        | A         | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup>                  | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup> | Z                  |
| 105-5  | 环丙基       | H              | H                               | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-6  | 环丙基       | H              | H                               | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-7  | 环丙基       | H              | Me                              | H               | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-8  | 环丙基       | H              | Me                              | H               | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-9  | 环丙基       | H              | Me                              | H               | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-10 | 环丙基       | H              | Me                              | H               | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-11 | 环丙基       | H              | Me                              | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-12 | 环丙基       | H              | Me                              | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-13 | 环丙基       | Me             | Me                              | H               | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-14 | 环丙基       | Me             | Me                              | H               | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-15 | 环丙基       | Me             | Me                              | H               | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-16 | 环丙基       | Me             | Me                              | H               | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-17 | 环丙基       | Me             | Me                              | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-18 | 环丙基       | Me             | Me                              | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-19 | 环丙基       | H              | Ph                              | H               | Ph              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-20 | 环丙基       | H              | Ph                              | H               | Ph              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-21 | 环丙基       | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> | H               | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-22 | 环丙基       | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> | H               | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-23 | 环丙基       | =O             |                                 | H               | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-24 | 环丙基       | =O             |                                 | H               | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-25 | 环丙基       | =O             |                                 | H               | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-26 | 环丙基       | =O             |                                 | H               | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-27 | 环丙基       | =O             |                                 | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-28 | 环丙基       | =O             |                                 | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-29 | 环丙基       | H              | H                               | =O              |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-30 | 环丙基       | H              | H                               | =O              |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-31 | 环丙基       | H              | Me                              | =O              |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-32 | 环丙基       | H              | Me                              | =O              |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-33 | 环丙基       | Me             | Me                              | =O              |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-34 | 环丙基       | Me             | Me                              | =O              |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-35 | 环丙基       | =O             |                                 | =O              |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-36 | 环丙基       | =O             |                                 | =O              |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-37 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | H               | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-38 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | H               | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-39 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | H               | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-40 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | H               | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-41 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-42 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | H                               | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-43 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me                              | H               | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-44 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me                              | H               | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-45 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me                              | H               | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-46 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me                              | H               | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-47 | 4-氯-3-氟苯基 | H              | Me                              | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> H  |

| 化合物编号  | 取代基值            |                |                                 |                 |                 |                    |
|--------|-----------------|----------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
|        | A               | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup>                  | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup> | Z                  |
| 105-48 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | Me                              | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-49 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Me                              | H               | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-50 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Me                              | H               | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-51 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Me                              | H               | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-52 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Me                              | H               | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-53 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Me                              | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-54 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Me                              | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-55 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | Ph                              | H               | Ph              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-56 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | Ph                              | H               | Ph              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-57 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> | H               | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-58 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> | H               | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-59 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                                 | H               | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-60 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                                 | H               | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-61 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                                 | H               | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-62 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                                 | H               | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-63 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                                 | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-64 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                                 | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-65 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | H                               | =O              |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-66 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | H                               | =O              |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-67 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | Me                              | =O              |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-68 | 4-氯-3-氟苯基       | H              | Me                              | =O              |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-69 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Me                              | =O              |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-70 | 4-氯-3-氟苯基       | Me             | Me                              | =O              |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-71 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                                 | =O              |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-72 | 4-氯-3-氟苯基       | =O             |                                 | =O              |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-73 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H                               | H               | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-74 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H                               | H               | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-75 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H                               | H               | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-76 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H                               | H               | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-77 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H                               | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-78 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H                               | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-79 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me                              | H               | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-80 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me                              | H               | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-81 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me                              | H               | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-82 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me                              | H               | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-83 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me                              | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-84 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me                              | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-85 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | H               | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-86 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | H               | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-87 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | H               | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-88 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | H               | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-89 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-90 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> Me |

[0327]

[0328]

| 化合物编号   | 取代基值            |                |                                 |                 |                 |                    |
|---------|-----------------|----------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
|         | A               | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup>                  | R <sup>7'</sup> | R <sup>8'</sup> | Z                  |
| 105-91  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Ph                              | H               | Ph              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-92  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Ph                              | H               | Ph              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-93  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-94  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-95  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                                 | H               | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-96  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                                 | H               | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-97  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                                 | H               | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-98  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                                 | H               | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-99  | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                                 | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-100 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                                 | Me              | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-101 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H                               | =O              |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-102 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | H                               | =O              |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-103 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me                              | =O              |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-104 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H              | Me                              | =O              |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-105 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | =O              |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-106 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me             | Me                              | =O              |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 105-107 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                                 | =O              |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 105-108 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | =O             |                                 | =O              |                 | CO <sub>2</sub> Me |

[0329] 描述了式 (1G) 的 108 个化合物, 分别称为化合物 106-1 至 106-108, 其中 D 是 N 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 7 中所限定。

[0330] 描述了式 (1G) 的 108 个化合物, 分别称为化合物 107-1 至 107-108, 其中 D 是 N 且 X 是 Ni-Pr, 并且 A、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 7 中所限定。

[0331] 描述了式 (1G) 的 108 个化合物, 分别称为化合物 108-1 至 108-108, 其中 D 是 N 且 X 是 NPh, 并且 A、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 7 中所限定。

[0332] 描述了式 (1G) 的 108 个化合物, 分别称为化合物 109-1 至 109-108, 其中 D 是 N 且 X 是 NCH<sub>2</sub>Ph, 并且 A、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 7 中所限定。

[0333] 描述了式 (1G) 的 108 个化合物, 分别称为化合物 110-1 至 110-108, 其中 D 是 N 且 X 是 NCH<sub>2</sub>(2-硝基苯基), 并且 A、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 7 中所限定。

[0334] 描述了式 (1G) 的 108 个化合物, 分别称为化合物 111-1 至 111-108, 其中 D 是 N 且 X 是 NCH<sub>2</sub>(2-呋喃基), 并且 A、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 7 中所限定。

[0335] 描述了式 (1G) 的 108 个化合物, 分别称为化合物 112-1 至 112-108, 其中 D 是 CH 且 X 是 NH, 并且 A、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 7 中所限定。

[0336] 描述了式 (1G) 的 108 个化合物, 分别称为化合物 113-1 至 113-108, 其中 D 是 CH 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 7 中所限定。

[0337] 描述了式 (1G) 的 108 个化合物, 分别称为化合物 114-1 至 114-108, 其中 D 是 CH 且 X 是 Ni-Pr, 并且 A、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 7 中所限定。

[0338] 描述了式 (1G) 的 108 个化合物, 分别称为化合物 115-1 至 115-108, 其中 D 是 CH 且 X 是 NPh, 并且 A、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 7 中所限定。

[0339] 描述了式 (1G) 的 108 个化合物, 分别称为化合物 116-1 至 116-108, 其中 D 是 CH

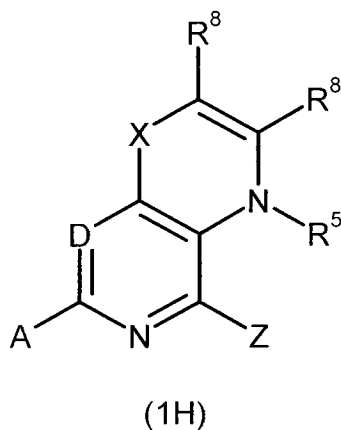
且 X 是  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ , 并且 A、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{7'}$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^{8'}$  和 Z 的值如表 7 中所限定。

[0340] 描述了式 (1G) 的 108 个化合物, 分别称为化合物 117-1 至 117-108, 其中 D 是 CH 且 X 是  $\text{NCH}_2$  (2-硝基苯基), 并且 A、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{7'}$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^{8'}$  和 Z 的值如表 7 中所限定。

[0341] 描述了式 (1G) 的 108 个化合物, 分别称为化合物 118-1 至 118-108, 其中 D 是 CH 且 X 是  $\text{NCH}_2$  (2-呋喃基), 并且 A、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{7'}$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^{8'}$  和 Z 的值如表 7 中所限定。

[0342] 下面的表 8 中提供了式 (1H) 的 210 个化合物, 分别称为化合物 119-1 至 119-210, 其中 D 是 N 且 X 是 NH。

[0343]



[0344] 表 8

[0345]

| 化合物编号 | 取代基值 |              |                 |              |   |
|-------|------|--------------|-----------------|--------------|---|
|       | A    | $\text{R}^8$ | $\text{R}^{8'}$ | $\text{R}^5$ | Z |

[0346]

| 化合物编号  | 取代基值 |                                 |                 |                    |                    |
|--------|------|---------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|
|        | A    | R <sup>8</sup>                  | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup>     | Z                  |
| 119-1  | 环丙基  | H                               | H               | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-2  | 环丙基  | H                               | H               | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-3  | 环丙基  | H                               | H               | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-4  | 环丙基  | H                               | H               | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-5  | 环丙基  | H                               | H               | i-Pr               | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-6  | 环丙基  | H                               | H               | i-Pr               | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-7  | 环丙基  | H                               | H               | CH <sub>2</sub> Ph | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-8  | 环丙基  | H                               | H               | CH <sub>2</sub> Ph | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-9  | 环丙基  | H                               | H               | Ph                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-10 | 环丙基  | H                               | H               | Ph                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-11 | 环丙基  | H                               | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-12 | 环丙基  | H                               | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-13 | 环丙基  | H                               | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-14 | 环丙基  | H                               | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-15 | 环丙基  | Me                              | H               | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-16 | 环丙基  | Me                              | H               | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-17 | 环丙基  | Me                              | H               | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-18 | 环丙基  | Me                              | H               | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-19 | 环丙基  | Me                              | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-20 | 环丙基  | Me                              | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-21 | 环丙基  | Me                              | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-22 | 环丙基  | Me                              | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-23 | 环丙基  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-24 | 环丙基  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-25 | 环丙基  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-26 | 环丙基  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-27 | 环丙基  | CH=CH-CII=CH                    |                 | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-28 | 环丙基  | CH=CH-CH=CH                     |                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-29 | 环丙基  | CH=CII-CII=CH                   |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-30 | 环丙基  | CH=CH-CH=CH                     |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-31 | 环丙基  | CH=CMe-CH=C<br>H                |                 | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-32 | 环丙基  | CH=CMe-CH=C<br>H                |                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-33 | 环丙基  | CH=CMe-CH=C<br>H                |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-34 | 环丙基  | CH=CMe-CH=C<br>H                |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-35 | 环丙基  | CH=CH-CMe=C<br>H                |                 | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-36 | 环丙基  | CH=CH-CMe=C<br>H                |                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-37 | 环丙基  | CH=CH-CMe=C<br>H                |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |

[0347]

| 化合物编号  | 取代基值 |                                  |                 |                |                    |
|--------|------|----------------------------------|-----------------|----------------|--------------------|
|        | A    | R <sup>8</sup>                   | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup> | Z                  |
| 119-38 | 环丙基  | CH=CH-CMe=C<br>H                 |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-39 | 环丙基  | CH=CMe-CMe=<br>CH                |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-40 | 环丙基  | CH=CMe-CMe=<br>CH                |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-41 | 环丙基  | CH=CMe-CMe=<br>CH                |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-42 | 环丙基  | CH=CMe-CMe=<br>CH                |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-43 | 环丙基  | CMe=CMe-CH=<br>CH                |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-44 | 环丙基  | CMe=CMe-CH=<br>CH                |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-45 | 环丙基  | CMe=CMe-CH=<br>CH                |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-46 | 环丙基  | CMe=CMe-CH=<br>CH                |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-47 | 环丙基  | CH=CH-CMe=C<br>Me                |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-48 | 环丙基  | CH=CH-CMe=C<br>Me                |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-49 | 环丙基  | CH=CH-CMe=C<br>Me                |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-50 | 环丙基  | CH=CH-CMe=C<br>Me                |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-51 | 环丙基  | CH=CMe-CCl=C<br>H                |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-52 | 环丙基  | CH=CMe-CCl=C<br>H                |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-53 | 环丙基  | CH=CMe-CCl=C<br>H                |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-54 | 环丙基  | CH=CMe-CCl=C<br>H                |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-55 | 环丙基  | CH=CCl-CMe=C<br>H                |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-56 | 环丙基  | CH=CCl-CMe=C<br>H                |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-57 | 环丙基  | CH=CCl-CMe=C<br>H                |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-58 | 环丙基  | CH=CCl-CMe=C<br>H                |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-59 | 环丙基  | CH=CCl-CCl=CH                    |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-60 | 环丙基  | CH=CCl-CCl=CH                    |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-61 | 环丙基  | CH=CCl-CCl=CH                    |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-62 | 环丙基  | CH=CCl-CCl=CH                    |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-63 | 环丙基  | C(NO <sub>2</sub> )=CH-CH=<br>CH |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |

[0348]

| 化合物编号   | 取代基值      |                                 |                 |                    |                    |
|---------|-----------|---------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|
|         | A         | R <sup>8</sup>                  | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup>     | Z                  |
| 119-64  | 环丙基       | C(NO <sub>2</sub> )=CH-CH=CH    |                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-65  | 环丙基       | C(NO <sub>2</sub> )=CH-CH=CH    |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-66  | 环丙基       | C(NO <sub>2</sub> )=CH-CH=CH    |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-67  | 环丙基       | CH=CH-CH=C(N O <sub>2</sub> )   |                 | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-68  | 环丙基       | CH=CH-CH=C(N O <sub>2</sub> )   |                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-69  | 环丙基       | CH=CH-CH=C(N O <sub>2</sub> )   |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-70  | 环丙基       | CH=CH-CH=C(N O <sub>2</sub> )   |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-71  | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | H               | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-72  | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | H               | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-73  | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | H               | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-74  | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | H               | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-75  | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | H               | i-Pr               | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-76  | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | H               | i-Pr               | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-77  | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | H               | CH <sub>2</sub> Ph | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-78  | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | H               | CH <sub>2</sub> Ph | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-79  | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | H               | Ph                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-80  | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | H               | Ph                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-81  | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-82  | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-83  | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-84  | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-85  | 4-氯-3-氟苯基 | Me                              | H               | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-86  | 4-氯-3-氟苯基 | Me                              | H               | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-87  | 4-氯-3-氟苯基 | Me                              | H               | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-88  | 4-氯-3-氟苯基 | Me                              | H               | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-89  | 4-氯-3-氟苯基 | Me                              | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-90  | 4-氯-3-氟苯基 | Me                              | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-91  | 4-氯-3-氟苯基 | Me                              | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-92  | 4-氯-3-氟苯基 | Me                              | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-93  | 4-氯-3-氟苯基 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-94  | 4-氯-3-氟苯基 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-95  | 4-氯-3-氟苯基 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-96  | 4-氯-3-氟苯基 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-97  | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CH-CH=CH                     |                 | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-98  | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CH-CH=CH                     |                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-99  | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CH-CH=CH                     |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-100 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CH-CH=CH                     |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |

[0349]

| 化合物编号   | 取代基值      |                |                 |                |                    |
|---------|-----------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|
|         | A         | R <sup>8</sup> | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup> | Z                  |
| 119-101 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CMe-CH=C    | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-102 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CMe-CH=C    | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-103 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CMe-CH=C    | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-104 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CMe-CH=C    | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-105 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CH-CMe=C    | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-106 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CH-CMe=C    | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-107 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CH-CMe=C    | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-108 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CH-CMe=C    | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-109 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CMe-CMe=    | CH              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-110 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CMe-CMe=    | CH              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-111 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CMe-CMe=    | CH              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-112 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CMe-CMe=    | CH              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-113 | 4-氯-3-氟苯基 | CMe=CMe-CH=    | CH              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-114 | 4-氯-3-氟苯基 | CMe=CMe-CH=    | CH              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-115 | 4-氯-3-氟苯基 | CMe=CMe-CH=    | CH              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-116 | 4-氯-3-氟苯基 | CMe=CMe-CH=    | CH              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-117 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CH-CMe=C    | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-118 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CH-CMe=C    | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-119 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CH-CMe=C    | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-120 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CH-CMe=C    | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-121 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CMe-CCl=C   | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-122 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CMe-CCl=C   | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-123 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CMe-CCl=C   | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-124 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CMe-CCl=C   | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-125 | 4-氯-3-氟苯基 | CH=CCl-CMe=C   |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |

[0350]

| 化合物编号   | 取代基值            |                                  |                 |                    |                    |
|---------|-----------------|----------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|
|         | A               | R <sup>8</sup>                   | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup>     | Z                  |
|         |                 | H                                |                 |                    |                    |
| 119-126 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CCl-CMe=C<br>H                |                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-127 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CCl-CMe=C<br>H                |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-128 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CCl-CMe=C<br>H                |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-129 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CCl-CCl=CH                    |                 | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-130 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CCl-CCl=CH                    |                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-131 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CCl-CCl=CH                    |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-132 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CCl-CCl=CH                    |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-133 | 4-氯-3-氟苯基       | C(NO <sub>2</sub> )=CH-CH=CH     |                 | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-134 | 4-氯-3-氟苯基       | C(NO <sub>2</sub> )=CH-CH=CH     |                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-135 | 4-氯-3-氟苯基       | C(NO <sub>2</sub> )=CH-CH=CH     |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-136 | 4-氯-3-氟苯基       | C(NO <sub>2</sub> )=CH-CH=CH     |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-137 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CH-CH=C(N<br>O <sub>2</sub> ) |                 | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-138 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CH-CH=C(N<br>O <sub>2</sub> ) |                 | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-139 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CH-CH=C(N<br>O <sub>2</sub> ) |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-140 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CH-CH=C(N<br>O <sub>2</sub> ) |                 | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-141 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                                | H               | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-142 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                                | H               | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-143 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                                | H               | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-144 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                                | H               | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-145 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                                | H               | i-Pr               | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-146 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                                | H               | i-Pr               | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-147 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                                | H               | CH <sub>2</sub> Ph | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-148 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                                | H               | CH <sub>2</sub> Ph | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-149 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                                | H               | Ph                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-150 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                                | H               | Ph                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-151 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                                | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-152 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                                | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-153 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                                | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-154 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                                | Me              | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-155 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                               | H               | H                  | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-156 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                               | H               | H                  | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-157 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                               | H               | Me                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-158 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                               | H               | Me                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-159 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                               | Me              | H                  | CO <sub>2</sub> H  |

[0351]

| 化合物编号   | 取代基值            |                                 |                 |                |                    |
|---------|-----------------|---------------------------------|-----------------|----------------|--------------------|
|         | A               | R <sup>8</sup>                  | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup> | Z                  |
| 119-160 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-161 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-162 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-163 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-164 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-165 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-166 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-167 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CH=CH                     |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-168 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CH=CH                     |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-169 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CH=CH                     |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-170 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CH=CH                     |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-171 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CMe-CH=CH                    |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-172 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CMe-CH=CH                    |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-173 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CMe-CH=CH                    |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-174 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CMe-CH=CH                    |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-175 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CMe=CH                    |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-176 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CMe=CH                    |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-177 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CMe=CH                    |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-178 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CMe=CH                    |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-179 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CMe-CMe=C<br>H               |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-180 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CMe-CMe=C<br>H               |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-181 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CMe-CMe=C<br>H               |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-182 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CMe-CMe=C<br>H               |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-183 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CMe=CMe-CH=C<br>H               |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-184 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CMe=CMe-CH=C<br>H               |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-185 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CMe=CMe-CH=C<br>H               |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-186 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CMe=CMe-CH=C<br>H               |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-187 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CMe=C<br>Me               |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-188 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CMe=C<br>Me               |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-189 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CMe=C<br>Me               |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-190 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CMe=C<br>Me               |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-191 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CMe-CCl=C<br>H               |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-192 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CMe-CCl=C<br>H               |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |

[0352]

| 化合物编号   | 取代基值            |                                  |                 |                |                    |
|---------|-----------------|----------------------------------|-----------------|----------------|--------------------|
|         | A               | R <sup>8</sup>                   | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup> | Z                  |
|         |                 | H                                |                 |                |                    |
| 119-193 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CMe-CCl=C<br>H                |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-194 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CMe-CCl=C<br>H                |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-195 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CCl-CMe=C<br>H                |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-196 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CCl-CMe=C<br>H                |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-197 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CCl-CMe=C<br>H                |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-198 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CCl-CMe=C<br>H                |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-199 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CCl-CCl=CH                    |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-200 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CCl-CCl=CH                    |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-201 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CCl-CCl=CH                    |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-202 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CCl-CCl=CH                    |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-203 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | C(NO <sub>2</sub> )=CH-CH=CH     |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-204 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | C(NO <sub>2</sub> )=CH-CH=CH     |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-205 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | C(NO <sub>2</sub> )=CH-CH=CH     |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-206 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | C(NO <sub>2</sub> )=CH-CH=CH     |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-207 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CH=C(N<br>O <sub>2</sub> ) |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-208 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CH=C(N<br>O <sub>2</sub> ) |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 119-209 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CH=C(N<br>O <sub>2</sub> ) |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 119-210 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CH=C(N<br>O <sub>2</sub> ) |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |

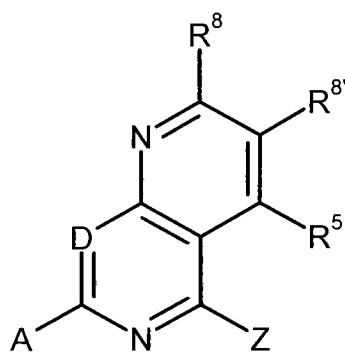
[0353] 描述了式 (1H) 的 201 个化合物, 分别称为化合物 120-1 至 120-210, 其中 D 是 N 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 8 中所限定。

[0354] 描述了式 (1H) 的 201 个化合物, 分别称为化合物 121-1 至 121-210, 其中 D 是 CH 且 X 是 NH, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 8 中所限定。

[0355] 描述了式 (1H) 的 201 个化合物, 分别称为化合物 122-1 至 122-210, 其中 D 是 CH 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 8 中所限定。

[0356] 下面的表 9 中提供了式 (1J) 的 72 个化合物, 分别称为化合物 123-1 至 123-72, 其中 D 是 N。

[0357]



(1J)

[0358] 表 9

[0359]

| 化合物编号  | 取代基值      |                                 |                 |                |                    |
|--------|-----------|---------------------------------|-----------------|----------------|--------------------|
|        | A         | R <sup>8</sup>                  | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup> | Z                  |
| 123-1  | 环丙基       | H                               | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-2  | 环丙基       | H                               | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-3  | 环丙基       | H                               | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-4  | 环丙基       | H                               | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-5  | 环丙基       | H                               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-6  | 环丙基       | H                               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-7  | 环丙基       | H                               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-8  | 环丙基       | H                               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-9  | 环丙基       | Me                              | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-10 | 环丙基       | Me                              | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-11 | 环丙基       | Me                              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-12 | 环丙基       | Me                              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-13 | 环丙基       | Me                              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-14 | 环丙基       | Me                              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-15 | 环丙基       | Me                              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-16 | 环丙基       | Me                              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-17 | 环丙基       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-18 | 环丙基       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-19 | 环丙基       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-20 | 环丙基       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-21 | 环丙基       | CH=CH-CH=CH                     |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-22 | 环丙基       | CH=CH-CH=CH                     |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-23 | 环丙基       | CH=CH-CH=CH                     |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-24 | 环丙基       | CH=CH-CH=CH                     |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-25 | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-26 | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-27 | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-28 | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-29 | 4-氯-3-氟苯基 | H                               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |

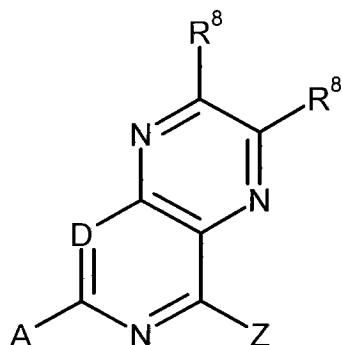
[0360]

| 化合物编号  | 取代基值            |                                 |                 |                |                    |
|--------|-----------------|---------------------------------|-----------------|----------------|--------------------|
|        | A               | R <sup>8</sup>                  | R <sup>8'</sup> | R <sup>5</sup> | Z                  |
| 123-30 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-31 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-32 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-33 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-34 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-35 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-36 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-37 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-38 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-39 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-40 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-41 | 4-氯-3-氟苯基       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-42 | 4-氯-3-氟苯基       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-43 | 4-氯-3-氟苯基       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-44 | 4-氯-3-氟苯基       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-45 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CH-CH=CH                     |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-46 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CH-CH=CH                     |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-47 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CH-CH=CH                     |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-48 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CH-CH=CH                     |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-49 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-50 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-51 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-52 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-53 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-54 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-55 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-56 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-57 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H               | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-58 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H               | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-59 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-60 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H               | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-61 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-62 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | Me              | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-63 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-64 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | Me              | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-65 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-66 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-67 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-68 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-69 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CH=CH                     |                 | H              | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-70 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CH=CH                     |                 | H              | CO <sub>2</sub> Me |
| 123-71 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CH=CH                     |                 | Me             | CO <sub>2</sub> H  |
| 123-72 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CH=CH                     |                 | Me             | CO <sub>2</sub> Me |

[0361] 描述了式 (1J) 的 72 个化合物, 分别称为化合物 124-1 至 124-72, 其中 D 是 CH, 并且 A、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 9 中所限定。

[0362] 下面的表 10 中提供了式 (1K) 的 96 个化合物, 分别称为化合物 125-1 至 125-96, 其中 D 是 N。

[0363]



(1K)

[0364] 表 10

[0365]

| 化合物编号  | 取代基值 |                                 |                 |                    |
|--------|------|---------------------------------|-----------------|--------------------|
|        | A    | R <sup>8</sup>                  | R <sup>8'</sup> | Z                  |
| 125-1  | 环丙基  | H                               | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-2  | 环丙基  | H                               | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-3  | 环丙基  | H                               | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-4  | 环丙基  | H                               | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-5  | 环丙基  | Me                              | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-6  | 环丙基  | Me                              | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-7  | 环丙基  | Me                              | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-8  | 环丙基  | Me                              | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-9  | 环丙基  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-10 | 环丙基  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-11 | 环丙基  | CH=CH-CH=CH                     |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-12 | 环丙基  | CH=CH-CH=CH                     |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-13 | 环丙基  | CH=CMe-CH=CH                    |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-14 | 环丙基  | CH=CMe-CH=CH                    |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-15 | 环丙基  | CH=CH-CMe=CH                    |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-16 | 环丙基  | CH=CH-CMe=CH                    |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-17 | 环丙基  | CH=CMe-CMe=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-18 | 环丙基  | CH=CMe-CMe=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-19 | 环丙基  | CMe=CMe-CH=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-20 | 环丙基  | CMe=CMe-CH=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-21 | 环丙基  | CH=CH-CMe=CMe                   |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-22 | 环丙基  | CH=CH-CMe=CMe                   |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-23 | 环丙基  | CH=CMe-CCl=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> H  |

[0366]

| 化合物编号  | 取代基值            |                                 |                 |                    |
|--------|-----------------|---------------------------------|-----------------|--------------------|
|        | A               | R <sup>8</sup>                  | R <sup>8'</sup> | Z                  |
| 125-24 | 环丙基             | CH=CMe-CCl=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-25 | 环丙基             | CH=CCl-CMe=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-26 | 环丙基             | CH=CCl-CMe=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-27 | 环丙基             | CH=CCl-CCl=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-28 | 环丙基             | CH=CCl-CCl=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-29 | 环丙基             | C(NO <sub>2</sub> )=CH-CH=CH    |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-30 | 环丙基             | C(NO <sub>2</sub> )=CH-CH=CH    |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-31 | 环丙基             | CH=CH-CH=C(NO <sub>2</sub> )    |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-32 | 环丙基             | CH=CH-CH=C(NO <sub>2</sub> )    |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-33 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-34 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-35 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-36 | 4-氯-3-氟苯基       | H                               | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-37 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-38 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-39 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-40 | 4-氯-3-氟苯基       | Me                              | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-41 | 4-氯-3-氟苯基       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-42 | 4-氯-3-氟苯基       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-43 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CH-CH=CH                     |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-44 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CH-CH=CH                     |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-45 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CMe-CH=CH                    |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-46 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CMe-CH=CH                    |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-47 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CH-CMe=CH                    |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-48 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CH-CMe=CH                    |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-49 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CMe-CMe=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-50 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CMe-CMe=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-51 | 4-氯-3-氟苯基       | CMe=CMe-CH=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-52 | 4-氯-3-氟苯基       | CMe=CMe-CH=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-53 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CH-CMe=CMe                   |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-54 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CH-CMe=CMe                   |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-55 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CMe-CCl=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-56 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CMe-CCl=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-57 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CCl-CMe=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-58 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CCl-CMe=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-59 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CCl-CCl=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-60 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CCl-CCl=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-61 | 4-氯-3-氟苯基       | C(NO <sub>2</sub> )=CH-CH=CH    |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-62 | 4-氯-3-氟苯基       | C(NO <sub>2</sub> )=CH-CH=CH    |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-63 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CH-CH=C(NO <sub>2</sub> )    |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-64 | 4-氯-3-氟苯基       | CH=CH-CH=C(NO <sub>2</sub> )    |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-65 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-66 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | H               | CO <sub>2</sub> Me |

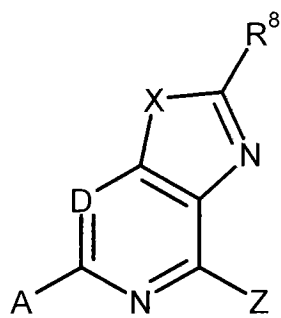
[0367]

| 化合物编号  | 取代基值            |                                 |                 |                    |
|--------|-----------------|---------------------------------|-----------------|--------------------|
|        | A               | R <sup>8</sup>                  | R <sup>8'</sup> | Z                  |
| 125-67 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-68 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | H                               | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-69 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H               | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-70 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | H               | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-71 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | Me              | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-72 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | Me                              | Me              | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-73 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-74 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-75 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CH=CH                     |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-76 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CH=CH                     |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-77 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CMe-CH=CH                    |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-78 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CMe-CH=CH                    |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-79 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CMe=CH                    |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-80 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CMe=CH                    |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-81 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CMe-CMe=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-82 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CMe-CMe=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-83 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CMe=CMe-CH=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-84 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CMe=CMe-CH=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-85 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CMe=CMe                   |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-86 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CMe=CMe                   |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-87 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CMe-CCl=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-88 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CMe-CCl=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-89 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CCl-CMe=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-90 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CCl-CMe=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-91 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CCl-CCl=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-92 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CCl-CCl=CH                   |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-93 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | C(NO <sub>2</sub> )=CH-CH=CH    |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-94 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | C(NO <sub>2</sub> )=CH-CH=CH    |                 | CO <sub>2</sub> Me |
| 125-95 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CH=C(NO <sub>2</sub> )    |                 | CO <sub>2</sub> H  |
| 125-96 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基 | CH=CH-CH=C(NO <sub>2</sub> )    |                 | CO <sub>2</sub> Me |

[0368] 描述了式 (1K) 的 96 个化合物, 分别称为化合物 126-1 至 126-96, 其中 D 是 CH, 并且 A、R<sup>8</sup>、R<sup>8'</sup> 和 Z 的值如表 10 中所限定。

[0369] 下面的表 11 中提供了式 (1L) 的 36 个化合物, 分别称为化合物 127-1 至 127-36, 其中 D 是 N 且 X 是 NH。

[0370]



(1L)

[0371] 表 11

[0372]

| 化合物编号  | 取代基值             |                |                                 |
|--------|------------------|----------------|---------------------------------|
|        | A                | R <sup>8</sup> | Z                               |
| 127-1  | Cl               | H              | CO <sub>2</sub> H               |
| 127-2  | Cl               | H              | CO <sub>2</sub> Me              |
| 127-3  | Cl               | H              | CO <sub>2</sub> <sup>n</sup> Pr |
| 127-4  | Cl               | Me             | CO <sub>2</sub> H               |
| 127-5  | Cl               | Me             | CO <sub>2</sub> Me              |
| 127-6  | Cl               | Me             | CO <sub>2</sub> <sup>n</sup> Pr |
| 127-7  | 环丙基              | H              | CO <sub>2</sub> H               |
| 127-8  | 环丙基              | H              | CO <sub>2</sub> Me              |
| 127-9  | 环丙基              | H              | CO <sub>2</sub> <sup>n</sup> Pr |
| 127-10 | 环丙基              | Me             | CO <sub>2</sub> H               |
| 127-11 | 环丙基              | Me             | CO <sub>2</sub> Me              |
| 127-12 | 环丙基              | Me             | CO <sub>2</sub> <sup>n</sup> Pr |
| 127-13 | 4-氯苯基            | H              | CO <sub>2</sub> H               |
| 127-14 | 4-氯苯基            | H              | CO <sub>2</sub> Me              |
| 127-15 | 4-氯苯基            | H              | CO <sub>2</sub> <sup>n</sup> Pr |
| 127-16 | 4-氯苯基            | Me             | CO <sub>2</sub> H               |
| 127-17 | 4-氯苯基            | Me             | CO <sub>2</sub> Me              |
| 127-18 | 4-氯苯基            | Me             | CO <sub>2</sub> <sup>n</sup> Pr |
| 127-19 | 4-氯-3-氟苯基        | H              | CO <sub>2</sub> H               |
| 127-20 | 4-氯-3-氟苯基        | H              | CO <sub>2</sub> Me              |
| 127-21 | 4-氯-3-氟苯基        | H              | CO <sub>2</sub> <sup>n</sup> Pr |
| 127-22 | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | CO <sub>2</sub> H               |
| 127-23 | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | CO <sub>2</sub> Me              |
| 127-24 | 4-氯-3-氟苯基        | Me             | CO <sub>2</sub> <sup>n</sup> Pr |
| 127-25 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H              | CO <sub>2</sub> H               |
| 127-26 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H              | CO <sub>2</sub> Me              |
| 127-27 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | H              | CO <sub>2</sub> <sup>n</sup> Pr |
| 127-28 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | CO <sub>2</sub> H               |
| 127-29 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | CO <sub>2</sub> Me              |
| 127-30 | 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基  | Me             | CO <sub>2</sub> <sup>n</sup> Pr |
| 127-31 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | H              | CO <sub>2</sub> H               |
| 127-32 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | H              | CO <sub>2</sub> Me              |
| 127-33 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | H              | CO <sub>2</sub> <sup>n</sup> Pr |
| 127-34 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | CO <sub>2</sub> H               |
| 127-35 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | CO <sub>2</sub> Me              |
| 127-36 | 4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基 | Me             | CO <sub>2</sub> <sup>n</sup> Pr |

[0373]

[0374] 描述了式 (1L) 的 36 个化合物, 分别称为化合物 128-1 至 128-36, 其中 D 是 N 且 X 是 NMe, 并且 A、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 11 中所限定。

[0375] 描述了式 (1L) 的 36 个化合物, 分别称为化合物 129-1 至 129-36, 其中 D 是 N 且 X 是 NCH<sub>2</sub>Ph, 并且 A、R<sup>8</sup> 和 Z 的值如表 11 中所限定。

[0376] 描述了式 (1L) 的 36 个化合物, 分别称为化合物 130-1 至 130-36, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NCH}_2$  (2- 硝基苯基), 并且 A、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 11 中所限定。

[0377] 描述了式 (1L) 的 36 个化合物, 分别称为化合物 131-1 至 131-36, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NCH}_2$  (2,4- 二甲氧基苯基), 并且 A、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 11 中所限定。

[0378] 描述了式 (1L) 的 36 个化合物, 分别称为化合物 132-1 至 132-36, 其中 D 是 N 且 X 是  $\text{NCH}_2$  (2- 呋喃基), 并且 A、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 11 中所限定。

[0379] 描述了式 (1L) 的 36 个化合物, 分别称为化合物 133-1 至 133-36, 其中 D 是 CH 且 X 是 NH, 并且 A、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 11 中所限定。

[0380] 描述了式 (1L) 的 36 个化合物, 分别称为化合物 134-1 至 134-36, 其中 D 是 CH 且 X 是 NMe, 并且 A、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 11 中所限定。

[0381] 描述了式 (1L) 的 36 个化合物, 分别称为化合物 135-1 至 135-36, 其中 D 是 CH 且 X 是  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ , 并且 A、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 11 中所限定。

[0382] 描述了式 (1L) 的 36 个化合物, 分别称为化合物 136-1 至 136-36, 其中 D 是 CH 且 X 是  $\text{NCH}_2$  (2- 硝基苯基), 并且 A、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 11 中所限定。

[0383] 描述了式 (1L) 的 36 个化合物, 分别称为化合物 137-1 至 137-36, 其中 D 是 CH 且 X 是  $\text{NCH}_2$  (2,4- 二甲氧基苯基), 并且 A、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 11 中所限定。

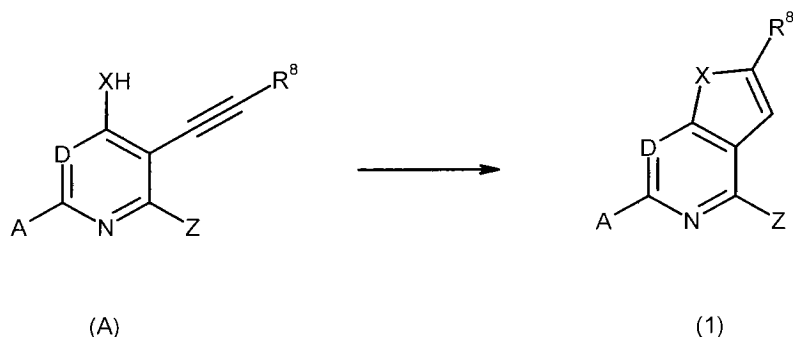
[0384] 描述了式 (1L) 的 36 个化合物, 分别称为化合物 138-1 至 138-36, 其中 D 是 CH 且 X 是  $\text{NCH}_2$  (2- 呋喃基), 并且 A、 $\text{R}^8$  和 Z 的值如表 11 中所限定。

[0385] 下面描述用于制备式 (I) 的化合物的一般方法。除非在正文中另有说明, 取代基 A、D、E、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、X、Y 和 Z 以及数字 n 如下所限定。本文中使用的缩写 LG 是指任何合适的离去基团。优选的离去基团是卤素、磺酸酯 (优选对甲苯磺酸酯) 和砷基。本文中使用的基团  $\text{R}'$  是可任选的取代基, 并且相互独立地是烷基或具有取代基的烷基。本文中使用的缩写 M 是指金属或者类金属衍生物。优选的基团 M 是硼酸和硼酸酯、三烷基锡和卤代镁物质 (格氏试剂)。

[0386] 可由式 (A) 的化合物制备其中 Y 是碳原子且  $n = 1$  的式 (I) 的化合物, 如反应流程图 1 中所示。

[0387]

反应流程图 1

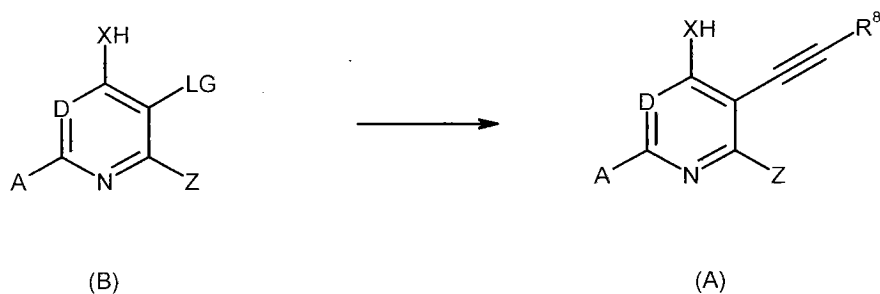


[0388] 例如, 可通过如下方法制备其中 X 是氧原子的式 (1) 的化合物: 在合适的碱 (例如有机碱 (如三乙胺)) 存在下, 可任选地在合适的溶剂中, 使吡啶酮或嘧啶酮发生反应, 例如 Chem. Pharm. Bull., 1982, 30 (7), 2417 中所述。

[0389] 可由式 (B) 的化合物制备式 (A) 的化合物, 如反应流程图 2 中所示。

[0390]

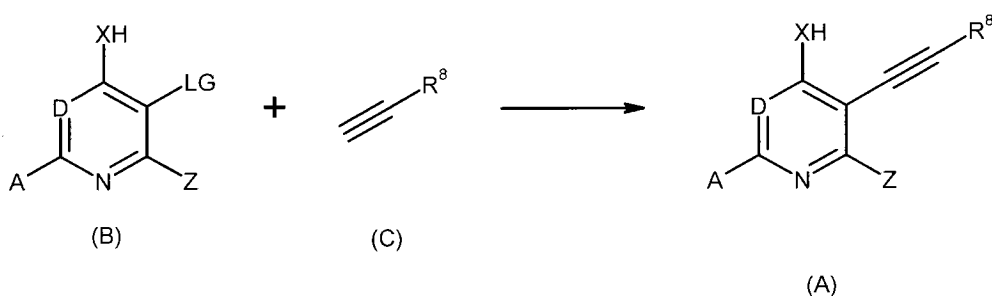
反应流程图 2



[0391] 例如,可通过如下方法制备式 (A) 的化合物:在铜源(例如,铜(I)盐,如碘化铜(I))、钯催化剂(例如二(三苯基膦)二氯化钯(II))和合适的碱(例如有机碱(如三乙胺))存在下,可任选地在合适的溶剂中,使其中 LG 是卤素原子或磺酸酯的式 (B) 的化合物与式 (C) 的炔烃发生 Sonogashira 反应,例如 Chem. Pharm. Bull., 1982, 30(7), 2417 中所述;如反应流程图 3 中所示。

[0392]

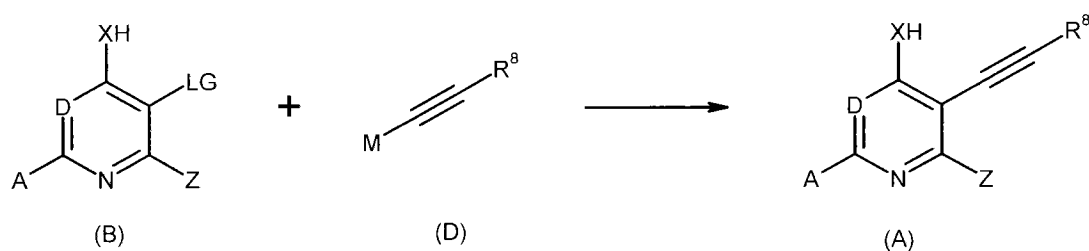
反应流程图 3



[0393] 作为另外一种选择,(见反应流程图 4),可通过如下方法制备式 (A) 的化合物:在合适的碱(例如无机碱(如磷酸钾或氟化铯))、金属源(例如钯源,如 Pd(OAc)<sub>2</sub>)以及可任选地金属的配体(例如配体,如 PCy<sub>3</sub>HBf<sub>4</sub>)存在下,在合适的溶剂(例如单一溶剂(如二甲基甲酰胺)或者混合溶剂系统(如二甲氧基乙烷与水的混合物或者甲苯与水的混合物))中,使其中 LG 是卤素原子或者磺酸酯的式 (B) 的化合物与合适的金属或类金属炔烃衍生物 (D)(例如硼酸或酯、三烷基锡衍生物、锌衍生物或者格氏试剂)发生反应。金属催化剂和配体也可作为单独预先形成的配合物(例如钯/膦配合物,如二(三苯基膦)二氯化钯或者 [1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷加合物)的形式而加入。这种反应在文献中是所众所周知的并且描述于例如 W02009/046090。

[0394]

反应流程图 4

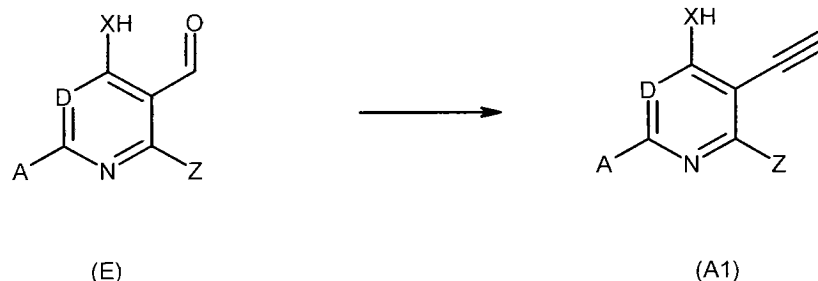


[0395] 可依照例如 W02009/081112 中描述的方法来制备式 (B) 的化合物。

[0396] 作为另外一种选择,可由式 (E) 的化合物制备式 (A1) 的化合物(其是其中的 R<sup>8</sup> 是氢原子的式 A 的化合物),如反应流程图 5 中所示。

[0397] 反应流程图 5

[0398]



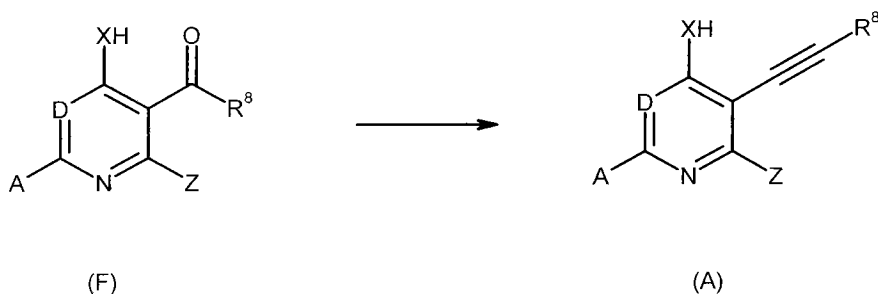
[0399] 可实施此转化的许多方法可从文献中获知,例如描述于 Synlett., 1996, 521; Tetrahedron Lett., 1972, 36, 3769; J. Org. Chem., 2000, 65, 1889。

[0400] 可依照例如 W02009/046090 中所描述的方法来制备式 (E) 的化合物。

[0401] 作为另外一种选择,可由式 (F) 的化合物制备式 A 的化合物,如反应流程图 6 中所示。

[0402]

反应流程图 6



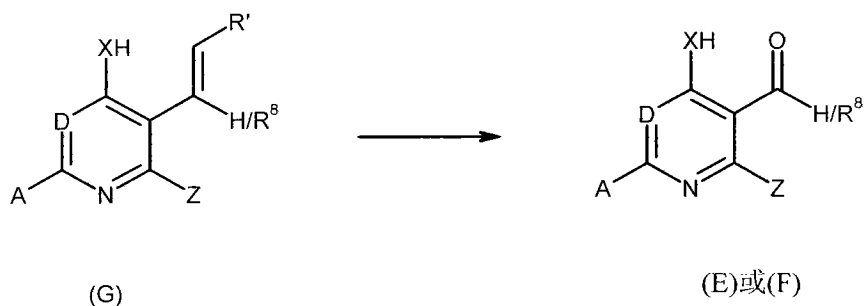
[0403] 可按照例如 J. Org. Chem., 1982, 47, 1837 中描述的方法实施此转化。

