

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02821327.0

[45] 授权公告日 2007 年 9 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 100338061C

[22] 申请日 2002.8.27 [21] 申请号 02821327.0

[30] 优先权

[32] 2001. 8.29 [33] US [31] 60/316,093

[86] 国际申请 PCT/CA2002/001324 2002.8.27

[87] 国际公布 WO2003/018579 英 2003.3.6

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.26

[73] 专利权人 默克弗罗斯特加拿大有限公司
地址 加拿大魁北克省

[72] 发明人 D·瓜 M·吉拉尔 P·哈梅尔
S·拉利伯特 R·弗里森

[56] 参考文献

CN1239478A 1999.12.22

WO0009504A 2000.2.24

CN1256693A 2000.6.14

Substituted 1,8 - Naphthyridin - 281H) -
ones as Selective Phosphodiesterase IV Inhibitors.
MATSUURA A ET AL, BIOLOGICAL & PHAR-
MACEUTICAL BULLETIN (OF JAPAN), Vol.
498.503 1994

审查员 林琳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 马崇德

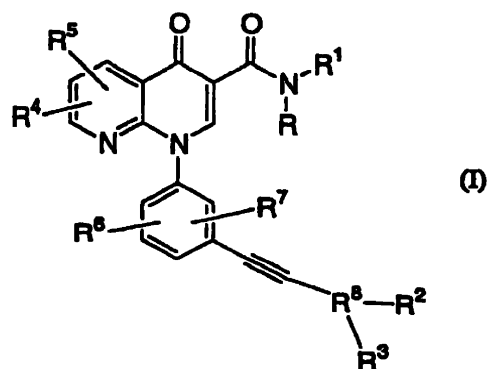
权利要求书 4 页 说明书 68 页

[54] 发明名称

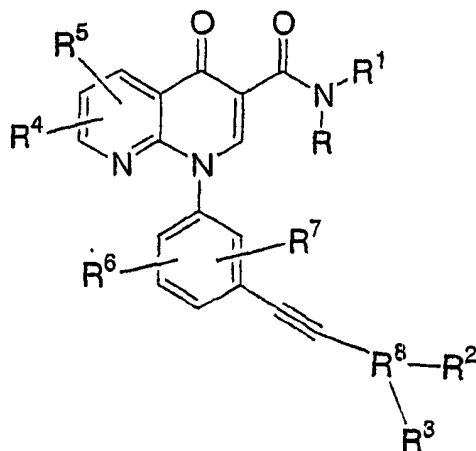
炔 - 芳基磷酸二酯酶 - 4 抑制剂

[57] 摘要

式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐是用于
治疗哮喘和炎症的磷酸二酯酶 4 抑制剂。



1. 一种式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐,



(I)

5 其中

R 为 H;

R¹ 为 -C₁₋₆ 烷基或 -C₃₋₆ 环烷基;

R² 为不存在、H、卤素、-C₁₋₆ 烷基、苯基或吡啶基, 其中所述烷基任选被 1-6 个独立的卤素或 -OH 取代基取代;

10 R³ 为不存在、H、OH、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、卤素或 C₁₋₆ 烷基, 其中任何烷基任选被 1-6 个独立的卤素、OH 或 -N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)取代基取代;

R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 各自独立为 H; 且

15 R⁸ 为苯基、吡啶基、喹啉基、噻吩基或噻唑基; 或当 R⁸ 为该取代基定义中的杂芳基时为其氧化物。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R⁸ 为苯基。

3. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R⁸ 为吡啶基或其氧化物。

20 4. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R⁸为喹啉基或其氧化物。

5. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其中

R⁸为噻吩基或其氧化物。

6. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其中

5 R⁸为噻唑基或其氧化物。

7. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物为

N-异丙基-1-[3-(苯基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺；或

10 N-异丙基-1-{3-[(4-吡啶-3-基苯基)乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

8. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物为

N-异丙基-1-[3-(2-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺；

15 N-异丙基-1-[3-(4-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺；

N-异丙基-1-[3-(1-氧化-4-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺；

N-异丙基-1-[3-(3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺；

20 N-异丙基-1-[3-(1-氧化-3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺；

N-环丙基-1-[3-(3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺；

25 N-环丙基-1-[3-(1-氧化-3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺；

N-异丙基-1-[3-(6-氨基-3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺；

N-异丙基-1-{3-[5-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-氧化-3-吡啶基乙炔基]}

苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺;

N-异丙基-1-{3-[6-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺;

N-异丙基-1-{3-[6-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-氧化-3-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺;

N-异丙基-1-{3-[4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺;

N-异丙基-1-{3-[5-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺;