[0404] 可依照例如 W02009/046090 中描述的方法来制备式 (F) 的化合物。

[0405] 作为另外一种选择,可由式 (G) 的化合物制备式 (E) 和式 (F) 的化合物,如反应流程图 7 中所示。

[0406]

反应流程图 7



[0407] 例如,可通过如下方法制备式 (E) 或 (F) 的化合物:在合适的溶剂(例如二氯甲烷)中使式 (G) 的化合物与臭氧发生反应,接着用合适的还原剂(例如三苯基膦或二甲基

硫醚)对所生成的臭氧化物进行原位处理。

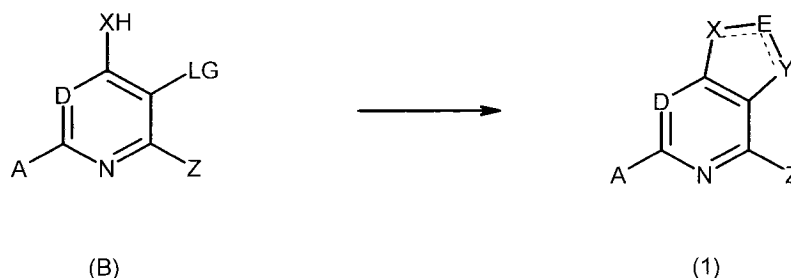
[0408] 作为另外一种选择,可通过如下方法制造式 (E) 或 (F) 的化合物:可任选地在另一个化学计算的氧化剂(例如胺 N-氧化物,如 N-甲基吗啉 N-氧化物)存在下,用含金属的氧化剂(例如四氧化锇)和高碘酸钠处理式 (G) 的化合物。

[0409] 式 (G) 的化合物描述于例如 W02009/081112 中。

[0410] 也可由式 (B) 的化合物制备式 (I) 的化合物,如反应流程图 8 中所示。

[0411]

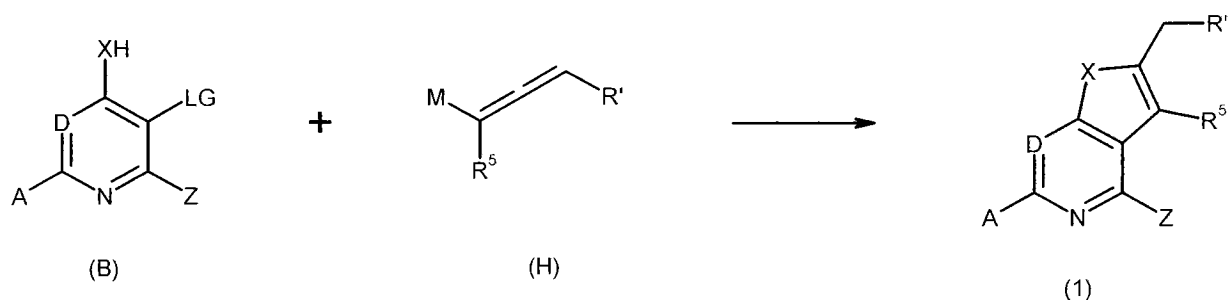
反应流程图 8



[0412] 例如,可通过如下方法制备其中 Y 是碳原子且  $n = 1$  的式 (1) 的化合物:在合适的碱(例如无机碱,如磷酸钾或氟化铯)、金属源(例如钯源,如  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ )以及可任选地金属的配体(例如膦配体,如  $\text{PCy}_3\text{HBF}_4$ )存在下,在合适的溶剂(例如单一溶剂(如二甲基甲酰胺)或者混合溶剂系统(如二甲氧基乙烷与水的混合物或甲苯与水的混合物))中,使式 (B) 的化合物与丙二烯基金属或类金属试剂 (H) (例如丙二烯基锡烷或丙二烯基硼酸)发生反应。金属催化剂和配体也可作为单独预先形成的配合物(例如钯/膦配合物,如二(三苯基膦)二氯化钯,或者  $[1,1'\text{-二(二苯基膦)二茂铁}]$  二氯化钯二氯甲烷加合物)的形式而加入,如反应流程图 9 中所示。

[0413]

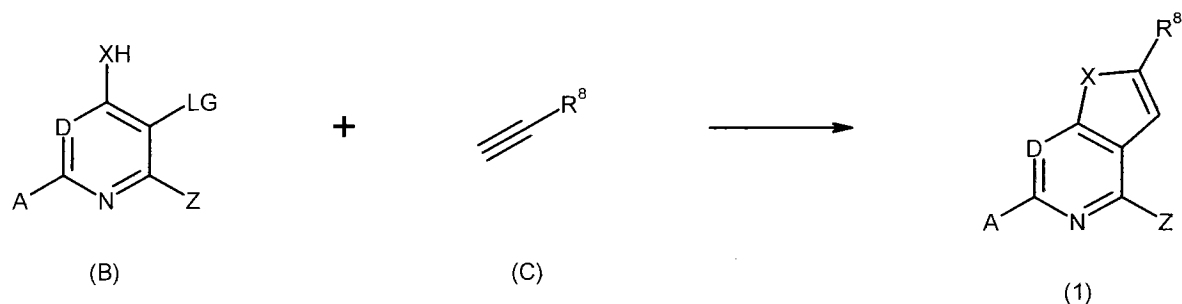
反应流程图 9



[0414] 作为另外一种选择,如反应流程图 10 中所示,可通过如下方法制备其中 Y 是碳原子且  $n = 1$  的式 (1) 的化合物:在铜源(例如铜 (I) 盐,如碘化铜 (I))、钯催化剂(例如二(三苯基膦)二氯化钯 (II)) 和合适的碱(例如有机碱(如三乙胺))存在下,可任选地在合适的溶剂中,使式 (B) 的化合物(其中 LG 是卤素原子或磺酸酯)与式 (C) 的炔烃发生 Sonogashira 反应,例如 Chem. Pharm. Bull., 1982, 30 (7), 2417 中所描述。

[0415]

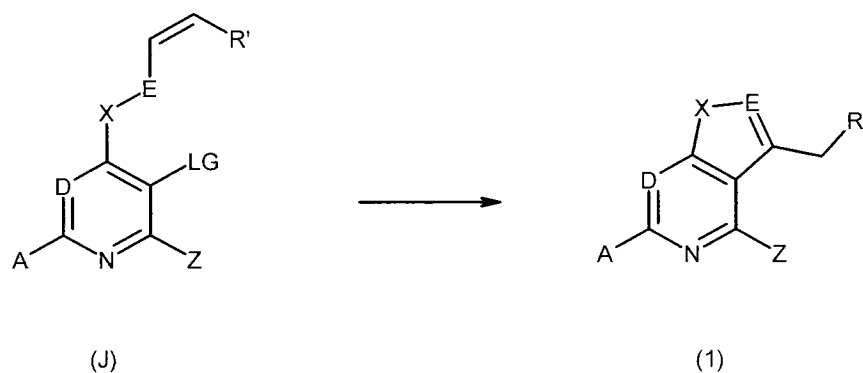
## 反应流程图 10



[0416] 也可由式 (J) 的化合物制备其中 Y 是碳的式 (I) 的化合物, 如反应流程图 11 中所示。

[0417]

## 反应流程图 11

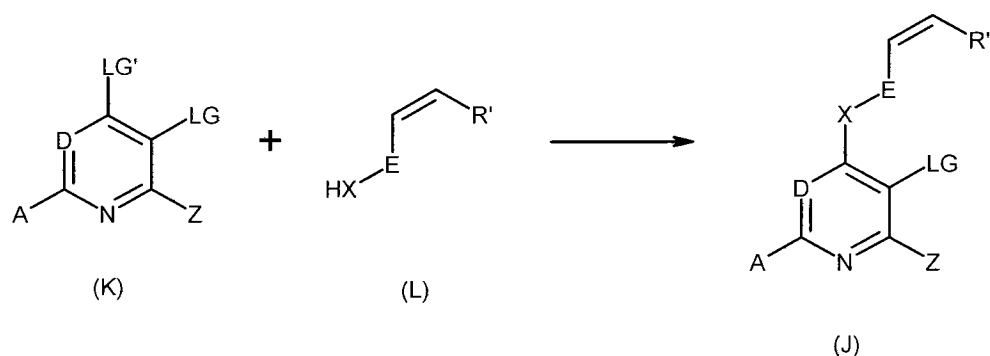


[0418] 例如, 可在合适的溶剂 (例如二甲基乙酰胺) 中, 用合适的碱 (例如无机碱, 如乙酸钠)、金属源 (例如钯源, 如 Pd(OAc)<sub>2</sub>) 以及可任选金属的配体 (例如膦配体, 如 PCy<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub>) 处理式 (J) 的化合物。金属催化剂和配体也可以单独预先形成的配合物 (例如钯 / 膦或者钯 N-杂环碳烯配合物, 如 PEPPSI 配合物) 的形式而提供。这种方法描述于例如 J. Chem. Soc, Perkin 1, 1979, 771; Tetrahedron Lett., 1987, 28(44), 5291。

[0419] 可通过如下方法制备式 (J) 的化合物: 在合适的溶剂 (例如二氯乙烷) 中, 可任选地在碱 (例如有机碱 (如三乙胺) 或无机碱 (如碳酸钾)) 存在下, 使式 (K) 的化合物 (其中 LG 与 LG' 可以是相同或不同的离去基团) 与式 (L) 的亲核试剂发生反应, 如反应流程图 12 中所示。

[0420]

## 反应流程图 12

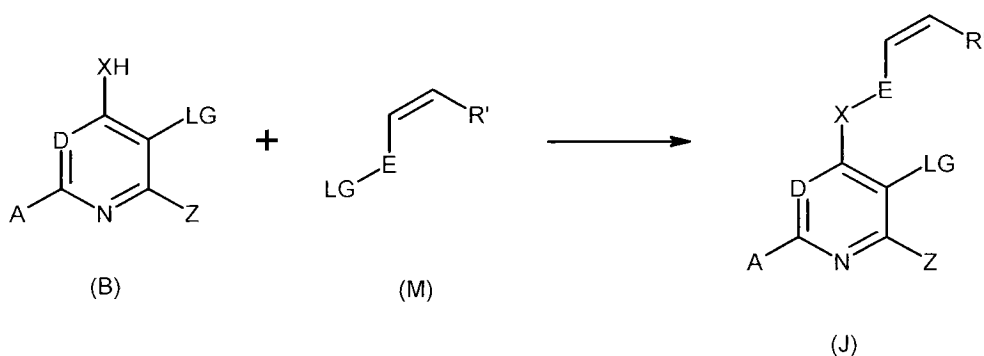


[0421] 可利用文献中的已知方法（例如 W02009/081112 中所述的方法）制备式 (K) 的化合物。

[0422] 作为另外一种选择,可通过如下方法制备式 (J) 的化合物:使式 (B) 的化合物与合适的式 (M) 的烷化剂发生反应,如反应流程图 13 中所示。

[0423]

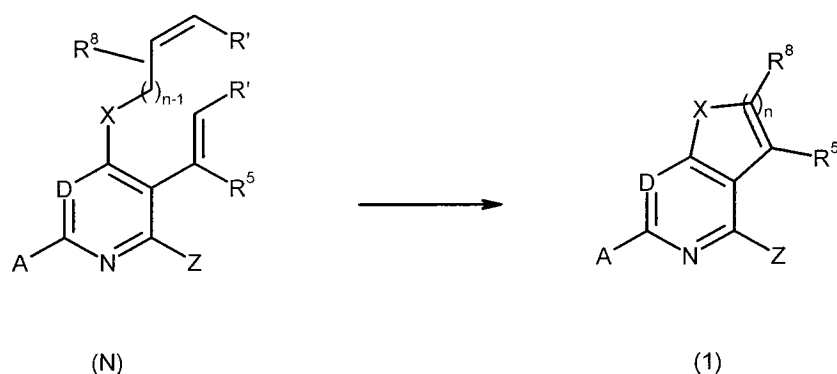
## 反应流程图 13



[0424] 也可由式 (N) 的化合物制备其中 Y 是碳的式 (I) 的化合物,如反应流程图 14 中所示。

[0425]

## 反应流程图 14

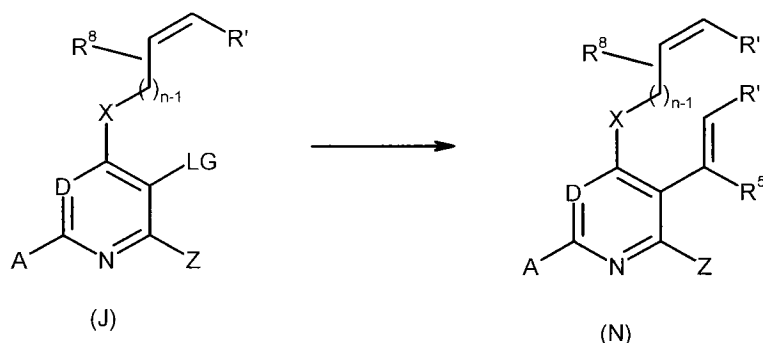


[0426] 例如,可通过如下方法制备式 (I) 的化合物:用烯烃复分解反应催化剂（例如钨或钼配合物,如 1,3-二(2,4,6-三甲基苯基)-2-(咪唑啉亚基)(二氯苯基亚甲基)(三环己基膦)钨）处理式 (N) 的化合物。

[0427] 可由式 (J) 的化合物制备式 (N) 的化合物,如反应流程图 15 中所示。

[0428]

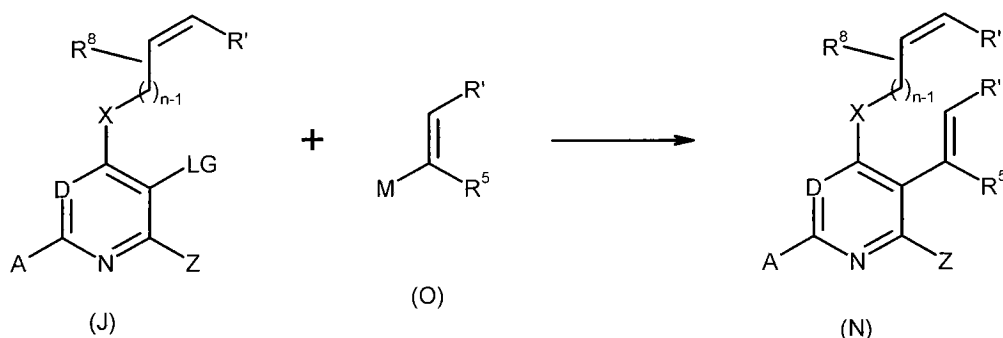
反应流程图 15



[0429] 例如,可以通过如下方法实施这种转化:在碱(例如无机碱(如磷酸钾或氟化铯)或者有机碱(如三乙胺))、金属源(例如钯源,如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ )、可任选地金属的配体(例如膦配体,如X-Phos)存在下,在合适的溶剂(例如单一溶剂(如乙腈)或者混合溶剂系统(如二甲氧基乙烷与水的混合物))中,与金属或者式(O)的类金属衍生物(例如硼酸、硼酸酯或锡烷)发生反应。金属催化剂和配体也可作为单独预先形成的配合物(例如钯/膦配合物,如四(三苯基膦)钯、二(三苯基膦)二氯化钯或者[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯)的形式而加入,如反应流程图16中所示。

[0430] 反应流程图 16

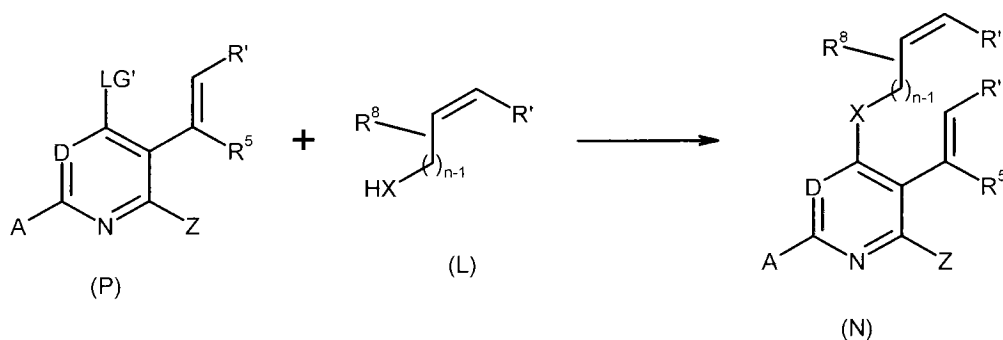
[0431]



[0432] 作为另外一种选择,可通过如下方法制备式(N)的化合物:可任选地在碱(例如有机碱(如三乙胺)或无机碱(如碳酸钾))存在下,在合适的溶剂(例如二氯乙烷)中,使式(P)的化合物与式(L)的亲核试剂发生反应,如反应流程图17中所示。

[0433]

反应流程图 17

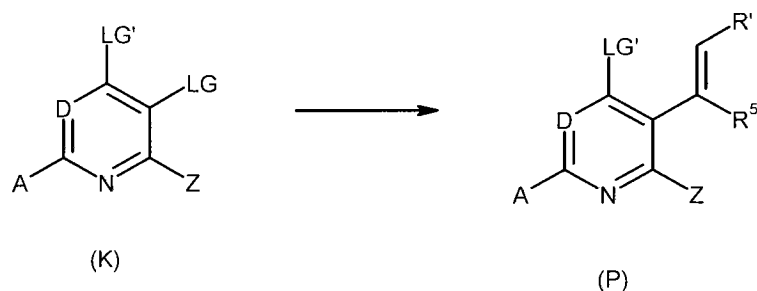


[0434] 可由式(K)的化合物(其中LG'是离去基团或离去基团的前体(例如,可通过氧化

而转化成烷基磺酰基离去基团的烷硫基) 制备式 (P) 的化合物, 如反应流程图 18 中所示。

[0435]

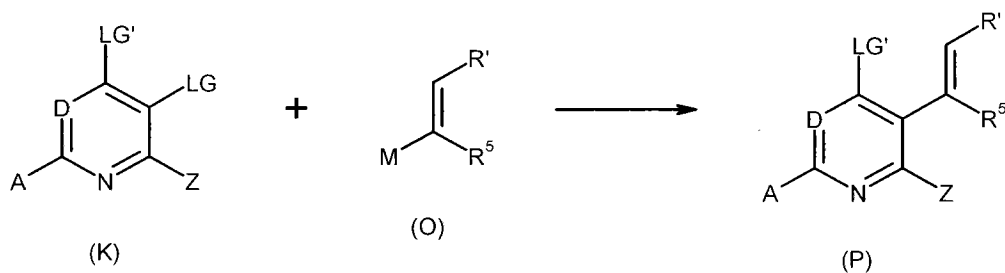
反应流程图 18



[0436] 例如, 可通过如下方法实施这种转化: 在碱 (例如无机碱 (如磷酸钾或氟化铯) 或者有机碱 (如三乙胺))、金属源 (例如钯源, 如  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ )、以及可任选地金属的配体 (例如膦配体, 如 X-Phos) 存在下, 在合适的溶剂 (例如单一溶剂 (如乙腈) 或者混合溶剂系统 (如二甲氧基乙烷与水的混合物)) 中, 与金属或者式 (O) 的类金属衍生物 (例如硼酸、硼酸酯或者锡烷) 发生反应。金属催化剂和配体也可作为单独预先形成的配合物 (例如钯 / 膦配合物, 如钯四 (三苯基膦)、二 (三苯基膦) 二氯化钯或者 [1,1'-二 (二苯基膦) 二茂铁] 二氯化钯) 的形式而加入, 如反应流程图 19 中所示。

[0437]

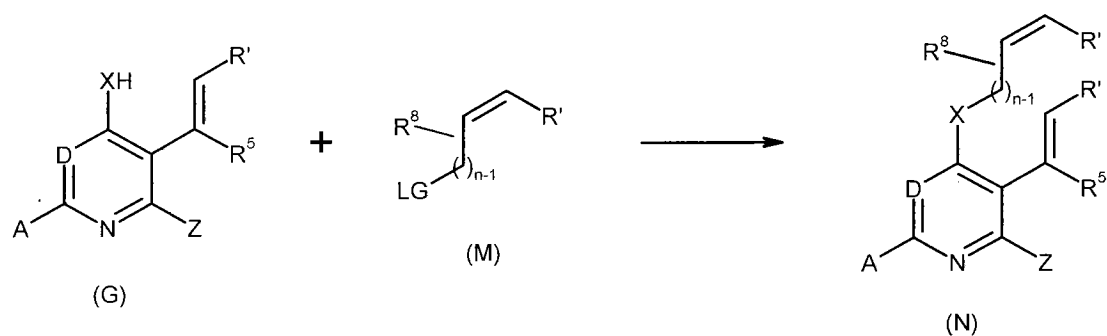
反应流程图 19



[0438] 也可通过如下方法制备式 (N) 的化合物: 使式 (G) 的化合物与合适的式 (M) 的烷化剂反应, 如反应流程图 20 中所示。

[0439]

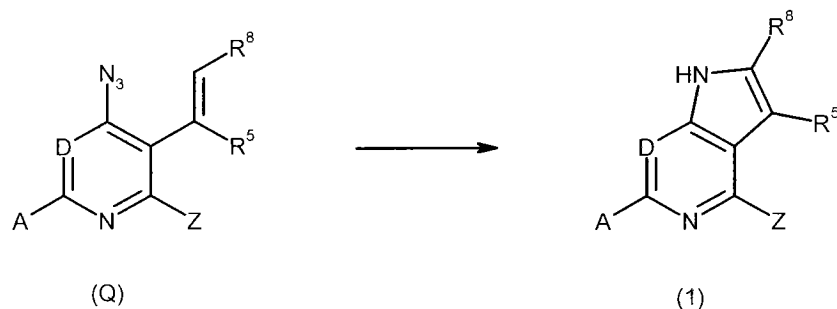
反应流程图 20



[0440] 可由式 (Q) 的化合物制备其中 X 是 NH、Y 是碳且  $n = 1$  的式 (1) 的化合物, 如反应流程图 21 中所示。

[0441]

反应流程图 21



[0442] 例如,可通过在惰性溶剂(例如卤代芳烃,如二溴苯)中将式(Q)的叠氮化物加热而制备式(1)的化合物,例如描述于 Chem. Pharm. Bull., 1982, 30 (7), 2417。

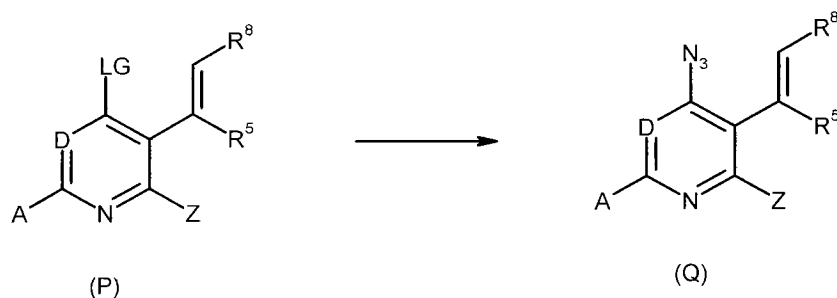
[0443] 作为另外一种选择,可在合适的溶剂(例如三氟乙酸)中,利用光分解将式(Q)的叠氮化物转化成式(1)的化合物,例如描述于

[0444] Chem. Pharm. Bull., 1989, 37 (11), 2933。

[0445] 可由式(P)的化合物制备式(Q)的化合物,如反应流程图 22 中所示。

[0446]

反应流程图 22

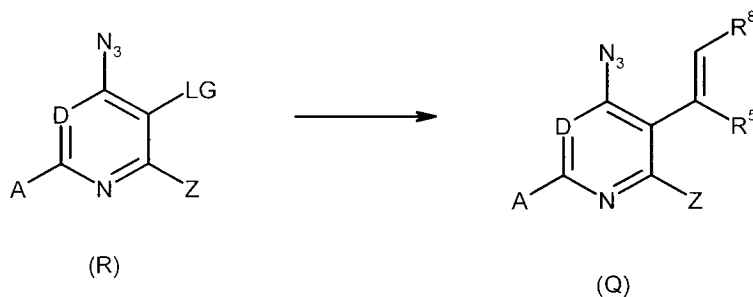


[0447] 例如,可通过如下方法制备式(Q)的化合物:在合适的溶剂(例如乙醇或二甲基甲酰胺)中,用叠氮化物的源(例如无机叠氮化物,如叠氮化钠)处理式(P)的化合物。

[0448] 作为另外一种选择,可由式(R)的化合物制备式(Q)的化合物,如反应流程图 23 中所示。

[0449]

反应流程图 23

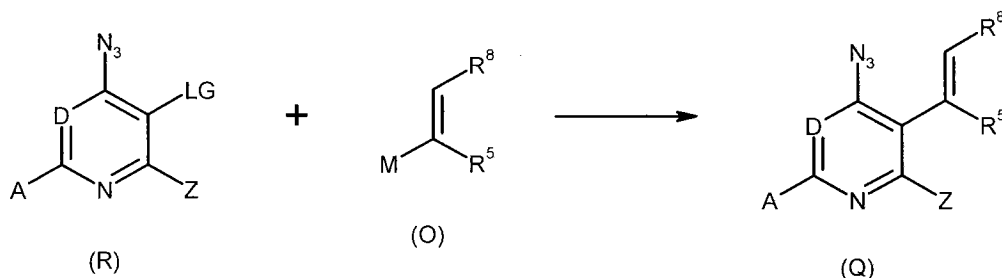


[0450] 例如,可通过如下方法实施这种转化:在合适的溶剂(例如单一溶剂(如乙腈)或者混合溶剂系统(如二甲氧基乙烷与水的混合物))中,在碱(例如无机碱(如磷酸钾或氟化铯)或者有机碱(如三乙胺))、金属源(例如钯源,如  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ )以及可任选地金属的

配体（例如膦配体，如 X-Phos）存在下，与金属或者式 (O) 的类金属衍生物（例如硼酸、硼酸酯或锡烷）发生反应。金属催化剂和配体也可采用单独预先形成的配合物（例如钯 / 膦配合物，如二（三苯基膦）二氯化钯或者 [1,1'-二（二苯基膦）二茂铁] 二氯化钯）的形式而加入，如反应流程图 24 中所示。

[0451] 反应流程图 24

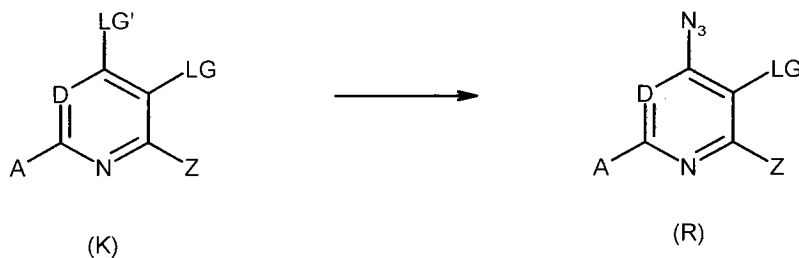
[0452]



[0453] 可由式 (K) 的化合物制备式 (R) 的化合物，如反应流程图 25 中所示。

[0454]

反应流程图 25

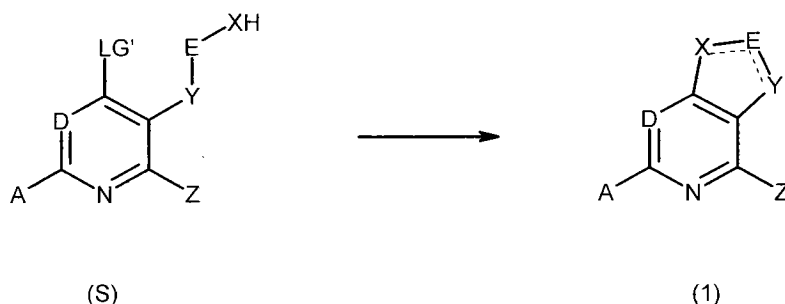


[0455] 例如，可通过如下方法制备式 (R) 的化合物：在合适的溶剂（例如乙醇或者二甲基甲酰胺）中，用叠氮化物的源（例如无机叠氮化物，如叠氮化钠）处理式 (K) 的化合物。

[0456] 可由式 (S) 的化合物制备式 (I) 的化合物，如反应流程图 26 中所示。

[0457]

反应流程图 26



[0458] 例如，可通过如下方法制备式 (I) 的化合物：在合适的溶剂（例如二氯乙烷）中，使式 (S) 的化合物与碱（例如有机碱（如三乙胺）或者无机碱（如碳酸钾））发生反应。

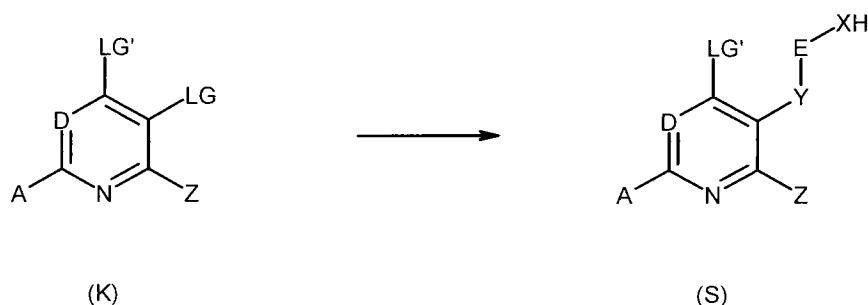
[0459] 作为另一个例子，可通过如下方法制备式 (I) 的化合物：在合适的溶剂中，用合适的催化剂（例如金属催化剂，如钯源）以及可任选地合适的配体（例如膦配体，如 Josiphos）处理式 (S) 的化合物。

[0460] 可由式 (K) 的化合物（其中 LG' 是离去基团或者离去基团的前体（例如可以通过氧化而转化成烷基磺酰基离去基团的烷基硫基））制备式 (S) 的化合物，如反应流程图 27 中

所示。

[0461]

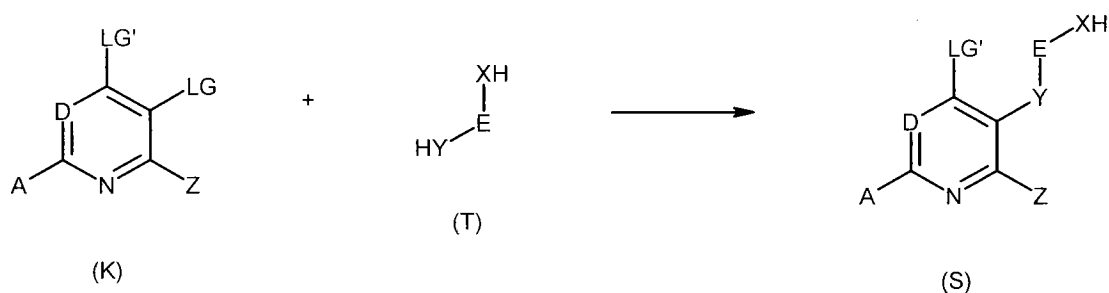
反应流程图 27



[0462] 例如,可通过如下方法制备式 (S) 的化合物 (其中 Y 是杂原子):用式 (T) 的亲核试剂处理式 (K) 的化合物,如反应流程图 28 中所示。

[0463]

反应流程图 28

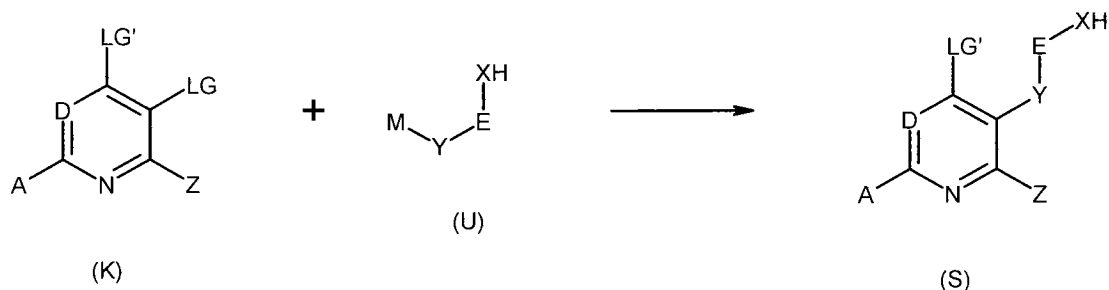


[0464] 作为一个例子,可通过如下方法制备式 (S) 的化合物:在合适的溶剂中,用合适的催化剂 (例如金属催化剂,如钯源) 以及可任选地合适的配体 (例如膦配体,如 Josiphos) 处理式 (K) 的化合物和式 (T) 的亲核试剂。

[0465] 作为另一个例子,可通过如下方法制备式 (S) 的化合物 (其中 Y 是碳原子):在合适的溶剂 (例如单一溶剂 (如乙腈) 或者混合溶剂系统 (如二甲氧基乙烷与水的混合物)) 中,在碱 (例如无机碱 (如磷酸钾或氟化铯) 或者有机碱 (如三乙胺))、金属源 (例如钯源,如  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) 以及可任选地金属的配体 (例如膦配体,如 X-Phos) 存在下,使式 (K) 的化合物与金属或者式 (U) 的类金属衍生物 (例如硼酸、硼酸酯或锡烷) 发生反应。金属催化剂和配体也可以采用单独预先形成的配合物 (例如钯 / 膦配合物,如钯四 (三苯基膦)、二 (三苯基膦) 二氯化钯或者 [1,1'-二 (二苯基膦) 二茂铁] 二氯化钯) 的形式而加入,如反应流程图 29 中所示。

[0466]

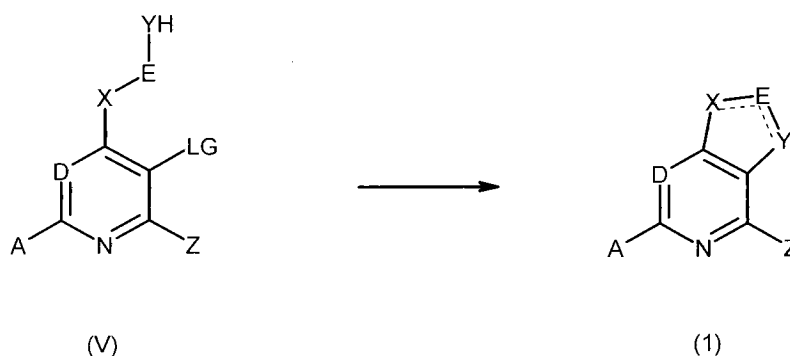
反应流程图 29



[0467] 可由式 (V) 的化合物制备式 (I) 的化合物, 如反应流程图 30 中所示。

[0468]

反应流程图 30



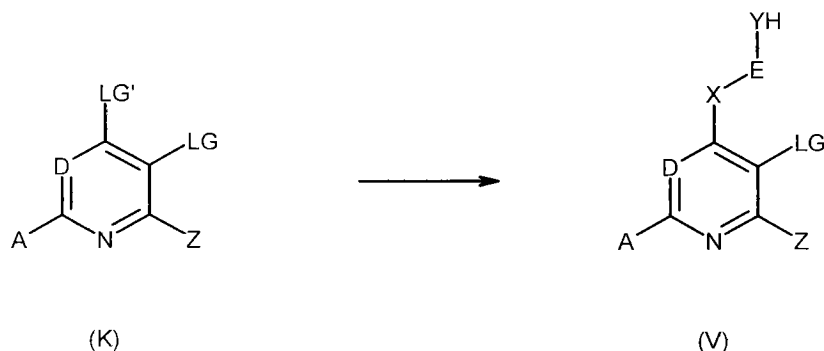
[0469] 例如, 可通过如下方法制备式 (I) 的化合物: 在合适的溶剂 (例如二氯乙烷) 中, 使式 (V) 的化合物与碱 (例如有机碱 (如三乙胺) 或者无机碱 (如碳酸钾)) 发生反应。

[0470] 作为另一个例子, 可通过如下方法制备式 (I) 的化合物: 在合适的溶剂中, 用合适的催化剂 (例如金属催化剂, 如钯源) 以及可任选地合适的配体 (例如膦配体, 如 Josiphos) 处理式 (V) 的化合物。

[0471] 可由式 (K) 的化合物 (其中 LG' 是离去基团并且可以与 LG 相同或不同) 制备式 (V) 的化合物, 如反应流程图 31 中所示。

[0472]

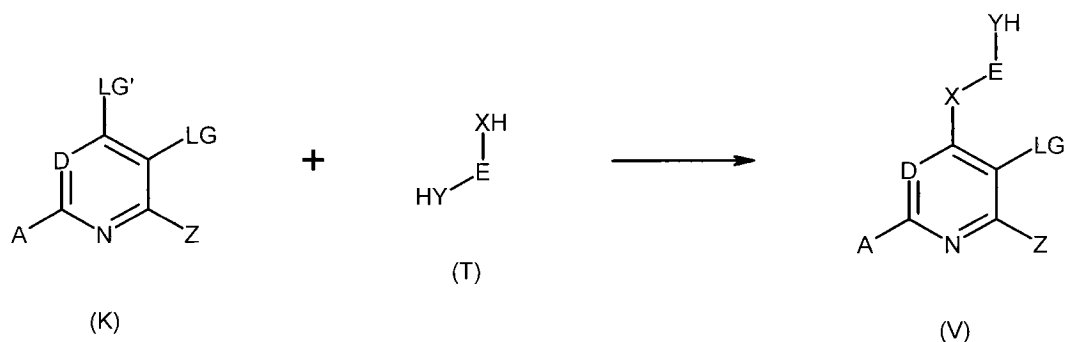
反应流程图 31



[0473] 例如, 可通过如下方法制备式 (V) 的化合物: 在合适的溶剂 (例如二氯乙烷) 中, 可任选地在碱 (例如有机碱 (如三乙胺) 或者无机碱 (如碳酸钾)) 存在下, 使式 (K) 的化合物与式 (T) 的亲核试剂发生反应, 如反应流程图 32 中所示。

[0474] 反应流程图 32

[0475]

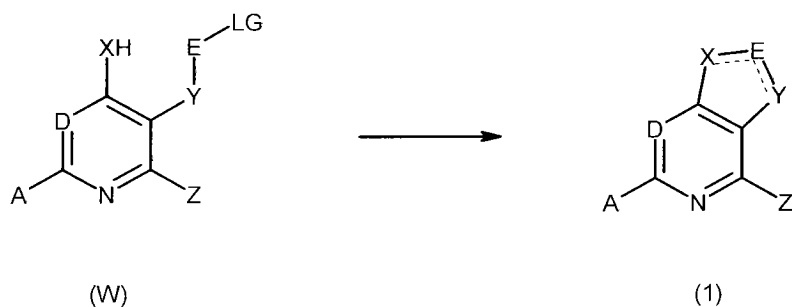


[0476] 作为一个例子,可通过如下方法制备式 (V) 的化合物:在合适的溶剂中,用合适的催化剂(例如金属催化剂,如钯源)以及可任选地合适的配体(例如膦配体,如 Josiphos)处理式 (K) 的化合物与式 (T) 的亲核试剂。

[0477] 可由式 (W) 的化合物制备式 (1) 的化合物,如反应流程图 33 中所示。

[0478]

反应流程图 33

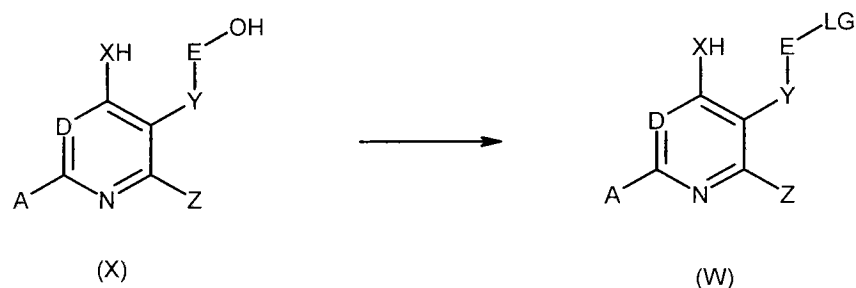


[0479] 例如,可通过如下方法制备式 (1) 的化合物:在合适的溶剂(例如二氯乙烷)中,使式 (W) 的化合物与碱(例如有机碱(如三乙胺)或无机碱(如碳酸钾))发生反应。

[0480] 可由式 (X) 的化合物制备式 (W) 的化合物,如反应流程图 34 中所示。

[0481]

反应流程图 34

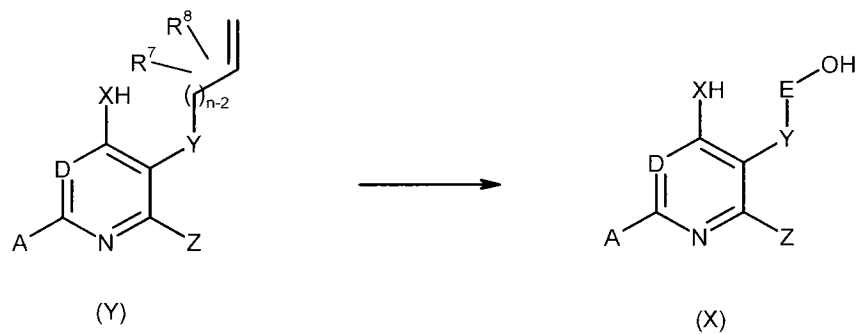


[0482] 例如,可通过如下方法制备式 (W) 的化合物:在碱(例如有机碱,如三乙胺)存在下,用活化试剂(例如磺酰氯,如对甲苯磺酰氯或甲基磺酰氯)处理式 (X) 的化合物。

[0483] 可由式 (Y) 的化合物制备式 (X) 的化合物,如反应流程图 35 中所示。

[0484]

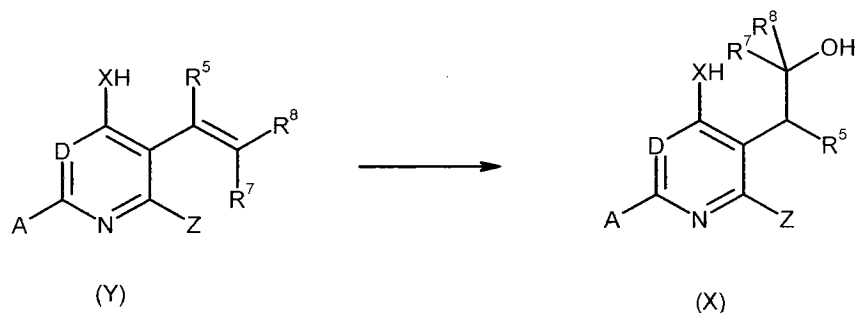
## 反应流程图 35



[0485] 例如, (如反应流程图 36 中所示), 可采用文献中已知的条件对式 (G) 的化合物进行硼氢化反应, 而制备式 (X) 的化合物。

[0486]

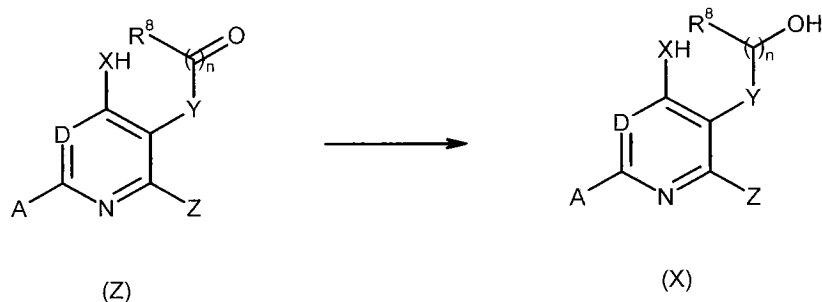
## 反应流程图 36



[0487] 作为另外一种选择, 可由式 (Z) 的化合物制备式 (X) 的化合物, 如反应流程图 37 中所示。

[0488] 反应流程图 37

[0489]

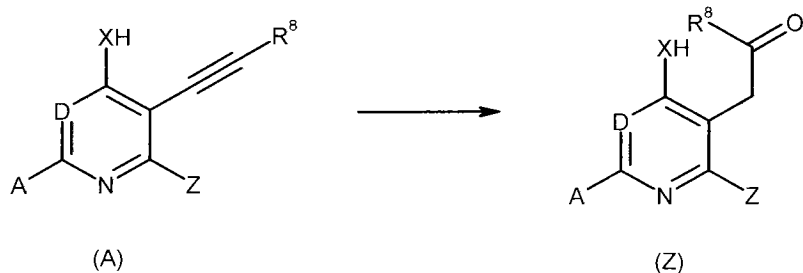


[0490] 例如, 可通过如下方法实现此转化: 使式 (Z) 的化合物与合适的还原剂 (例如金属氢化物 (如硼氢化钠)) 发生反应。

[0491] 可由式 (A) 的化合物制备其中 Y 是碳且  $n = 1$  的式 (Z) 的化合物, 如反应流程图 38 中所示。

[0492]

反应流程图 38

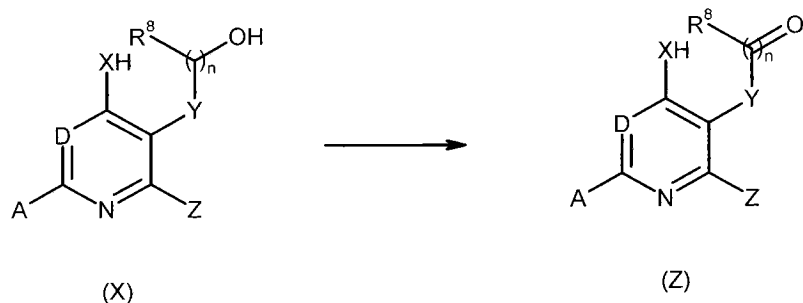


[0493] 例如,可通过如下方法制备式 (Z) 的化合物:可任选地在酸(例如无机酸,如硫酸)存在下,用金属盐(例如金盐或汞盐,如硫酸汞(II))处理式 (A) 的化合物。

[0494] 也可通过将式 (X) 的化合物氧化而制备式 (Z) 的化合物,如反应流程图 39 中所示。

[0495]

反应流程图 39

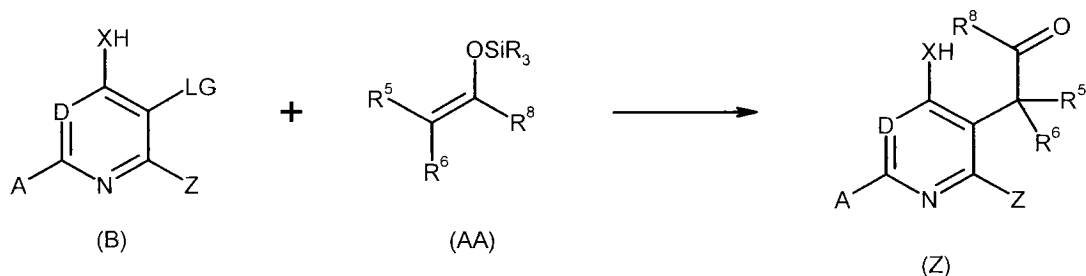


[0496] 例如,可通过如下方法制备式 (Z) 的化合物:利用文献中已知的方法用氧化剂处理式 (X) 的化合物。

[0497] 可通过如下方法制备式 (Z) 的化合物(其中 Y 是碳且  $n = 1$ ):使式 (B) 的化合物与硅烷基烯醇醚(AA)反应,如反应流程图 40 中所示。

[0498]

反应流程图 40

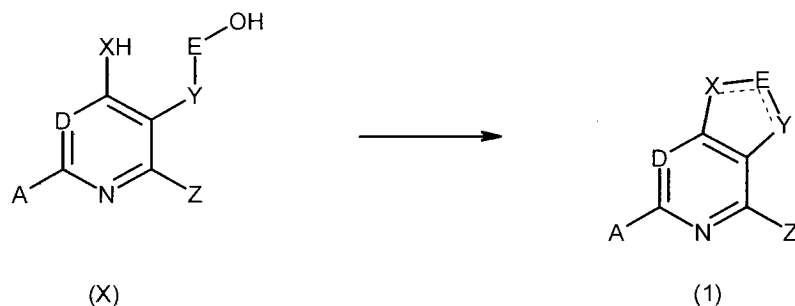


[0499] 可通过如下方法制备式 (Z) 的化合物的例子:在合适的溶剂(例如二甲基甲酰胺)中,在金属源(例如钯源如  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ )、第二金属(例如锌盐,如二氯化锌)以及可任选地金属的配体(例如膦配体,如 S-Phos)存在下,使硅烷基烯醇醚(AA)与式 (B) 的化合物发生反应,例如 Tetrahedron Lett., 2007, 48, 1213 中所描述。

[0500] 可由式 (X) 的化合物制备式 (1) 的化合物,如反应流程图 38 中所示。

[0501]

反应流程图 41

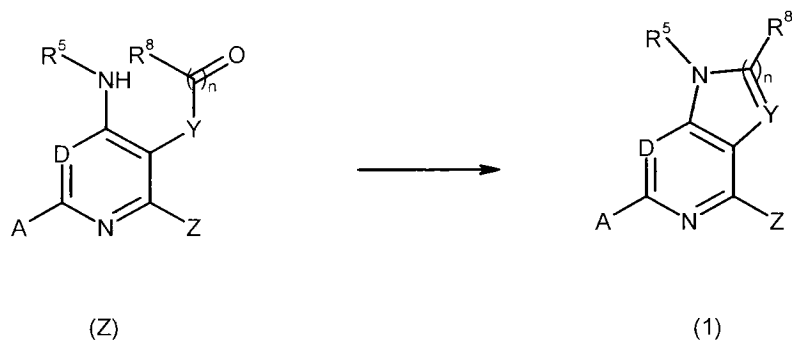


[0502] 例如,可通过如下方法制备化学式 (1) 的化合物:以例如 J. Het. Chem., 1996, 33, 229 中所描述的方式处理式 (X) 的化合物。

[0503] 可由式 (Z) 的化合物 (其中 X 是氮) 制备其中 X 是氮的式 (1) 的化合物,如反应流程图 42 中所示。

[0504]

反应流程图 42

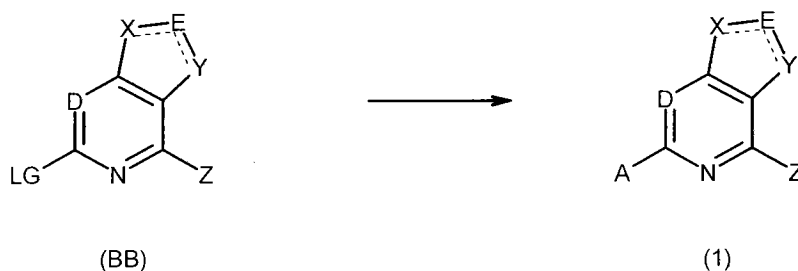


[0505] 例如,可通过如下方法制备式 (1) 的化合物:用酸 (例如有机酸 (如对甲苯磺酸)) 处理式 (Z) 的化合物,例如 J. Org. Chem., 2007, 72 (13), 4596 和 W02004/000843 中所描述。

[0506] 可由式 (BB) 的化合物制备式 (1) 的化合物,如反应流程图 43 中所示。

[0507]

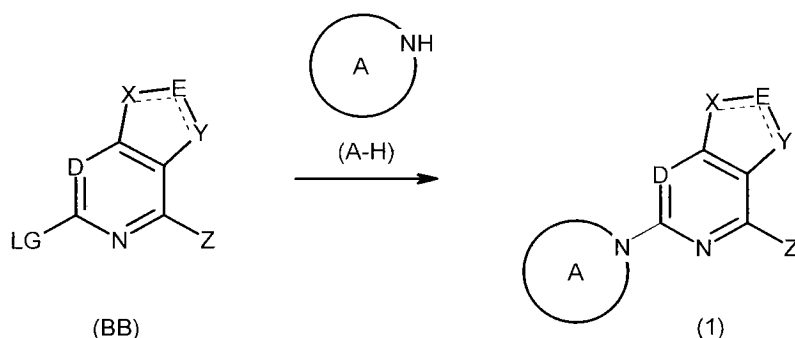
反应流程图 43



[0508] 例如,可通过如下方法制备式 (1) 的化合物 (其中 A 是经氮原子连接到双环系统的环):在合适的溶剂 (例如醇,如甲醇) 中,可任选地在合适的碱 (例如胺碱,如三乙胺) 存在下,使式 (BB) 的化合物与 A-H (例如吡咯) 发生反应,见下面的反应流程图 44。可于环境温度下或者优选地于升高的温度下进行该反应。也可通过如下方法实施此转化:在合适的金属 (例如钯) 催化剂存在下,可任选地用合适的配体 (例如膦配体,如 Josiphos) 进行配合。

[0509]

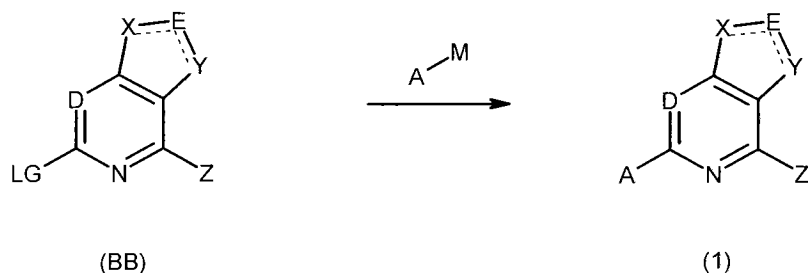
反应流程图 44



[0510] 在第二实施例（见反应流程图 45）中，可通过如下方法制备式（1）的化合物（其中 A 是经由碳原子所连接的环）：在合适的溶剂（例如单一溶剂（如乙腈）或者混合溶剂系统（如二甲氧基乙烷与水的混合物））中，在合适的碱（例如无机碱（如磷酸钾或氟化铯）或者有机碱（如三乙胺））、金属源（例如钯源，如  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ）以及可任选地金属的配体（例如膦配体，如 X-Phos）存在下，使合适的金属或者类金属衍生物 A-M（例如硼酸或硼酸酯、三烷基锡衍生物、锌衍生物或格氏试剂）与式（BB）的化合物发生反应。金属催化剂和配体也可采用单独预先形成的配合物（例如钯 / 膦配合物，如四（三苯基膦）钯、二（三苯基膦）二氯化钯或者 [1,1'-二（二苯基膦）二茂铁] 二氯化钯）的形式而加入。

[0511]

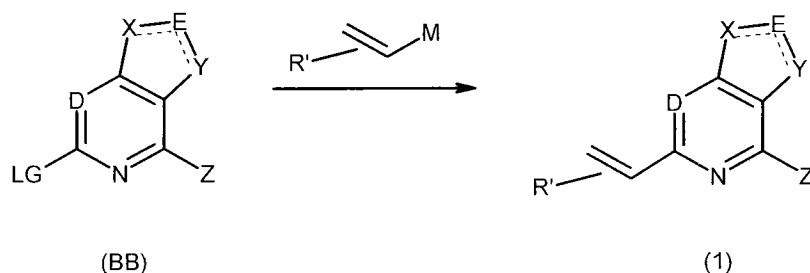
反应流程图 45



[0512] 作为另一个例子，可通过如下方法制备式（1）的化合物（其中 A 是烯基，其中基团 A 含有双键）：在合适的金属催化剂（例如钯衍生物，如乙酸钯）、可任选地合适的金属的配体和合适的碱（例如无机碱，如磷酸钾）存在下，在合适的溶剂（例如 N-甲基吡咯烷酮）中，与式（AA）的化合物发生 Heck 反应，如反应流程图 46 中所示。

[0513]

反应流程图 46

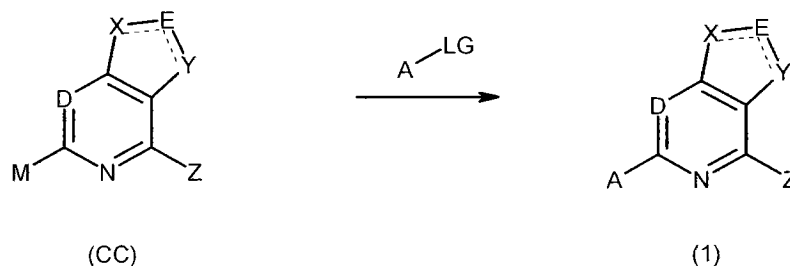


[0514] 作为另外一种选择，可通过如下方法制备式（1）的化合物：使式（CC）的化合物（其中 M 代表合适的金属或者类金属衍生物（例如硼酸或酯，三烷基锡基、适当地取代的硅

烷基、锌衍生物或卤化镁))与化合物 A-LG 发生反应,见下面的反应流程图 47。

[0515]

反应流程图 47



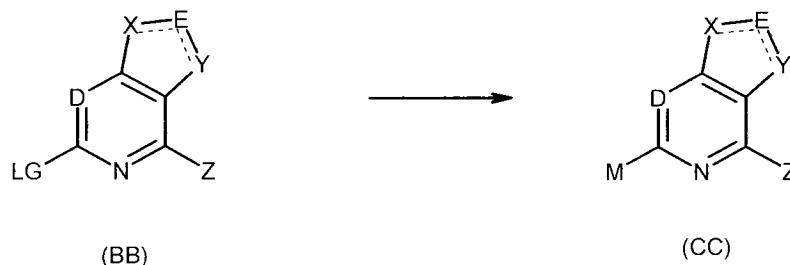
[0516] 例如,可通过如下方法制备式 (1) 的化合物:在合适的溶剂中,在金属催化剂(例如钯衍生物,如  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ )可任选地合适的配体(例如膦,如 X-Phos)和碱(例如无机碱,如磷酸钾或氟化铯)存在下,使式 (CC) 的化合物(其中 M 是硼酸基)与化合物 A-LG 发生反应。

[0517] 可利用金属转移反应而由其它的式 (CC) 的化合物制备式 (CC) 的化合物。例如,可通过如下方法制备式 (CC) 的化合物(其中 M 是硼酸):使式 (CC) 的化合物(其中 M 是卤化镁)与硼酸三烷基酯反应,接着进行水解(例如在酸性条件下)。

[0518] 作为另外一种选择,可由式 (BB) 的化合物制备式 (CC) 的化合物(反应流程图 48)。

[0519]

反应流程图 48



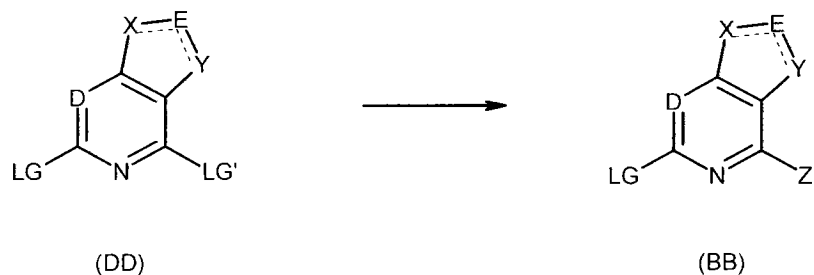
[0520] 例如,可通过如下方法制备式 (CC) 的化合物(其中 M 是硼酸酯或三烷基锡烷):在金属催化剂(例如钯物质,如二(二苯基膦)二氯化钯)存在下,在合适的溶剂(例如二氧六环)中,用合适的含 M 的试剂(例如频那酮、双(频哪醇合)二硼、六烷基二锡)处理式 (BB) 的化合物。

[0521] 作为另外一种选择,可通过如下方法制备式 (CC) 的化合物(其中 M 是卤化镁):在合适的溶剂中,用合适的格氏试剂(例如异丙基卤化镁,如异丙基氯化镁)处理式 (BB) 的化合物。

[0522] 可由式 (DD) 的化合物(其中 LG' 是离去基团并且可以与 LG 相同或者不同)制备式 (BB) 的化合物,如反应流程图 49 中所示。

[0523]

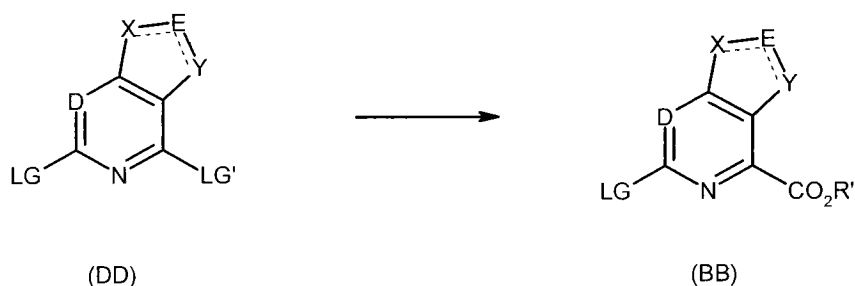
反应流程图 49



[0524] 例如,可通过如下方法制备式 (BB) 的化合物 (其中 Z 是  $\text{CO}_2\text{R}'$ ): 在合适的金属催化剂 (例如钯试剂, 如二 (三苯基膦) 二氯化钯) 和合适的碱 (例如有机碱, 如三乙胺) 存在下, 使式 (DD) 的化合物与醇  $\text{R}'\text{OH}$  和一氧化碳发生反应, 见反应流程图 50。该反应可方便地在一氧化碳气体的气氛中在大气压力或升高的压力下进行。

[0525]

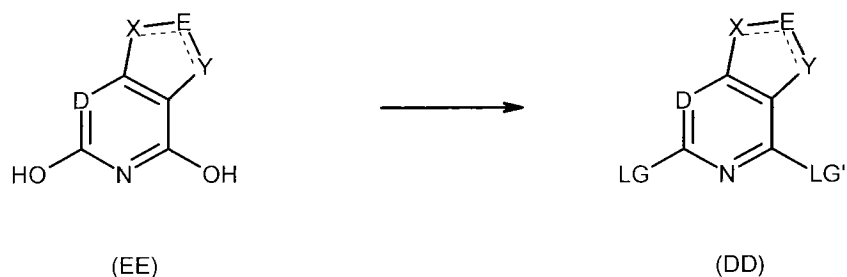
反应流程图 50



[0526] 可通过如下方法制备式 (DD) 的化合物 (其中 LG 与  $\text{LG}'$  是相同的): 使式 (EE) 的化合物与合适的试剂 (例如磷酸酐或者磺酸酐) 发生反应, 如反应流程图 51 中所示。

[0527]

反应流程图 51

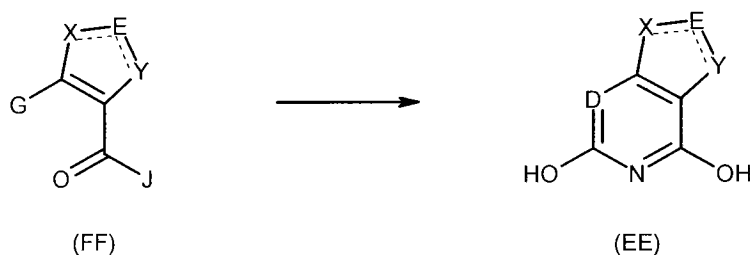


[0528] 例如,可通过如下方法制备式 (DD) 的化合物 (其中 LG 和  $\text{LG}'$  是卤素原子): 在合适的碱 (例如有机碱, 如 N,N-二乙基苯胺) 存在下, 使式 (EE) 的化合物与卤化剂 (例如磷酸酐, 如三氯氧磷) 发生反应。

[0529] 可由 (FF) 的化合物 (其中 G 是离去基团或胺并且 J 是烷氧基或氨基) 制备式 (EE) 的化合物, 如反应流程图 52 中所示。

[0530]

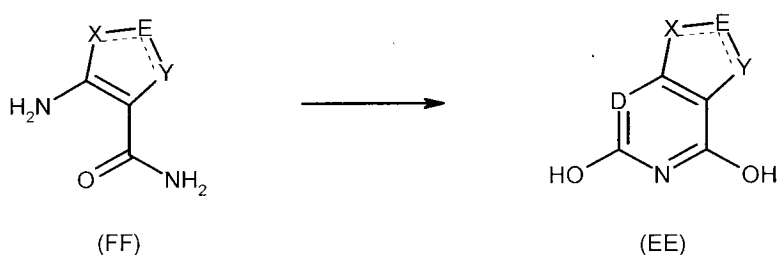
反应流程图 52



[0531] 例如,如反应流程图 53 中所示,可通过如下方法制备式 (EE) 的化合物 (其中 D 是氮原子):在碱 (例如有机碱 (如吡啶)) 存在下,使式 (FF) 的化合物 (其中 G 和 J 均是  $\text{NH}_2$ ) 与氯甲酸酯发生反应,例如 *Nucleosides and Nucleotides*, 1994, 13(5), 1135 中所述。

[0532]

反应流程图 53



[0533] 式 (FF) 的化合物在文献中是已知的,或者可利用文献中已知的步骤制备。

[0534] 可利用本领域技术人员所熟知的技术将取代基 A、D、E、X、Y 和 Z 中的任一基团转化成不同的基团 A、D、E、X、Y 和 Z,从而由不同的式 (1) 的化合物制备式 (1) 的化合物。

[0535] 例如,可将不饱和基团 A (例如烯烃或环烯烃) 还原,而形成饱和基 (例如烷基或环烷基)。当 A 是不饱和环时,可在标准条件下将其氧化而形成芳环。

[0536] 第二个例子是将其中 A 是卤素原子 (例如氯) 的化合物转化成其中 A 是取代苯基环的化合物。可通过如下方法实施这种转化:在合适的溶剂 (例如单一溶剂 (如乙腈) 或者混合溶剂系统 (如二甲氧基乙烷与水的混合物)) 中,在合适的碱 (例如无机碱 (如磷酸钾或氟化铯) 或者有机碱 (如三乙胺))、金属源 (例如钯源 (如  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) 以及可任选地金属的配体 (例如膦配体,如 X-Phos) 存在下,使合适的金属或者类金属衍生物 A-M (例如硼酸或酯、三烷基锡衍生物、锌衍生物或格氏试剂) 与式 (1) 的化合物 (其中  $\text{A} = \text{Cl}$ ) 发生反应。金属催化剂和配体也可采用单独预先形成的配合物 (例如钯 / 膦配合物,如四 (三苯基膦) 钯、二 (三苯基膦) 二氯化钯或者 [1,1'-二 (二苯基膦) 二茂铁] 二氯化钯) 的形式而加入。

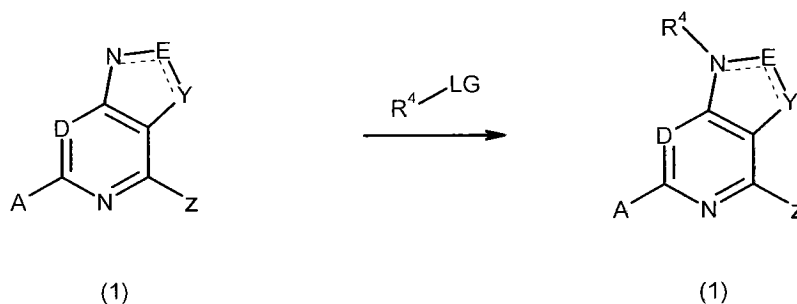
[0537] 另一个例子是将其中 D 是 C- 卤素的化合物 (例如 C-Br 或 C-Cl) 转化成其中 D 是连接到以碳为主的基团 (例如烷基或烯基) 的碳原子的化合物。可通过如下方法实施这种转化:在碱 (例如无机碱 (如磷酸钾或氟化铯) 或者有机碱 (如三乙胺))、金属源 (例如钯源,如  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) 以及可任选地金属的配体 (例如膦配体,如 X-Phos) 存在下,在合适的溶剂 (例如单一溶剂 (如乙腈) 或者混合溶剂系统 (如二甲氧基乙烷与水的混合物)) 中,与金属或者烷基或烯基的类金属衍生物 (例如硼酸或者硼酸酯) 发生反应。金属催化剂和配体也可采用单独预先形成的配合物 (例如钯 / 膦配合物,如四 (三苯基膦) 钯、二 (三苯基膦) 二氯化钯) 的形式而加入。

基膦)二氯化钯或者[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯)的形式而加入。

[0538] 可通过如下方法制备另一个式(1)的化合物:使式(1)的化合物(其中 $R^4$ 是H)与合适的试剂 $R^4$ -LG(其中LG是离去基团,如卤素原子)发生反应。这种试剂 $R^4$ -LG的例子是卤代烷基和酸酐。见反应流程图54。

[0539]

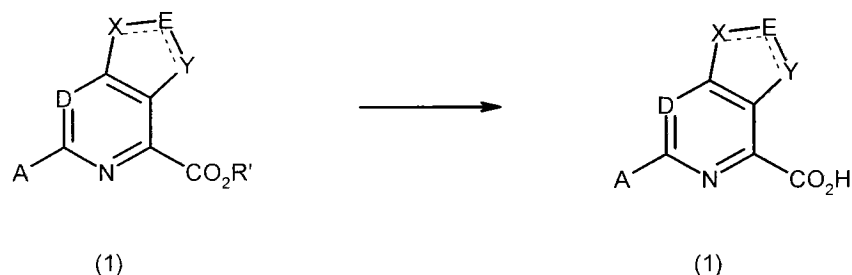
反应流程图 54



[0540] 在另一个例子中,可通过如下方法制备式(1)的化合物(其中Z是羧酸):在碱性或酸性条件下对式(1)的化合物(其中Z是羧酸酯)进行水解,例如用氢氧化钠水溶液处理。作为另外一种选择,可通过如下方法实现此转化:在合适的溶剂中用亲核试剂(例如硫羟酸烷基酯)处理该酯(下面的反应流程图55中示例性地示出了这两种方法)。

[0541] 反应流程图 55

[0542]

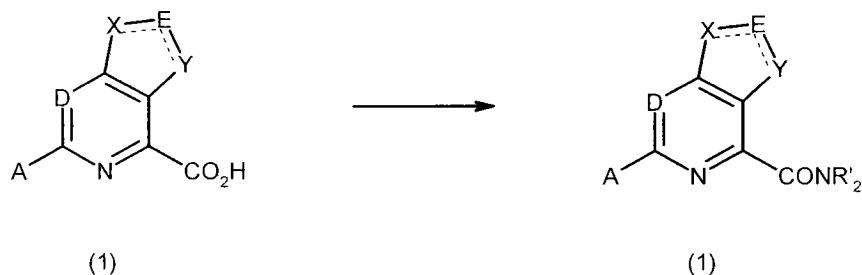


[0543] 可通过如下方法直接地制备式(1)的化合物(其中Z是羧酸酯):在标准条件下对式(1)的化合物(其中Z是羧酸)进行酯化,例如利用醇 $R'OH$ 和酸催化剂(例如亚硫酸酐)进行处理。或者,可通过首先制备酸基团的活化衍生物(例如酰基卤)接着与醇发生反应而实现此转化。

[0544] 式(1)的化合物(其中Z是羧酸)中的酸基的其它衍生物,可利用文献中所获知的标准方法来制备。例如,可通过如下方法制备式(1)的化合物(其中Z是酰氨基):在合适的溶剂(例如二甲基甲酰胺)中,利用合适的偶合试剂(例如碳二亚胺,如双环己基碳二亚胺)和胺 $R'_2NH$ ,可任选地利用添加剂(例如二甲氨基吡啶)处理式(1)的化合物(其中Z是羧酸)。或者,可通过如下方法实施此转化:首先制备羧酸基团的活化衍生物(例如酰基卤,如酰氯)然后用胺 $R'_2NH$ 处理该活化衍生物。此外,下面的反应流程图56示意性地示出了这两种转化。

[0545]

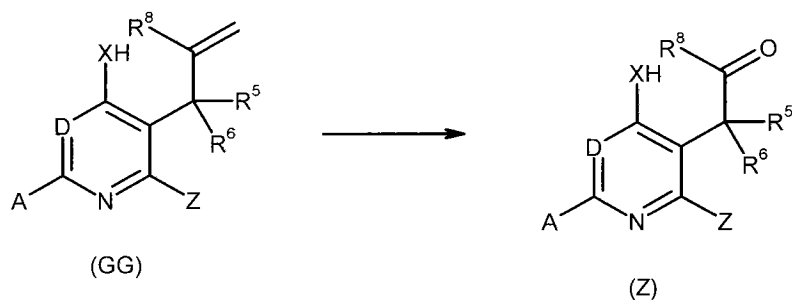
## 反应流程图 56



[0546] 可通过如下方法制备式 (Z) 的化合物 (其中 Y 是碳): 使式 (GG) 的化合物与氧化剂反应, 如反应流程图 57 中所示。

[0547] 反应流程图 57

[0548]

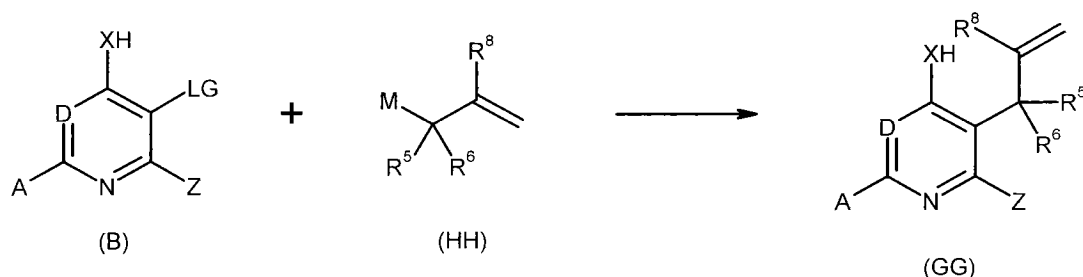


[0549] 例如, 可通过如下方法制备式 (Z) 的化合物: 使烯烃 (GG) 与臭氧反应接着与还原剂 (例如二甲基硫醚) 发生反应。

[0550] 可通过如下方法制备式 (GG) 的化合物: 使式 (B) 的化合物与有机金属试剂 (HH) 发生反应, 如反应流程图 58 中所示。

[0551]

## 反应流程图 58



[0552] 例如, 可通过如下方法制备式 (GG) 的化合物: 在合适的溶剂 (例如二甲基甲酰胺) 中, 在金属源 (例如钯源, 如  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) 以及可任选金属的配体 (例如膦配体, 如 S-Phos) 存在下, 使有机金属试剂 (例如有机锡或有机硼试剂) (HH) 与式 (B) 的化合物发生反应。

[0553] 也可通过对式 (JJ) 的化合物进行水解而制备式 (Z) 的化合物 (其中 Y 是碳), 如反应流程图 59 中所示。

[0554]

## 反应流程图 59

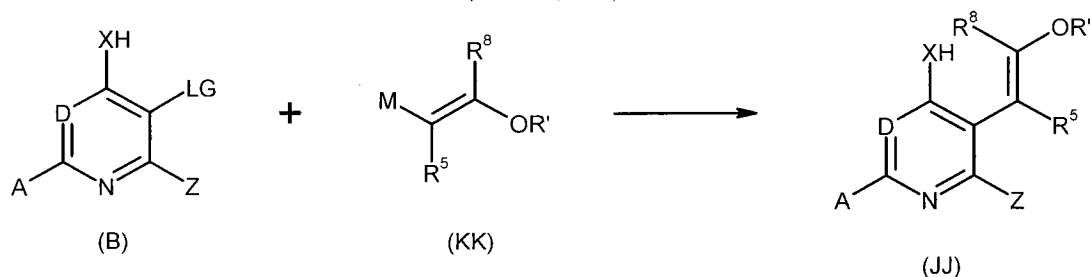


[0555] 例如,可通过如下方法制备式 (Z) 的化合物:使烯烃 (GG) 与臭氧发生反应接着与还原剂 (例如二甲基硫醚) 发生反应。

[0556] 可通过如下方法制备式 (JJ) 的化合物:使式 (B) 的化合物与有机金属试剂 (KK) 发生反应,如反应流程图 60 中所示。

[0557]

## 反应流程图 60

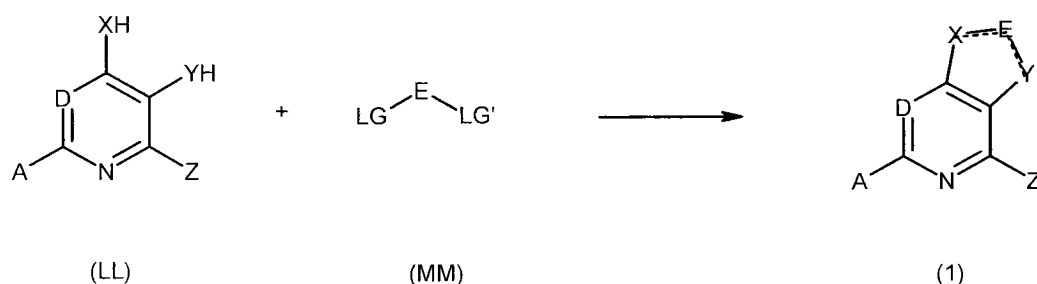


[0558] 例如,可通过如下方法制备式 (JJ) 的化合物:在合适的溶剂 (例如二甲基甲酰胺) 中,在金属源 (例如钯源,如  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) 以及可任选地金属的配体 (例如膦配体,如 S-Phos) 存在下,使有机金属试剂 (例如有机锡或有机硼试剂) (KK) 与式 (B) 的化合物发生反应。

[0559] 可通过如下方法制备式 (1) 的化合物:使式 (LL) 的化合物与合适的双官能试剂 (MM) 发生反应,如反应流程图 61 中所示。

[0560]

## 反应流程图 61

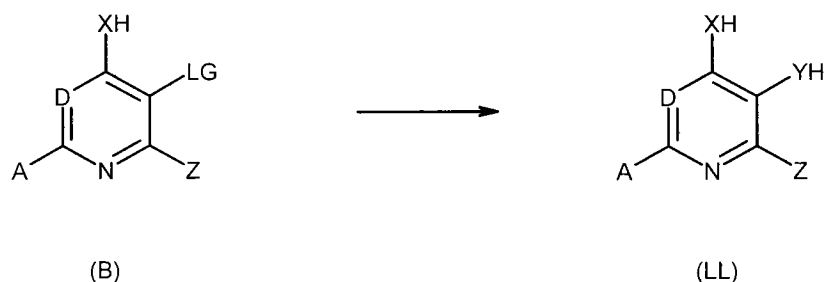


[0561] 例如,可通过如下方法制备式 (1) 的化合物:可任选地在酸 (如甲苯磺酸) 或碱 (如三乙胺) 存在下,使式 (LL) 的化合物与醛或二酰氯发生反应。

[0562] 可由式 (B) 的化合物制备式 (LL) 的化合物,如反应流程图 62 中所示。

[0563] 反应流程图 62

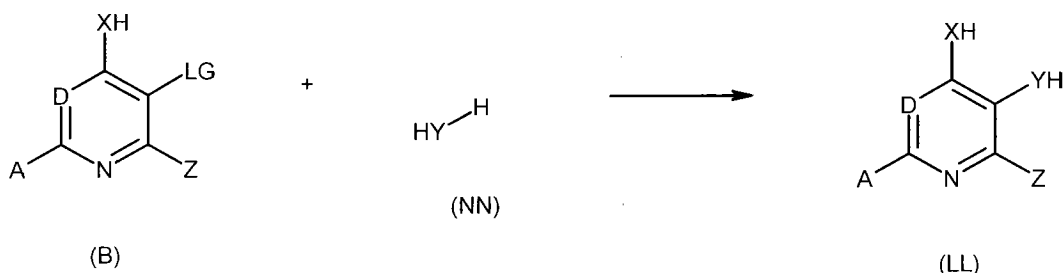
[0564]



[0565] 例如,可通过如下方法制备式 (LL) 的化合物 (其中 Y 是杂原子):用式 (NN) 的亲核试剂处理式 (B) 的化合物,如反应流程图 63 中所示。

[0566]

反应流程图 63



[0567] 例如,可通过如下方法制备式 (LL) 的化合物:在合适的溶剂中,用合适的催化剂 (例如金属催化剂,如钯源) 以及可任选地合适的配体 (例如膦配体,如 Josiphos) 处理式 (B) 的化合物和式 (NN) 的亲核试剂。

[0568] 本领域的技术人员将认识到,常常可以通过改变实施上述转化的顺序或者以替代的方式将它们加以组合,而制备大范围的式 (1) 的化合物。所有上述变更均包括在本发明的范围内。

[0569] 本领域技术人员也将会了解,一些试剂将不符合某些值或者取代基 A、D、E、X、Y 和 Z 的组合以及本文中所限定的数字 n、以及对实现期望的转化所必需的任何其它步骤 (如保护和 / 或脱保护步骤)。

[0570] 可采用不变化的形式使用式 (I) 的化合物,即采用可由合成所获得的化合物,但是优选地是以任何适当方式利用配制助剂 (如载体、溶剂和表面活性物质,如下文中所述) 将该化合物制成制剂。

[0571] 制剂可以采用各种实物形态,例如采用粉剂、凝胶剂、可湿性粉剂、水分散颗粒、水分散片、泡腾球剂、可乳化浓缩剂、微可乳化浓缩剂、水包油型乳剂、油悬浮剂、水分散制剂、油分散制剂、悬乳剂、微囊悬浮剂、悬浮浓缩剂、可乳化粒剂、水溶性液剂、水溶性浓缩剂 (使用水或者水溶性有机溶剂作为载体)、浸渍高分子膜或者其它剂型,例如从 Manual on Development and Use of FAO Specifications for Plant Protection Products, 第5版, 1999 年中获知的剂型。制剂可以采用在使用前稀释的浓缩剂的形式,尽管也可以制成随时可用的制剂。例如可以用水、液体肥料、微量营养素、生物体、油或者溶剂进行稀释。

[0572] 例如,将活性成分与配制助剂加以混合而获得采用磨细的固体、颗粒剂、溶液、分散液或乳剂的形态的组合物,由此可以制成制剂。也可以将活性成分与其它助剂,如磨细的固体、矿物油、植物或动物来源的油、植物或动物来源的改性油、有机溶剂、水、表面活性物质或者其组合相互配制。也可以将活性成分包含于由聚合物所构成的非常细小的微胶囊

中。微胶囊通常具有 0.1 至 500 微米的直径。通常,微胶囊含有胶囊重量的大约 25 至 95 重量%的活性成分。活性成分可以采用整体固体、细固体颗粒或者液体分散剂或者合适的溶液剂的形态。包囊膜包括例如:天然或合成橡胶、纤维素、苯乙烯/丁二烯共聚物、聚丙烯腈、聚丙烯酸酯、聚酯、聚酰胺、聚脲、聚氨酯或化学改性的聚合物、以及淀粉黄原酸酯或者其它已知聚合物。或者,非常微小的微胶囊可以形成为如下状态:其中活性成分以磨细的颗粒形式包含于基质材料的固体骨架中,但是微胶囊自身不被包封。

[0573] 适用于本发明组合物的制备的配制助剂本身是已知的。作为液体载体,可使用:水、甲苯、二甲苯、石油醚、植物油、丙酮、甲基乙基酮、环己酮、酸酐、乙腈、苯乙酮、乙酸戊酯、2-丁酮、碳酸丁烯酯、氯苯、环己烷、环己醇、乙酸的烷基酯、二丙酮醇、1,2-二氯丙烷、二乙醇胺、对-二乙基苯、二乙二醇、二乙二醇松香酸酯、二乙二醇丁基醚、二乙二醇乙基醚、二乙二醇甲基醚、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、1,4-二氧六环、二丙二醇、二丙二醇甲基醚、二丙二醇二苯甲酸酯、一缩二丙二醇(diproxitol)、烷基吡咯烷酮、2-乙基己醇、碳酸乙烯酯、1,1,1-三氯乙烷、2-庚酮、 $\alpha$ -蒎烯、d-柠檬烯、乳酸乙酯、乙二醇、乙二醇丁基醚、乙二醇甲基醚、 $\gamma$ -丁内酯、甘油、乙酸甘油酯、二乙酸甘油酯、三乙酸甘油酯、正十六烷、己二醇、乙酸异戊酯、乙酸异冰片酯、异辛烷、异佛尔酮、异丙基苯、十四酸异丙酯、乳酸、十二胺、异丙叉丙酮、甲氧基丙醇、甲基异戊基酮、甲基异丁基酮、月桂酸甲酯、辛酸甲酯、油酸甲酯、二氯甲烷、间二甲苯、正己烷、正辛胺、十八酸、乙酸辛胺、油酸、油胺(oleylamine)、邻二甲苯、苯酚、聚乙二醇(PEG)、丙酸、乳酸丙酯、碳酸丙烯酯、丙二醇、丙二醇甲基醚、对二甲苯、甲苯、磷酸三乙酯、三乙二醇、二甲苯磺酸、石蜡、矿物油、三氯乙烯、四氯乙烯、乙酸戊酯、甲醇、乙醇、异丙醇、以及较高分子量的醇(如戊醇、四氢糠醇、己醇、辛醇)、N-甲基-2-吡咯烷酮等。水通常是用于稀释浓缩剂的所选载体。合适的固体载体是例如:滑石、二氧化钛、叶蜡石粘土、二氧化硅、凹凸棒石粘土、硅藻土、石灰石、碳酸钙、膨润土、钙蒙脱石、棉籽壳、小麦粉、大豆粉、浮石、木粉、磨细的核桃壳粉、木质素以及类似的材料,例如 CFR 180.1001.(c)&(d) 中所述。

[0574] 有利地,可将大量的表面活性物质使用于该制剂,特别是设计成在使用前用载体加以稀释的制剂。表面活性物质可以是阴离子、阳离子、非离子或高分子表面活性剂,表面活性物质可以用作乳化剂、湿润剂或助悬剂或者用于其它用途。典型的表面活性物质包括例如烷基硫酸盐,如十二烷基硫酸二乙醇铵盐;烷基芳基磺酸盐,如十二烷基苯磺酸钙;烷基酚/环氧烷加成产物,如壬基酚聚氧乙烯醚;醇/环氧烷加成产物,如乙氧基十三醇;脂肪酸盐,如硬脂酸钠;烷基萘磺酸的盐,如二丁基萘磺酸钠;磺基琥珀酸二烷基酯的盐,如二(2-乙基己基)磺基琥珀酸酯钠;山梨醇酯,如山梨醇油酸酯;季铵盐,如十二烷基三甲基氯化铵;脂肪酸的聚乙二醇酯,如聚乙二醇硬脂酸酯;环氧乙烷与环氧丙烷的嵌段共聚物;以及单烷基和二烷基磷酸酯的盐;以及描述于例如“McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual”MC 出版公司, Ridgewood New Jersey, 1981 中的其它物质。

[0575] 通常可以用于农药制剂的其它助剂包括:结晶抑制剂、粘度调节剂、助悬剂、染色剂、抗氧化剂、起泡剂、光吸收剂、混合助剂、消泡剂、络合剂、中和剂或 pH 值调节剂和缓冲剂、腐蚀抑制剂、香料、湿润剂、填充剂、微量营养素、增塑剂、助流剂、润滑剂、分散剂、增稠剂、防冻剂、杀微生物剂、以及液体和固体肥料。

[0576] 本发明的组合物可以另外包含添加剂,该添加剂包括植物来源或动物来源的油、

矿物油、这种油的烷基酯或者这种油的混合物以及油衍生物。基于喷雾混合物,本发明组合物中的油添加剂的含量一般为 0.01 至 10%。例如,可以在制成喷雾混合物之后将油添加剂以期望的浓度加入到喷雾罐中。优选的油添加剂包括:矿物油或者植物来源的油(例如菜籽油、橄榄油或葵花籽油)、乳化植物油(如 AMIGO® (Rhône-Poulenc Canada Inc.))、植物来源的烷基酯(例如甲基衍生物)或动物来源的油(如鱼油或牛油)。优选的添加剂含有例如大致由 80 重量%鱼油的烷基酯、15 重量%的甲基化菜籽油、以及 5 重量%的常用乳化剂和 pH 调节剂。特别优选的油添加剂包括 C<sub>8-22</sub> 脂肪酸的烷基酯,特别是 C<sub>12-18</sub> 脂肪酸的甲基衍生物,例如重要的是月桂酸、棕榈酸和油酸的甲基酯。这些酯被称作月桂酸甲酯(CAS-111-82-0)、棕榈酸甲酯(CAS-112-39-0)和油酸甲酯(CAS-112-62-9)。优选的脂肪酸甲酯衍生物是 Emery® 2230 和 2231 (Cognis GmbH)。这些和其它的油衍生物也可从《除草剂助剂概要 (Compendium of Herbicide Adjuvants)》,第 5 版, Southern Illinois University, 2000 年中获知。另一个优选的助剂是 Adigor® (Syngenta AG),该助剂是以甲基化菜籽油为主的助剂。

[0577] 通过与表面活性物质(如非离子、阴离子或阳离子表面活性剂)组合,可以进一步改善油添加剂的使用和作用。合适的阴离子、非离子及阳离子表面活性剂的例子列在 W097/34485 的第 7 页和第 8 页。优选的表面活性物质是十二烷基苄基磺酸盐(特别是其钙盐)类型的阴离子表面活性剂、以及乙氧基化脂肪酸酯类型的非离子表面活性剂。特别优选的是乙氧基化程度为 5 至 40 的乙氧基化 C<sub>12-22</sub> 脂肪醇。市售表面活性剂的例子是 Genapol 类型 (Clariant AG)。还优选的是硅酮表面活性剂,特别是市售的聚环氧烷改性七甲基三噁烷(例如 Silwet L-77®)以及全氟代表表面活性剂。相对于全部添加剂,表面活性物质的浓度一般为 1 至 30 重量%。由油或矿物油或其衍生物与表面活性剂的混合物的所组成的油添加剂的例子是: Edenor ME SU®、Turbocharge® (Syngenta AG, CH) 或者 ActipronC (BP Oil UK Limited, 英国)。

[0578] 若需要,也可以在制剂中单独地使用所述表面活性物质,也就是说没有油添加剂。

[0579] 此外,将有机溶剂添加到油添加剂/表面活性剂混合物中有助于进一步增强作用。合适的溶剂是例如 Solvesso® (ESSO 公司) 或者 Aromatic Solvent® (Exxon 公司)。这种溶剂的浓度可以是总重量的 10 至 80 重量%。存在于与溶剂的混合物中的油添加剂描述于例如美国专利 US-A-4,834,908 中。本文中所公开的市售油添加剂的名称为 MERGE® (BASF 公司)。根据本发明,优选的其它油添加剂是 SCORE® (Syngenta Crop Protection Canada)。

[0580] 除了以上所列出的油添加剂外,为了增强本发明组合物的作用,也可以将烷基吡咯烷酮(例如 Agrimax®)加入到喷雾混合物中。也可以使用合成网格配置,例如聚丙烯酰胺、聚乙烯基化合物或者聚-1-对孟烯(例如 Bond®、Courier® 或者 Emerald®)。也可以将含有丙酸的溶液(例如 Eurogkem Pen-e-trate®)作为作用增强剂加入到喷雾混合物中。

[0581] 本发明的除草组合物通常包含 0.1 至 99 重量%、特别是 0.1 至 95 重量%的式 (I) 的化合物以及 1 至 99.9 重量%的配制助剂,配制助剂优选地含有 0 至 25 重量%的表面活性物质。优选地市售产品将会被配制成浓缩剂,最终用户通常将使用稀释制剂。

[0582] 下面给出优选的制剂类型及其典型组合物的例子(%是重量百分比)。本文中所

述的可湿性粉剂是本发明所采用的特别优选类型。在其它优选实施方式（特别是其中本发明的化合物 / 组合物 / 制剂是意图用于草坪）中，如本文中所述的颗粒（惰性或者肥料）制剂是尤其合适的。

[0583] 可乳化浓缩剂：

[0584] 活性成分：1 至 95%，优选地 60 至 90%

[0585] 表面活性剂：1 至 30%，优选地 5 至 20%

[0586] 液体载体：1 至 80%，优选地 1 至 35%

[0587] 粉剂：

[0588] 活性成分：0.1 至 10%，优选地 0.1 至 5%

[0589] 固体载体：99.9 至 90%，优选地 99.9 至 99%

[0590] 悬浮浓缩剂：

[0591] 活性成分：5 至 75%，优选 10 至 50%

[0592] 水：94 至 24%，优选 88 至 30%

[0593] 表面活性剂：1 至 40%，优选 2 至 30%

[0594] 可湿性粉剂：

[0595] 活性成分：0.5 至 90%，优选 1 至 80%

[0596] 表面活性剂：0.5 至 20%，优选 1 至 15%

[0597] 固体载体：5 至 95%，优选 15 至 90%

[0598] 颗粒剂：

[0599] 活性成分：0.1 至 30%，优选 0.1 至 15%

[0600] 固体载体：99.5 至 70%，优选 97 至 85%

[0601] 以下的例子将进一步说明本发明，但并不限制本发明。

[0602] 式 (I) 的除草剂的制剂例（% = 重量%）

[0603]

| <u>F1.可乳化浓缩剂</u> | a) | b)  | c)  | d)  |
|------------------|----|-----|-----|-----|
| 活性成分             | 5% | 10% | 25% | 50% |
| 十二烷基苯磺酸钙         | 6% | 8%  | 6%  | 8%  |
| 蓖麻油聚乙二醇醚         | 4% | -   | 4%  | 4%  |
| (36 mol 的环氧乙烷)   |    |     |     |     |
| 辛基酚聚乙二醇醚         | -  | 4%  | -   | 2%  |

[0604]

|                                    |     |     |     |     |
|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| (7 至 8 摩尔的环氧乙烷)                    |     |     |     |     |
| N-甲基吡咯烷酮                           | -   | -   | 10% | 20% |
| 芳香烃混合物                             | 85% | 78% | 55% | 16% |
| (C <sub>9</sub> -C <sub>12</sub> ) |     |     |     |     |

[0605] 可以通过用水稀释这种浓缩剂而获得任何期望浓度的乳剂。

[0606]

| <u>F2.溶液剂</u>         | a)  | b)  | c)  | d)  |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|
| 活性成分                  | 5%  | 10% | 50% | 90% |
| 1-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)丙烷 | -   | 20% | 20% | -   |
| 聚乙二醇 MW400            | 20% | 10% | -   | -   |
| N-甲基吡咯烷酮(NMP)         | -   | -   | 30% | 10% |
| 芳香烃混合物                | 75% | 60% | -   | -   |

(C<sub>9</sub>-C<sub>12</sub>)

[0607] 该溶液剂适于以微滴的形态使用。

[0608]

| <u>F3.可湿性粉剂</u> | a) | b)  | c)  | d)  |
|-----------------|----|-----|-----|-----|
| 活性成分            | 5% | 25% | 50% | 80% |
| 木质素磺酸钠          | 4% | -   | 3%  | -   |
| 十二烷基硫酸钠         | 2% | 3%  | -   | 4%  |
| 二异丁基萘磺酸钠        | -  | 6%  | 5%  | 6%  |
| 辛基酚聚乙二醇醚        | -  | 1%  | 2%  | -   |

(7 至 8 mol 环氧乙烷)

|         |     |     |     |     |
|---------|-----|-----|-----|-----|
| 高度分散的硅酸 | 1%  | 3%  | 5%  | 10% |
| 高岭土     | 88% | 62% | 35% | -   |

[0609] 将活性成分与助剂充分混合,再将混合物在合适的磨机中充分磨细,从而获得可湿性粉剂;可以用水稀释该可湿性粉剂,而获得任意期望浓度的悬浮液。

[0610]

| <u>F4.包衣颗粒剂</u> | a)    | b)  | c)  |
|-----------------|-------|-----|-----|
| 活性成分            | 0.1%  | 5%  | 15% |
| 高度分散的硅酸         | 0.9%  | 2%  | 2%  |
| 无机载体            | 99.0% | 93% | 83% |

(直径为 0.1 至 1 毫米)

例如 CaCO<sub>3</sub> 或 SiO<sub>2</sub>

[0611] 将活性成分溶解于二氯甲烷再通过喷雾加到载体上,然后在真空下蒸发除去溶剂。

[0612]

| <u>F5.包衣颗粒剂</u> | a)    | b)  | c)  |
|-----------------|-------|-----|-----|
| 活性成分            | 0.1%  | 5%  | 15% |
| 聚乙二醇 MW200      | 1.0%  | 2%  | 3%  |
| 高度分散的硅酸         | 0.9%  | 1%  | 2%  |
| 无机载体            | 98.0% | 92% | 80% |

(直径为 0.1 至 1 毫米)

例如  $\text{CaCO}_3$  或  $\text{SiO}_2$

[0613] 在混合机中将磨得很细的活性成分均匀地加到用聚乙二醇湿润的载体上。以这种方式获得非粉状的包衣颗粒剂。

[0614]

| <u>F6.挤出颗粒</u> | a)    | b)  | c)  | d)  |
|----------------|-------|-----|-----|-----|
| 活性成分           | 0.1%  | 3%  | 5%  | 15% |
| 木质素磺酸钠         | 1.5%  | 2%  | 3%  | 4%  |
| 羧甲基纤维素         | 1.4%  | 2%  | 2%  | 2%  |
| 高岭土            | 97.0% | 93% | 90% | 79% |

[0615] 将活性成分与助剂混合并且进行研磨,用水使混合物湿润。将混合物挤出,然后在空气流中干燥。

[0616]

| <u>F7.粉剂</u> | a)    | b)  | c)  |
|--------------|-------|-----|-----|
| 活性成分         | 0.1%  | 1%  | 5%  |
| 滑石粉          | 39.9% | 49% | 35% |
| 高岭土          | 60.0% | 50% | 60% |

[0617] 将活性成分与载体混合,再将混合物在合适的磨机中进行研磨,从而获得可即时用的粉剂。

[0618]

| <u>F8.悬浮浓缩剂</u> | a)   | b)   | c)   | d)   |
|-----------------|------|------|------|------|
| 活性成分            | 3%   | 10%  | 25%  | 50%  |
| 乙二醇             | 5%   | 5%   | 5%   | 5%   |
| 壬基酚聚乙二醇醚        | -    | 1%   | 2%   | -    |
| (15 摩尔的环氧乙烷)    |      |      |      |      |
| 木质素磺酸钠          | 3%   | 3%   | 4%   | 5%   |
| 羧甲基纤维素          | 1%   | 1%   | 1%   | 1%   |
| 37%甲醛水溶液        | 0.2% | 0.2% | 0.2% | 0.2% |
| 硅油乳液            | 0.8% | 0.8% | 0.8% | 0.8% |
| 水               | 87%  | 79%  | 62%  | 38%  |

[0619] 将磨得很细的活性成分与助剂紧密地混合,从而形成悬浮浓缩剂;通过用水稀释该悬浮浓缩剂,可以由获得任意期望浓度的悬浮剂。

[0620] 发现本发明的化合物(以及含有该化合物的混合物和/或制剂)具有作为除草剂的功用,因此被应用于控制植物生长的方法。这种方法包括将除草有效量的所述化合物或包含该化合物的组合物(或者如下文中所述的混合物)施用于植物或者其地点。因此,本发明还涉及一种抑制植物生长的方法,该方法包括:将除草有效量的本发明的式(I)的化合物、组合物或混合物施用于植物或其地点。特别是,本发明提供一种控制有用植物的作物中的杂草的方法,该方法包括:将式 I 的化合物或组合物或者含该化合物的混合物施用于所述杂草或所述杂草的地点或者所述有用植物的作物。

[0621] 本文中使用的术语“地点”不仅包括杂草已生长的区域,而且包括杂草尚未出芽的区域,还包括栽培有用植物的作物的区域。栽培的区域包括:农作物已生长的土地、以及意图用这种农作物进行栽培的土地。

[0622] 本发明的化合物、组合物和/或混合物可用于出芽前施用和/或出芽后施用从而发挥其效果。

[0623] 可应用本发明的式(I)的化合物、以及含有该化合物的制剂和/或混合物的有用植物的作物包括:多年生作物,如柑橘、葡萄、坚果、油棕榈、橄榄、梨果(pome fruit)、核果和橡胶;以及一年生作物,如谷类作物(例如大麦和小麦)、棉花、油菜、玉米、水稻、大豆、甜菜、甘蔗、向日葵或者观赏植物和蔬菜,特别是谷类作物和玉米。

[0624] 式(I)的化合物、含有该化合物的制剂和/或混合物也可用于草坪、牧草地、牧场、超行道等。特别是高尔夫球场、草坪、公园、运动场地、赛马场等。

[0625] 所理解的作物还包括已利用选育的常规方法或者基因工程技术使作物对除草剂或各种类型除草剂(例如 ALS-、GS-、EPSPS-、PPO- 和 HPPD- 抑制剂以及合成生长素)产生抗性的作物。已通过选育的常规方法对咪唑啉酮类除草剂(例如甲氧咪草烟(imazamox))产生抗性的例子是 Clearfield®夏播油菜(油菜)。已利用遗传工程方法对除草剂产生

抗性的作物的例子包括：例如以商品名 RoundupReady®和 LibertyLink®市售的对草甘膦 (glyphosate) 和草铵膦 (glufosinate) 具有抗性的玉米品种。

[0626] 利用遗传工程方法对害虫产生抗性的作物是例如：Bt 玉米（对欧洲玉米螟具有抗性）、Bt 棉花（对棉花象鼻虫具有抗性）以及 Bt 马铃薯（对科罗拉多甲虫具有抗性）。Bt 玉米的例子是 NK® (Syngenta Seeds) 的 Bt176 玉米杂交品种。Bt 毒素是由苏云金杆菌 (*Bacillus thuringiensis*) 土壤细菌天然产生的蛋白质。毒素或者能够合成出这种毒素的转基因植物的例子描述于 EP-A-451878、EP-A-374753、W093/07278、W095/34656、W003/052073 和 EP-A-427529。包含编码具有杀虫抗性并且表达一种或多种毒素的一个或多个基因的转基因植物的例子是：KnockOut®（玉米）、Yield Gard®（玉米）、NuCOTIN33B®（棉花）、Bollgard®（棉花）、NewLeaf®（马铃薯）、NatureGard®和 Protexcta®。农作物或其籽料可以对除草剂具有抗性同时也对害虫具有抗性（“重叠的”转基因事件）。例如，种籽可以具有表达杀虫 Cry3 蛋白同时也对草甘膦具有抗性的能力。

[0627] 作物也被理解成通过选育的常规方法或者基因工程技术而获得这些能力并且含有所谓的输出特征（例如贮藏稳定性提高、更高的营养价值和口味改善）。

[0628] 本文中使用的术语“杂草”表示任何不希望有的植物，因而不仅包括如下所述的农业上重要的杂草，而且还包括同株发生作物。

[0629] 式 (I) 的化合物可用于对抗大量的农业上重要的杂草。可被控制的杂草包括：单子叶植物和双子叶植物的杂草，例如泽泻属、千金子属、繁缕属、旱金莲属、剪股颖属、马唐属、燕麦属、狗尾草属、芥子属、黑麦草属、茄属、稗属、藎草属、雨久花属、慈菇属、雀麦属、看麦娘属、高粱属、筒轴茅属、莎草属，特别是碎米莎草属、苘麻属、黄花稔属、苍耳属、苋属、藜属、番薯属、菊属、拉拉藤属、莴苣属、婆婆纳属、鬼针草属、大戟属、鸭嘴草属、蓼属、向日葵属、黍属、野黍属、臂形草属、蒺藜草属、鸭跖草属、丰花草属、决明属、羽芒菊属、墨苜蓿属、地锦草属和白酒草属。

[0630] 式 (I) 的化合物的施用比率可在大范围内变化，并且取决于土壤性质、施用方法（出芽前或出芽后；拌种；施用于种籽沟槽；无耕地施用等）、农作物或者被控制杂草、主要气候条件、以及由施用方法所决定的其它因素、施用时间和目标作物。本发明的式 I 的化合物通常是以 10 至 2000 克 / 公顷的比率、特别是 25 至 1000 克 / 公顷的比率施用。

[0631] 可采用农业上通常所采用的施用于杂草 / 有用植物的作物或其地点的任何方法，例如利用喷雾施用或者通常在适当地稀释式 (I) 的化合物后散布的方法（无论所述化合物是制成制剂和 / 或连同一种或多种其它活性成分和 / 或安全剂，如本文中所述）。

[0632] 本发明的式 (I) 的化合物也可以与其它活性成分合用，例如其它除草剂和 / 或杀虫剂和 / 或杀螨剂和 / 或杀线虫剂和 / 或灭螺剂和 / 或杀真菌剂和 / 或植物生长调节剂。这种混合物、以及这种混合物控制杂草和 / 或不希望有的植物的生长的用途构成了本发明的另一个方面。为避免疑义，本发明的混合物也包括两种以上不同的式 (I) 的化合物的混合物。

[0633] 如果将式 (I) 的化合物与至少另一种除草剂加以组合，特别优选的是下列式 (I) 的化合物的混合物。式 (I) 的化合物 + 乙草胺 (acetochlor)、式 (I) 的化合物 + 三氟羧草醚 (acifluorfen)、式 (I) 的化合物 + 三氟羧草醚钠 (acifluorfen-sodium)、式 (I) 的化合物 + 苯草醚 (aclonifen)、式 (I) 的化合物 + 丙烯醛、式 (I) 的化合物 + 甲草胺 (alachlor)、

式(I)的化合物+禾草灭(alloxydim)、式(I)的化合物+烯丙醇、式(I)的化合物+莠灭净(ametryn)、式(I)的化合物+氨基草酮(amicarbazone)、式(I)的化合物+酰嘧磺隆(amidosulfuron)、式(I)的化合物+环丙嘧啶酸(aminocyclopyrachlor)、式(I)的化合物+氯氨吡啶酸(aminopyralid)、式(I)的化合物+杀草强(amitrole)、式(I)的化合物+氨基磺酸铵、式(I)的化合物+莎稗磷(anilofos)、式(I)的化合物+磺草灵(asulam)、式(I)的化合物+阿特拉津(atrazine)、式(I)+四烯雌酮(aviglycine)、式(I)+唑啉草酮(azafenidin)、式(I)的化合物+四唑嘧磺隆(azimsulfuron)、式(I)的化合物+BCPC、式(I)的化合物+氟丁酰草胺(beflubutamid)、式(I)的化合物+草除灵(benazolin)、式(I)+bencarbazone、式(I)的化合物+氟草胺(benfluralin)、式(I)的化合物+呋草黄(benfuresate)、式(I)的化合物+苄嘧磺隆(bensulfuron)、式(I)的化合物+甲基苄嘧磺隆(bensulfuron-methyl)、式(I)的化合物+地散磷(bensulide)、式(I)的化合物+灭草松(bentazone)、式(I)的化合物+双苄嘧草酮(benzfendizone)、式(I)的化合物+苯并双环酮(benzobicyclon)、式(I)的化合物+吡草酮(benzofenap)、式(I)的化合物+甲羧除草醚(bifenox)、式(I)的化合物+双丙氨磷(bilanafos)、式(I)的化合物+双草醚(bispyribac)、式(I)的化合物+双草醚(bispyribac)钠、式(I)的化合物+硼砂、式(I)的化合物+除草定(bromacil)、式(I)的化合物+溴丁酰草胺(bromobutide)、式(I)+bromophenoxim、式(I)的化合物+溴苯腈(bromoxynil)、式(I)的化合物+丁草胺(butachlor)、式(I)的化合物+氟丙嘧草酯(butafenacil)、式(I)的化合物+抑草磷(butamifos)、式(I)的化合物+仲丁灵(butralin)、式(I)的化合物+丁氧环酮(butroxydim)、式(I)的化合物+丁草敌(butylate)、式(I)的化合物+二甲基胂酸(cacodylic acid)、式(I)的化合物+氯酸钙、式(I)的化合物+唑草胺(cafenstrole)、式(I)的化合物+双酰草胺(carbetamide)、式(I)的化合物+唑草酮(carfentrazone)、式(I)的化合物+唑草酮乙酯(carfentrazone-ethyl)、式(I)的化合物+3-氯-2,6-二乙基苯胺(CDEA)、式(I)的化合物+氯苯隆(CEPC)、式(I)的化合物+整形醇(chlorflurenol)、式(I)的化合物+整形素(chlorflurenol-methyl)、式(I)的化合物+氯草敏(chloridazon)、式(I)的化合物+氯嘧磺隆(chlorimuron)、式(I)的化合物+氯嘧磺隆乙酯(chlorimuron-ethyl)、式(I)的化合物+氯乙酸、式(I)的化合物+绿麦隆(chlorotoluron)、式(I)的化合物+氯苯胺灵(chlorpropham)、式(I)的化合物+氯磺隆(chlorsulfuron)、式(I)的化合物+敌草索(chlorthal)、式(I)的化合物+二甲基敌草索(chlorthal-dimethyl)、式(I)的化合物+吲哚酮草酯(cinidon-ethyl)、式(I)的化合物+环庚草醚(cinmethylin)、式(I)的化合物+醚磺隆(cinosulfuron)、式(I)的化合物+咯草隆(cisanilide)、式(I)的化合物+烯草酮(clethodim)、式(I)的化合物+炔草酯(clodinafop)、式(I)的化合物+炔草酯(clodinafop-propargyl)、式(I)的化合物+广灭灵(clomazone)、式(I)的化合物+氯甲酰草胺(clomeprop)、式(I)的化合物+二氯吡啶酸(clopyralid)、式(I)的化合物+氯酯磺草胺(cloransulam)、式(I)的化合物+氯酯磺草胺(cloransulam-methyl)、式(I)的化合物+CMA、式(I)的化合物+4-氯苯氧基丁酸(4-CPB)、式(I)的化合物+灭草脒(CPMF)、式(I)的化合物+4-氯苯氧基丙酸(4-CPP)、式(I)的化合物+杀草威(CPPC)、式(I)的化合物+甲酚、式(I)的化合物+苄草隆(cumyluron)、式(I)的化合物+单氰胺(cyanamide)、式(I)的化合物+草净津

(cyanazine)、式 (I) 的化合物 + 环草特 (cycloate)、式 (I) 的化合物 + 环丙嘧磺隆 (cyclosulfamuron)、式 (I) 的化合物 + 噻草酮 (cycloxydim)、式 (I) 的化合物 + 氰氟草酯 (cyhalofop)、式 (I) 的化合物 + 氰氟草酯 (cyhalofop-butyl)、式 (I) 的化合物 + 2,4-二氯苯氧乙酸 (2,4-D)、式 (I) 的化合物 + 3,4-二氯苯氧基乙酸 (3,4-DA)、式 (I) 的化合物 + 杀草隆 (daimuron)、式 (I) 的化合物 + 茅草枯 (dalapon)、式 (I) 的化合物 + 棉隆 (dazomet)、式 (I) 的化合物 + 2,4-二氯苯氯乙酸正丁酯 (2,4-DB)、式 (I) 的化合物 + 3,4-DB、式 (I) 的化合物 + 2,4-DEB、式 (I) 的化合物 + 双苯胺灵 (desmedipham)、式 (I) + 敌草净 (desmetryn)、式 (I) 的化合物 + 麦草畏 (dicamba)、式 (I) 的化合物 + 敌草腈 (dichlobenil)、式 (I) 的化合物 + 邻二氯苯、式 (I) 的化合物 + 对二氯苯、式 (I) 的化合物 + 2,4-滴丙酸 (dichlorprop)、式 (I) 的化合物 + 高 2,4-滴丙酸 (dichlorprop-P)、式 (I) 的化合物 + 禾草灵 (diclofop)、式 (I) 的化合物 + 禾草灵 (diclofop-methyl)、式 (I) 的化合物 + 双氯磺草胺 (diclosulam)、式 (I) 的化合物 + 野燕枯 (difenzoquat)、式 (I) 的化合物 + 野燕枯 (difenzoquat) 甲硫酸盐、式 (I) 的化合物 + 吡氟草胺 (diflufenican)、式 (I) 的化合物 + 二氟吡隆 (diflufenzopyr)、式 (I) 的化合物 + 噁唑隆 (dimefuron)、式 (I) 的化合物 + 哌草丹 (dimepiperate)、式 (I) 的化合物 + 二甲草胺 (dimethachlor)、式 (I) 的化合物 + 异戊乙净 (dimethametryn)、式 (I) 的化合物 + 二甲吩草胺 (dimethenamid)、式 (I) 的化合物 + 高效二甲吩草胺 (dimethenamid-P)、式 (I) 的化合物 + 噁节因 (dimethipin)、式 (I) 的化合物 + 二甲基次膦酸、式 (I) 的化合物 + 氨基灵 (dinitramine)、式 (I) 的化合物 + 特乐酚 (dinoterb)、式 (I) 的化合物 + 草乃敌 (diphenamid)、式 (I) + 异丙净 (dipropetryn)、式 (I) 的化合物 + 敌草快 (diquat)、式 (I) 的化合物 + 二溴敌草快 (diquat dibromide)、式 (I) 的化合物 + 氟硫草定 (dithiopyr)、式 (I) 的化合物 + 敌草隆 (diuron)、式 (I) 的化合物 + 二硝酚 (DNOC)、式 (I) 的化合物 + 2-(3,4-二氯苯氧基) 丙酸 (3,4-DP)、式 (I) 的化合物 + 甲基膦酸钠 (DSMA)、式 (I) 的化合物 + EBEP、式 (I) 的化合物 + 菌多酸 (endothal)、式 (I) 的化合物 + 丙草丹 (EPTC)、式 (I) 的化合物 + 戊草丹 (esprocarb)、式 (I) 的化合物 + 乙丁烯氟灵 (ethalfluralin)、式 (I) 的化合物 + 胺苯磺隆 (ethametsulfuron)、式 (I) 的化合物 + 胺苯磺隆 (ethametsulfuron-methyl)、式 (I) + 乙烯利 (ethephon)、式 (I) 的化合物 + 乙呋草黄 (ethofumesate)、式 (I) 的化合物 + 氯氟草醚 (ethoxyfen)、式 (I) 的化合物 + 乙氧嘧磺隆 (ethoxysulfuron)、式 (I) 的化合物 + 乙氧苯草胺 (etobenzanid)、式 (I) 的化合物 + 噁唑禾草灵 (fenoxaprop)、式 (I) 的化合物 + 精噁唑禾草灵 (fenoxaprop-P)、式 (I) 的化合物 + 噁唑禾草灵 (fenoxaprop-ethyl)、式 (I) 的化合物 + 精噁唑禾草灵 (fenoxaprop-P-ethyl)、式 (I) 的化合物 + 四唑酰草胺 (fentrazamide)、式 (I) 的化合物 + 硫酸亚铁、式 (I) 的化合物 + 麦草伏 M (flamprop-M)、式 (I) 的化合物 + 啶嘧磺隆 (flazasulfuron)、式 (I) 的化合物 + 双氟磺草胺 (florasulam)、式 (I) 的化合物 + 吡氟禾草灵 (fluazifop)、式 (I) 的化合物 + 丁基吡氟禾草灵 (fluazifop-butyl)、式 (I) 的化合物 + 精吡氟禾草灵 (fluazifop-P)、式 (I) 的化合物 + 精丁基吡氟禾草灵 (fluazifop-P-butyl)、式 (I) + 吡草酯 (fluazolate)、式 (I) 的化合物 + 氟酮磺隆 (flucarbazone)、式 (I) 的化合物 + 氟酮磺隆钠 (flucarbazone-sodium)、式 (I) 的化合物 + 氟吡磺隆 (flucetosulfuron)、式 (I) 的化合物 + 氟消草 (fluchloralin)、式 (I) 的化合物 + 氟噻草胺 (flufenacet)、式 (I) 的化合物 + 氟吡啶 (flufenpyr)、式 (I) 的化合物 + 氟

哒嗪草酯 (flufenpyr-ethyl)、式 (I) + 氟节胺 (flumetralin)、式 (I) 的化合物 + 唑嘧磺草胺 (flumetsulam)、式 (I) 的化合物 + 氟烯草酸 (flumiclorac)、式 (I) 的化合物 + 氟亚胺草酯 (flumiclorac-pentyl)、式 (I) 的化合物 + 丙炔氟草胺 (flumioxazin)、式 (I) + 伏草平 (flumipropin)、式 (I) 的化合物 + 伏草隆 (fluometuron)、式 (I) 的化合物 + 羧氟草醚 (fluoroglycofen)、式 (I) 的化合物 + 乙羧氟草醚 (fluoroglycofen-ethyl)、式 (I) + fluoxaprop、式 (I) + 氟胺草唑 (flupoxam)、式 (I) + 氟单丙嘧草酯 (flupropacil)、式 (I) 的化合物 + 四氟丙酸 (flupropanate)、式 (I) 的化合物 + 氟啶嘧磺隆 (flupyrsulfuron)、式 (I) 的化合物 + 氟啶嘧磺隆 (flupyrsulfuron-methyl) 钠、式 (I) 的化合物 + 抑草丁 (flurenol)、式 (I) 的化合物 + 氟啶酮 (fluridone)、式 (I) 的化合物 + 氟咯草酮 (flurochloridone)、式 (I) 的化合物 + 氟草烟 (fluroxypyr)、式 (I) 的化合物 + 呋草酮 (flurtamone)、式 (I) 的化合物 + 噻草酸 (fluthiacet)、式 (I) 的化合物 + 噻草酸甲酯 (fluthiacet-methyl)、式 (I) 的化合物 + 氟磺胺草醚 (fomesafen)、式 (I) 的化合物 + 甲酰胺磺隆 (foramsulfuron)、式 (I) 的化合物 + 蔓草膦 (fosamine)、式 (I) 的化合物 + 草铵膦 (glufosinate)、式 (I) 的化合物 + 草铵膦铵盐 (glufosinate-ammonium)、式 (I) 的化合物 + 草甘膦 (glyphosate)、式 (I) 的化合物 + 氯吡嘧磺隆 (halosulfuron)、式 (I) 的化合物 + 甲基氯吡嘧磺隆 (halosulfuron-methyl)、式 (I) 的化合物 + 氟吡甲禾灵 (haloxyfop)、式 (I) 的化合物 + 精氟吡甲禾灵 (haloxyfop-P)、式 (I) 的化合物 + HC-252、式 (I) 的化合物 + 环嗪酮 (hexazinone)、式 (I) 的化合物 + 咪草酸 (imazamethabenz)、式 (I) 的化合物 + 咪草酸甲酯 (imazamethabenz-methyl)、式 (I) 的化合物 + 甲氧咪草烟 (imazamox)、式 (I) 的化合物 + 甲咪唑烟酸 (imazapic)、式 (I) 的化合物 + 灭草烟 (imazapyr)、式 (I) 的化合物 + 灭草喹 (imazaquin)、式 (I) 的化合物 + 咪唑乙烟酸 (imazethapyr)、式 (I) 的化合物 + 唑吡嘧磺隆 (imazosulfuron)、式 (I) 的化合物 + 茚草酮 (indanofan)、式 (I) 的化合物 + 碘甲烷、式 (I) 的化合物 + 碘磺隆 (iodosulfuron)、式 (I) 的化合物 + 甲基碘磺隆钠 (iodosulfuron-methyl-sodium)、式 (I) 的化合物 + 碘苯腈 (ioxynil)、式 (I) 的化合物 + 异丙隆 (isoproturon)、式 (I) 的化合物 + 异噁隆 (isouron)、式 (I) 的化合物 + 异噁酰草胺 (isoxaben)、式 (I) 的化合物 + 氯草酮 (isoxachlortole)、式 (I) 的化合物 + 异噁唑草酮 (isoxaflutole)、式 (I) + 异噁草醚 (isoxapyrifop)、式 (I) 的化合物 + 特胺灵 (karbutilate)、式 (I) 的化合物 + 乳氟禾草灵 (lactofen)、式 (I) 的化合物 + 环草定 (lenacil)、式 (I) 的化合物 + 利谷隆 (linuron)、式 (I) 的化合物 + 甲基砷酸 (MAA)、式 (I) 的化合物 + MAMA、式 (I) 的化合物 + 2 甲 4 氯 (MCPA)、式 (I) 的化合物 + 2 甲 4 氯硫代乙酯 (MCPA-thioethyl)、式 (I) 的化合物 + 二甲四氯丁酸 (MCPB)、式 (I) 的化合物 + 2 甲 4 氯丙酸 (mecoprop)、式 (I) 的化合物 + 高 2 甲 4 氯丙酸 (mecoprop-P)、式 (I) 的化合物 + 苯噻酰草胺 (mefenacet)、式 (I) 的化合物 + 氟磺酰草胺 (mefluidide)、式 (I) 的化合物 + 世玛 (mesosulfuron)、式 (I) 的化合物 + 甲磺胺磺隆 (mesosulfuron-methyl)、式 (I) 的化合物 + 甲基磺草酮 (mesotrione)、式 (I) 的化合物 + 威百亩 (metam)、式 (I) 的化合物 + 噁唑酰草胺 (metamifop)、式 (I) 的化合物 + 苯噻草酮 (metamitron)、式 (I) 的化合物 + 吡唑草胺 (metazachlor)、式 (I) 的化合物 + 甲苯噻隆 (methabenzthiazuron)、式 (I) 的化合物 + 甲苯噻隆 (methazole)、式 (I) 的化合物 + 甲基砷酸、式 (I) 的化合物 + 甲基杀草隆 (methyldymron)、式 (I) 的化合物 + 异硫氰酸甲酯、式 (I) 的化合物 + 甲氧苯草隆

(metobenzuron)、式(I)+秀谷隆(metobenzuron)、式(I)的化合物+异丙甲草胺(metolachlor)、式(I)的化合物+S-异丙甲草胺(metolachlor)、式(I)的化合物+磺草唑胺(metosulam)、式(I)的化合物+甲氧隆(metoxuron)、式(I)的化合物+噻草酮(metribuzin)、式(I)的化合物+metsulfuron、式(I)的化合物+甲磺隆(metsulfuron-methyl)、式(I)的化合物+MK-616、式(I)的化合物+禾草敌(molinate)、式(I)的化合物+绿谷隆(monolinuron)、式(I)的化合物+甲基砷酸钠(MSMA)、式(I)的化合物+萘丙胺(naproanilide)、式(I)的化合物+敌草胺(napropamide)、式(I)的化合物+萘草胺(naptalam)、式(I)+NDA-402989、式(I)的化合物+草不隆(neburon)、式(I)的化合物+烟嘧磺隆(nicosulfuron)、式(I)的化合物+氟氯草胺(nipyraclofen)、式(I)+N-甲基草甘膦(N-methyl glyphosate)、式(I)的化合物+壬酸、式(I)的化合物+氟草敏(norflurazon)、式(I)的化合物+油酸(脂肪酸)、式(I)的化合物+坪草丹(orbencarb)、式(I)的化合物+噻苯胺磺隆(orthosulfamuron)、式(I)的化合物+氨磺乐灵(oryzalin)、式(I)的化合物+炔丙噁唑草(oxadiargyl)、式(I)的化合物+噁草酮(oxadiazon)、式(I)的化合物+环氧噻磺隆(oxasulfuron)、式(I)的化合物+噁噻草酮(oxaziclomefone)、式(I)的化合物+乙氧氟草醚(oxyfluorfen)、式(I)的化合物+百草枯(paraquat)、式(I)的化合物+二氯百草枯(paraquat dichloride)、式(I)的化合物+克草敌(pebulate)、式(I)的化合物+二甲戊灵(pendimethalin)、式(I)的化合物+五氟磺草胺(penoxsulam)、式(I)的化合物+五氯苯酚(pentachlorophenol)、式(I)的化合物+甲氯酰草胺(pentanochlor)、式(I)的化合物+环戊噁草酮(pentoxazone)、式(I)的化合物+烯草胺(pethoxamid)、式(I)的化合物+石油、式(I)的化合物+甜菜宁(phenmedipham)、式(I)的化合物+甜菜宁乙酯(phenmedipham-ethyl)、式(I)的化合物+氨基吡啶酸(picloram)、式(I)的化合物+吡氟苯草胺(picolinafen)、式(I)的化合物+唑啉草酯(pinoxaden)、式(I)的化合物+哌草磷(piperophos)、式(I)的化合物+亚砷酸钾、式(I)的化合物+叠氮化钾、式(I)的化合物+丙草胺(pretilachlor)、式(I)的化合物+氟噻磺隆(primisulfuron)、式(I)的化合物+氟噻磺隆甲酯(primisulfuron-methyl)、式(I)的化合物+氨基丙乐灵(prodiamine)、式(I)的化合物+氟唑草胺(profluazol)、式(I)的化合物+环苯草酮(profoxydim)、式(I)+调环酸(prohexadione)钙、式(I)的化合物+扑草通(prometon)、式(I)的化合物+扑草净(prometryn)、式(I)的化合物+毒草胺(propachlor)、式(I)的化合物+敌稗(propanil)、式(I)的化合物+噁草酸(propaquizafop)、式(I)的化合物+扑灭津(propazine)、式(I)的化合物+苯胺灵(propham)、式(I)的化合物+异丙草胺(propisochlor)、式(I)的化合物+丙氧基卡巴腓、式(I)的化合物+丙氧基卡巴腓钠、式(I)的化合物+戊炔草胺(propyzamide)、式(I)的化合物+苄草丹(prosulfocarb)、式(I)的化合物+氟磺隆(prosulfuron)、式(I)的化合物+双唑草腈(pyraclonil)、式(I)的化合物+pyraflufen、式(I)的化合物+吡草醚(pyraflufen-ethyl)、式(I)+磺酰草吡啶(pyrasulfotole)、式(I)的化合物+苄草唑(pyrazolynate)、式(I)的化合物+吡噻磺隆(pyrazosulfuron)、式(I)的化合物+吡噻磺隆(pyrazosulfuron-ethyl)、式(I)的化合物+苄草唑(pyrazoxyfen)、式(I)的化合物+噻啉肟草醚(pyribenzoxim)、式(I)的化合物+稗草丹(pyribenzoxim)、式(I)的化合物+哒草醇(pyridafol)、式(I)的化合物+哒草特

(pyridate)、式 (I) 的化合物 + 环酯草醚 (pyriftalid)、式 (I) 的化合物 + 嘧草醚 (pyriminobac)、式 (I) 的化合物 + 嘧草醚 (pyriminobac-methyl)、式 (I) 的化合物 + 磺草酮 (pyrimisulfan)、式 (I) 的化合物 + 嘧草硫醚 (pyrithiobac)、式 (I) 的化合物 + 嘧草硫醚钠 (pyrithiobac-sodium)、式 (I) 的化合物 + pyroxasulfone、式 (I) + 甲氧磺草胺 (pyroxulam)、式 (I) 的化合物 + 二氯喹啉酸 (quinclorac)、式 (I) 的化合物 + 氯甲喹啉酸 (quinmerac)、式 (I) 的化合物 + 灭藻醌 (quinoclamine)、式 (I) 的化合物 + 精喹禾灵 (quizalofop)、式 (I) 的化合物 + 精喹禾灵 (quizalofop-P)、式 (I) 的化合物 + 喹禾灵乙酯 (quizalofop-ethyl)、式 (I) 的化合物 + 精喹禾灵乙酯 (quizalofop-P-ethyl)、式 (I) 的化合物 + 砒嘧磺隆 (rimsulfuron)、式 (I) 的化合物 + 嘧啶肟草醚 (saflufenacil)、式 (I) 的化合物 + 稀禾定 (sethoxydim)、式 (I) 的化合物 + 环草隆 (siduron)、式 (I) 的化合物 + 西玛津 (simazine)、式 (I) 的化合物 + 西草净 (simetryn)、式 (I) 的化合物 + SMA、式 (I) 的化合物 + 亚砷酸钠、式 (I) 的化合物 + 叠氮化钠、式 (I) 的化合物 + 氯酸钠、式 (I) 的化合物 + 磺草酮 (sulcotrione)、式 (I) 的化合物 + 甲磺草胺 (sulfentrazone)、式 (I) 的化合物 + 甲嘧磺隆 (sulfometuron)、式 (I) 的化合物 + 甲嘧磺隆甲酯 (sulfometuron-methyl)、式 (I) 的化合物 + 草硫膦 (sulfosate)、式 (I) 的化合物 + 磺酰磺隆 (sulfosulfuron)、式 (I) 的化合物 + 硫酸、式 (I) 的化合物 + 焦油、式 (I) 的化合物 + 2,3,6-三氯苯甲酸、式 (I) 的化合物 + 三氯乙酸、式 (I) 的化合物 + 三氯乙酸钠、式 (I) 的化合物 + 牧草胺 (tebutam)、式 (I) 的化合物 + 丁噻隆 (tebuthiuron)、式 (I) 的化合物 + 庄无忌 (tefuryltrione)、式 (I) 的化合物 + 环磺酮 (tembotrione)、式 (I) 的化合物 + 得杀草 (tepraloxymid)、式 (I) 的化合物 + 特草定 (terbacil)、式 (I) 的化合物 + 特丁通 (terbumeton)、式 (I) 的化合物 + 特丁津 (terbuthylazine)、式 (I) 的化合物 + 特丁净 (terbutryn)、式 (I) 的化合物 + 噻吩草胺 (thenylchlor)、式 (I) 的化合物 + 噻氟隆 (thiazafluron)、式 (I) 的化合物 + 噻草啶 (thiazopyr)、式 (I) 的化合物 + 噻吩磺隆 (thifensulfuron)、式 (I) 的化合物 + 二噻酮磺隆 (thiencarbazone)、式 (I) 的化合物 + 噻吩磺隆 (thifensulfuron-methyl)、式 (I) 的化合物 + 禾草丹 (thiobencarb)、式 (I) 的化合物 + 仲草丹 (tiocarbazil)、式 (I) 的化合物 + 苯吡唑草酮 (topramezone)、式 (I) 的化合物 + 肟草酮 (tralkoxydim)、式 (I) 的化合物 + 野麦畏 (tri-allate)、式 (I) 的化合物 + 醚苯磺隆 (triasulfuron)、式 (I) 的化合物 + 三嗪氟草胺 (triaziflam)、式 (I) 的化合物 + 苯磺隆 (tribenuron)、式 (I) 的化合物 + 苯磺隆 (tribenuron-methyl)、式 (I) 的化合物 + 杀草畏 (tricamba)、式 (I) 的化合物 + 绿草定 (triclopyr)、式 (I) 的化合物 + 草达津 (trietazine)、式 (I) 的化合物 + 三氟啶磺隆 (trifloxysulfuron)、式 (I) 的化合物 + 三氟啶磺隆钠 (trifloxysulfuron-sodium)、式 (I) 的化合物 + 氟乐灵 (trifluralin)、式 (I) 的化合物 + 氟胺磺隆 (triflusulfuron)、式 (I) 的化合物 + 氟胺磺隆甲 (triflusulfuron-methyl)、式 (I) 的化合物 + 三氟苯氧 (trifop)、式 (I) 的化合物 + 三氟苯氧甲 (trifop-methyl)、式 (I) 的化合物 + 三羟基三嗪、式 (I) 的化合物 + 抗倒酯 (trinexapac-ethyl)、式 (I) 的化合物 + 三氟甲磺隆 (tritosulfuron)、式 (I) 的化合物 + [3-[2-氯-4-氟-5-(1-甲基-6-三氟甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-3-基)苯氧基]-2-吡啶氧基]乙酸乙酯 (CASRN353292-31-6)、式 (I) 的化合物 + 4-羟基-3-[[2-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]羰基]-双环[3.2.1]辛-3-烯-2-酮 (CAS RN352010-68-5)、式 (I) 的化合物 + 4-羟

基-3-[[2-(3-甲氧基丙基)-6-(二氟甲基)-3-吡啶基]羰基]双环[3.2.1]辛-3-烯-2-酮和式(I)的化合物+4-氨基-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)吡啶-2-甲酸(CAS RN943832-60-8)。

[0634] 虽然说明公开了以上明确揭示的式(I)的化合物与另一种除草剂的两用混合物,但是本领域技术人员将理解本发明扩展到三用、以及包含上述两用混合物的其它多种组合。

[0635] 在优选的实施方式中,将式(I)的化合物与以下除草剂合用:乙酰乳酸合成酶(例如双氟磺草胺(florasulam)、甲磺隆(metsulfuron)、噻吩磺隆(thifensulfuron)、苯磺隆(tribenuron)、醚苯磺隆(triasulfuron)、氟酮磺隆(flucarbazone)、氟啶嘧磺隆(flupyrsulfuron)、碘磺隆(iodosulfuron)、甲基二磺隆(mesosulfuron)、丙苯磺隆(propoxycarbazone)、磺酰磺隆(sulfosulfuron)、甲氧磺草胺(pyroxsulam)和三氟甲磺隆(tritosulfuron)、及其盐或酯)中的一种或多种)、合成的生长素除草剂[例如环丙嘧啶酸(aminocyclopyrachlor)、氯氨吡啶酸(aminopyralid)、二氯吡啶酸(clopyralid)、2,4-二氯苯氧乙酸(2,4-D)、2,4-二氯苯氯乙酸正丁酯(2,4-DB)、麦草畏(dicamba)、2,4-滴丙酸(dichlorprop)、氟草烟(fluroxypyr)、2甲4氯(MCPA)、二甲四氯丁酸(MCPB)、2甲4氯丙酸(mecoprop)、2甲4氯丙酸-P(mecoprop-P)和4-氨基-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)吡啶-2-甲酸(CAS RN943832-60-8)中的一种或多种;乙酰辅酶A羧化酶抑制性除草剂(例如以下除草剂中的一种或多种:苯基吡唑啉;唑啉草酯(pinoxaden);芳氧基苯氧基丙酸除草剂,如炔草酯(clodinafop)、氰氟草酯(cyhalofop)、禾草灵(diclofop)、噁唑禾草灵(fenoxaprop)、吡氟禾草灵(fluzifop)、氟吡甲禾灵(haloxyfop)、精喹禾灵(quizalofop)、三氟苯氧(trifop)及其混合物,以及其异构体,例如精噁唑禾草灵(fenoxaprop-P)、精吡氟禾草灵(fluzifop-P)、精氟吡甲禾灵(haloxyfop-P)、精喹禾灵(quizalofop-P);以及环己烷二酮除草剂,如禾草灭(alloxydim)、丁氧环酮(butoxydim)、烯草酮(clethodim)、噻草酮(cycloxydim)、环苯草酮(profoxydim)、稀禾定(sethoxydim)、得杀草(tepraloxym)和肟草酮(tralkoxydim)、以及其盐或酯)、生长素运输抑制剂,如缩氨基脲(例如二氟吡隆(diflufenzopyr),特别是钠盐)或碳酰苯甲酸酯化合物(例如萘草胺(naptalam))和/或EPSPS抑制剂(如草甘膦)。

[0636] 特别优选的式(I)的化合物的混合配对是:双氟磺草胺(florasulam)、甲基碘磺隆钠(iodosulfuron-methyl-sodium)、氟啶嘧磺隆(flupyrsulfuron-methyl)、甲磺隆(metsulfuron-methyl)、噻吩磺隆(thifensulfuron)、醚苯磺隆(triasulfuron)、苯磺隆甲酯(tribenuron-methyl)或者甲氧磺草胺(pyroxsulam);麦草畏(dicamba)、氟草烟(fluroxypyr)、2甲4氯(MCPA)、2甲4氯丙酸(mecoprop)、2甲4氯丙酸(mecoprop-P)或者4-氨基-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)吡啶-2-甲酸(CASRN943832-60-8);炔草酯(clodinafop-propargyl)、氰氟草丁酯(cyhalofop-butyl)、禾草灵(diclofop-methyl)、噁唑禾草灵(fenoxaprop-ethyl)、精噁唑禾草灵(fenoxaprop-P-ethyl)、吡氟禾草灵(fluzifop-butyl)、精吡氟禾草灵(fluzifop-P-butyl)、氟吡甲禾灵(haloxyfop-methyl)、高效氟吡甲禾灵(haloxyfop-P-methyl)、唑啉草酯(pinoxaden)、噁草酸(propaquizafop)、喹禾灵(quizalofop-ethyl)、精喹禾灵(quizalofop-P-ethyl)、肟草酮(tralkoxydim)、三氟苯

氧甲 (trifop-methyl)、二氟吡隆钠 (diflufenzopyr-Na)、萘草胺 (naptalam) 和草甘膦 (glyphosate)。

[0637] 为避免疑义,即使上面未明确说明,式(I)的化合物的混合配对也可采用任意合适的农用化学可接受的酯或盐的形式,例如农药手册(The Pesticide Manual,第13版,英国农作物保护委员会,2003年)中所述。

[0638] 式(I)的化合物与混合配对的混合比优选为1:100至1000:1。

[0639] 该混合物可以有利地用于上述剂型(在这种情况下“活性成分”涉及式(I)的化合物与混合配对各混合物)。

[0640] 本发明的式(I)的化合物也可以与一种或多种安全剂合用。同样地,本发明的式(I)的化合物与一种或多种其它活性成分(特别是与一种或多种其它除草剂)的混合物也可以与一种或多种安全剂合用。如果将式(I)的化合物与安全剂合用,特别优选的是以下的式(I)的化合物与安全剂的组合。式(I)的化合物+AD67(MON4660)、式(I)的化合物+解草酮(benoxacor)、式(I)的化合物+解毒啞(cloquintocet-mexyl)、式(I)的化合物+解草胺腈(cyometrinil)和式(I)的化合物+相应的解草胺腈(cyometrinil)(Z)异构体,式(I)的化合物+环丙磺酰胺(cyprosulfamide)(CAS RN221667-31-8)、式(I)的化合物+二氯丙烯胺(dichlormid)、式(I)的化合物+乙基解草啞(fenchlorazole-ethyl)、式(I)的化合物+解草啞(fenclorim)、式(I)的化合物+解草胺(flurazole)、式(I)的化合物+氟草肟(fluxofenim)、式(I)的化合物+解草啞唑(furilazole)以及式(I)的化合物+相应的R异构体或解草啞唑(furilazome)、式(I)的化合物+双苯啞唑酸(isoxadifen-ethyl)、式(I)的化合物+吡咯二酸二乙酯、式(I)的化合物+解草腈(oxabetrinil)、式(I)的化合物+萘二甲酸酐(CAS RN81-84-5)、式(I)的化合物+N-异丙基-4-(2-甲氧基-苯甲酰基磺酰氨基)苯甲酰胺(CAS RN221668-34-4)和式(I)的化合物+N-(2-甲氧基苯甲酰基)-4-[(甲基氨基羰基)氨基]苯磺酰胺。

[0641] 用于本发明的特别优选的安全剂是啞啞草酯(cloquintocet-methyl)、环丙磺酰胺(cyprosulfamide)、解草啞(fenchlorazole-ethyl)、吡咯二酸二乙酯和N-(2-甲氧基苯甲酰基)-4-[(甲基氨基羰基)氨基]苯磺酰胺。式(I)的化合物的安全剂也可采用酯或盐的形式,例如前述《农药手册(The Pesticide Manual)》第13版中所述。解毒啞(cloquintocet-mexyl)也可采用其锂、钠、钾、钙、镁、铝、铁、铵、季铵盐、铈盐或镧盐的形式,如W002/34048中所公开,乙基解草啞(fenchlorazole-ethyl)也适用于解草啞(fenchlorazole)等。

[0642] 优选地,式(I)的化合物与安全剂的混合比是100:1至1:10,特别是20:1至1:1。

[0643] 该混合物可以有利地用于上述制剂(在此情况下“活性成分”涉及式(I)的化合物与安全剂各混合物)。

[0644] 优选的式(I)的化合物与其它除草剂和安全剂的混合物包括:式(I)的化合物+啞啞草酯(pinoxaden)+解毒啞(cloquintocet-mexyl)、式(I)的化合物+炔草酯(clodinafop)+解毒啞(cloquintocet-mexyl)、以及式(I)的化合物+炔草酯(clodinafop-propargyl)+解毒啞(cloquintocet-mexyl)。

[0645] 现在将通过实施例来更详细地说明本发明的各方面和实施例。应当理解的是,在

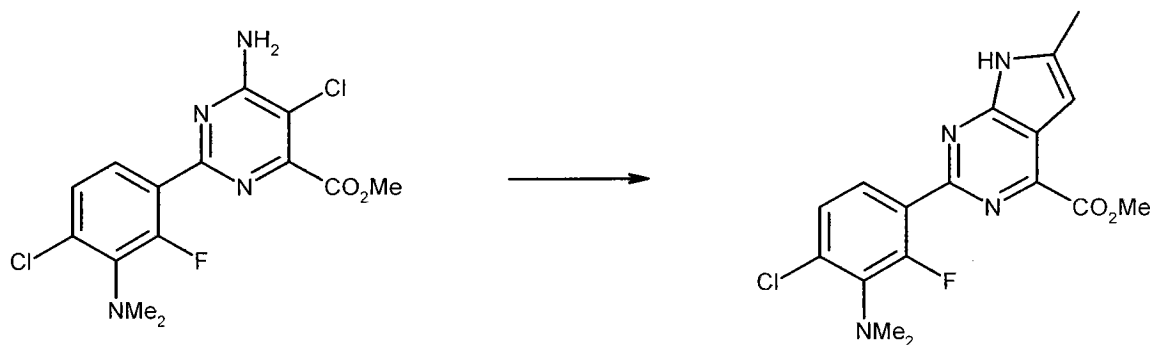
不背离本发明的范围的情况下可对细节做修改。

[0646] 为避免疑义,如果参考文献、专利申请或者专利被引用于本申请的正文中,那么所述引用的全部内容以参考的方式并入本文中。

## 实施例

[0647] 实施例 1 2-(4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基)-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 1-118)的合成

[0648]



[0649] 将 4-氨基-5-氯-2-(4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基)-6-甲氧基羰基嘧啶(按照 W02007/082076 中所述的方法制备)(585mg, 1.63mmol)、丙二烯基三丁基锡烷(0.58ml, 2.0mmol)和四(三苯基膦)钯(376mg, 0.326mmol)溶解于二甲基亚砜(11ml)的溶液在微波反应器中于 170℃ 加热 40 分钟,然后冷却。添加氟化钾溶解于甲醇(24ml)的饱和溶液,将所形成的混合物在环境温度下搅拌 2 小时,然后静置 16 小时。利用 Celite® 将混合物过滤,将固体用甲醇洗涤,将滤液在减压下蒸发。将残留物用醚和乙酸乙酯萃取,将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并吸附到二氧化硅上。利用 FractionLynx hplc 进行纯化,而产生作为黄色胶状物的 2-(4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基)-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(45mg, 8%)。

[0650] 该化合物的特征数据如下:

[0651]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.90(1H, br s), 7.70(1H, t), 7.20(1H, dd), 6.80(1H, m), 4.10(3H, s), 2.90(6H, s), 2.40(3H, s) ppm。

[0652] 下面,将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 12 中。

[0653] 表 12 依照上述实施例 1 中描述的方法所制备的化合物。

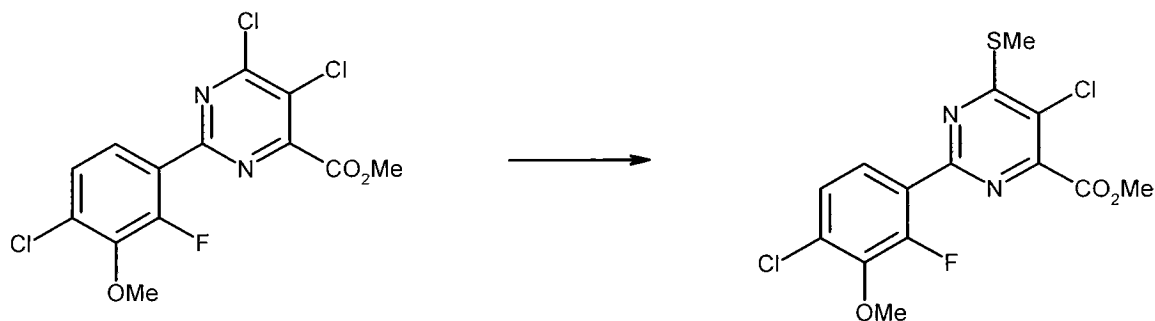
[0654]

| 化合物编号 | 名称                                               | 结构 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )δ                                   |
|-------|--------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-66  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 |    | 9.30(1H,br s),7.80(1H,t),7.20(1H,t),6.80(1H,m),4.10(3H,s),4.00(3H,s),2.50(3H,s)ppm |

[0655] 实施例 2 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 1-66)的替代合成

[0656] 2.1 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-4-硫甲基-嘧啶的制备

[0657]



[0658] 将甲硫醇钠(290mg, 4.1mmol)加入到 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4,5-二氯-6-甲氧基羰基-嘧啶(按照 W02009/081112 中所描述的方法制备)(1.00g, 2.73mmol)溶解于甲醇(20ml)的溶液中,将所形成的混合物在环境温度下搅拌 1 小时,然后在减压下蒸发,将残留物用乙酸乙酯萃取,将萃取物用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,在减压下蒸发,而产生作为浅黄色固体的 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-4-硫甲基-嘧啶(800mg, 77%)。

[0659] 该化合物的特征数据如下:

[0660] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80(1H, t), 7.20(1H, dd), 4.05(3H, s), 4.00(3H, s), 2.70(3H, s)ppm。

[0661] 下面,将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 13 中。

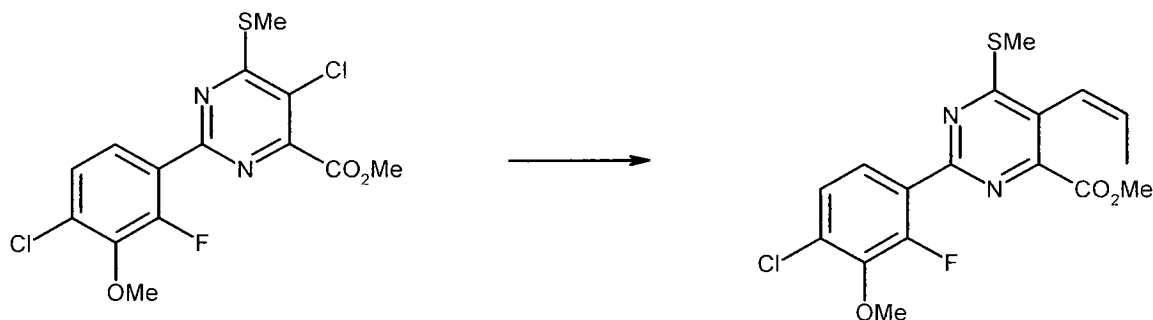
[0662] 表 13 依照上述实施例 2.1 中描述的方法所制备的化合物。

| 名称                                | 结构 | 熔点/°C |
|-----------------------------------|----|-------|
| [0663] 5-氯-2-环丙基-6-甲氧基羰基-4-硫甲基-嘧啶 |    | 74-75 |

[0664] 2.2 (Z)-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-5-(丙-1-烯

基)-4-硫甲基-嘧啶的制备

[0665]



[0666] 将 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-4-硫甲基-嘧啶 (200mg, 0.56mmol)、顺式-丙烯基硼酸 (72mg, 0.84mmol)、与二氯甲烷 (1 : 1) (46mg, 0.056mmol) 及氟化铯 (170mg, 1.12mmol) 配合的 [1,1'-二(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钯 (II)、二甲氧基乙烷 (2.4ml) 和水 (2.4ml) 的混合物在微波反应器中于 150℃ 加热 20 分钟, 然后冷却。添加水, 将所形成的混合物用二氯甲烷萃取。将有机萃取物用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪 (Presearch Combiflash Rf) 使用己烷: 乙酸乙酯 (4 : 1) 作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化, 而产生作为浅黄色固体的 (Z)-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-5-(丙-1-烯基)-4-硫甲基-嘧啶 (100mg, 49%)。

[0667] 该化合物的特征数据如下:

[0668]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (1H, t), 7.30 (1H, dd), 6.30 (1H, d), 6.10 (1H, m), 4.00 (3H, s), 3.90 (3H, s), 2.60 (3H, s), 1.60 (3H, d) ppm。

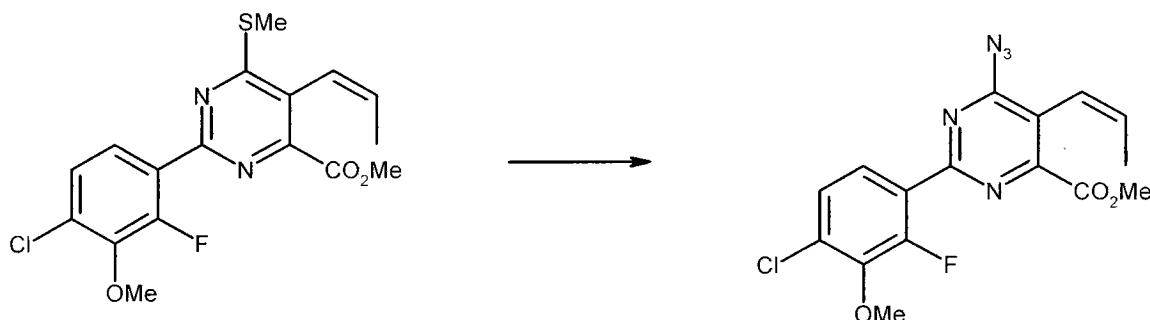
[0669] 下面, 将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 14 中。

[0670] 表 14 依照上述实施例 2.2 中描述的方法所制备的化合物。

| 名称                                  | 结构 | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$                                                |
|-------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [0671] 2-环丙基-5-乙烯基-6-甲氧基羰基-4-硫甲基-嘧啶 |    | 6.68 (1H, m), 5.55 (2H, m), 3.90 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.23 (1H, m), 1.20 (2H, m), 1.08 (2H, m) ppm |

[0672] 2.3 (Z)-4-叠氮-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-5-(丙-1-烯基)嘧啶的制备

[0673]



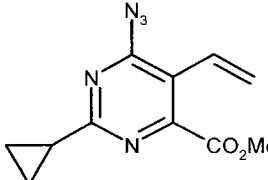
[0674] 将 3-氯过氧化苯甲酸 (168mg, 1.0mmol) 加入到 (Z)-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-5-(丙-1-烯基)-4-硫甲基-嘧啶 (100mg, 0.39mmol) 在二氯甲烷的经搅拌的悬浮液中, 持续搅拌 2 小时。将反应混合物用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下蒸发。将残留物溶解于甲醇 (5ml), 添加叠氮化钠 (255mg, 3.0mmol)。将所形成的混合物于环境温度下搅拌 16 小时, 然后在减压下浓缩。将残留物悬浮于二氯甲烷中, 用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪 (Presearch Combiflash Rf) 使用己烷: 乙酸乙酯 (4 : 1) 作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化, 而产生作为浅黄色油状物的 (Z)-4-叠氮-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-5-(丙-1-烯基) 嘧啶 (80mg, 81%)。

[0675] 该化合物的特征数据如下:

[0676]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (1H, t), 7.30 (1H, m), 6.30 (1H, dd), 6.00 (1H, m), 4.00 (2x3H, s), 1.60 (3H, d) ppm。

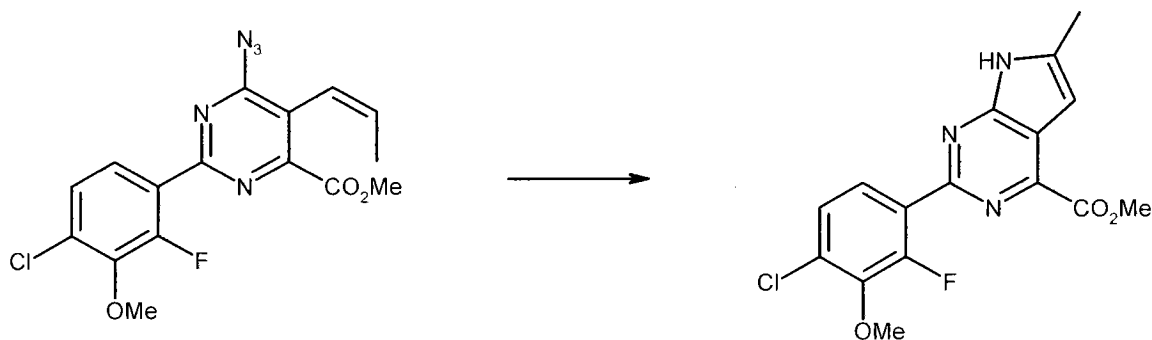
[0677] 将利用此方法制备的化合物的其它实例列于表 15 中。

[0678] 表 15 依照上面实施例 2.3 中描述的方法所制备的化合物。

| [0679] | 名称<br>4-叠氮-2-环丙基-5-乙烯基-6-甲氧基羰基-嘧啶 | 结构<br> | 熔点 $^{\circ}\text{C}$<br>120-130(分解) |
|--------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|--------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|

[0680] 2.4 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并 [2, 3-d] 嘧啶 (化合物 1-66) 的制备

[0681]



[0682] 将 (Z)-4-叠氮-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-5-(丙-1-烯基) 嘧啶 (80mg, 0.21mmol) 溶解于 1,2-二氯苯 (3ml) 的溶液于 156 $^{\circ}\text{C}$  加热 1 小时, 然后冷却。将反应混合物经过二氧化硅柱过滤, 先用己烷洗脱, 然后用己烷: 乙酸乙酯 (3 : 2) 洗脱, 产生粗产物, 利用自动闪式色谱仪 (Presearch Combiflash Rf) 先用己烷然后用溶解于己烷的乙酸乙酯 (梯度为 0 ~ 40%) 作为洗脱剂在二氧化硅上对该粗产物进行纯化, 而产生作为黄色固体的 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并 [2, 3-d] 嘧啶 (20mg, 27%)。

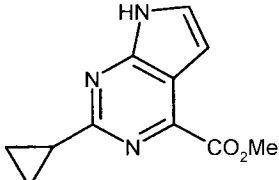
[0683] 该化合物的特征数据如下：

[0684]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.30 (1H, br s), 7.80 (1H, t), 7.20 (1H, t), 6.80 (1H, m), 4.10 (3H, s), 4.00 (3H, s), 2.50 (3H, s) ppm。

[0685] 下面, 将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 16 中。

[0686] 表 16 依照上述实施例 2.4 中描述的方法所制备的化合物。

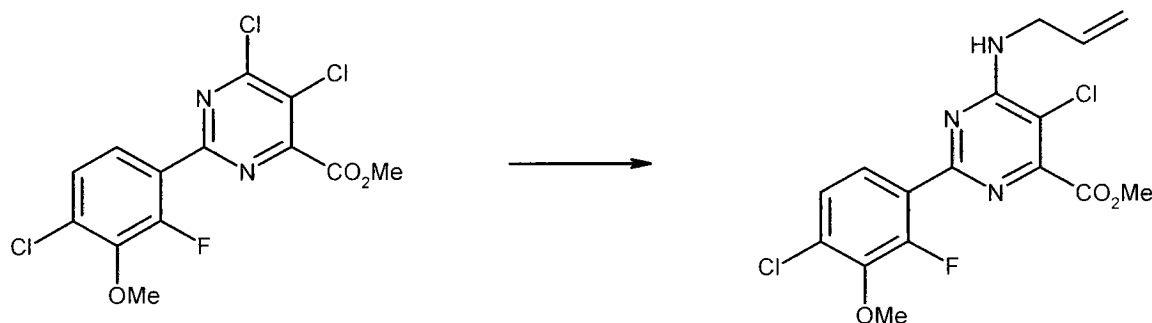
[0687]

| 化合物编号 | 名称                            | 结构                                                                                 | 熔点 $^{\circ}\text{C}$ |
|-------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1-2   | 2-环丙基-4-甲氧基羰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 |  | 162-165               |

[0688] 实施例 3 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (化合物 1-64) 的合成

[0689] 3.1 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-4-(丙-2-烯基氨基)嘧啶的制备

[0690]



[0691] 将 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4,5-二氯-6-甲氧基羰基嘧啶 (按照 W02009/081112 中的方法制备) (364mg, 1.0mmol)、烯丙基胺 (0.15ml, 2.0mmol) 和三乙胺 (0.26ml, 2.0mmol) 溶解于二氯乙烷 (3.5ml) 的溶液于环境温度下搅拌 4 小时。添加水, 将混合物用二氯甲烷萃取。将有机萃取物用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪 (Presearch Combiflash Rf) 使用溶解于己烷的乙酸乙酯 (梯度为 20% 至 40%) 作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化, 而产生作为黄色固体的 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-4-(丙-2-烯基氨基)嘧啶 (330mg, 85%)。

[0692] 该化合物的特征数据如下：

[0693]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (1H, t), 7.20 (1H, dd), 6.00 (1H, m), 5.80 (1H, br s), 5.30 (2H, qd), 4.30 (2H, m), 4.00 (2x3H, s) ppm。

[0694] 下面, 将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 17 中。

[0695] 表 17 依照上面实施例 3.1 中描述的方法所制备的化合物。

[0696]

| 名称                                                     | 结构 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz,CDCl <sub>3</sub> )                                                     |
|--------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-4-(N-甲基-N-丙-2-烯基-氨基)嘧啶 |    | 7.70(1H,t),7.20(1H,dd),5.90(1H,m),5.30(1H,m),5.20(1H,m),4.30(2H,d),4.00(2x3H,s),3.30(3H,s)ppm      |
| 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-4-(N-苯基-N-丙-2-烯基-氨基)嘧啶 |    | 7.70(1H,t),7.30(5H,m),7.20(1H,dd),6.00(1H,m),5.30(2H,q),5.00(2H,s),4.30(2H,d),4.00(2x3H,s)ppm      |
| 4-(丁-1-烯-3-基氨基)-5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-嘧啶     |    | 7.70(1H,t),7.20(1H,dd),5.90(1H,dq),5.60(1H,br s),5.20(2H,qd),5.00(1H,m),4.00(2x3H,s),1.40(3H,d)ppm |
| 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-4-(1-苯基丙-2-烯-1-基氨基)嘧啶  |    | 7.60(1H,t),7.40(5H,m),7.20(1H,dd),6.10(1H,m),6.00(2H,br s),5.30(2H,dd),4.00(2x3H,s)ppm             |
| 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-4-(丙-2-烯基硫)嘧啶          |    | 7.81(1H,t),7.26(1H,dd),5.98(1H,m),5.37(1H,dq),5.20(1H,d),4.04(3H,s),4.02(3H,s),3.97(2H,d)ppm       |

[0697]

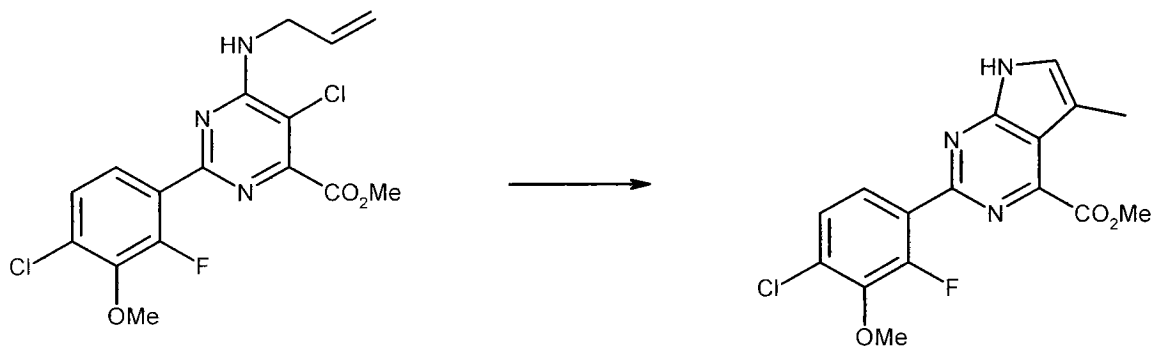
| 名称                                                         | 结构 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-(2,2-二甲基-丁-3-烯-1-基氨基)-6-甲氧基羰基-嘧啶 |    | 7.70(1H,t), 7.20(1H,d), 5.80(1H,dd), 5.70(1H,br s), 5.20(2H,m), 4.00(2x3H,s), 3.50(2H,d), 1.10(6H,s)ppm                                                                                        |
| 5-氯-2-环丙基-6-甲氧基羰基-4-(丙-2-烯基氨基)嘧啶                           |    | 5.90(1H,m), 5.60(1H,br s), 5.20(2H,m), 4.10(2H,m), 4.00(3H,s), 2.10(1H,m), 1.10(2H,m), 0.90(2H,m)ppm                                                                                           |
| 5-氯-2-环丙基-6-甲氧基羰基-4-(2-硝基苯基-甲基氨基)嘧啶                        |    | 8.10(1H,d), 7.61(2H,m), 7.48(1H,t), 6.46(1H,br t), 4.98(2H,d), 3.96(3H,s), 2.10(1H, 五重峰), 0.99(4H,d)ppm                                                                                        |
| 4-(2-氨基-1,2-二苯基-乙基氨基)-5-氯-2-环丙基-6-甲氧基羰基-嘧啶                 |    | 7.29(3H,m), 7.23(3H,m), 7.11(2H,d), 7.03(2H,m), 6.70(1H,br d), 5.16(1H,t), 4.38(1H,m), 3.95(3H,s), 1.95(1H, 五重峰), 0.98(1H,m), 0.89(1H,m), 0.75(1H,m), 0.49(1H,m)ppm<br>(未观察到 NH <sub>2</sub> ) |
| 4-(反式-2-氨基-环己基氨基)-5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-嘧啶       |    | 7.86(1H,br s), 7.20(1H,dd), 6.09(1H,br s), 4.16(1H,br s), 4.00(3H,s), 3.97(3H,s), 2.74(1H,br s), 2.03(3H,m), 1.72(3H,m), 1.34(4H, m)ppm                                                        |
| 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-4-苯基甲基氨基-嘧啶                |    | 7.70(1H,dd), 7.36(4H,m), 7.33(1H,m), 7.20(1H,dd), 6.04(1H,br t), 4.81(2H,d), 4.01(3H,s), 4.00(3H,s)ppm                                                                                         |

[0698]

| 名称                                                        | 结构 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz,CDCl <sub>3</sub> )                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-[N-(2-羟基乙基)-N-甲基-氨基]-6-甲氧基羰基-嘧啶 |    | 7.69(1H,dd),7.21(1H,d),3.98(2x3H,s),3.95(2H,m),3.89(2H,m),3.43(3H,s),2.81(1H,br s)ppm                                            |
| 4-(3-氨基-丁-2-基-氨基)-5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-嘧啶      |    | 7.69(1H,dd),7.20(1H,dd),6.33(1H,br s),4.30(1H,m),3.99(2x3H,s),3.12(1H,m),1.19(3H,d),1.16(3H,d)ppm                                |
| 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-(2,4-二甲氧基苄基-甲基氨基)-6-甲氧基羰基-嘧啶    |    | 7.73(1H,dd),7.28(1H,d),7.22(1H,dd),6.49(1H,s),6.44(1H,d),6.30(1H,br t),4.72(2H,d),4.02(3H,s),3.97(3H,s),3.88(3H,s),3.80(3H,s)ppm |

[0699] 3.2 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物1-64)的制备

[0700]



[0701] 将5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-4-(丙-2-烯基氨基)嘧啶(200mg,0.52mmol)、[1,3-二(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)二氯化钨(II)(36mg,0.052mmol)、乙酸钠(64mg,0.78mmol)和二甲基甲酰胺(4ml)的混合物在微波反应器中于150℃加热30分钟,然后冷却,添加水,将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪(Presearch Combiflash Rf)使用溶解于己烷的乙酸乙酯(梯度为20%至40%)作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化,而产生作为黄色固体的2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(106mg,59%)。

[0702] 该化合物的特征数据如下:

[0703]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (1H, t), 7.30 (1H, dd), 7.23 (1H, br s), 4.10 (3H, s), 4.03 (3H, s), 2.45 (3H, s) ppm (未观察到 NH)。

[0704] 将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 18 中。

[0705] 表 18 依照上面实施例 3.2 中描述的方法所制备的化合物。

[0706]

| 化合物编号 | 名称                                                      | 结构 | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )                                                 |
|-------|---------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-64  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5,7-二甲基-4-甲氧基羰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶     |    | 7.80(1H,t), 7.20(1H, dd), 7.10(1H,d), 4.10(3H,s), 4.00(3H,s), 3.90(3H,s), 2.50(3H,s) ppm     |
| 6-64  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-7-苯基甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 |    | 7.85(1H,t), 7.30(6H, m), 7.12(1H,d), 5.48(2H,s), 4.07(3H,s), 4.03(3H,s), 2.40(3H,s) ppm      |
| 1-68  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5,6-二甲基-4-甲氧基羰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶     |    | 8.70(1H, br s), 7.80(1H,t), 7.20(1H, dd), 4.10(3H,s), 4.00(3H,s), 2.50(3H,s), 2.40(3H,s) ppm |
| 1-108 | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶   |    | 9.40(1H, br s), 7.80(1H,t), 7.50(5H,m), 7.20(1H, dd), 4.10(3H,s), 4.00(3H,s), 2.50(3H,s) ppm |

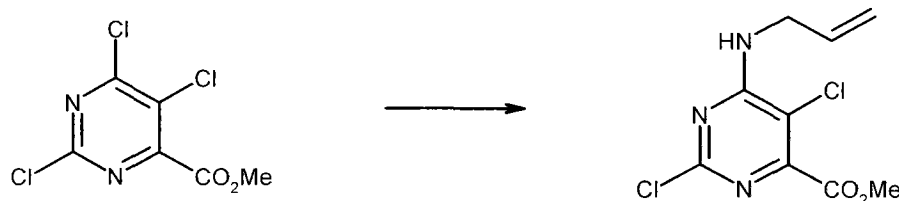
[0707]

| 化合物编号  | 名称                                                                | 结构 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )                                               |
|--------|-------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 21-64  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-噻吩并[2,3-d]嘧啶                     |    | 7.80(1H,t),7.30(1H,d),6.00(1H,m),4.00(2x3H,s),2.60(3H,s)ppm                                   |
| 71-180 | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6,6-二甲基-4-甲氧基羰基-5-亚甲基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶 |    | 7.60(1H,t),7.20(1H,d),5.70(1H,br s),5.20(2H,s),4.00(3H,s),3.90(3H,s),3.20(2H,d),1.20(6H,s)ppm |
| 1-124  | 2-氯-4-甲氧基羰基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                                  |    | 7.40(1H,s)4.00(3H,s)2.40(3H,s)ppm(未观察到NH)(nmr run in CD <sub>3</sub> OD)                      |
| 1-4    | 2-环丙基-4-甲氧基羰基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                                |    | 10.20(1H,br s),7.20(1H,s),4.00(3H,s),2.40(1H,m),2.35(3H,s),1.20(4H,m)ppm                      |

[0708] 实施例4 2-(4-氯-3-氟苯基)-5,6-二甲基-4-甲氧基羰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物1-24的合成)

[0709] 4.1 2,5-二氯-6-甲氧基羰基-4-(丙-2-烯基氨基)嘧啶的制备

[0710]



[0711] 将6-甲氧基羰基-2,4,5-三氯嘧啶(按照W02009/081112中所述的方法制备)(1000mg,4.0mmol)、烯丙基胺(0.45ml,6.0mmol)和三乙胺(1.1ml,8.0mmol)溶解于二甲氧基乙烷(10ml)的溶液于环境温度下搅拌2小时。添加水,将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪(Presearch Combiflash Rf)使用溶解于己烷的乙酸乙酯(梯度为0%至40%)作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化,而产生作为灰白色固体的2,5-二氯-6-甲氧基羰基-4-(丙-2-烯基氨基)嘧啶(1000mg,87%)。

[0712] 该化合物的特征数据如下：

[0713]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.00 (2H, br m), 5.30 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.00 (3H, s) ppm。

[0714] 将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 19 中。

[0715] 表 19 依照上面实施例 4.1 中描述的方法所制备的化合物。

[0716]

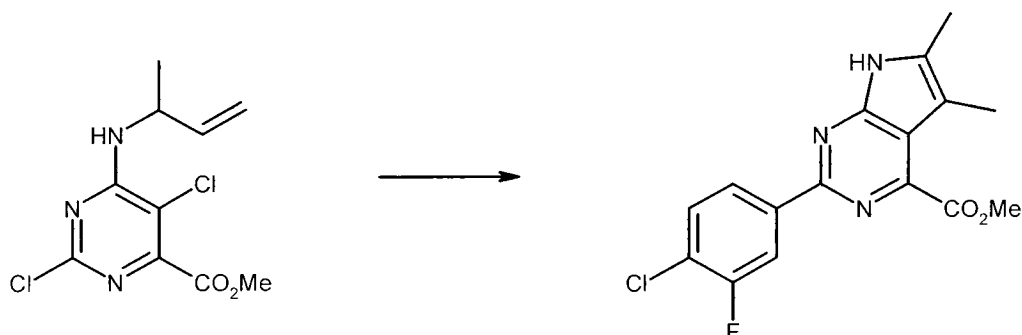
| 名称                                   | 结构 | $^1\text{H}$ NMR(400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )                                                              |
|--------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-(丁-1-烯-3-基氨基)-2,5-二氯-6-甲氧基羰基-嘧啶    |    | 5.90(1H,dq),5.80(1H, br s),5.30(1H,d),5.20(1H,td),4.90(1H,m),4.00(3H,s),1.40(3H,d)ppm                    |
| 2,5-二氯-4-(2-呋喃基-甲基氨基)-6-甲氧基羰基-嘧啶     |    | 7.40(1H,s),6.36(2H,m),6.19(1H,br t),4.72(2H,d),3.97(3H,s)ppm                                             |
| 4-环丙基甲基氨基-2,5-二氯-6-甲氧基羰基-嘧啶          |    | 5.98(1H,br s),3.97(3H,s),3.39(2H,dd),1.11(1H,m),0.63(2H,m),0.32(2H,m)ppm                                 |
| 2,5-二氯-6-甲氧基羰基-4-苯基甲基氨基-嘧啶           |    | 7.37(5H,m),6.14(1H,br t),4.73(2H,d),3.97(3H,s)ppm                                                        |
| 2,5-二氯-6-甲氧基羰基-4-(2-硝基苯基-甲基氨基)嘧啶     |    | 8.13(1H,dd),7.76(1H,dd),7.67(1H,d),7.52(1H,td),6.87(1H,br t),5.01(2H,d),3.95(3H,s)ppm                    |
| 4-(3-氯吡啶-2-基-甲基氨基)-2,5-二氯-6-甲氧基羰基-嘧啶 |    | 8.64(1H,br t),8.43(1H,dd),7.91(1H,m),7.33(1H,dd),4.74(2H,d),3.86(3H,s)ppm(nmr run in $\text{d}_6$ -DMSO) |

[0717]

| 名称                                      | 结构 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )                                                            |
|-----------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-(2-氨基-1,2-二苯基-乙基氨基)-2,5-二氯-6-甲氧基羰基-嘧啶 |    | 7.24(6H,m), 7.05(2H,d), 6.99(2H,d), 5.37(1H,t), 4.42(1H,m), 3.96(3H,s) ppm<br>(未观察到 NH 和 NH <sub>2</sub> ) |

[0718] 4.2 2-(4-氯-3-氟苯基)-5,6-二甲基-4-甲氧基羰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 1-24)的制备

[0719]



[0720] 将4-(丁-1-烯-3-基氨基)-2,5-二氯-6-甲氧基羰基-嘧啶(276mg, 1.0mmol)、4-氯-3-氟苯基硼酸(210mg, 1.2mmol)、三(二苄叉丙酮)二钯(0)(46mg, 0.05mmol)、三-叔丁基膦四氟硼酸配合物(29mg, 0.10mmol)、碳酸铯(652mg, 2.0mmol)、二氧六环(6ml)和二甲基甲酰胺(2ml)的混合物在微波反应器中于150℃加热20分钟,然后冷却。添加二氯甲烷,将混合物用水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪(Presearch Combiflash Rf)使用溶解于己烷的乙酸乙酯(梯度为0%至40%)作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化,接着利用FractionLynx hplc进行进一步纯化,而产生作为黄色固体的2-(4-氯-3-氟苯基)-5,6-二甲基-4-甲氧基羰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(49mg, 15%)。

[0721] 该化合物的特征数据如下:

[0722] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47(1H, br s), 8.28(1H, dd), 8.23(1H, dd), 7.46(1H, dd), 4.09(3H, s), 2.46(3H, s), 2.32(3H, s) ppm。

[0723] 下面,将利用此方法制备的化合物的其它例列于表20。

[0724] 表20依照上述实施例4.2中描述的方法所制备的化合物。

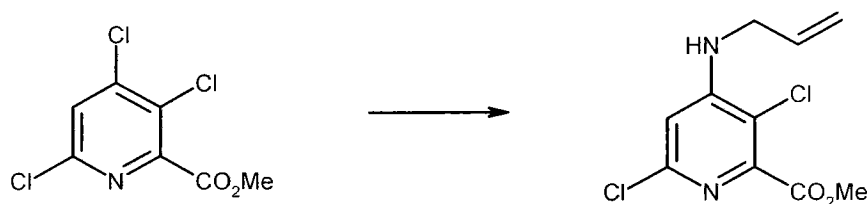
[0725]

| 化合物编号 | 名称                                                   | 结构 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )                                         |
|-------|------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-20  | 2-(4-氯-3-氟苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶           |    | 8.70(1H,br s),8.30(1H,dd),8.20(1H,dd),7.50(1H,t),7.20(1H,m),4.10(3H,s),2.40(3H,s)ppm    |
| 1-116 | 2-(4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶    |    | 10.60(1H,br s),7.70(1H,t),7.30(1H,dd),7.20(1H,br s),4.10(3H,s),2.90(6H,s),2.40(3H,s)ppm |
| 1-120 | 2-(4-氯-3-二甲氨基-2-氟苯基)-5,6-二甲基-4-甲氧基羰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 |    | 9.70(1H,br s),7.70(1H,t),7.30(1H,m),4.10(3H,s),2.90(6H,s),2.30(3H,s),2.25(3H,d)ppm      |
| 22-20 | 6-(4-氯-3-氟苯基)-4-甲氧基羰基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶           |    | 8.40(1H,br s),7.90(1H,dd),7.70(2H,m),7.40(1H,t),7.10(1H,br s),4.10(3H,s),2.40(3H,s)ppm  |

[0726] 实施例5 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(化合物22-64)的合成

[0727] 5.1 2,5-二氯-6-甲氧基羰基-4-(丙-2-烯基氨基)吡啶的制备

[0728]



[0729] 将6-甲氧基羰基-2,4,5-三氯吡啶(1000mg,4.0mmol)、烯丙基胺(240mg,4.8mmol)和三乙胺(1.1ml,8.0mmol)溶解于二甲基甲酰胺(10ml)的溶液于100℃加热3

小时,然后冷却到环境温度,添加水,将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪 (Presearch Combiflash Rf) 使用溶解于己烷的乙酸乙酯 (梯度为 20% 至 40%) 作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化,而产生作为灰白色固体的 2,5-二氯-6-甲氧基羰基-4-(丙-2-烯基氨基)吡啶 (680mg, 65%)。

[0730] 该化合物的特征数据如下:

[0731]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.60 (1H, s), 5.90 (1H, m), 5.40 (1H, br s), 5.30 (2H, m), 4.00 (3H, s), 3.90 (2H, m) ppm。

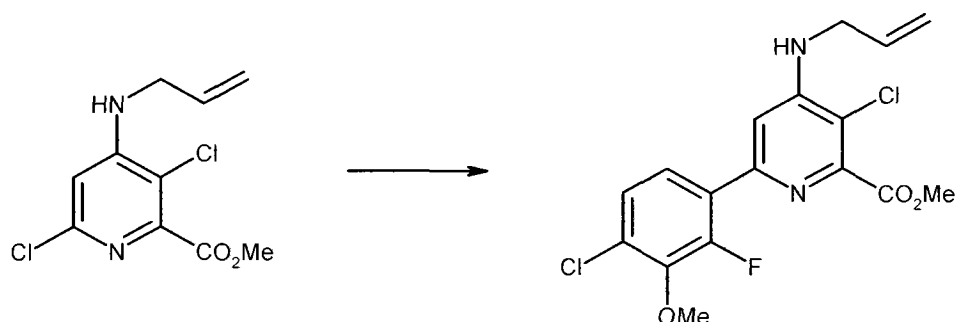
[0732] 下面,将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 21 中。

[0733] 表 21 依照上述实施例 5.1 中描述的方法所制备的化合物。

| 名称                                      | 结构 | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )                                       |
|-----------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------|
| [0734] 2,5-二氯-4-(呋喃-2-基甲基氨基)-6-甲氧基羰基-吡啶 |    | 7.42(m,1H),6.72(s,1H),6.37(m,1H),6.32(m,1H),5.55(br.s,1H),4.44(d,2H),3.96(s,3H)ppm |

[0735] 5.2 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-4-(丙-2-烯基氨基)吡啶的制备

[0736]



[0737] 将 2,5-二氯-6-甲氧基羰基-4-(丙-2-烯基氨基)吡啶 (260mg, 1.0mmol)、与二氯甲烷 (1 : 1) (82mg, 0.1mmol) 和氟化铯 (300mg, 2.0mmol) 配合的 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基硼酸 1,3-丙二醇酯 (290mg, 1.2mmol)、[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (II)、二甲氧基乙烷 (7ml) 和水 (7ml) 的混合物在微波反应器中于 140℃ 加热 40 分钟,然后冷却到环境温度并添加二氯甲烷。将所形成的混合物用水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪 (Presearch Combiflash Rf) 使用乙酸乙酯:己烷 (1 : 4) 作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化,而产生作为无色油状物的 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-4-(丙-2-烯基氨基)吡啶 (110mg, 29%)。

[0738] 该化合物的特征数据如下:

[0739]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (1H, t), 7.20 (1H, dd), 7.00 (1H, s), 5.90 (1H, m), 5.20 (3H, m), 4.00 (8H, m) ppm。

[0740] 下面,将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 22 中。

[0741] 表 22 依照上述实施例 5.2 中描述的方法所制备的化合物。

| 名称                                                | 结构 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )                                                                           |
|---------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-(呋喃-2-基甲基氨基)-6-甲氧基羰基-吡啶 |    | 7.64(1H,t), 7.41(1H,s), 7.25(1H,m), 7.17(1H,m), 6.37(1H,m), 6.34(1H,m), 5.49(1H,m), 4.50(2H,d), 4.00(3H,s), 3.99(3H,s)ppm |
| 5-氯-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(呋喃-2-基甲基氨基)-6-甲氧基羰基-嘧啶       |    | 8.17(2H,m), 7.46(1H,m), 7.40(1H,d), 6.35(2H,m), 6.02(1H,br t), 4.83(2H,d), 4.02(3H,s)ppm                                  |
| 5-氯-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-环丙基甲基氨基-6-甲氧基羰基-嘧啶            |    | 8.14(2H,m), 7.45(1H,dd), 5.83(1H,br t), 4.02(3H,s), 3.50(2H,dd), 1.18(1H,m), 0.63(2H,m), 0.35(2H,m)ppm                    |

[0743]

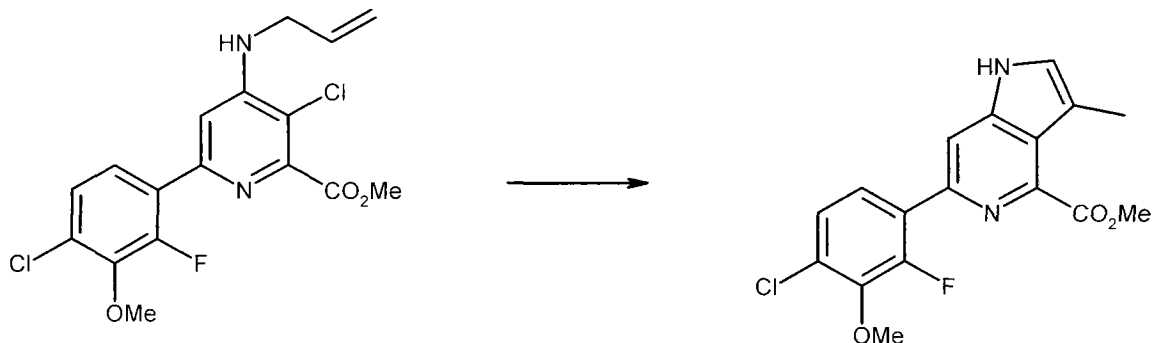
| 名称                                                       | 结构 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz,CDCl <sub>3</sub> )                                                                               |
|----------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-氯-2-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基羰基-4-苯基甲基氨基-嘧啶                    |    | 8.14(2H,m),7.45(1H,t),7.39(4H,m),7.34(1H,m),6.05(1H,br t),4.84(2H,d),4.02(3H,s) ppm                                          |
| 5-氯-2-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基羰基-4-(2-硝基苯基-甲基氨基)嘧啶              |    | 8.12(3H,m),7.70(1H,dd),7.63(1H,td),7.48(2H,m),6.62(1H,br t),5.14(2H,d),4.02(3H,s) ppm                                        |
| 5-氯-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基-甲基氨基)-6-甲氧基羰基-嘧啶          |    | 8.55(1H,dd),8.22(2H,m),7.78(1H,dd),7.65(1H,br t),7.48(1H,dd),7.28(1H,m),4.96(2H,d),4.04(3H,s) ppm                            |
| 4-(2-氨基-1,2-二苯基-乙基氨基)-5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-嘧啶 |    | 7.42(1H,dd),7.24(4H,m),7.09(5H,m),6.95(2H,m),5.43(1H,m),4.45(1H,m),3.97(3H,s),3.95(3H,s) ppm<br>(未观察到 NH 和 NH <sub>2</sub> ) |

[0744]

| 名称                                                | 结构 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )                                                                      |
|---------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-4-(2-硝基苯基-甲基氨基)嘧啶 |    | 8.13(1H,m),7.75(1H,m),7.69(1H,m),7.61(1H,t),7.49(1H,m),7.22(1H,dd),6.71(1H,br t),5.10(2H,d),4.01(3H,s),3.97(3H,s)ppm |
| 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-环丙基甲基氨基-6-甲氧基羰基-嘧啶      |    | 7.70(1H,dd),7.20(1H,dd),5.84(1H,br t),3.99(2x3H,s),3.45(2H,m),1.16(1H,m),0.61(2H,m),0.33(2H,m)ppm                    |

[0745] 5.3 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(化合物 22-64)的制备

[0746]



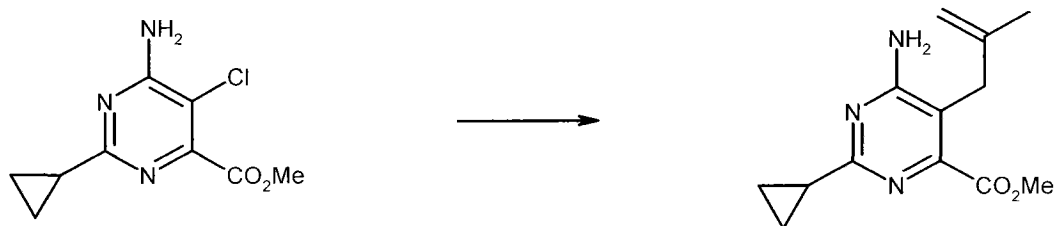
[0747] 将 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-4-(丙-2-烯基氨基)嘧啶(110mg,0.286mmol)、三(二苄叉丙酮)二钯(0)(13mg,0.014mmol)、三-叔丁基膦四氟硼酸配合物(8mg,0.028mmol)、碳酸铯(186mg,0.57mmol)、二氧六环(3.5ml)和二甲基甲酰胺(1ml)的混合物在微波反应器中于 150℃ 加热 20 分钟,然后冷却并添加乙酸乙酯。将所形成的混合物用水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪(Presearch Combiflash Rf)使用溶解于己烷的乙酸乙酯(梯度为 0% 至 40%)作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化,而产生作为灰白色固体的 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(35mg,35%)。

[0748] 该化合物的特征数据如下:

[0749] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60(1H, br s),7.90(1H, d),7.80(1H, t),7.20(1H, dd),7.10(1H, m),4.10(3H, s),4.00(3H, s),2.40(3H, s)ppm。

[0750] 实施例 6 2-环丙基-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 1-6)的合成

[0751] 6.1 4-氨基-2-环丙基-6-甲氧基羰基-5-(2-甲基丙-2-烯基)嘧啶的制备  
[0752]



[0753] 将 4-氨基-5-氯-2-环丙基-6-甲氧基羰基嘧啶(按照 W02010/092339 中所述的方法制备;227mg,1.0mmol)、(1-三丁基锡基)-2-甲基-丙-2-烯(414mg,1.2mmol)、二(三-叔丁基膦)钯(26mg,0.05mmol)和除气的二甲基甲酰胺(10ml)的混合物在微波反应器中于 160℃加热 20 分钟,然后冷却,添加乙酸乙酯。将混合物用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪(Presearch Combiflash Rf)使用溶解于己烷的乙酸乙酯(梯度为 0%至 40%)作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化,而产生作为白色固体的 4-氨基-2-环丙基-6-甲氧基羰基-5-(2-甲基丙-2-烯基)嘧啶(210mg,85%)。

[0754] 该化合物的特征数据如下:

[0755]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.10(2H, br s), 4.90(1H, m), 4.80(1H, m), 3.90(3H, s), 3.40(2H, s), 2.10(1H, m), 1.70(3H, s), 1.00(4H, m) ppm。

[0756] 下面,将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 23 中。

[0757] 表 23 依照上述实施例 6.1 中描述的方法所制备的化合物。特征数据是  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 或者质量离子(mass ion)。

[0758]

| 名称 | 结构 | 特征数据 |
|----|----|------|
|----|----|------|

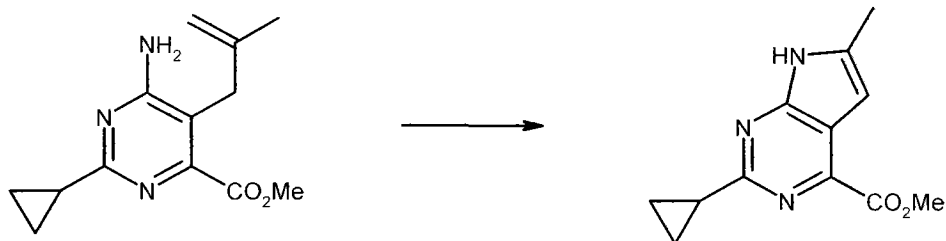
[0759]

| 名称                                                     | 结构 | 特征数据                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羧基-5-(2-甲基丙-2-烯基)-吡啶     |    | MH <sup>+</sup> 365, 367                                                                                                        |
| 4-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羧基-5-(2-甲基丙-2-烯基)嘧啶      |    | 7.64(1H,dd),7.22(1H,d),5.34(2H,br s),4.97(1H,s),4.85(1H,s),4.00(3H,s),3.96(3H,s),3.50(2H,s),1.78(3H,s)ppm                       |
| 2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(呋喃-2-基甲基氨基)-6-甲氧基羧基-5-(2-甲基丙-2-烯基)嘧啶  |    | 8.20(2H,m),7.45(1H,dd),7.38(1H,d),6.33(1H,m),6.27(1H,m),5.60(1H,br t),4.95(1H,m),4.80(3H,m),3.98(3H,s),3.49(2H,s),1.73(3H,s)ppm |
| 2-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基羧基-5-(2-甲基丙-2-烯基)-4-(2-硝基苯基-甲基氨基)嘧啶 |    | 8.11(3H,m),7.69(1H,dd),7.59(1H,t),7.45(2H,m),6.18(1H,br t),5.10(2H,d),4.94(1H,s),4.81(1H,s),3.96(3H,s),3.44(2H,s),1.72(3H,s)ppm |
| 2-环丙基-6-甲氧基羧基-5-(2-甲基丙-2-烯基)-4-(2-硝基苯基-甲基氨基)嘧啶         |    | 8.06(1H,d),7.59(2H,m),7.44(1H,m),5.97(1H,br t),4.90(3H,m),4.75(1H,s),3.91(3H,s),3.36(2H,s),2.09(1H,m),1.59(3H,s),0.95(4H,m)ppm  |

| 名称                                                            | 结构 | 特征数据                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-5-(2-甲基丙-2-烯基)-4-(2-硝基苯基-甲基氨基)嘧啶  |    | MH <sup>+</sup> 501,503                                                                                                                                |
| [0760] 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-环丙基甲基氨基-6-甲氧基羰基-5-(2-甲基丙-2-烯基)嘧啶 |    | 7.72(1H,dd),7.20(1H,dd),5.45(1H,br t),4.99(1H,m),4.90(1H,m),3.99(3H,s),3.97(3H,s),3.50(2H,s),3.40(2H,m),1.76(3H,s),1.10(1H,m),0.54(2H,m),0.25(2H,m)ppm |
| 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-5-(2-甲基丙-2-烯基)-4-苯基甲基氨基-嘧啶        |    | 7.69(1H,dd),7.32(5H,m),7.19(1H,dd),5.61(1H,br t),4.92(1H,m),4.78(3H,m),3.99(3H,s),3.96(3H,s),3.49(2H,s),2.73(3H,s)ppm                                  |

[0761] 6.2 2-环丙基-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物1-6)的制备

[0762]



[0763] 于-78℃将臭氧鼓泡通过4-氨基-2-环丙基-6-甲氧基羰基-5-(2-甲基丙-2-烯基)嘧啶(190mg,0.77mmol)溶解于二氯甲烷(40ml)的溶液,直到反应器中持续呈现蓝色。然后,将氧气鼓泡通过反应混合物直到蓝色消失,添加二甲基硫醚(2ml),让混合物升温到室温并搅拌3小时。在减压下蒸发溶液,利用自动闪式色谱仪(Presearch Combiflash Rf)使用溶解于己烷的乙酸乙酯(梯度为0%至40%)作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化,利用FractionLynx hplc进行进一步纯化,而产生作为浅黄色固体的2-环丙基-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(29mg,16%)。

[0764] 该化合物的特征数据如下：

[0765]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80 (1H, br s), 6.70 (1H, s), 4.10 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.40 (1H, m), 1.10 (4H, m) ppm。

[0766] 下面, 将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 24 中。

[0767] 表 24 依照上述实施例 6.2 中描述的方法所制备的化合物。特征数据是熔点 ( $^{\circ}\text{C}$ ) 或者  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

[0768]

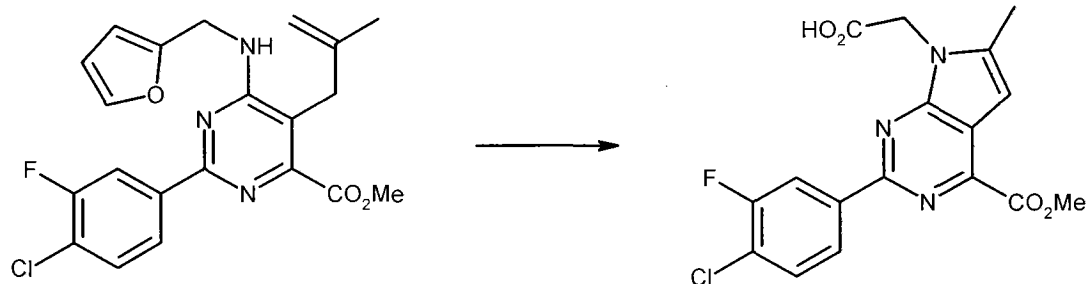
| 化合物编号 | 名称                                                       | 结构 | 特征数据                                                                                                                |
|-------|----------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-66  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-7-环丙基甲基-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 |    | 120                                                                                                                 |
| 6-66  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-6-甲基-7-苯基甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶  |    | 7.86(1H,dd),7.27(4H,m),7.16(2H,m),6.86(1H,s),5.57(2H,s),4.09(3H,s),4.02(3H,s),2.44(3H,s)ppm                         |
| 8-6   | 2-环丙基-4-甲氧基羰基-6-甲基-7-(2-硝基苯基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶          |    | 8.20(1H,m),7.44(2H,m),6.82(1H,s),6.39(1H,m),5.82(2H,s),4.08(3H,s),2.39(1H, 五重峰),2.32(3H,s),1.05(2H,m),0.98(2H,m)ppm |

[0769]

| 化合物编号 | 名称                                                            | 结构 | 特征数据                                                                                                  |
|-------|---------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8-22  | 2-(4-氯-3-氟苯基)-4-甲氧基羰基-6-甲基-7-(2-硝基苯基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶       |    | 8.26(3H,m), 7.46(3H,m), 6.95(1H,s), 6.44(1H,m), 6.00(2H,s), 4.13(3H,s), 2.40(3H,s) ppm                |
| 8-66  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-6-甲基-7-(2-硝基苯基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 |    | 198                                                                                                   |
| 1-66  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶              |    | 9.30(1H,br s), 7.80(1H,t), 7.20(1H,t), 6.80(1H,m), 4.10(3H,s), 4.00(3H,s), 2.50(3H,s) ppm             |
| 22-66 | 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶              |    | 8.04(1H,s), 7.26(1H,m), 7.12(1H,m), 7.10(1H,br s), 6.86(1H,s), 4.11(3H,s), 3.92(3H,s), 2.58(3H,s) ppm |

[0770] 实施例 7 7-羧基甲基-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 4-22)的合成

[0771]



[0772] 于  $-78^{\circ}\text{C}$  将臭氧鼓泡通过 2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(2-呋喃基甲基氨基)-6-甲氧基羰基-5-(2-甲基丙-2-烯基)嘧啶 (150mg, 0.36mmol) 溶解于二氯甲烷 (40ml) 的溶液直到反应器中持续呈现蓝色。将氧气鼓泡通过反应混合物直到蓝色消失, 添加二甲基硫醚 (2ml), 让混合物升温到室温并搅拌 3 小时。在减压下蒸发溶液, 利用 FractionLynx hplc 对残留物进行纯化, 而产生作为黄色固体的 7-羧基甲基-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (5mg, 4%)。

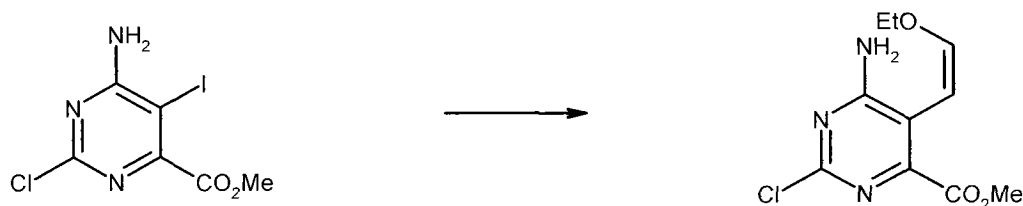
[0773] 该化合物的特征数据如下:

[0774]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.34 (2H, m) 7.53 (1H, t) 6.74 (1H, s) 4.96 (2H, s) 3.97 (3H, s) 2.52 (3H, s) ppm (未观察到  $\text{CO}_2\text{H}$ )。

[0775] 实施例 8 2-氯-4-甲氧基羰基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (化合物 1-122) 和 4-羧基-2-氯-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (化合物 1-121) 的合成

[0776] 8.1 4-氨基-2-氯-5-(2-乙氧基乙烯基)-6-甲氧基羰基-嘧啶的制备

[0777]



[0778] 将 4-氨基-2-氯-5-碘-6-甲氧基羰基-嘧啶 (按照 W02009/046090 中所述的方法制备; 475mg, 1.5mmol)、2-乙氧基-(1-三丁基锡基) 乙烯 (650mg, 1.8mmol)、二(三-叔丁基膦) 钯 (38mg, 0.07mmol) 和除气的二甲基甲酰胺 (15ml) 的混合物在微波反应器中于  $160^{\circ}\text{C}$  加热 20 分钟, 然后冷却并添加乙酸乙酯。将混合物用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪 (Presearch Combiflash Rf) 使用溶解于己烷的乙酸乙酯 (梯度为 0% 至 40%) 作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化, 而产生作为灰白色固体的 4-氨基-2-氯-5-(2-乙氧基乙烯基)-6-甲氧基羰基-嘧啶 (154mg, 39%)。

[0779] 该化合物的特征数据如下:

[0780]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.30 (1H, d), 5.60 (2H, br s), 5.40 (1H, d), 4.00 (2H, q), 3.90 (3H, s), 1.30 (3H, t) ppm。

[0781] 将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 25 中。

[0782] 表 25 依照上面的实施例 8.1 中描述的方法所制备的化合物。

| 名称                                                        | 结构 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-氨基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-(2-乙氧基乙烯基)-6-甲氧基羰基-嘧啶          |    | 7.60(1H,t), 7.20(1H,d), 6.30(1H,d), 5.60(2H,br s), 5.50(1H,d), 4.10(2H,q), 4.00(3H,s), 3.90(3H,s), 1.30(3H,q)ppm                                      |
| 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-(2-乙氧基乙烯基)-4-(2-呋喃基甲基氨基)-6-甲氧基羰基-吡啶 |    | MH <sup>+</sup> 461, 463                                                                                                                              |
| 2-(4-氯-3-氟苯基)-5-(2-乙氧基乙烯基)-4-(2-呋喃基甲基氨基)-6-甲氧基羰基-嘧啶       |    | MH <sup>+</sup> 432, 434                                                                                                                              |
| 2-(4-氯-3-氟苯基)-4-环丙基甲基氨基-5-(2-乙氧基乙烯基)-6-甲氧基羰基-嘧啶           |    | 8.19(2H,m), 7.43(1H,dd), 6.35(1H,d), 5.72(1H,br t), 5.40(1H,d), 3.99(2H,q), 3.95(3H,s), 3.49(2H,m), 1.31(3H,t), 1.14(1H,m), 0.60(2H,m), 0.32(2H,m)ppm |

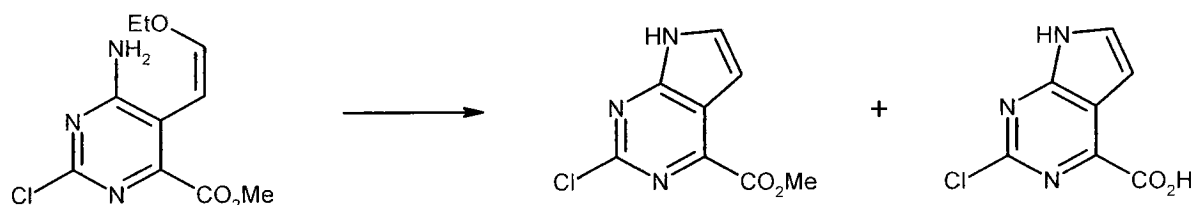
[0783]

| 名称                                                       | 结构 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-(4-氯-3-氟苯基)-5-(2-乙氧基乙烯基)-6-甲氧基羰基-4-苯基甲基氨基-嘧啶           |    | 8.17(2H,m), 7.39 (6H,m), 6.30(1H,d), 5.94(1H,br t), 5.40(1H,d), 4.83(2H,d), 3.96(3H,s), 3.87(2H,q), 1.13(3H,t) ppm                                                |
| 2-(4-氯-3-氟苯基)-5-(2-乙氧基乙烯基)-6-甲氧基羰基-4-(2-硝基苯基-甲基氨基)嘧啶     |    | 8.08(3H,m), 7.72 (1H,dd), 7.59(1H,m), 7.44(2H,m), 6.41(1H,br t), 6.36(1H,d), 5.39(1H,d), 5.14(2H,d), 4.12(2H,q), 3.94(3H,s), 1.28(3H,t) ppm                       |
| 2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基-甲基氨基)-5-(2-乙氧基乙烯基)-6-甲氧基羰基-嘧啶 |    | 8.49(1H,d), 8.26(1H,m), 7.75(1H,d), 7.62(1H,br q), 7.46(1H,t), 7.22(2H,m), 6.44(1H,d), 5.45(1H,d), 4.99(2H,d), 4.00(2H,q), 3.99(3H,s), 1.21(3H,t) ppm             |
| 2-环丙基-5-(2-乙氧基乙烯基)-6-甲氧基羰基-4-(2-硝基苯基-甲基氨基)嘧啶             |    | 8.07(1H,m), 7.64(1H,m), 7.56(1H,m), 7.43(1H,m), 6.28(1H,d), 6.22(1H,br t), 5.35(1H,d), 4.96(2H,d), 3.91(3H,s), 3.49(2H,m), 2.09(1H,m), 1.20(3H,t), 0.91(4H,m) ppm |

[0784]

[0785] 8.2 2-氯-4-甲氧基羰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 1-122)和4-羧基-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 1-121)的制备

[0786]



[0787] 将4-氨基-2-氯-5-(2-乙氧基乙烯基)-6-甲氧基羰基-嘧啶 (120mg, 0.47mmol) 和盐酸 (2N; 5ml) 的混合物加热回流 3 小时, 冷却到环境温度, 在减压下蒸发。利用 FractionLynx hplc 对残留物进行纯化, 而产生 2-氯-4-甲氧基羰基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (24mg, 24%)。

[0788] 该化合物的特征数据如下:

[0789]  $MH^+$  212, 214。

[0790] 还分离出的是作为灰白色固体的 4-羧基-2-氯-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (61mg, 66%)

[0791] 该化合物的特征数据如下:

[0792]  $^1H$  NMR (400MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  7.50 (1H, d), 6.80 (1H, d), 6.50 (1H, m) ppm (未观察到  $CO_2H$ )。

[0793] 下面, 将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 26 中。

[0794] 表 26 依照上面实施例 8.2 中描述的方法所制备的化合物。

[0795]

| 化合物编号 | 名称                                              | 结构 | $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$ )                                                                                           |
|-------|-------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-61  | 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶      |    | 7.90(1H, t), 7.80(1H, m), 7.50(1H, m), 6.90(1H, m), 4.00(3H, s) ppm<br>(未观察到 NH 和 $CO_2H$ )                              |
| 5-18  | 2-(4-氯-3-氟苯基)-7-环丙基甲基-4-甲氧基羰基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 |    | 8.38(2H, m), 7.55(1H, d), 7.52(1H, dd), 7.07(1H, d), 4.24(2H, d), 4.11(3H, s), 1.22(1H, m), 0.69(2H, m), 0.51(2H, m) ppm |

[0796]

| 化合物编号 | 名称                                                  | 结构 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                            |
|-------|-----------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6-18  | 2-(4-氯-3-氟苯基)-4-甲氧基羰基-7-苯基甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶        |    | 8.39(2H,m),7.52(1H,dd),7.34(5H,m),7.29(1H,m),7.07(1H,d),5.58(2H,s),4.12(3H,s) ppm                                                                          |
| 8-1   | 4-羧基-2-环丙基-7-(2-硝基苯基-甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶            |    | 8.08(1H,d),7.56(1H,t),7.51(1H,t),7.42(1H,br s),6.75(1H,br s),6.67(1H,m),5.70(2H,s),4.08(1H,br s),2.13(1H,m),0.89(4H,m)ppm(nmr run in d <sub>6</sub> -DMSO) |
| 8-2   | 2-环丙基-4-甲氧基羰基-7-(2-硝基苯基-甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶         |    | 8.13(1H,d),7.48(2H,m),7.31(1H,d),7.03(1H,d),6.94(1H,dd),5.81(2H,s),4.07(3H,s),2.45(1H, 五重峰),1.12(2H,m),1.05(2H,m)ppm                                       |
| 8-18  | 2-(4-氯-3-氟苯基)-4-甲氧基羰基-7-(2-硝基苯基-甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 |    | 8.32(2H,m),8.17(1H,dd),7.50(4H,m),7.15(1H,d),7.00(1H,m),5.98(2H,s),4.13(3H,s) ppm                                                                          |
| 11-18 | 2-(4-氯-3-氟苯基)-7-(2-呋喃基-甲基)-4-甲氧基羰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶  |    | 8.40(2H,m),7.52(1H,dd),7.45(1H,d),7.40(1H,m),7.06(1H,d),6.42(1H,d),6.37(1H,m),5.54(2H,s),4.11(3H,s)ppm                                                     |

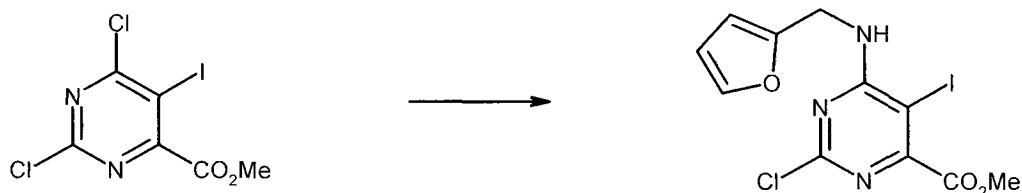
[0797]

| 化合物编号 | 名称                                                       | 结构 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )                                                         |
|-------|----------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14-18 | 2-(4-氯-3-氟苯基)-7-(3-氯吡啶-2-基-甲基)-4-甲氧基羰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶   |    | MH <sup>+</sup> 431,433,435                                                                             |
| 32-62 | 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-1-(2-呋喃基-甲基)-4-甲氧基羰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 |    | 7.98(1H,s),7.83(1H,t),7.37(2H,m),7.28(1H,dd),7.22(1H,d),6.34(2H,s),5.33(2H,s),4.06(3H,s),4.00(3H,s) ppm |

[0798] 实施例9 2-氯-7-(2-呋喃基甲基)-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物11-126)的合成

[0799] 9.1 2-氯-4-(2-呋喃基甲基氨基)-5-碘-6-甲氧基羰基-嘧啶的制备

[0800]



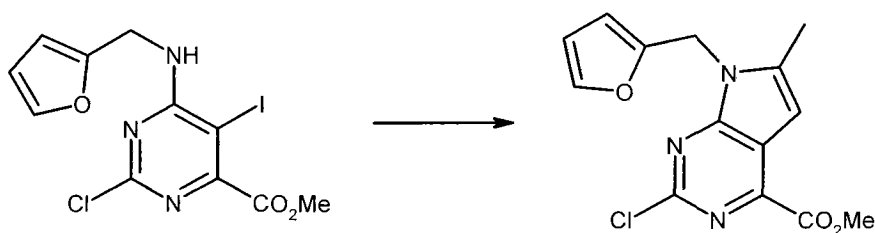
[0801] 于环境温度下将2,4-二氯-5-碘-6-甲氧基羰基-嘧啶(按照W02009/046090中所述的方法制备;1.0g,3.0mmol)、2-呋喃甲胺(0.44g,4.5mmol)和三乙胺(0.83ml,6.0mmol)溶解于二氯甲烷(10ml)的溶液搅拌1小时。添加二氯甲烷,将所形成溶液用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪(Presearch Combiflash Rf)使用溶解于己烷的乙酸乙酯(梯度为0%至40%)作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化,而产生作为白色固体的2-氯-4-(2-呋喃基甲基氨基)-5-碘-6-甲氧基羰基-嘧啶(898mg,76%)。

[0802] 该化合物的特征数据如下:

[0803] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40(1H, d),6.30(2H, m),6.20(1H, br s),4.70(2H, d),4.00(3H, s)ppm。

[0804] 9.2 2-氯-7-(2-呋喃基甲基)-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物11-126)的制备

[0805]



[0806] 将 2-氯-4-(2-呋喃基甲基氨基)-5-碘-6-甲氧基羰基-嘧啶 (377mg, 0.96mmol)、(1-三丁基锡基)丙二烯 (378mg, 1.15mmol)、二(三-叔丁基膦)钯 (24mg, 0.05mmol) 和除气的二甲基甲酰胺 (9ml) 的混合物在微波反应器中于 160℃ 加热 20 分钟, 然后冷却并添加乙酸乙酯。将混合物用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪 (Presearch Combiflash Rf) 使用溶解于己烷的乙酸乙酯 (梯度为 0% 至 40%) 作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化, 接着利用 FractionLynx hplc 进行进一步纯化, 而产生作为灰白色固体的 2-氯-7-(2-呋喃基甲基)-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (75mg, 26%)。

[0807] 该化合物的特征数据如下:

[0808]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (1H, m), 6.80 (1H, m), 6.20 (2H, m), 5.40 (2H, s), 4.10 (3H, s), 2.50 (3H, s) ppm。

[0809] 下面将利用此方法制备的化合物其它例列于表 27 中。

[0810] 表 27 依照上面实施例 9.2 中描述的方法所制备的化合物。

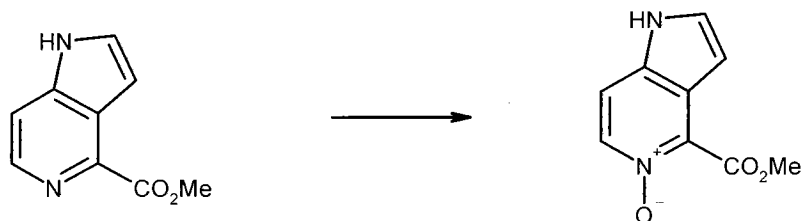
[0811]

| 化合物编号 | 名称                                 | 结构 | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )           |
|-------|------------------------------------|----|--------------------------------------------------------|
| 1-126 | 2-氯-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 |    | 6.80(1H,s), 5.70(1H, br s), 4.10(3H,s), 2.60(3H,s) ppm |

[0812] 实施例 10 6-氯-4-甲氧基羰基-1H-吡咯并 [3,2-c] 吡啶 (化合物 22-122) 的合成

[0813] 10.1 4-甲氧基羰基-5-氧-1H-吡咯并 [3,2-c] 吡啶的制备

[0814]

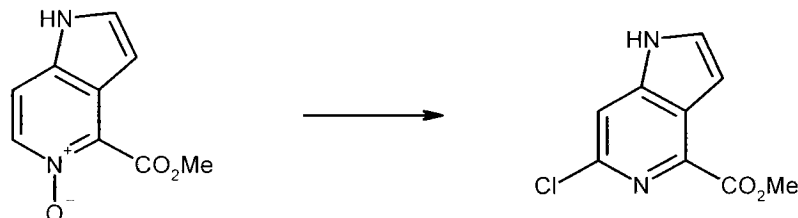


[0815] 将 4-甲氧基羰基-1H-吡咯并 [3,2-c] 吡啶 (0.50g, 2.8mmol)、3-氯过氧化苯甲酸 (0.82g, 2.8mmol) 和氯仿 (10ml) 的混合物于环境温度下搅拌 4 小时。利用自动闪式色谱仪 (Presearch Combiflash Rf) 使用溶解于二氯甲烷的甲醇 (梯度为 0% 至 10%) 作为洗脱剂在二氧化硅上对反应混合物进行纯化, 而产生橙色泡沫状的 4-甲氧基羰基-5-氧-1H-吡咯并 [3,2-c] 吡啶 (220mg, 40%)。

[0816] 该化合物的特征数据如下：

[0817]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.93(1H, s), 8.02(1H, d), 7.55(2H, m), 6.56(1H, m), 4.03(3H, s)ppm。

[0818] 10.2 6-氯-4-甲氧基羰基-1H-吡咯并[3,2-c]-吡啶(化合物 22-122)的制备  
[0819]



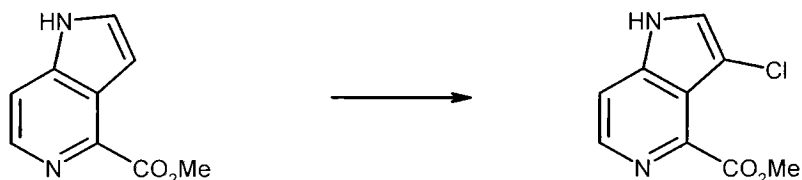
[0820] 将 4-甲氧基羰基-5-氧-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(220mg, 1.15mmol) 溶解于三氯氧磷(5ml) 的溶液加热回流 4 小时, 然后冷却到环境温度。将混合物在减压下浓缩, 添加冰, 将所形成的混合物用二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物在减压下蒸发, 利用 FractionLynx hplc 对残留物进行纯化, 而产生作为白色固体的 6-氯-4-甲氧基羰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(24mg, 10%)。

[0821] 该化合物的特征数据如下：

[0822]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.63(1H, s), 7.55(1H, d), 7.08(1H, m), 4.60(1H, br s), 4.02(3H, s)ppm。

[0823] 实施例 11 3,6-二氯-4-甲氧基羰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(化合物 22-132)的合成

[0824] 11.1 3-氯-4-甲氧基羰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶的制备  
[0825]

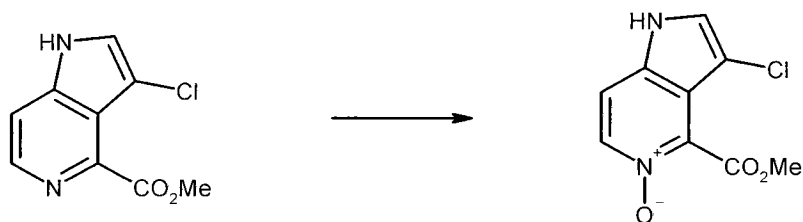


[0826] 将 4-甲氧基羰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(0.25g, 1.4mmol) 和 N-氯代丁二酰亚胺(0.23g, 1.7mmol) 溶解于二甲基甲酰胺(5ml) 的溶液于环境温度下搅拌 18 小时, 然后倒入水中。将所形成的混合物用乙醚萃取, 将合并的有机相在减压下蒸发, 而产生黄色固体。利用 FractionLynx hplc 对此黄色固体进行纯化, 而产生作为固体的 3-氯-4-甲氧基羰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(74mg, 25%)。

[0827] 该化合物的特征数据如下：

[0828]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.22(1H, d), 7.57(1H, d), 7.56(1H, s), 4.60(1H, br s), 4.02(3H, s)ppm。

[0829] 11.2 3-氯-4-甲氧基羰基-5-氧-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶的制备  
[0830]



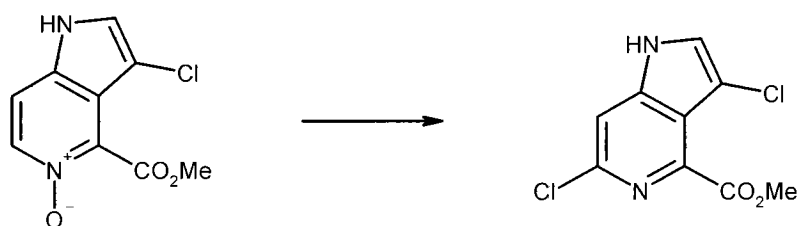
[0831] 将 3-氯-4-甲氧基羰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 (1.16g, 5.5mmol)、3-氯过氧化苯甲酸 (1.90g, 6.6mmol) 和氯仿 (10ml) 的混合物于环境温度下搅拌 16 小时。利用自动闪式色谱仪 (Presearch Combiflash Rf) 使用溶解于二氯甲烷的甲醇 (梯度为 0% 至 10%) 作为洗脱剂在二氧化硅上对反应混合物进行纯化, 而产生作为灰白色固体的 3-氯-4-甲氧基羰基-5-氧-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 (560mg, 45%)。

[0832] 该化合物的特征数据如下:

[0833]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.12 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.66 (1H, d), 4.60 (1H, br s), 4.07 (3H, s) ppm。

[0834] 11.3 3,6-二氯-4-甲氧基羰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 (化合物 22-132) 的制备

[0835]



[0836] 将 3-氯-4-甲氧基羰基-5-氧-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 (520mg, 5.5mmol) 溶解于三氯氧磷 (20ml) 的溶液加热回流 4 小时, 然后让其冷却到环境温度。将混合物在减压下浓缩, 添加温水, 将所形成的混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下蒸发, 利用 FractionLynx hplc 对残留物进行纯化, 而产生作为白色固体的 3,6-二氯-4-甲氧基羰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 (23mg, 4%)。

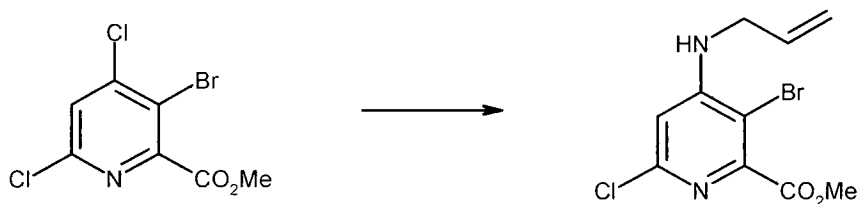
[0837] 该化合物的特征数据如下:

[0838]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  7.86 (1H, s), 7.69 (1H, s), 3.94 (3H, s) ppm (未观察到 NH)。

[0839] 实施例 12 6-氯-4-甲氧基羰基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 (化合物 22-124) 的合成

[0840] 12.1 5-溴-2-氯-6-甲氧基羰基-4-(丙-2-烯基氨基)吡啶的制备

[0841]



[0842] 将三乙胺 (4.1ml, 30mmol) 接着将烯丙基胺 (0.84g, 14.7mmol) 加入到 5-溴-2,4-二氯-6-甲氧基羰基-吡啶 (4.20g, 14.7mmol) 溶解于无水二甲基甲酰胺 (50ml) 的溶液

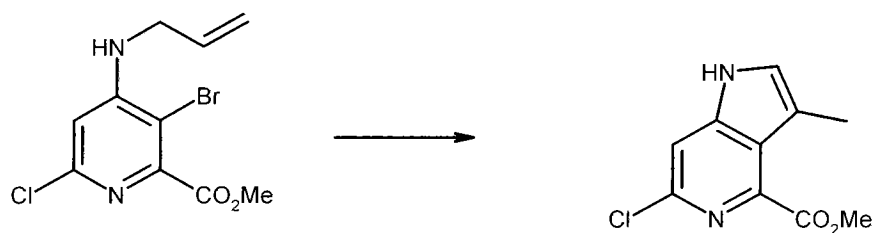
中。将所形成的反应混合物于 100℃ 加热 2 小时,然后冷却到环境温度,在减压下蒸发,而产生橙色的油状物,利用自动闪式色谱仪 (Presearch Combiflash Rf) 使用溶解于异己烷的乙酸乙酯 (梯度为 0% 至 70%) 作为洗脱剂在二氧化硅上对该油状物进行纯化,而产生作为白色固体的 5-溴-2-氯-6-甲氧基羰基-4-(丙-2-烯基氨基)吡啶 (2.44g, 54%)。

[0843] 该化合物的特征数据如下:

[0844]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.53 (1H, s), 5.96–5.85 (1H, m), 5.45 (1H, br s), 5.32 (1H, s), 5.28 (1H, d), 3.97 (3H, s), 3.92 (2H, m) ppm。

[0845] 12.2 6-氯-4-甲氧基羰基-3-甲基-1H-吡咯并 [3,2-c] 吡啶 (化合物 22-124) 的制备

[0846]



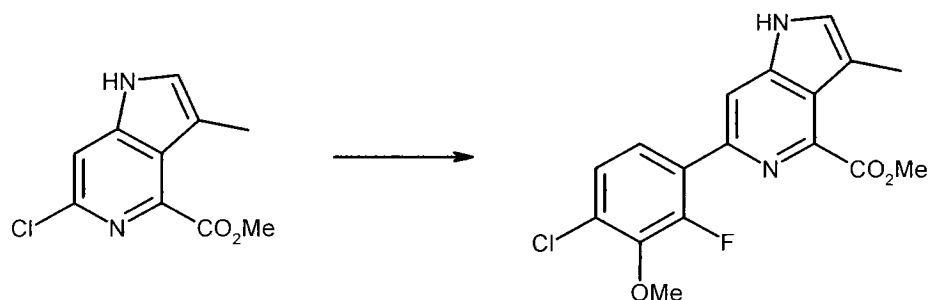
[0847] 将四 (三苯基膦) 钯 (0) (1.06g, 0.91mmol) 接着将二甲基甲酰胺 (100ml) 加入到 5-溴-2-氯-6-甲氧基羰基-4-(丙-2-烯基氨基)吡啶 (5.57g, 18.3mmol) 与磨得很细的乙酸钠 (2.25g, 27.4mmol) 的混合物中。用氮气向混合物中吹气,然后于 105℃ 在氮气气氛中加热 20 小时。添加额外的四 (三苯基膦) 钯 (0) (1.06g, 0.91mmol),再继续加热 24 小时。让反应混合物冷却到环境温度,倒入水中,将所形成的混合物用乙醚萃取。将有机相合并,用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并蒸发,而产生黄色固体,利用自动闪式色谱仪 (Presearch Combiflash Rf) 使用溶解于异己烷的乙酸乙酯 (梯度为 0% 至 80%) 作为洗脱剂在二氧化硅上对该固体进行纯化,而产生作为黄色固体的 6-氯-4-甲氧基羰基-3-甲基-1H-吡咯并 [3,2-c] 吡啶 (1.92g, 47%)。

[0848] 该化合物的特征数据如下:

[0849]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.51 (1H, s), 7.28 (1H, s), 4.00 (3H, s), 2.33 (3H, s) ppm (未观察到 NH)。

[0850] 实施例 13 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-3-甲基-1H-吡咯并 [3,2-c] 吡啶 (化合物 22-64) 的替代性合成

[0851]



[0852] 将 6-氯-4-甲氧基羰基-3-甲基-1H-吡咯并 [3,2-c] 吡啶 (1.00g, 4.45mmol)、4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基硼酸 1,3-丙二醇酯 (1.42g, 5.8mmol)、与二氯甲烷 (1 : 1) (182mg, 0.22mmol) 和氟化铯 (1.35g, 8.9mmol) 配合的 [1,1'-二 (二苯基膦) 二茂铁] 二

氯化钡 (II)、二甲基甲酰胺 (12ml) 和水 (4ml) 的混合物在微波反应器中于 115℃ 加热 3 小时, 冷却到环境温度并添加水。将所形成的混合物用二氯甲烷萃取, 将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪 (Presearch Combiflash Rf) 使用溶解于异己烷的乙酸乙酯 (梯度为 0% 至 60%) 作为洗脱剂对残留物进行纯化, 而产生作为米黄色固体的 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 (595mg, 38%)。

[0853] 该化合物的特征数据如下:

[0854]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.85 (1H, d), 7.65 (1H, t), 7.33 (2H, m), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 2.37 (3H, s) ppm (未观察到 NH)。

[0855] 下面, 将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 28 中。

[0856] 表 28 依照上面实施例 13 中描述的方法所制备的化合物。特征数据是熔点 (°C)、

[0857]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 或者质量离子。

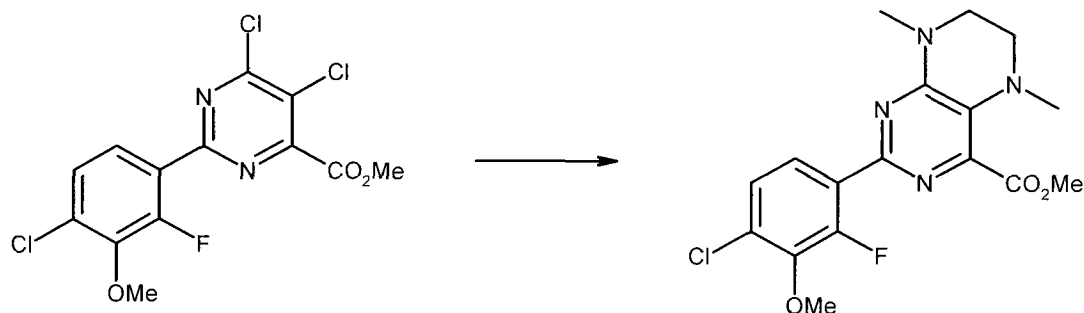
[0858]

| 化合物编号 | 名称                                                           | 结构 | 特征数据                                                                                                                          |
|-------|--------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-22  | 2-(4-氯-3-氟苯基)-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                   |    | 8.90(1H,br s),8.30(2H,m),7.50(1H,t),6.80(1H,s),4.10(3H,s),2.50(3H,s)ppm                                                       |
| 11-22 | 2-(4-氯-3-氟苯基)-7-(2-呋喃基甲基)-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶       |    | MH <sup>+</sup> 400,402                                                                                                       |
| 11-66 | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-7-(2-呋喃基甲基)-4-甲氧基羰基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 |    | 130                                                                                                                           |
| 22-62 | 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶                  |    | 7.97(1H,m),7.70(1H,t),7.60(1H,d),7.32(1H,dd),7.11(1H,d),4.60(1H,br s),4.05(3H,s),3.98(3H,s)ppm(nmr run in CD <sub>3</sub> OD) |

[0859]

[0860] 实施例 14 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5,8-二甲基-4-甲氧基羰基-5,6,7,8-四氢蝶啶(化合物 92-164)的合成

[0861]



[0862] 将 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4,5-二氯-6-甲氧基羰基-嘧啶 (按照 W02009/081112 中所述的方法制备; 1.50g, 4.15mmol)、N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺 (0.5ml, 4.1mmol) 和三乙胺 (0.6ml, 4.2mmol) 溶解于二氯甲烷 (20ml) 的溶液于环境温度下搅拌 45 分钟, 然后在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪 (Presearch Combiflash Rf) 使用溶解于二氯甲烷的甲醇 (梯度为 0% 至 10%) 作为洗脱剂对残留物进行纯化, 接着利用 FractionLynx hplc 进行进一步纯化, 而产生作为白色固体的 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5,8-二甲基-4-甲氧基羰基-5,6,7,8-四氢蝶啶 (310mg, 20%)。

[0863] 该化合物的特征数据如下:

[0864] 熔点 97°C;

[0865]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (1H, dd), 7.16 (1H, m), 3.97 (3H, s), 3.96 (3H, s), 3.54 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.23 (3H, s), 2.88 (3H, s) ppm。

[0866] 下面, 将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 29 中。

[0867] 表 29 按照上面实施例 14 中描述的方法所制备的化合物。

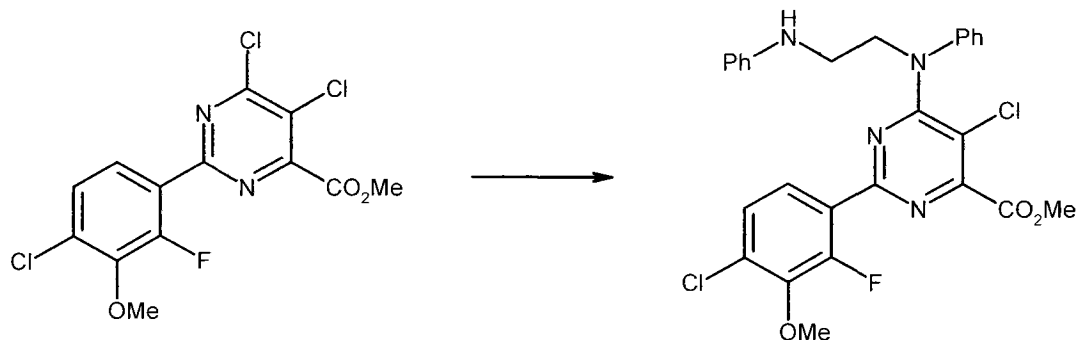
[0868]

| 化合物编号  | 名称                                                | 结构 | 熔点(°C) |
|--------|---------------------------------------------------|----|--------|
| 93-166 | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5,8-二异丙基-4-甲氧基羰基-5,6,7,8-四氢蝶啶 |    | 135    |
| 95-168 | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5,8-二苄基-4-甲氧基羰基-5,6,7,8-四氢蝶啶  |    | 146    |

[0869] 实施例 15 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5,8-二苯基-4-甲氧基羰基-5,6,7,8-四氢蝶啶 (化合物 94-170) 的合成

[0870] 15.1 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-(N,N'-二苯基-2-氨基-乙基氨基)-6-甲氧基羰基-嘧啶的制备

[0871]



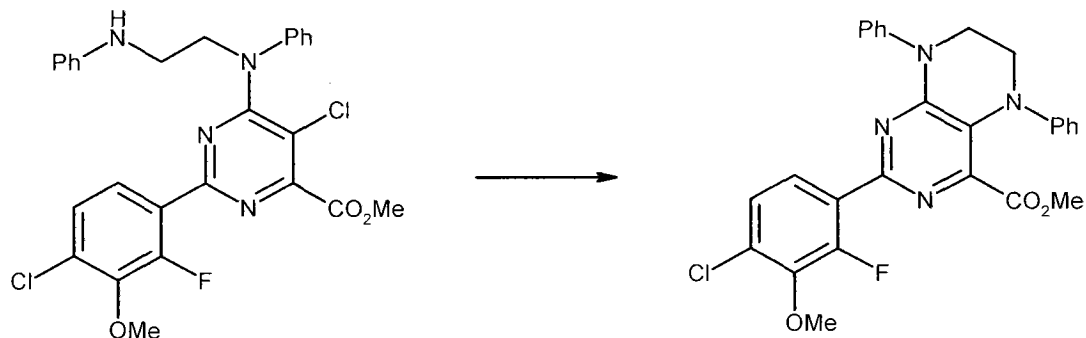
[0872] 将 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4,5-二氯-6-甲氧基羰基-嘧啶 (按照 W02009/081112 中所述的方法制备; 360mg, 1.0mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (90mg, 0.10mmol)、Xantphos (60mg, 0.10mmol)、碳酸钠 (130mg, 1.2mmol)、水 (10 滴) 和二甲氧基乙烷 (5ml) 的混合物在微波反应器中于 140℃ 加热 75 分钟, 然后冷却, 添加乙酸乙酯。将混合物用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪 (Presearch Combiflash Rf) 使用溶解于己烷的乙酸乙酯 (梯度为 10% 至 40%) 作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化, 而产生作为固体的 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-(N, N'-二苯基-2-氨基-乙基氨基)-6-甲氧基羰基-嘧啶 (100mg, 19%)。

[0873] 该化合物的特征数据如下:

[0874]  $MH^+$  541, 543, 545;

[0875] 15.2 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5,8-二苯基-4-甲氧基羰基-5,6,7,8-四氢蝶啶 (化合物 94-170) 的制备

[0876]



[0877] 将 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-(N, N'-二苯基-2-氨基-乙基氨基)-6-甲氧基羰基-嘧啶 (190mg, 0.35mmol)、三(二苄叉丙酮)二钯(0) (30mg, 0.035mmol)、Xantphos (4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽膦, 20mg, 0.035mmol)、碳酸钠 (50mg, 0.46mmol)、水 (10 滴) 和二甲氧基乙烷 (4ml) 的混合物在微波反应器中于 140℃ 加热 75 分钟, 然后冷却, 添加乙酸乙酯。将混合物用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪 (Presearch Combiflash Rf) 使用溶解于己烷的乙酸乙酯 (梯度为 10% 至 30%) 作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化, 接着利用 FractionLynx hplc 进行进一步纯化, 而产生作为黄色固体的 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5,8-二苯基-4-甲氧基羰基-5,6,7,8-四氢蝶啶 (4mg, 2%)。

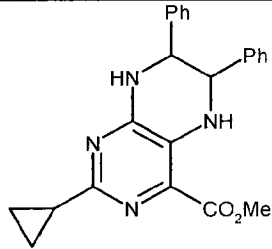
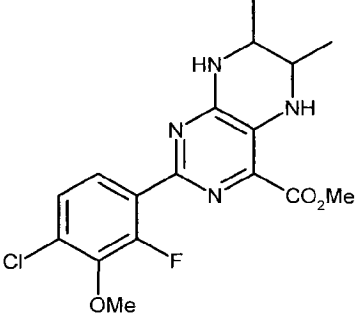
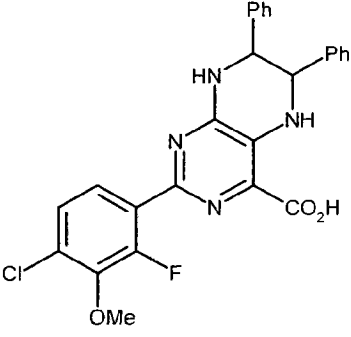
[0878] 该化合物的特征数据如下:

[0879]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.45 (3H, m), 7.30 (4H, m), 7.16 (1H, dd), 7.09 (2H, d), 3.95 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.32 (2H, m), 3.06 (2H, m) ppm.

[0880] 将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 30 中。

[0881] 表 30 依照上面实施例 15.2 中描述的方法所制备的化合物。特征数据是熔点 ( $^{\circ}\text{C}$ ) 或者  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

[0882]

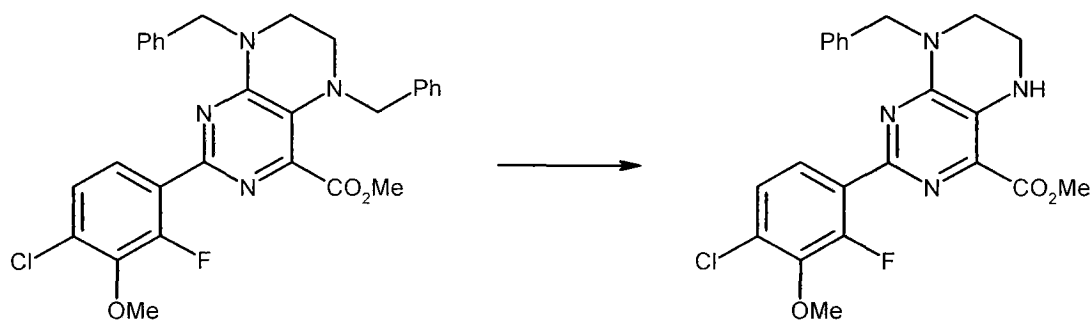
| 化合物编号  | 名称                                               | 结构                                                                                   | 特征数据                                                                                                              |
|--------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 91-44  | 2-环丙基-6,7-二苯基-4-甲氧基羰基-5,6,7,8-四氢蝶啶               |    | 7.41(1H,m), 7.15(6H,m), 6.82(2H,d), 6.76(2H,d), 5.68(1H,br s), 4.87(2H,m), 3.95(3H,s), 2.12(1H,m), 0.90(4H,m) ppm |
| 91-184 | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6,7-二甲基-4-甲氧基羰基-5,6,7,8-四氢蝶啶 |   | 110                                                                                                               |
| 91-203 | 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6,7-二苯基-5,6,7,8-四氢蝶啶    |  | 230                                                                                                               |

[0883]

| 化合物编号  | 名称                                                               | 结构 | 特征数据                                                                                                                 |
|--------|------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 91-204 | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6,7-二苄基-4-甲氧基羰基-5,6,7,8-四氢蝶啶                 |    | 7.77(1H,m),7.66(1H,dd),7.21(3H,m),7.14(4H,m),6.83(2H,d),6.79(2H,d),5.92(1H,br s),4.98(2H,m),4.01(3H,s),3.96(3H,s)ppm |
| 91-207 | (5aR,9aR)-4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5,5a,6,7,8,9,9a,10-八氢-苯并[g]蝶啶 |    | 236                                                                                                                  |
| 106-74 | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-8-甲基-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁嗪     |    | 117                                                                                                                  |

[0884] 实施例 16 8-苄基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5,6,7,8-四氢蝶啶(化合物 95-162)的合成

[0885]



[0886] 将盐酸(2N;3滴)和用水(3滴)湿润的钯(5%在碳上;32mg)加入到2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5,8-二苄基-4-甲氧基羰基-5,6,7,8-四氢蝶啶(按照实施例14中所述的方法制备;190mg,0.36mmol)溶解于甲醇(10ml)溶液中。将混合物在压力为4巴的氢气中氢化6小时,然后利用Celite®进行过滤,将滤液在减压下蒸发,利用FractionLynx hplc对残留物进行纯化,而产生作为黄色固体的8-苄基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5,6,7,8-四氢蝶啶(30mg,19%)。

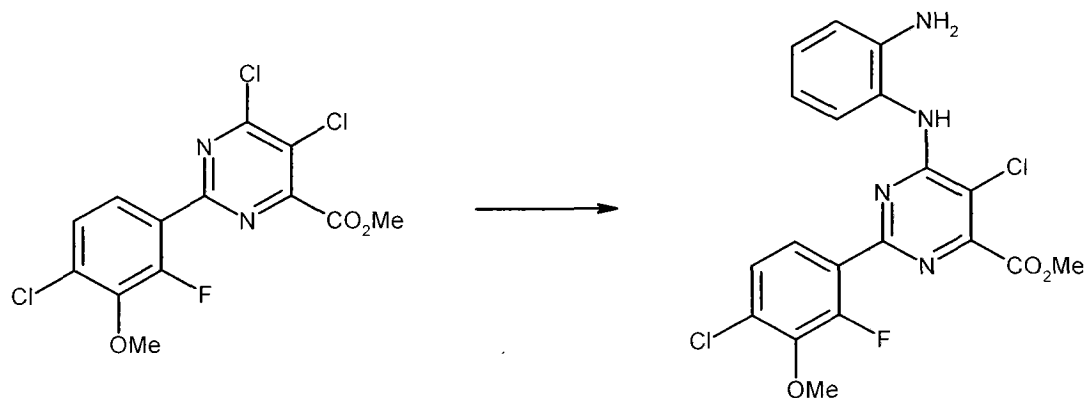
[0887] 该化合物的特征数据如下：

[0888]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (1H, t), 7.60 (1H, br s), 7.30 (5H, m), 7.10 (1H, d), 5.00 (2H, s), 4.00 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.50 (4H, s) ppm。

[0889] 实施例 17 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5,10-二氢-苯并[g]蝶啶 (化合物 119-168) 和 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-苯并[g]蝶啶 (化合物 125-76) 的合成

[0890] 17.1 4-(2-氨基-苯基氨基)-5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-嘧啶的制备

[0891]



[0892] 将 2-氨基苯胺 (0.13g, 1.2mmol) 接着将三乙胺 (0.15ml, 1.3mmol) 加入到 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4,5-二氯-6-甲氧基羰基-嘧啶 (按照 W02009/081112 中所述的方法制备; 365mg, 1.0mmol) 溶解于二甲基亚砜 (6ml) 的溶液于 90℃ 加热 3 小时, 然后让其冷却到环境温度。将混合物倒入水中, 利用过滤除去暗黄色固体并用冷的二氯甲烷洗涤, 而产生作为黄色固体的 4-(2-氨基-苯基氨基)-5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-嘧啶 (400mg, 92%)。

[0893] 该化合物的特征数据如下：

[0894] 熔点: 162-164℃；

[0895]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.4 (1H, br s), 7.17 (1H, d), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, dd), 4.03 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.70 (2H, br s) ppm。

[0896] 下面, 将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 31 中。

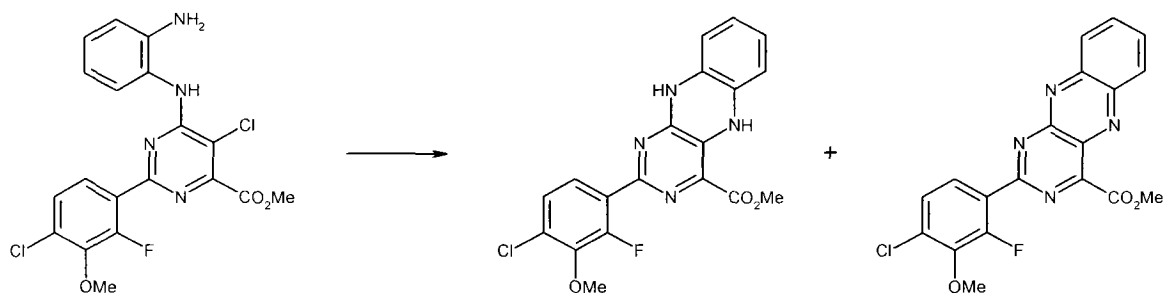
[0897] 表 31 依照上面实施例 17.1 中描述的方法所制备的化合物。

| 名称                                 | 结构 | 熔点 °C   |
|------------------------------------|----|---------|
| 4-(2-氨基-苯基氨基)-5-氯-2-环丙基-4-甲氧基羰基-嘧啶 |    | 164-168 |

[0899] 17.2 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5,10-二氢-苯并[g]蝶啶 (化合物 119-168) 和 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-苯并[g]蝶啶

啉（化合物 125-76）的制备

[0900]



[0901] 将 4-(2-氨基-苯基氨基)-5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-喹啉 (170mg, 0.4mmol)、三(二苄叉丙酮)二钯(0) (25mg, 0.03mmol), Xantphos(4, 5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽膦, 45mg, 0.08mmol)、碳酸钠 (70mg, 0.65mmol)、水 (5 滴) 和二甲氧基乙烷 (3ml) 的混合物在微波反应器中于 150℃ 加热 60 分钟, 然后冷却到环境温度。将混合物在减压下蒸发, 将残留物溶解于水, 用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下蒸发。利用色谱仪使用 20% 乙酸乙酯溶解于己烷的溶液作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化, 而产生作为黄色固体的 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5,10-二氢-苯并[g]蝶啉 (50mg, 32%)。

[0902] 该化合物的特征数据如下:

[0903]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (1H, br s), 7.48 (1H, t), 7.14 (1H, d), 6.88 (1H, br s), 6.62 (1H, t), 6.58 (1H, t), 6.34 (1H, d), 6.14 (1H, d), 3.97 (3H, s), 3.92 (3H, s) ppm。

[0904] 还分离出的是作为黄色固体的 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-苯并[g]蝶啉 (20mg, 13%)。

[0905] 该化合物的特征数据如下:

[0906]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (2H, t), 8.30 (1H, t), 8.18 (1H, t), 8.00 (1H, t), 7.35 (1H, d), 4.25 (3H, s), 4.10 (3H, s) ppm。

[0907] 下面, 将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 32 中。

[0908] 表 32 依照上面实施例 17.2 中描述的方法所制备的化合物。

[0909]

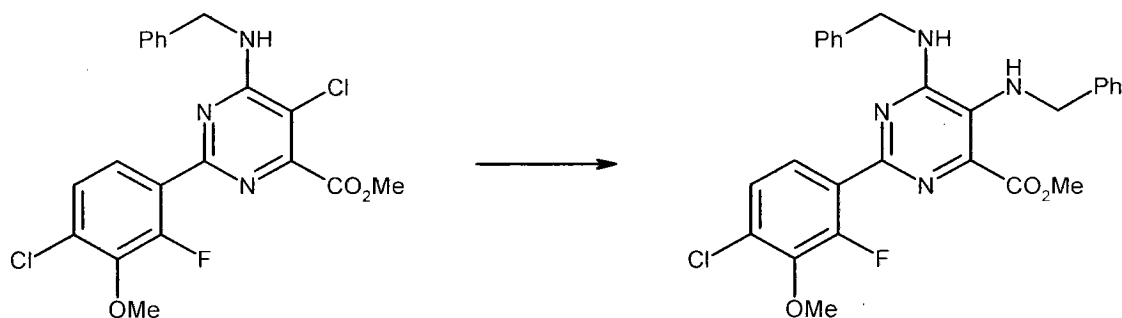
| 化合物编号  | 名称                            | 结构 | 熔点℃     |
|--------|-------------------------------|----|---------|
| 119-28 | 2-环丙基-4-甲氧基羰基-5,10-二氢-苯并[g]蝶啉 |    | 217-219 |

[0910] 实施例 18 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-7,9-二苄基-6-甲氧基羰基-8-甲基-8,9-二氢-7H-嘌呤 (化合物 81-46) 的合成

[0911] 18.12-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4,5-二(苄基氨基)-6-甲氧基羰基-噻

## 啉的制备

[0912]



[0913] 将 4-苄基氨基-5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-嘧啶 (按照实施例 3.1 中所述的方法制备; 330mg, 0.75mmol)、三(二苄基丙酮)二钯(0) (70mg, 0.075mmol)、Xantphos (50mg, 0.075mmol)、碳酸钠 (95mg, 0.90mmol)、水 (10 滴) 和二甲氧基乙烷 (5ml) 的混合物在微波反应器中于 140℃ 加热 75 分钟, 然后冷却, 添加乙酸乙酯。将混合物用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪 (Presearch Combiflash Rf) 使用溶解于己烷的乙酸乙酯 (梯度为 10% 至 30%) 作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化, 而产生作为固体的 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4,5-二(苄基氨基)-6-甲氧基羰基-嘧啶 (100mg, 26%)。

[0914] 该化合物的特征数据如下:

[0915]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (1H, dd), 7.30 (6H, m), 7.23 (5H, m), 6.28 (1H, br t), 5.88 (1H, br t), 4.74 (2H, d), 4.15 (2H, d), 3.99 (3H, s), 3.87 (3H, s) ppm。

[0916] 将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 33 中。

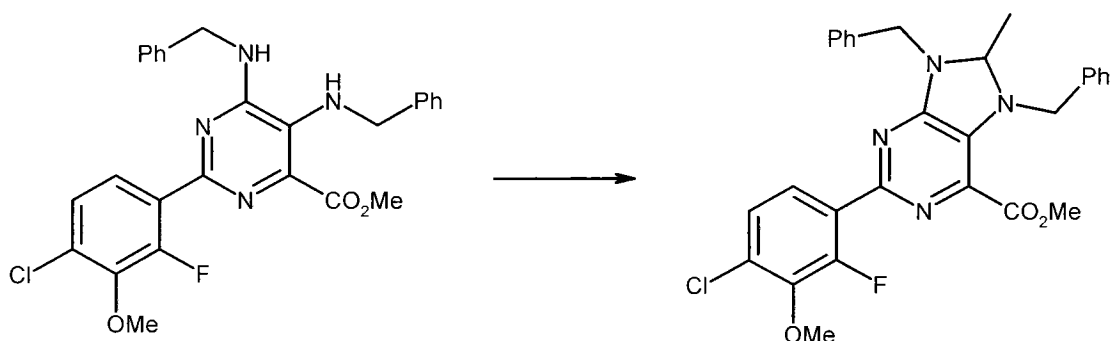
[0917] 表 33 依照上面实施例 18.1 中描述的方法所制备的化合物。

[0918]

| 名称                                                      | 结构 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4,5-二(2,4-二甲氧基苯基)-甲基氨基-6-甲氧基羰基-嘧啶   |    | 7.72(1H,dd),7.31(1H,m),7.19(1H,m),7.05(1H,d),6.63(1H,br t),6.45(2H,m),6.40(2H,m),6.08(1H,t),4.72(2H,d),4.03(2H,d),4.01(3H,s),3.86(3H,s),3.80(3H,s),3.79(3H,s),3.78(3H,s),3.63(3H,s)ppm                 |
| 2-(4-氯-3-氟苯基)-4,5-二(苄基氨基)-6-甲氧基羰基-嘧啶                    |    | 8.13(2H,dd),7.41(1H,dd),7.30(8H,m),7.20(2H,d),6.18(1H,br t),5.92(1H,br t),4.78(2H,d),4.13(2H,d),3.87(3H,s)ppm                                                                                          |
| 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4,5-二(2,4-二甲氧基苯基)-甲基氨基-6-(正丙氧基羰基)嘧啶 |    | 7.78(1H,dd),7.33(1H,dd),7.19(1H,m),7.04(1H,dd),6.61(1H,br t),6.40(4H,m),6.09(1H,br t),4.74(2H,d),4.50(2H,d),4.22(2H,m),4.01(3H,s),3.86(3H,s),3.80(3H,s),3.79(3H,s),3.78(3H,s),1.79(2H,m),1.00(3H,t)ppm |

[0919] 18.2 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-7,9-二苄基-6-甲氧基羰基-8-甲基-8,9-二氢-7H-嘌呤(化合物 81-46)的制备

[0920]



[0921] 将 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4,5-二(苄基氨基)-6-甲氧基羰基-嘧啶(100mg, 0.20mmol) 和乙醛(0.02ml; 0.36mmol) 溶解于乙醇(5ml) 的溶液加热回流 6 小时, 然后冷却, 在减压下蒸发。利用 FractionLynx hplc 对残留物进行纯化, 而产生作为黄色油状物的 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-7,9-二苄基-6-甲氧基羰基-8-甲基-8,9-二氢-7H-嘌呤(28mg, 27%)。

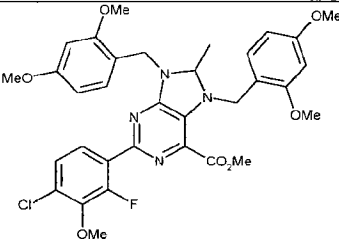
[0922] 该化合物的特征数据如下：

[0923]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69(1H, dd), 7.25(8H, m), 7.16(1H, d), 7.10(2H, d), 5.24(1H, q), 5.19(2H, dd), 4.56(1H, d), 4.37(1H, d), 3.98(3H, s), 3.81(3H, s), 1.39(3H, d) ppm。

[0924] 下面, 将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 34 中。

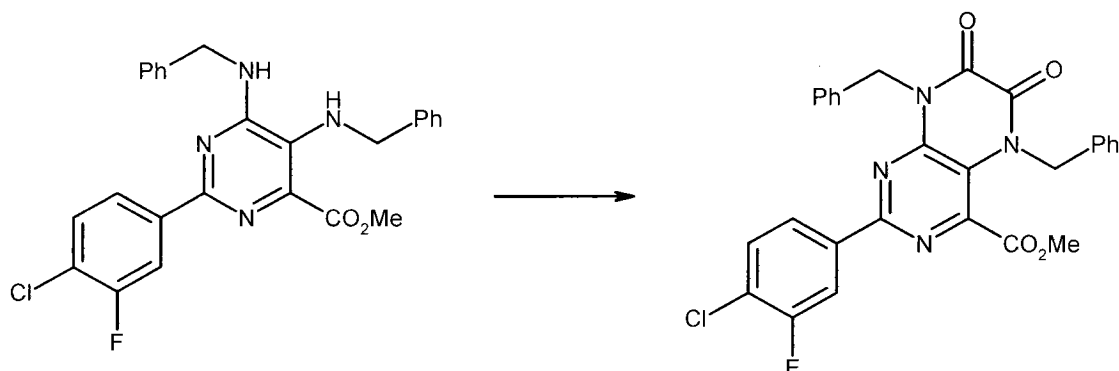
[0925] 表 34 依照上面实施例 18.2 中描述的方法所制备的化合物。

[0926]

| 化合物编号 | 名称                                                                 | 结构                                                                                 | $^1\text{H}$ NMR(400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$                                                                                                                                                                               |
|-------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 83-48 | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-7,9-二(2,4-二甲氧基苯基-甲基)-6-甲氧基羰基-8-甲基-8,9-二氢-7H-嘌呤 |  | 7.68(1H, dd), 7.22(1H, dd), 7.15(1H, d), 6.92(1H, d), 6.37(2H, m), 6.30(2H, m), 5.17(1H, q), 5.14(1H, d), 4.96(1H, d), 4.34(2H, dd), 3.98(3H, s), 3.84(3H, s), 3.79(3H, s), 3.76(3H, s), 3.67(3H, s), 3.48(3H, s), 1.47(3H, d) ppm |

[0927] 实施例 19 2-(4-氯-3-氟苯基)-5,8-二苄基-6,7-二氧-4-甲氧基羰基-5,6,7,8-四氢蝶啶(化合物 95-160)的合成

[0928]



[0929] 将 2-(4-氯-3-氟苯基)-4,5-二(苄基氨基)-6-甲氧基羰基-嘧啶(按照实施例 18.1 中所述的方法制备; 60mg, 0.13mmol) 溶解于二氯苯(4ml) 的溶液加入到乙二酐氯(0.02ml; 0.18mmol) 溶解于二氯苯(2ml) 的 60℃ 的经搅拌溶液中。将反应混合物于 160℃ 加热 1 小时, 然后冷却并添加乙酸乙酯。将混合物用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪(PresearchCombiflash Rf) 使用溶解于己烷的乙酸乙酯(梯度为 10% 至 40%) 作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化, 而产生作为黄色固体的 2-(4-氯-3-氟苯基)-5,8-二苄基-6,7-二氧-4-甲氧基羰基-5,6,7,8-四氢蝶啶(46mg, 54%)。

[0930] 该化合物的特征数据如下：

[0931] 熔点 211℃；

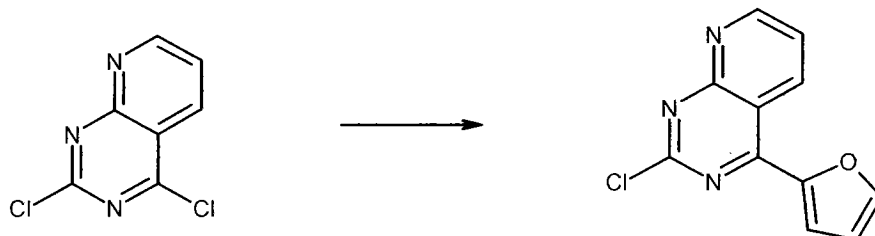
[0932]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12(2H, m), 7.55(3H, m), 7.30(6H, m), 7.06(2H, dd),

5.72 (2H, s), 5.48 (2H, s), 3.57 (3H, s) ppm。

[0933] 实施例 20 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶(化合物 123-49)的合成

[0934] 20.1 2-氯-4-(2-呋喃基)吡啶并[2,3-d]嘧啶的制备

[0935]



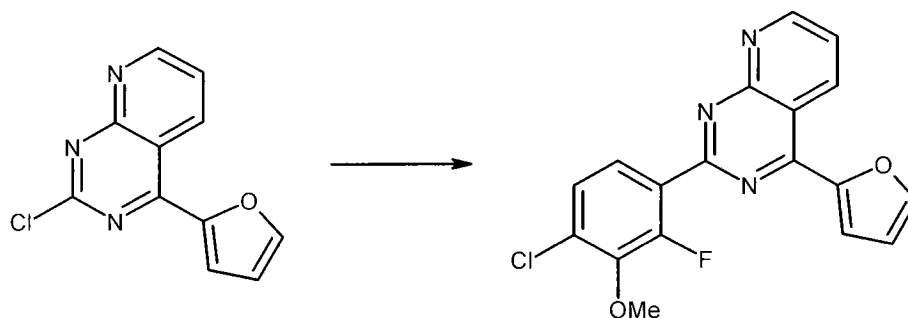
[0936] 将 2,4-二氯-吡啶并[2,3-d]嘧啶(200mg, 1.0mmol)、2-(三丁基锡基)呋喃(0.35ml, 1.1mmol)、二(三苯基膦)二氯化钯(35mg, 0.05mmol)和除气的二甲基甲酰胺(10ml)的混合物在微波反应器中于 60℃ 加热 20 分钟,然后让其冷却,添加乙酸乙酯。将混合物用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪(Presearch Combiflash Rf)使用溶解于二氯甲烷的甲醇(梯度为 0%至 10%)作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化,而产生作为黄色固体的 2-氯-4-(2-呋喃基)吡啶并[2,3-d]嘧啶(217mg, 94%)。

[0937] 该化合物的特征数据如下:

[0938]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.40 (1H, dd), 9.30 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.60 (1H, dd), 6.70 (1H, m) ppm。

[0939] 20.2 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-(2-呋喃基)吡啶并[2,3-d]嘧啶的制备

[0940]



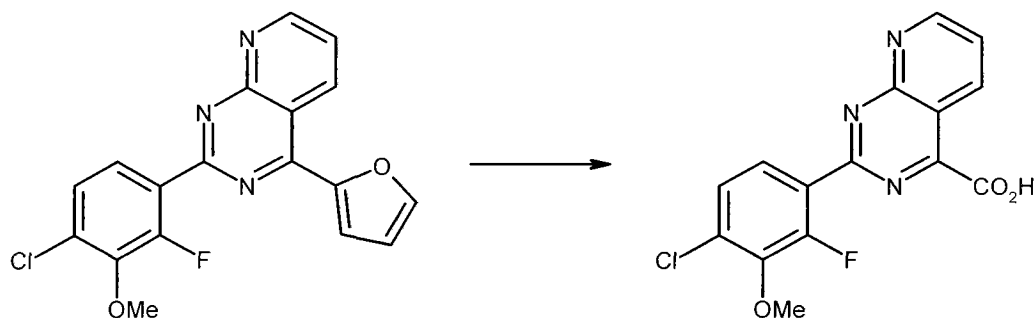
[0941] 将 2-氯-4-(2-呋喃基)吡啶并[2,3-d]嘧啶(217mg, 0.94mmol)、4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基硼酸 1,3-丙二醇酯(275mg, 1.1mmol)、与二氯甲烷(1:1)(77mg, 0.09mmol)和氟化铯(283mg, 1.9mmol)配合的[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)、二甲氧基乙烷(5ml)和水(5ml)的混合物在微波反应器中于 140℃ 加热 20 分钟,冷却到环境温度,用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪(Presearch Combiflash Rf)使用溶解于二氯甲烷的甲醇(梯度为 0%至 10%)作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化,而产生作为褐色固体的 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-(2-呋喃基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶(137mg, 39%)。

[0942] 该化合物的特征数据如下：

[0943]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.40(1H, dd), 9.30(1H, m), 8.10(1H, t), 7.90(1H, m), 7.80(1H, m), 7.70(1H, dd), 7.30(1H, dd), 6.70(1H, m), 4.00(3H, s) ppm。

[0944] 20.3 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶(化合物 123-49)的制备

[0945]



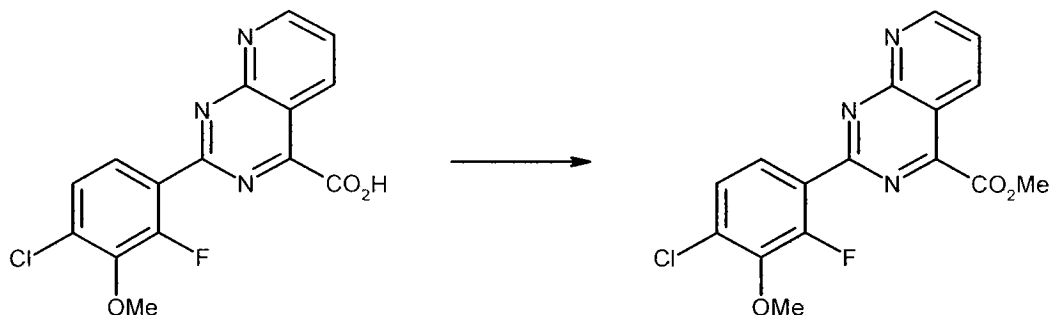
[0946] 于  $-78^\circ\text{C}$  将臭氧鼓泡通入 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-(2-呋喃基)吡啶并[2,3-d]嘧啶(137mg, 0.37mmol) 溶解于二氯甲烷(40ml) 的溶液中,直到反应器中持续呈现蓝色。然后将氧气鼓泡通入反应混合物中直到蓝色消失,添加二甲基硫醚(2ml),让混合物升温到室温并搅拌 1 小时。将溶液在减压下蒸发,而产生 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶。

[0947] 该化合物的特征数据如下：

[0948]  $[\text{M}-\text{H}]^-$  332, 334

[0949] 实施例 21 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-吡啶并[2,3-d]嘧啶(化合物 123-50)的合成

[0950]



[0951] 将三甲基硅烷基重氮基甲烷(溶解于己烷,为 2M;0.48ml, 0.89mmol) 加入到 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶(按照实施例 20 中所述的方法制备;267mg, 0.80mmol) 溶解于甲醇(5ml) 和二氯甲烷(20ml) 的经搅拌溶液中。于环境温度下将反应混合物搅拌 30 分钟。添加冰乙酸(0.1ml),将混合物在减压下蒸发,将残留物溶解于乙酸乙酯。将溶液用水、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪(Presearch Combiflash Rf) 使用溶解于二氯甲烷的甲醇(梯度为 0%至 10%) 作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化,而产生作为褐色固体的 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-吡啶并[2,3-d]嘧啶(25mg, 9%)。

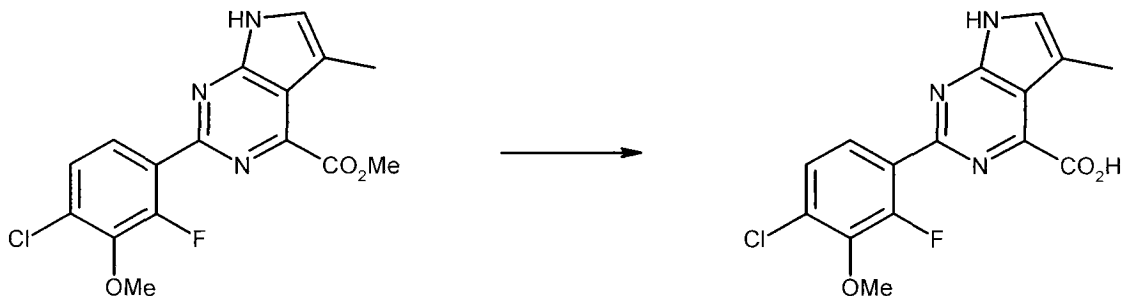
[0952] 该化合物的特征数据如下：

[0953] 熔点 160-162°C ;

[0954]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.37 (1H, m), 9.12 (1H, dd), 8.06 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.33 (1H, dd), 4.17 (3H, s), 4.07 (3H, s) ppm。

[0955] 实施例 22 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 1-63)的合成

[0956]



[0957] 将 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羧基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(按照实施例 5 中所述的方法制备;260mg,0.75mmol),氢氧化钠(80mg,2.0mmol)、四氢呋喃(30ml)和水(20ml)的混合物于环境温度下搅拌 3 小时,然后静置 12 小时。将反应混合物酸化到 pH 为 1~2,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥,过滤,在减压下蒸发,而产生作为黄色固体的 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(88mg,35%)。

[0958] 该化合物的特征数据如下:

[0959]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  12.40 (1H, s), 7.80 (1H, t), 7.60 (1H, br s), 7.40 (1H, d), 4.00 (3H, s), 2.30 (3H, s) ppm (未观察到  $\text{CO}_2\text{H}$ )。

[0960] 下面,将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 35 中。

[0961] 表 35 依照上面实施例 22 中描述的方法所制备的化合物。特征数据是熔点(°C)或者  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

[0962]

| 化合物编号 | 名称                                                    | 结构 | 特征数据                                                                                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-3   | 4-羧基-2-环丙基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                       |    | 204(分解)                                                                                                                                               |
| 1-65  | 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶         |    | 7.80(1H,t),7.40(1H,d),6.60(1H,s),4.00(3H,s),2.50(3H,s)ppm(未观察到 NH 和 CO <sub>2</sub> H)(nmr run in d <sub>6</sub> -DMSO)                               |
| 5-21  | 4-羧基-2-(4-氯-3-氟苯基)-7-环丙基甲基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶       |    | 8.23(1H,dd),8.16(1H,dd),7.71(1H,t),7.05(1H,s),4.34(2H,d),2.71(3H,s),1.36(1H,m),0.60(4H,m)ppm(未观察到 CO <sub>2</sub> H)(nmr run in CD <sub>3</sub> OD)   |
| 5-65  | 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-7-环丙基甲基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 |    | 7.86(1H,dd),7.29(1H,m),7.01(1H,s),4.22(2H,d),4.00(3H,s),2.63(3H,s),1.26(1H,m),0.56(4H,m)ppm(未观察到 CO <sub>2</sub> H)                                   |
| 6-17  | 4-羧基-2-(4-氯-3-氟苯基)-7-苯基甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶             |    | 8.51(1H,dd),8.43(1H,dd),7.97(1H,d),7.95(1H,d),7.79(1H,t),7.36(4H,m),6.99(1H,d),5.62(2H,s)ppm(未观察到 CO <sub>2</sub> H)(nmr run in d <sub>6</sub> -DMSO) |

[0963]

| 化合物编号 | 名称                                                    | 结构 | 特征数据                                                                                                                                                                                     |
|-------|-------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6-21  | 4-羧基-2-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲基-7-苯基甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶        |    | 8.28(2H,t), 7.51(1H,t), 7.30(3H,m), 7.14(2H,d), 7.03(1H,s), 5.60(2H,s), 2.45(3H,s) ppm (未观察到 CO <sub>2</sub> H)                                                                          |
| 6-65  | 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲基-7-苯基甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶  |    | 165                                                                                                                                                                                      |
| 8-5   | 4-羧基-2-环丙基-6-甲基-7-(2-硝基苯基-甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶         |    | 8.12(1H,d), 7.52(2H,m), 6.69(1H,s), 6.35(1H,d), 5.76(2H,m), 2.27(3H,s), 2.15(1H, 五重峰), 0.88(4H,m) ppm (未观察到 CO <sub>2</sub> H) (nmr run in d <sub>6</sub> -DMSO)                         |
| 8-17  | 4-羧基-2-(4-氯-3-氟苯基)-7-(2-硝基苯基-甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶      |    | 8.35(1H,dd), 8.27(1H,dd), 8.09(1H,dd), 7.83(1H,d), 7.68(1H,t), 7.59(1H,m), 7.51(1H,m), 6.98(1H,d), 6.89(1H,d), 5.92(2H,s) ppm (未观察到 CO <sub>2</sub> H) (nmr run in d <sub>6</sub> -DMSO) |
| 8-21  | 4-羧基-2-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲基-7-(2-硝基苯基-甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 |    | 8.18(3H,m), 7.60(1H,t), 7.51(2H,m), 6.70(1H,s), 6.39(1H,dd), 5.87(2H,s), 2.29(3H,s) ppm (未观察到 CO <sub>2</sub> H) (nmr run in d <sub>6</sub> -DMSO)                                       |

[0964]

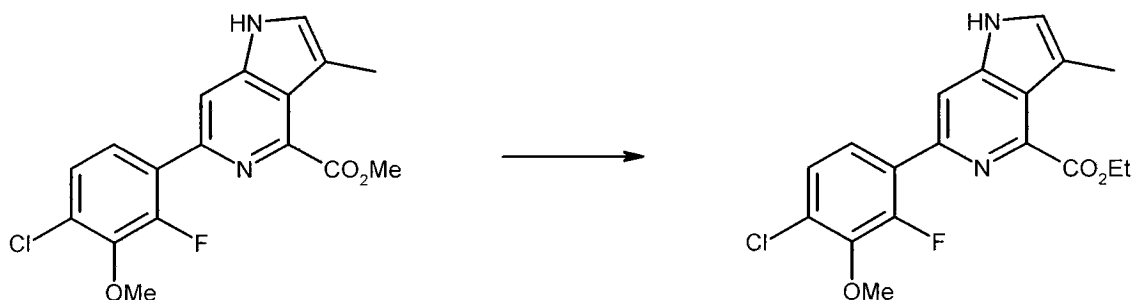
| 化合物编号 | 名称                                                                 | 结构 | 特征数据                                                                                                                                                              |
|-------|--------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8-65  | 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲基-7-(2-硝基苯基-甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶        |    | 187                                                                                                                                                               |
| 11-21 | 4-羧基-2-(4-氯-3-氟苯基)-7-(2-呋喃基-甲基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶               |    | 8.41(1H,dd),8.34(1H,d),7.69(1H,t),7.52(1H,d),6.66(1H,br s),6.40(1H,m),6.36(1H,m),5.55(2H,s),2.50(3H,s)ppm(未观察到CO <sub>2</sub> H)(nmr run in d <sub>6</sub> -DMSO) |
| 12-63 | 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-7-(5-三氟甲基-呋喃-2-基-甲基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 |    | 158                                                                                                                                                               |
| 14-17 | 4-羧基-2-(4-氯-3-氟苯基)-7-(3-氯吡啶-2-基-甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                |    | 8.41(1H,d),8.28(2H,m),8.02(1H,s),7.76(1H,dd),7.62(1H,m),7.53(1H,m),7.29(1H,m),5.84(2H,s)ppm(未观察到CO <sub>2</sub> H)                                                |
| 22-63 | 4-羧基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶                      |    | 11.66(1H,s),7.91(1H,m),7.86(1H,t),7.44(2H,m),3.95(3H,s),2.34(3H,s)ppm(未观察到CO <sub>2</sub> H)(nmr run in d <sub>6</sub> -DMSO)                                     |

[0965]

| 化合物编号  | 名称                                             | 结构 | 特征数据                                                                                                                                               |
|--------|------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 91-183 | 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6,7-二甲基-5,6,7,8-四氢蝶啶  |    | 8.10(1H,br s),7.65(1H,t),7.49(1H,br s),7.34(1H,dd),3.90(3H,s),3.62(2H,m),1.10(2x3H,s)ppm(未观察到 CO <sub>2</sub> H) (nmr run in d <sub>6</sub> -DMSO) |
| 92-163 | 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5,8-二甲基-5,6,7,8-四氢蝶啶  |    | 148                                                                                                                                                |
| 93-165 | 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5,8-二异丙基-5,6,7,8-四氢蝶啶 |    | 125                                                                                                                                                |

[0966] 实施例 23 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-乙氧基羰基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(化合物 22-75)的合成

[0967]



[0968] 将 1-羟基-3-羟乙磺酸酯基-1,1,3,3-四丁基二锡氧化物(16mg,0.029mmol)加入到 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(按照实施例 5 中所述的方法制备;200mg,0.58mmol)在甲苯(5ml)中的悬浮液。添加乙醇(0.67ml,11.5mmol),将所形成的混合物在微波反应器中于 170℃加热 1 小时,然后冷却并添加乙酸乙酯和水。在减压下蒸发有机相,利用 FractionLynx hplc 对残留物进行纯化,而产生 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-乙氧基羰基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(98mg,47%)。

[0969] 该化合物的特征数据如下:

[0970]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50(1H, br. s), 7.87(1H, m), 7.84(1H, d), 7.26(1H, m), 7.16(1H, m), 4.55(2H, q), 3.99(3H, s), 2.42(3H, s), 1.49(3H, t) ppm.

[0971] 下面, 将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 36 中。

[0972] 表 36 依照上面实施例 23 中描述的方法所制备的化合物。特征数据是熔点 ( $^{\circ}\text{C}$ ) 或者  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

[0973]

| 化合物编号 | 名称                                                    | 结构 | 特征数据                                                                                                                                                               |
|-------|-------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-75  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-乙氧基羰基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶      |    | 172-174                                                                                                                                                            |
| 1-77  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-甲基-4-(正辛氧基羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶   |    | 9.64(1H, br s), 7.82(1H, dd), 7.28(1H, m), 7.22(1H, m), 4.50(2H, t), 4.03(3H, s), 2.43(3H, d), 1.85(2H, 五重峰), 1.48(2H, m), 1.30(8H, m), 0.89(3H, t) ppm            |
| 1-78  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-异丙氧基羰基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶     |    | 154-156                                                                                                                                                            |
| 1-79  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-(庚-2-基氧羰基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 |    | 9.43(1H, br s), 7.86(1H, dd), 7.28(1H, d), 7.22(1H, t), 5.32(1H, m), 4.03(3H, s), 2.44(3H, s), 1.85(1H, m), 1.69(1H, m), 1.47(3H, d), 1.35(3H, m), 0.90(3H, m) ppm |

[0974]

| 化合物编号 | 名称                                                                 | 结构 | 特征数据                                                                                                                                                                      |
|-------|--------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-80  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-甲基-4-(丙-2-烯氧基羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶             |    | 10.55(1H,br s), 7.81(1H,dd), 7.30(1H,m), 7.22(1H,m), 6.10(1H,m), 5.51(1H,d), 5.36(1H,dd), 5.01(2H,m), 4.04(3H,s), 2.44(3H,s)ppm                                           |
| 1-82  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-[(2-乙氧基)乙氧基羰基]-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶          |    | 9.24(1H,br s), 7.82(1H,m), 7.26(1H,m), 7.22(1H,m), 4.63(2H,m), 4.04(3H,s), 3.85(2H,m), 3.61(2H,q), 2.43(3H,s), 1.24(3H,t)ppm                                              |
| 1-83  | 4-[(2-正丁氧基)-乙氧基羰基]-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶        |    | 9.39(1H,br s), 7.82(1H,dd), 7.26(1H,m), 7.21(1H,m), 4.63(2H,m), 4.02(3H,s), 3.85(2H,m), 3.53(2H,t), 2.44(3H,s), 1.60(2H,m), 1.37(2H, 六重峰), 0.91(3H, t)ppm                 |
| 1-84  | 4-[(1-正丁氧基)-丙-2-基氧基羰基]-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶    |    | 9.80(1H,br s), 7.84(1H,dd), 7.27(1H,m), 7.20(1H,t), 5.49(1H, 六重峰), 4.02(3H,s), 3.68(2H,ddd), 3.53(2H,m), 2.42(3H,d), 1.56(2H,m), 1.49(3H,d), 1.37(2H, 六重峰), 0.90(3H,s)ppm |
| 1-85  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-{2-[(2-甲氧基)-乙氧基]-乙氧基羰基}-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 |    | 10.05(1H,br s), 7.81(1H,dd), 7.28(1H,m), 7.19(1H,t), 4.69(2H,m), 4.04(3H,s), 3.93(2H,m), 3.75(2H,m), 3.59(2H,m), 3.39(3H,s), 2.41(3H,d)ppm                                |
| 1-86  | 4-苄氧基羰基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                   |    | 10.20(1H,br s), 7.81(1H,dd), 7.53(2H,m), 7.40(3H,m), 7.29(1H,dd), 7.19(1H,m), 5.54(2H,s), 4.04(3H,s), 2.31(3H,d)ppm                                                       |

[0975]

| 化合物编号 | 名称                                                          | 结构 | 特征数据                                                                                                                                                                           |
|-------|-------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-87  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-(2-呋喃基-甲氧基羰基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶    |    | 9.40(1H,br s), 7.81(1H,dd), 7.45(1H,d), 7.28(1H,m), 7.20(1H,m), 6.59(1H,m), 6.40(1H,m), 5.46(2H,s), 4.03(3H,s), 2.33(3H,d)ppm                                                  |
| 1-88  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-甲基-4-(四氢呋喃-2-基-甲氧基羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 |    | 9.49(1H,br s), 7.82(1H,dd), 7.28(1H,m), 7.20(1H,t), 4.55(1H,dd), 4.46(1H,m), 4.35(1H,m), 4.04(3H,s), 3.96(1H,m), 3.84(1H,m), 2.42(3H,s), 2.10(1H,m), 1.90(2H,m), 1.80(1H,m)ppm |
| 22-77 | 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基-4-(正辛基氧羰基)1H-吡咯并[3,2-c]吡啶          |    | 8.40(1H,br s), 7.88(2H,m), 7.26(1H,dd), 7.16(1H,m), 4.48(2H,t), 3.99(3H,s), 2.42(3H,s), 1.85(2H,m), 1.49(2H,m), 1.32(8H,m), 0.89(3H,m)ppm                                      |
| 22-78 | 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-异丙氧基羰基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶           |    | 8.35(1H,s), 7.86(2H,m), 7.26(1H,m), 7.14(1H,m), 5.41(1H,sept), 3.98(3H,s), 2.42(3H,s) 和 1.48(6H,d)ppm                                                                          |
| 22-79 | 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-(庚-2-基氧羰基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶       |    | 8.67(1H,br s), 7.89(1H,d), 7.85(1H,m), 7.23(1H,dd), 7.12(1H,m), 5.31(1H,m), 3.97(3H,s), 2.41(3H,s), 1.85(1H,m), 1.66(1H,m), 1.49(2H,m), 1.45(3H,d), 1.33(4H,m), 0.90(3H,m)ppm  |
| 22-80 | 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基-4-(丙-2-烯氧基羰基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶      |    | 8.47(1H,br s), 7.88(1H,m), 7.85(1H,d), 7.26(1H,m), 7.16(1H,m), 6.13(1H,m), 5.50(1H,dd), 5.34(1H,dd), 4.98(2H,m), 3.99(3H,s), 2.42(3H,s)ppm                                     |

[0976]

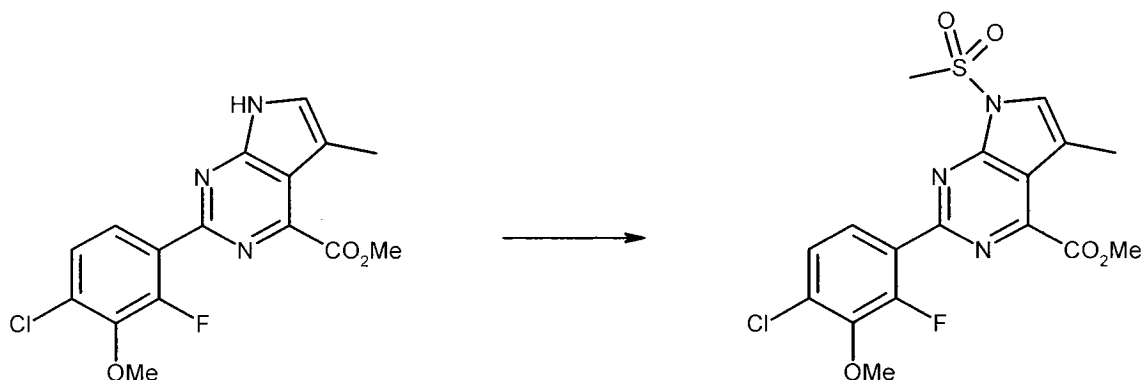
| 化合物编号 | 名称                                                                 | 结构 | 特征数据                                                                                                                                                  |
|-------|--------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22-82 | 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-[(2-乙氧基)-乙氧基羰基]-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶         |    | 8.50(1H,br s),7.86(2H,m),7.26(1H,m),7.13(1H,m),4.63(2H,m),3.99(3H,s),3.86(2H,m),3.62(2H,q),2.41(3H,s),1.24(3H,t)ppm                                   |
| 22-83 | 4-[(2-正丁氧基)-乙氧基羰基]-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶        |    | 8.55(1H,br s),7.85(2H,m),7.26(1H,m),7.12(1H,m),4.63(2H,m),3.99(3H,s),3.85(2H,m),3.55(2H,m),2.40(3H,s),1.59(2H,m),1.43-1.32(2H,m),0.91(3H,t)ppm        |
| 22-84 | 4-[(1-正丁氧基)-丙-2-基氧羰基]-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶     |    | 8.68(1H,br s),7.85(2H,m),7.23(1H,dd),7.09(1H,s),5.49(1H,m),3.98(3H,s),3.68(2H,m),3.55(2H,m),2.39(3H,s),1.57(2H,m),1.48(3H,d),1.38(2H,m),0.90(3H,t)ppm |
| 22-85 | 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-{2-[(2-甲氧基)-乙氧基]-乙氧基羰基}-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 |    | 8.63(1H,br s),7.83(2H,m),7.24(1H,dd),7.10(1H,m),4.64(2H,m),3.99(3H,s),3.94(2H,m),3.74(2H,m),3.59(2H,m),3.37(3H,s),2.37(3H,s)ppm                       |
| 22-86 | 4-苄氧基羰基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶                   |    | 8.45(1H,br s),7.87(2H,m),7.54(2H,m),7.36(3H,m),7.26(1H,m),7.13(1H,m),5.53(2H,s),3.99(3H,s),2.31(3H,s)ppm                                              |
| 22-87 | 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-(2-呋喃基-甲氧基羰基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶           |    | 8.52(1H,br s),7.86(2H,m),7.45(1H,m),7.26(1H,m),7.13(1H,m),6.55(1H,m),6.39(1H,m),5.47(2H,s),3.98(3H,s),2.33(3H,s)ppm                                   |

[0977]

| 化合物编号 | 名称                                                          | 结构 | 特征数据                                                                                                                                                     |
|-------|-------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22-88 | 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-3-甲基-4-(四氢呋喃-2-基-甲氧基羰基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 |    | 8.71(1H,br s),7.84(2H,m),7.24(1H,dd),7.06(1H,s),4.55(1H,m),4.41(2H,m),3.97(4H,m),3.86(1H,m),2.36(3H,s),2.03(3H,m),1.80(1H,m)ppm                          |
| --    | 5-氯-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-(2,4-二甲氧基苯基-甲基氨基)-6-(正丙氧基羰基)嘧啶    |    | 7.80(1H,t),7.30(1H,m),7.20(1H,m),6.50(1H,m),6.40(1H,dd),6.30(1H,br s),4.70(2H,d),4.30(2H,t),4.10(3H,s),3.90(3H,s),3.80(3H,s),1.80(2H,sept),1.00(3H,t)ppm |

[0978] 实施例 24 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-7-甲基磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 18-64)的合成

[0979]



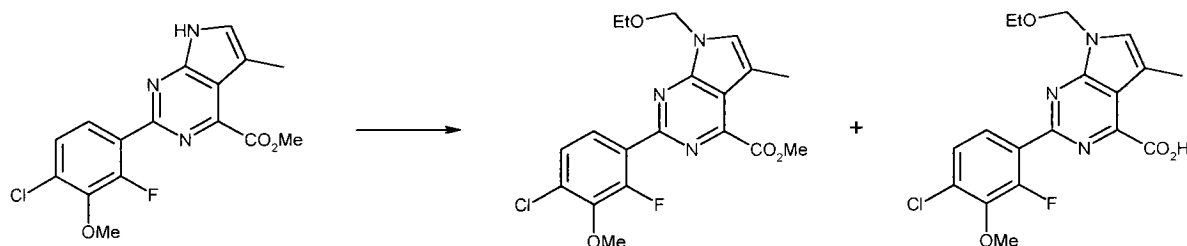
[0980] 将三乙胺(0.26ml,1.9mmol)加入到2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(按照实施例3中所述的方法制备;350mg,1.0mmol)在二氯甲烷(12ml)中的悬浮液,将所形成的混合物冷却到0℃。在搅拌10分钟后,添加甲基磺酰氯(0.12ml,1.5mmol),将反应混合物于0℃搅拌10分钟,然后升温到环境温度,再搅拌1小时。将反应混合物在减压下蒸发,利用自动闪式色谱仪(Presearch Combiflash Rf)使用溶解于异己烷的乙酸乙酯(梯度为10%至40%)作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化,接着利用FractionLynx hplc进行进一步纯化,而产生作为灰白色固体的2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-7-甲基磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(151mg,35%)。

[0981] 该化合物的特征数据如下:

[0982]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00(1H, m),7.60(1H, m),7.30(1H, m),4.10(3H, s),4.00(3H, s),3.70(3H, s),2.40(3H, s)ppm。

[0983] 实施例 25 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-7-乙氧基甲基-4-甲氧基羰基

基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 3-64)和 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-7-乙氧基甲基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 3-63)的合成 [0984]



[0985] 于环境温度下将 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(按照实施例 3 中所述的方法制备;175mg,0.5mmol)加入到叔丁醇钾(112mg,1.0mmol)在四氢呋喃(10ml)中的悬浮液。搅拌 15 分钟后,添加氯甲基乙基醚(0.09ml,1.0mmol),将反应混合物搅拌 3 小时,在减压下蒸发,利用 FractionLynx hplc 对残留物进行纯化,而产生作为灰白色固体的 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-7-乙氧基甲基-4-甲氧基羰基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(71mg,35%)。

[0986] 该化合物的特征数据如下:

[0987] 熔点 107-108°C;

[0988]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80(1H, t), 7.30(1H, m), 7.20(1H, m), 5.70(2H, s), 4.10(3H, s), 4.00(3H, s), 3.50(2H, q), 2.50(3H, s), 1.20(3H, t) ppm。

[0989] 还分离出作为黄色固体的 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-7-乙氧基甲基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(38mg,19%)。

[0990] 该化合物的特征数据如下:

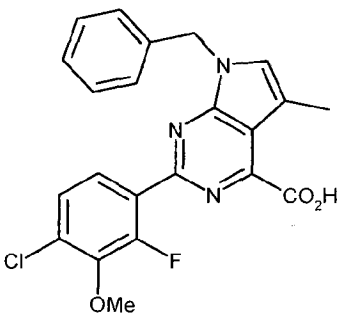
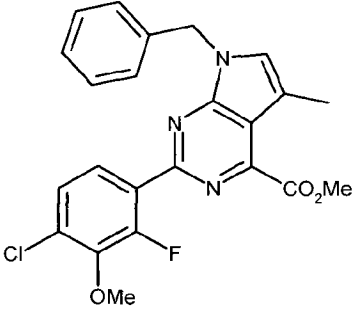
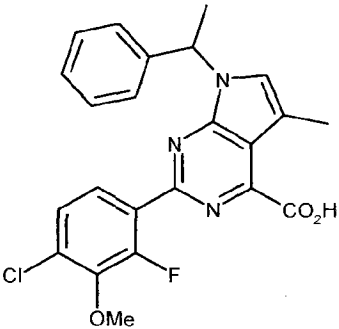
[0991] 熔点 112-114°C(分解);

[0992]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  7.80(1H, t), 7.60(1H, br s), 7.40(1H, d), 5.60(2H, s), 3.90(3H, s), 3.40(2H, q), 2.30(3H, s), 1.00(3H, t) ppm(未观察到  $\text{CO}_2\text{H}$ )。

[0993] 将利用此方法制备的化合物的其它例列于表 37。

[0994] 表 37 依照上面实施例 24 中描述的方法所制备的化合物。特征数据是熔点(°C)或者  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

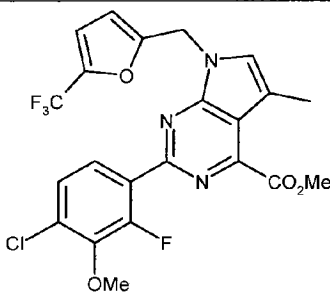
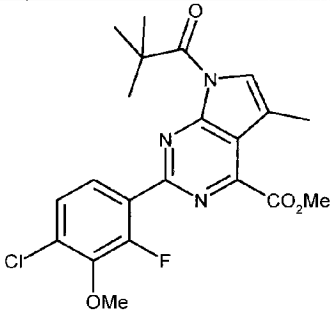
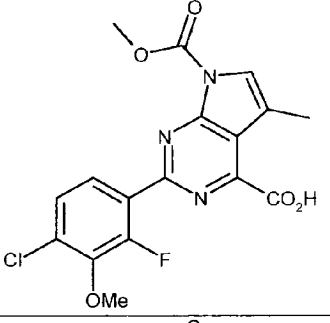
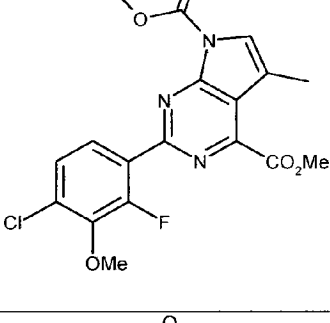
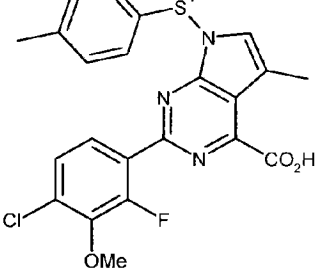
[0995]

| 化合物编号 | 名称                                                        | 结构                                                                                  | 特征数据                                                                                                              |
|-------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6-63  | 7-苄基-4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶        |   | 7.90(1H,t),7.30(7H,m),5.50(2H,s),4.10(3H,s),2.60(3H,s)ppm(未观察到CO <sub>2</sub> H)(nmr run in d <sub>6</sub> -DMSO) |
| 6-64  | 7-苄基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羧基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶     |   | 7.90(1H,t),7.80(1H,s),7.50(1H,dd),7.30(5H,m),5.50(2H,s),4.10(3H,s),4.00(3H,s),2.30(3H,s)ppm                       |
| 7-63  | 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-甲基-7-(1-苯基-乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 |  | 175                                                                                                               |

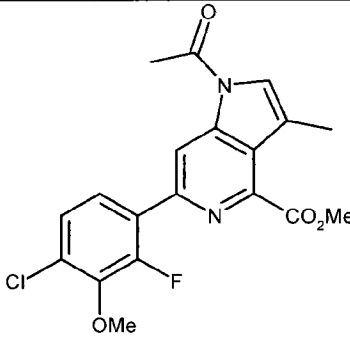
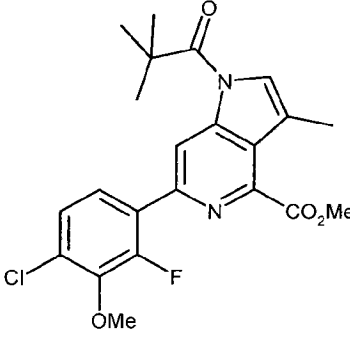
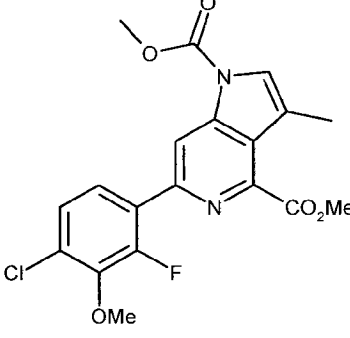
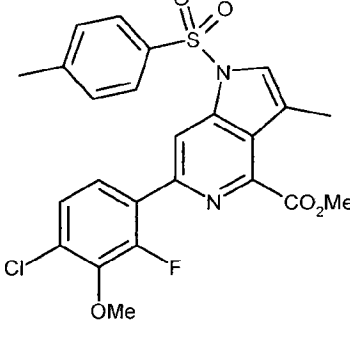
[0996]

| 化合物编号 | 名称                                                             | 结构 | 特征数据                                                                                                              |
|-------|----------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7-64  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-7-(1-苯基-乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶   |    | 7.83(1H,dd),7.32(5H,m),7.25(1H,m),7.16(1H,s),6.31(1H,q),4.06(3H,s),4.03(3H,s),2.40(3H,s),1.91(3H,d)ppm            |
| 8-63  | 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-甲基-7-(2-硝基苯基-甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶    |    | 165                                                                                                               |
| 8-64  | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-7-(2-硝基苯基-甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 |    | 8.13(1H,d),7.80(1H,dd),7.52(1H,m),7.47(1H,m),7.25(2H,m),7.10(1H,m),5.88(2H,s),4.09(3H,s),4.01(3H,s),2.44(3H,s)ppm |
| 9-63  | 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-7-(4-氟苯基-甲基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶     |    | 187                                                                                                               |
| 10-63 | 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基-甲基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶   |    | 120                                                                                                               |

[0997]

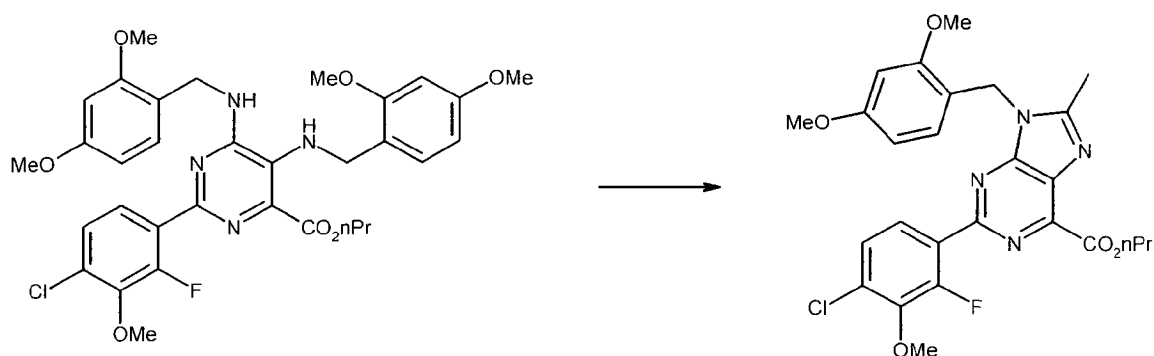
| 化合物编号 | 名称                                                                   | 结构                                                                                   | 特征数据                                                                                                           |
|-------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12-64 | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-7-(5-三氟甲基呋喃-2-基-甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 |    | 100                                                                                                            |
| 16-64 | 7-叔丁基羰基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶             |    | 147-149                                                                                                        |
| 17-63 | 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-7-甲氧基羰基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                |   | 155-157                                                                                                        |
| 17-64 | 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4,7-二(甲氧基羰基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶                |  | 204-205                                                                                                        |
| 19-63 | 4-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-甲基-7-(4-甲基苯基-磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶         |  | 8.20(2H,d), 7.90(1H,t), 7.70(1H,s), 7.20(3H,m), 4.00(3H,s), 2.50(3H,s), 2.40(3H,s)ppm (未观察到 CO <sub>2</sub> H) |

[0998]

| 化合物编号 | 名称                                                              | 结构                                                                                   | 特征数据                                                                                                                      |
|-------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 36-64 | 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-3-甲基-1-甲基羰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶         |    | 8.93(1H,s),7.71(1H,t),7.35(1H,d),7.26(1H,dd),4.05(3H,s),4.01(3H,s),2.66(3H,s),2.37(3H,s)ppm                               |
| 37-64 | 1-叔丁基羰基-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶        |    | 9.00(1H,m),7.71(1H,t),7.66(1H,s),7.25(1H,m),4.05(3H,s),4.01(3H,s),2.38(3H,s),1.53(9H,s)ppm                                |
| 38-64 | 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-1,4-二(甲氧基羰基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶           |  | 8.09(1H,s),7.76(1H,t),7.54(1H,s),7.28(1H,m),4.09(3H,s),4.06(3H,s),4.01(3H,s),2.36(3H,s)ppm                                |
| 40-64 | 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-甲氧基羰基-3-甲基-1-(4-甲基苯基-磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 |  | 8.49(1H,d),7.89(2H,d),7.74(2H,m),7.37(3H,m),4.05(3H,s),4.00(3H,s),2.37(3H,s),2.32(3H,s)ppm(nmr run in CD <sub>3</sub> OD) |

[0999] 实施例 26 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-9-(2,4-二甲氧基苯基甲基)-6-(正丙氧基羰基)-8-甲基-9H-嘌呤(化合物 131-30)的合成

[1000]



[1001] 于环境温度下将 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4,5-二(2,4-二甲氧基苯基甲基氨基)-6-(正丙氧基羰基)嘧啶(按照实施例 23 中所述的方法制备;654mg,1.24mmol)和三氟乙酸(5ml)溶解于二氯甲烷(10ml)的溶液搅拌 5 小时,然后在减压下蒸发,利用自动闪式色谱仪(Presearch Combiflash Rf)使用溶解于己烷的乙酸乙酯(梯度为 0%至 100%)作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化。将经纯化物、乙醛(2ml)和樟脑磺酸(35mg,0.15mmol)溶解于二氧六环(3ml)的溶液于 100℃加热 30 分钟,然后让其冷却,在减压下蒸发。利用 FractionLynx hplc 对残留物进行纯化,而产生作为灰白色固体的 2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-9-(2,4-二甲氧基苯基甲基)-6-(正丙氧基羰基)-8-甲基-9H-嘌呤(2mg,1%)。

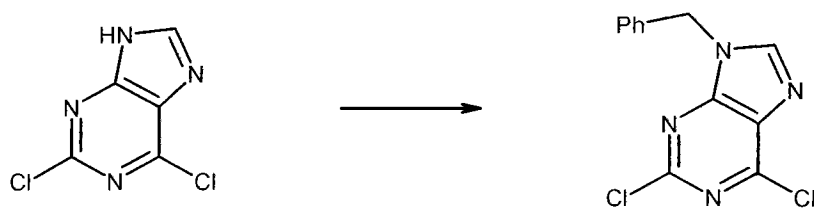
[1002] 该化合物的特征数据如下:

[1003]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90(1H, t), 7.30(1H, m), 7.20(1H, d), 6.40(2H, m), 5.40(2H, s), 4.50(2H, t), 4.00(3H, s), 3.80(3H, s), 3.70(3H, s), 2.70(3H, s), 1.90(2H, m), 1.00(3H, t) ppm。

[1004] 实施例 27 9-苄基-6-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-9H-嘌呤(化合物 129-25)的合成

[1005] 27.1 9-苄基-2,6-二氯-9H-嘌呤的制备

[1006]



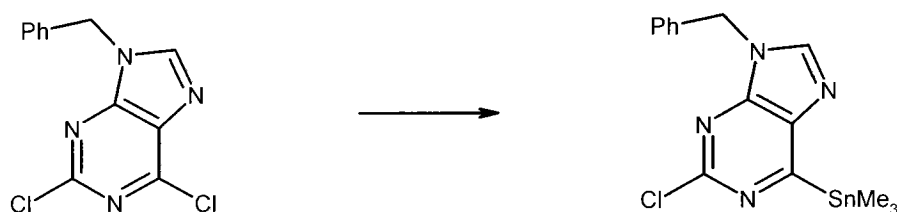
[1007] 将碳酸钾(2.07g,15mmol)加入到 2,6-二氯-9H-嘌呤(945mg,5.0mmol)溶解于二甲基甲酰胺(20ml)的溶液中,将混合物于环境温度下搅拌 3 分钟。添加溴化苄(1.2ml,10mmol),将混合物搅拌一夜。添加水,将所形成的混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪(Presearch Combiflash Rf)使用溶解于己烷的乙酸乙酯(梯度为 10%至 80%)作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化,而产生作为白色固体的 9-苄基-2,6-二氯-9H-嘌呤(876mg,94%)。

[1008] 该化合物的特征数据如下:

[1009]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10(1H, s), 7.40(5H, m), 5.40(2H, s) ppm。

[1010] 27.2 9-苄基-2-氯-6-三甲基锡基-9H-嘌呤的制备

[1011]



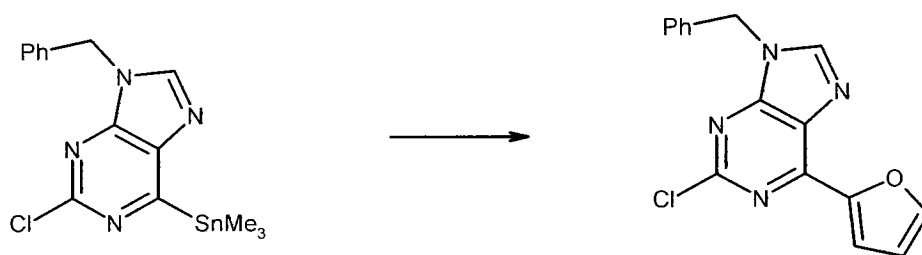
[1012] 将乙酸钼 (112mg, 0.5mmol) 加入到 9-苄基-2,6-二氯-9H-嘌呤 (1.4g, 5.0mmol)、六甲基二锡 (1.64g, 5.0mmol)、1,4-二(二苯基膦)丁烷 (215mg, 0.5mmol) 和二氧六环 (50ml) 的混合物中, 将所形成的混合物于 110℃ 加热 4 小时。让反应混合物冷却到环境温度, 在减压下蒸发, 添加乙酸乙酯。将该溶液用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪 (PresearchCombiflash Rf) 使用溶解于己烷的乙酸乙酯 (梯度为 0% 至 100%) 作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化, 而产生作为白色固体的 9-苄基-2-氯-6-三甲基锡基-9H-嘌呤 (907mg, 44%)。

[1013] 该化合物的特征数据如下:

[1014]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (1H, s), 7.30 (5H, m), 5.40 (2H, s), 0.50 (9H, t) ppm.

[1015] 27.3 9-苄基-2-氯-6-(2-呋喃基)-9H-嘌呤的制备

[1016]



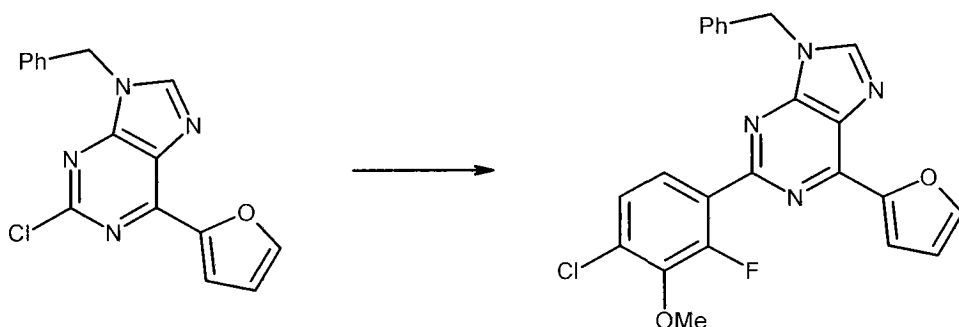
[1017] 将 9-苄基-2-氯-6-三甲基锡基-9H-嘌呤 (247mg, 0.60mmol)、5-溴呋喃 (105mg, 0.72mmol)、与二氯甲烷 (1 : 1) (49mg, 0.06mmol) 和氟化铯 (181mg, 1.2mmol) 配合的 [1, 1'-二(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钯 (II)、二甲氧基乙烷 (3ml) 和水 (3ml) 的混合物在微波反应器中于 140℃ 加热 20 分钟, 冷却到环境温度, 用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪 (PresearchCombiflash Rf) 使用溶解于己烷的乙酸乙酯 (梯度为 0% 至 100%) 作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化, 而产生作为褐色油状物的 9-苄基-2-氯-6-(2-呋喃基)-9H-嘌呤 (79mg, 42%)。

[1018] 该化合物的特征数据如下:

[1019]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.40 (5H, m), 6.70 (1H, dd), 5.40 (2H, s) ppm.

[1020] 27.4 9-苄基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-(2-呋喃基)-9H-嘌呤的制备

[1021]



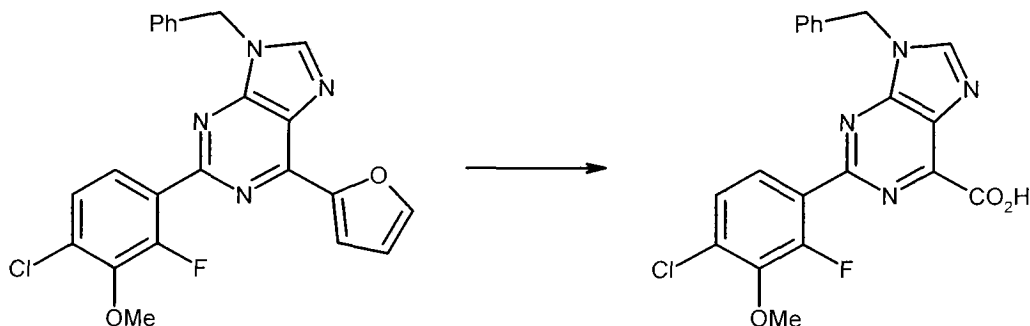
[1022] 将9-苄基-2-氯-6-(2-呋喃基)-9H-嘌呤(79mg, 0.25mmol)、4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基硼酸1,3-丙二醇酯(69mg, 0.28mmol)、与二氯甲烷(1 : 1)(20mg, 0.025mmol)配合的[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)、氟化铯(76mg, 0.5mmol)、二甲氧基乙烷(1.5ml)和水(1.5ml)的混合物在微波反应器中于140℃加热20分钟,然后冷却到环境温度,用二氯甲烷萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,在减压下蒸发。利用自动闪式色谱仪(Presearch Combiflash Rf)使用溶解于己烷的乙酸乙酯(梯度为0%至100%)作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化,而产生作为黄色固体的9-苄基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-(2-呋喃基)-9H-嘌呤(80mg, 72%)。

[1023] 该化合物的特征数据如下:

[1024]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10(1H, s), 7.90(1H, m), 7.85(1H, d), 7.80(1H, m), 7.40(5H, m), 7.30(1H, dd), 6.70(1H, m), 5.50(2H, s), 4.10(3H, s) ppm。

[1025] 27.5 9-苄基-6-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-9H-嘌呤(化合物129-25)的制备

[1026]



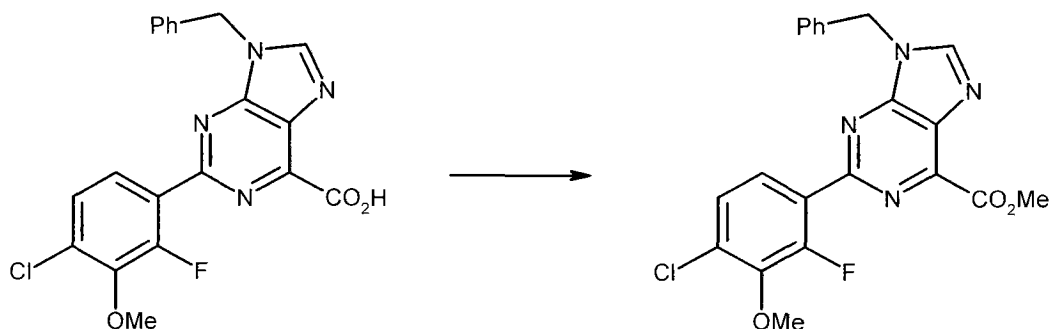
[1027] 于-78℃将臭氧鼓泡通过9-苄基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-(2-呋喃基)-9H-嘌呤(80mg, 0.19mmol)溶解于二氯甲烷(40ml)的溶液直到反应器中持续呈现蓝色。然后,将氧气在反应混合物中鼓泡直到蓝色消失,添加二甲基硫醚(4ml),让混合物升温到室温并搅拌4小时。在减压下蒸发溶液,而产生9-苄基-6-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-9H-嘌呤(78mg, 100%)。

[1028] 该化合物的特征数据如下:

[1029]  $[\text{M}-\text{H}]^-$  411, 413。

[1030] 实施例28 9-苄基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-9H-嘌呤(化合物129-26)的合成

[1031]



[1032] 将三甲基硅烷基重氮基甲烷 (2M, 溶解于己烷; 0.11ml, 0.23mmol) 加入到 9-苄基-6-羧基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-9H-嘌呤 (按照实施例 27 中所述的方法制备; 78mg, 0.19mmol) 溶解于甲醇 (1ml) 和二氯甲烷 (4ml) 的经搅拌溶液中, 将反应混合物于环境温度下搅拌 30 分钟。添加冰乙酸 (0.1ml), 在减压下蒸发混合物, 将残留物溶解于乙酸乙酯。将溶液用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下干燥。利用自动闪式色谱仪 (Presearch Combiflash Rf) 使用溶解于己烷的乙酸乙酯 (梯度为 0% 至 100%) 作为洗脱剂在二氧化硅上对残留物进行纯化, 而产生作为白色固体的 9-苄基-2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-9H-嘌呤 (31mg, 38%)。

[1033] 该化合物的特征数据如下:

[1034]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (1H, s), 7.91 (1H, t), 7.39 (5H, m), 7.29 (1H, d), 5.52 (2H, s), 4.14 (3H, s), 4.05 (3H, s) ppm。

[1035] 实施例 29 芽前生物效能

[1036] 将大穗看麦娘 (*Alopecurus myosuroides* ALOMY)、大狗尾草 (*Setaria faberi* SETFA)、稗草 (*Echinochloa crus-galli* ECHCG)、龙葵 (*Solanum nigrum* SOLNI)、反枝苋 (*Amaranthus retroflexus* AMARE) 和裂叶牵牛 (*Ipomoea hederaceae* IPOHE) 的杂草播种于花盆内的标准土壤中。于受控条件下在玻璃温室中栽培 1 天 (于 24/16°C, 白天/夜晚; 光照 14 个小时; 湿度为 65%) 后, 用由溶解于含 0.5% 吐温 20 (脱水山梨醇单月桂酸酯聚氧乙烯醚, CAS RN9005-64-5) 的丙酮/水 (50 : 50) 溶液的原药活性成分配制所获得的最终剂量为 1000 克试验化合物/公顷的喷雾水溶液对植物进行喷雾。

[1037] 然后, 让试验植物于受控条件下在玻璃温室 (于 24/16°C, 白天/夜晚; 14 小时光照; 湿度为 65%) 中生长, 每天浇水 2 次。13 天后, 对试验进行评估 (100 = 对植物有完全损伤; 0 = 对植物无损伤)。将结果示于下面的表 38 中。

[1038] 表 38 进行出芽前施用由本发明化合物对各杂草物种所造成的损伤百分率

[1039]

| 化合物<br>编号 | 比率(克/公<br>顷) | 物种    |       |       |       |       |       |
|-----------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|           |              | SOLNI | AMARE | SETFA | ALOMY | ECHCG | IPOHE |
| 1-2       | 1,000        | 50    | 30    | 0     | 0     | 0     | 20    |
| 1-3       | 1,000        | 20    | 50    | 10    | 0     | 0     | 100   |
| 1-4       | 1,000        | 90    | 90    | 30    | 10    | 30    | 60    |
| 1-6       | 1,000        | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| 1-20      | 1,000        | 0     | 50    | 0     | 0     | 0     | 0     |

[1040]

|       |       |     |     |    |    |    |     |
|-------|-------|-----|-----|----|----|----|-----|
| 1-22  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 1-24  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 1-61  | 1,000 | --  | --  | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 1-63  | 1,000 | 90  | 70  | 10 | 30 | 20 | 80  |
| 1-64  | 1,000 | 70  | 100 | 10 | 20 | 30 | 100 |
| 1-65  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 1-66  | 1,000 | 100 | 100 | 70 | 20 | 40 | 90  |
| 1-68  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 1-75  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 1-77  | 1,000 | 10  | 0   | 10 | 0  | 0  | 0   |
| 1-78  | 1,000 | 40  | 50  | 0  | 0  | 0  | 20  |
| 1-79  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 1-80  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 1-83  | 1,000 | 30  | 40  | 0  | 0  | 0  | 20  |
| 1-84  | 1,000 | 40  | 20  | 10 | 10 | 10 | 70  |
| 1-85  | 1,000 | 70  | 100 | 0  | 20 | 0  | 10  |
| 1-86  | 1,000 | 10  | --  | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 1-87  | 1,000 | 20  | 10  | 0  | 0  | 0  | 10  |
| 1-88  | 1,000 | 20  | 10  | 0  | 0  | 10 | 10  |
| 1-108 | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 1-116 | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 1-118 | 1,000 | 70  | 40  | 20 | 0  | 10 | 40  |
| 1-120 | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 1-121 | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 1-126 | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 2-64  | 1,000 | 40  | 30  | 0  | 0  | 0  | 50  |
| 3-63  | 1,000 | 50  | 100 | 0  | 0  | 0  | 20  |
| 3-64  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 5-18  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 5-21  | 1,000 | 40  | 100 | 10 | 10 | 0  | 30  |
| 5-65  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 5-66  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 6-17  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 6-18  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 6-21  | 250   | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 6-63  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 6-64  | 1,000 | 50  | 50  | 0  | 0  | 0  | 30  |
| 6-65  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 6-66  | 1,000 | 20  | 10  | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 7-63  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 8-1   | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 8-2   | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 8-5   | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 8-6   | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 8-17  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 8-18  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |

[1041]

|        |       |     |     |    |    |    |     |
|--------|-------|-----|-----|----|----|----|-----|
| 8-21   | 1,000 | 0   | --  | 20 | 0  | 0  | 0   |
| 8-63   | 1,000 | 40  | 10  | 0  | 0  | 0  | 30  |
| 8-65   | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 8-66   | 1,000 | 10  | 10  | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 9-63   | 1,000 | 10  | 20  | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 10-63  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 11-18  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 11-21  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 11-66  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 11-126 | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 12-63  | 1,000 | 0   | 60  | 20 | 0  | 0  | 10  |
| 12-64  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 14-17  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 16-64  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 17-63  | 1,000 | 90  | 100 | 20 | 20 | 20 | 100 |
| 17-64  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 18-64  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 19-63  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 21-64  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 22-20  | 1,000 | 60  | 100 | 0  | 20 | 20 | 80  |
| 22-62  | 1,000 | 20  | 20  | 0  | 0  | 0  | 50  |
| 22-63  | 1,000 | 60  | 20  | 0  | 0  | 0  | 70  |
| 22-64  | 1,000 | 80  | 90  | 20 | 10 | 70 | 60  |
| 22-66  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 22-75  | 1,000 | 80  | 70  | 0  | 10 | 10 | 90  |
| 22-77  | 1,000 | 80  | 20  | 20 | 10 | 0  | 90  |
| 22-78  | 1,000 | 10  | 20  | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 22-79  | 1,000 | 50  | 10  | 20 | 10 | 10 | 30  |
| 22-80  | 1,000 | 60  | 40  | 20 | 20 | 20 | 50  |
| 22-82  | 1,000 | 90  | 70  | 0  | 10 | 20 | 90  |
| 22-83  | 1,000 | 80  | 0   | 10 | 20 | 20 | 80  |
| 22-84  | 1,000 | 70  | 40  | 10 | 20 | 20 | 80  |
| 22-85  | 1,000 | 100 | 100 | 10 | 10 | 10 | 80  |
| 22-86  | 1,000 | 10  | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 22-87  | 1,000 | 70  | 20  | 10 | 10 | 10 | 80  |
| 22-88  | 1,000 | 100 | 100 | 10 | 10 | 0  | 50  |
| 22-122 | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 22-124 | 1,000 | 100 | 100 | 30 | 70 | 20 | 100 |
| 22-132 | 1,000 | 10  | 0   | 0  | 0  | 0  | 40  |
| 32-62  | 1,000 | 80  | 80  | 20 | 30 | 30 | 20  |
| 36-64  | 1,000 | 50  | --  | 0  | 0  | 0  | 20  |
| 37-64  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 38-64  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 40-64  | 1,000 | 40  | 0   | 10 | 0  | 10 | 0   |
| 71-180 | 500   | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 81-46  | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |

[1042]

|         |       |    |    |    |    |    |    |
|---------|-------|----|----|----|----|----|----|
| 83-48   | 1,000 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 91-44   | 1,000 | 30 | 70 | 0  | 30 | 10 | 20 |
| 91-184  | 1,000 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 91-203  | 1,000 | 20 | 0  | 0  | 0  | 0  | 10 |
| 91-204  | 1,000 | 10 | 20 | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 91-207  | 1,000 | 10 | 20 | 10 | 0  | 0  | 0  |
| 92-163  | 1,000 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 92-164  | 1,000 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 93-165  | 1,000 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 10 |
| 93-166  | 1,000 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 95-160  | 250   | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 95-162  | 1,000 | 0  | 0  | 0  | 10 | 0  | 40 |
| 95-168  | 1,000 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 106-74  | 1,000 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 119-28  | 1,000 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 119-168 | 1,000 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 123-50  | 1,000 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 125-76  | 1,000 | 70 | 80 | 20 | 10 | 20 | 60 |

[1043] 实施例 30 芽后生物效能

[1044] 将大穗看麦娘 (*Alopecurus myosuroides* ALOMY)、大狗尾草 (*Setaria faberi* SETFA)、稗草 (*Echinochloa crus-galli* ECHCG)、龙葵 (*Solanum nigrum* SOLNI)、反枝苋 (*Amaranthus retroflexus* AMARE) 和裂叶牵牛 (*Ipomoea hederaceae* IPOHE) 的杂草播种于花盆内的标准土壤中。于受控条件下在玻璃温室中栽培 8 天 (于 24/16°C, 白天 / 夜晚 ; 光照 14 小时 ; 湿度为 65%) 后, 用由溶解于含 0.5% 吐温 20 (脱水山梨醇单月桂酸酯聚氧乙烯醚, CAS RN9005-64-5) 的丙酮 / 水 (50 : 50) 溶液的原药活性成分配制所获得的最终剂量为 500 或 1000 克试验化合物 / 公顷的喷雾水溶液对植物进行喷雾。

[1045] 然后, 让试验植物于受控条件下在玻璃温室 (24/16°C, 白天 / 夜晚 ; 光照 14 小时 ; 湿度 65%) 中生长并且每天浇水 2 次。13 天后, 对该试验进行评估 (100 = 对植物有完全损伤 ; 0 = 对植物无损伤)。将结果示于下面的表 39 中。

[1046] 表 39 进行出芽后施用由本发明化合物对各杂草物种造成的损伤百分率

[1047]

| 化合物编号 | 比率<br>(克/公顷) | 物种    |       |       |       |       |       |
|-------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|       |              | SOLNI | AMARE | SETFA | ALOMY | ECHCG | IPOHE |
| 1-2   | 1,000        | 90    | 90    | 90    | 10    | 70    | 100   |
| 1-3   | 1,000        | 80    | 100   | 0     | 0     | 0     | 50    |

[1048]

|       |       |     |     |    |    |    |    |
|-------|-------|-----|-----|----|----|----|----|
| 1-4   | 1,000 | 90  | 100 | 80 | 10 | 70 | 70 |
| 1-6   | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 1-20  | 1,000 | 70  | 70  | 0  | 0  | 0  | 60 |
| 1-22  | 1,000 | 30  | 20  | 10 | 10 | 0  | 40 |
| 1-24  | 1,000 | 50  | 10  | 0  | 0  | 0  | 20 |
| 1-61  | 1,000 | 70  | 100 | 40 | 10 | 20 | 70 |
| 1-63  | 1,000 | 100 | 100 | 60 | 40 | 60 | 70 |
| 1-64  | 1,000 | 80  | 100 | 70 | 20 | 70 | 70 |
| 1-65  | 1,000 | 60  | 40  | 10 | 0  | 40 | 60 |
| 1-66  | 1,000 | 100 | 100 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| 1-68  | 1,000 | 30  | 10  | 0  | 0  | 10 | 60 |
| 1-75  | 1,000 | 70  | 40  | 0  | 0  | 0  | 70 |
| 1-77  | 1,000 | 70  | 10  | 10 | 0  | 0  | 40 |
| 1-78  | 1,000 | 60  | 0   | 0  | 0  | 0  | 70 |
| 1-79  | 1,000 | 10  | 10  | 0  | 0  | 0  | 20 |
| 1-80  | 1,000 | 80  | 60  | 0  | 0  | 10 | 40 |
| 1-83  | 1,000 | 70  | 70  | 10 | 0  | 10 | 40 |
| 1-84  | 1,000 | 70  | 60  | 10 | 10 | 0  | 40 |
| 1-85  | 1,000 | 90  | 100 | 40 | 10 | 60 | 40 |
| 1-86  | 1,000 | 60  | 40  | 10 | 0  | 0  | 30 |
| 1-87  | 1,000 | 90  | 100 | 10 | 0  | 0  | 50 |
| 1-88  | 1,000 | 70  | 50  | 40 | 10 | 10 | 50 |
| 1-108 | 1,000 | 30  | 0   | 0  | 0  | 0  | 50 |
| 1-116 | 1,000 | 40  | 50  | 20 | 0  | 0  | 50 |
| 1-118 | 1,000 | 80  | 100 | 70 | 10 | 50 | 50 |
| 1-120 | 1,000 | 20  | 10  | 0  | 0  | 0  | 20 |
| 1-121 | 1,000 | 10  | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 1-126 | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 2-64  | 1,000 | 60  | 30  | 0  | 0  | 0  | 40 |
| 3-63  | 1,000 | 80  | 80  | 10 | 0  | 10 | 60 |
| 3-64  | 1,000 | 40  | 10  | 0  | 0  | 0  | 70 |
| 5-18  | 1,000 | 20  | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 5-21  | 1,000 | 50  | 70  | 10 | 10 | 10 | 30 |
| 5-65  | 1,000 | 20  | 10  | 20 | 0  | 0  | 10 |
| 5-66  | 1,000 | 20  | 0   | 20 | 10 | 10 | 0  |
| 6-17  | 1,000 | 40  | 20  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 6-18  | 1,000 | 40  | 0   | 0  | 0  | 0  | 20 |
| 6-21  | 250   | 10  | 0   | 0  | 10 | 0  | 10 |
| 6-63  | 1,000 | 70  | 80  | 50 | 10 | 40 | 60 |
| 6-64  | 1,000 | 70  | 20  | 0  | 0  | 0  | 50 |
| 6-65  | 1,000 | 80  | 20  | 0  | 0  | 0  | 40 |
| 6-66  | 1,000 | 80  | 40  | 10 | 0  | 0  | 40 |
| 7-63  | 1,000 | 60  | 20  | 10 | 0  | 0  | 10 |
| 8-1   | 1,000 | 30  | 0   | 0  | 0  | 10 | 40 |
| 8-2   | 1,000 | 20  | 0   | 0  | 0  | 0  | 20 |
| 8-5   | 1,000 | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  |

[1049]

|        |       |    |     |    |    |    |    |
|--------|-------|----|-----|----|----|----|----|
| 8-6    | 1,000 | 20 | 20  | 0  | 0  | 0  | 50 |
| 8-17   | 1,000 | 50 | 20  | 0  | 0  | 0  | 50 |
| 8-18   | 1,000 | 30 | 0   | 0  | 0  | 0  | 20 |
| 8-21   | 1,000 | 20 | 0   | 0  | 10 | 0  | 10 |
| 8-63   | 1,000 | 80 | 70  | 20 | 10 | 50 | 60 |
| 8-65   | 1,000 | 10 | 0   | 20 | 0  | 0  | 10 |
| 8-66   | 1,000 | 30 | 0   | 0  | 0  | 0  | 10 |
| 9-63   | 1,000 | 60 | 20  | 0  | 0  | 0  | 40 |
| 10-63  | 1,000 | 20 | 10  | 0  | 0  | 0  | 20 |
| 11-18  | 1,000 | 50 | 0   | 0  | 0  | 0  | 20 |
| 11-21  | 1,000 | 50 | 0   | 0  | 0  | 0  | 20 |
| 11-66  | 1,000 | 50 | 20  | 10 | 10 | 20 | 30 |
| 11-126 | 1,000 | 20 | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 12-63  | 1,000 | 70 | 30  | 0  | 0  | 0  | 50 |
| 12-64  | 1,000 | 30 | 20  | 30 | 10 | 10 | 50 |
| 14-17  | 1,000 | 40 | 0   | 0  | 0  | 0  | 10 |
| 16-64  | 1,000 | 60 | 10  | 0  | 0  | 0  | 70 |
| 17-63  | 1,000 | 90 | 90  | 60 | 30 | 60 | 70 |
| 17-64  | 1,000 | 20 | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 18-64  | 1,000 | 40 | 20  | 30 | 10 | 10 | 40 |
| 19-63  | 1,000 | 70 | 50  | 0  | 0  | 0  | 60 |
| 21-64  | 1,000 | 70 | 80  | 0  | 0  | 10 | 40 |
| 22-20  | 1,000 | 80 | 100 | 60 | 50 | 70 | 70 |
| 22-62  | 1,000 | 70 | 80  | 20 | 0  | 50 | 60 |
| 22-63  | 1,000 | 80 | 70  | 90 | 40 | 70 | 70 |
| 22-64  | 1,000 | 90 | 100 | 70 | 50 | 80 | 70 |
| 22-66  | 1,000 | 40 | 20  | 0  | 0  | 0  | 40 |
| 22-75  | 1,000 | 90 | 80  | 50 | 10 | 20 | 60 |
| 22-77  | 1,000 | 90 | 70  | 0  | 10 | 0  | 30 |
| 22-78  | 1,000 | 60 | 0   | 0  | 0  | 0  | 70 |
| 22-79  | 1,000 | 70 | 40  | 10 | 10 | 0  | 40 |
| 22-80  | 1,000 | 90 | 70  | 20 | 10 | 10 | 50 |
| 22-82  | 1,000 | 90 | 80  | 40 | 20 | 20 | 40 |
| 22-83  | 1,000 | 90 | 90  | 40 | 20 | 20 | 60 |
| 22-84  | 1,000 | 90 | 80  | 30 | 20 | 20 | 40 |
| 22-85  | 1,000 | 90 | 90  | 20 | 30 | 20 | 40 |
| 22-86  | 1,000 | 70 | 40  | 0  | 10 | 10 | 40 |
| 22-87  | 1,000 | 90 | 80  | 40 | 20 | 10 | 70 |
| 22-88  | 1,000 | 90 | 80  | 40 | 30 | 20 | 60 |
| 22-122 | 1,000 | 20 | 60  | 0  | 0  | 0  | 10 |
| 22-124 | 1,000 | 90 | 80  | 40 | 30 | 20 | 80 |
| 22-132 | 1,000 | 60 | 50  | 0  | 0  | 0  | 50 |
| 32-62  | 1,000 | 80 | 80  | 40 | 10 | 50 | 70 |
| 36-64  | 1,000 | 80 | 70  | 10 | 0  | 0  | 70 |
| 37-64  | 1,000 | 50 | 0   | 0  | 0  | 0  | 40 |
| 38-64  | 1,000 | 10 | 0   | 10 | 10 | 0  | 20 |

[1050]

|         |       |    |     |    |    |    |    |
|---------|-------|----|-----|----|----|----|----|
| 40-64   | 1,000 | 60 | 0   | 0  | 0  | 0  | 50 |
| 71-180  | 500   | 20 | 0   | 0  | 0  | 0  | 40 |
| 81-46   | 1,000 | 10 | 0   | 10 | 0  | 0  | 0  |
| 83-48   | 1,000 | 20 | 0   | 20 | 20 | 20 | 10 |
| 91-44   | 1,000 | 90 | 70  | 50 | 20 | 50 | 60 |
| 91-184  | 1,000 | 50 | 20  | 0  | 0  | 30 | 70 |
| 91-203  | 1,000 | 40 | 10  | 10 | 0  | 0  | 10 |
| 91-204  | 1,000 | 80 | 50  | 0  | 0  | 0  | 40 |
| 91-207  | 1,000 | 70 | 20  | 0  | 0  | 0  | 60 |
| 92-163  | 1,000 | 10 | 0   | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 92-164  | 1,000 | 10 | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 93-165  | 1,000 | 30 | 20  | 30 | 10 | 20 | 20 |
| 93-166  | 1,000 | 10 | 0   | 30 | 20 | 10 | 10 |
| 95-160  | 250   | 30 | 20  | 40 | 10 | 10 | 20 |
| 95-162  | 1,000 | 40 | 70  | 0  | 10 | 0  | 30 |
| 95-168  | 1,000 | 10 | 0   | 0  | 0  | 0  | 10 |
| 106-74  | 1,000 | 0  | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 119-28  | 1,000 | 20 | 20  | 0  | 0  | 0  | 10 |
| 119-168 | 1,000 | 30 | 10  | 0  | 0  | 0  | 40 |
| 123-50  | 1,000 | 20 | 0   | 10 | 0  | 10 | 10 |
| 125-76  | 1,000 | 90 | 100 | 80 | 10 | 70 | 80 |