N-异丙基-1-{3-[6-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺; 或

N-环丙基-1-{3-[6-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-氧化-3-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

9. 权利要求 8 的化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物为 N-环丙基-1-[3-(1-氧化-3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

10. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物为 N-异丙基-1-[3-(3-喹啉基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺; 或

N-异丙基-1-[3-(1-氧化-3-喹啉基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

11. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物为 N-异丙基-1-(3-{[5-(1-羟基-1-甲基乙基)噻吩-2-基]乙炔基}苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

12. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物为 N-异丙基-1-(3-{[2-(1-羟基-1-甲基乙基)-1,3-噻唑-5-基]乙炔基}苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

13. 一种药用组合物, 所述药用组合物包含治疗有效量的按照权

利要求 1-12 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

14. 权利要求 13 的药用组合物, 所述药用组合物包含治疗有效量的权利要求 9 的甲酰胺或其盐以及药学上可接受的载体。

5 15. 权利要求 1-12 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在生产治疗或预防选自下述的疾病的药物中的用途:

哮喘、慢性阻塞性肺病、成体呼吸窘迫综合征、幼体呼吸窘迫综合征、咳嗽、胃酸分泌过多; 细菌、真菌或病毒引起的脓毒病或败血症性休克、内毒素性休克或马绞痛、脊髓创伤、颅脑损伤、疼痛、
10 痛、大脑再灌注损伤、炎症或细胞因子介导的慢性组织变性;

嗜酸性肉芽肿、骨质疏松症、动脉再狭窄、动脉粥样硬化、心肌再灌注损伤、恶病质、移植排斥或移植抗宿主疾病; 以及

抑郁症、记忆力减退、单相性抑郁症、帕金森病、早老性痴呆、急性和慢性多发性硬化、牛皮癣、良性或恶性增生性皮肤病、荨麻疹、癌症、肿瘤生长或正常组织的癌性侵袭。
15

16. 权利要求 15 的用途, 其中所述炎症为马蹄叶炎、慢性支气管炎、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、神经原性炎症、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、关节强硬性脊椎炎、骨关节炎、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性肾小球肾炎、春季结膜炎或特应性皮炎。

20 17. 权利要求 15 或 16 的用途, 其中所述化合物是权利要求 9 的甲酰胺或其盐。

炔-芳基磷酸二酯酶-4 抑制剂

5 发明背景

发明领域

本发明涉及一类炔-芳基取代的 1,8-二氮杂萘-4(1H)-酮化合物。本发明尤其涉及作为磷酸二酯酶-4 抑制剂的苯基取代的 1,8-二氮杂萘-4(1H)-酮，其中苯基位于 1 位并含有一个进一步任选取代的 2-炔取代基。

相关背景

激素是一类以不同方式影响细胞活性的化合物。在许多情况下，激素作为触发特异性细胞反应和活性的信使。然而，由激素产生的许多效应并不仅由激素的特殊效应所引起。相反，激素首先与受体结合，从而触发释放第二种化合物，该化合物进而影响细胞活性。在这种情况下，激素称为第一信使，而第二种化合物则称为第二信使。环腺苷酸(腺苷 3',5'-环一磷酸，“cAMP”或“环 AMP”)被认为是肾上腺素、胰高血糖素、降钙素、促肾上腺皮质激素、促脂解素、促黄体素、降肾上腺素、甲状旁腺素、促甲状腺素及后叶加压素等激素的第二信使。因此，cAMP 介导细胞对激素的反应。环 AMP 也介导细胞对各种神经递质的反应。

磷酸二酯酶(“PDE”)是一将 3',5'环核苷酸代谢为 5'核苷一磷酸，从而终止 cAMP 第二信使活性的酶类。一种高亲和性、cAMP 特异性、IV 型 PDE 的特殊磷酸二酯酶即磷酸二酯酶-4 (“PDE4”，也称为“PDE-IV”)，作为开发新型抗哮喘和抗炎化合物的潜在靶引起了人们的兴趣。已知 PDE4 至少含有四种同工酶、每种同工酶由不同的基因编码。据认为四种已知 PDE4 基因产物中的每种在变态反应

和/或炎症反应中起不同的作用。因此可以相信，对 PDE4、尤其是会产生有害反应的特异性 PDE4 同种型进行抑制，可以对过敏和炎症症状产生有益的作用。提供能抑制 PDE4 活性的新型化合物和组合物将是最好不过了。

5 使用 PDE4 抑制剂的一个值得关心的重要问题是其导致呕吐的副作用，几个候选化合物中发现的这种副作用在以下文献有描述：C. Burnouf 等，(“Burnouf”), *Ann. Rep. In Med Chem.*, 33:91-109(1998). B. Hughes 等，*Br. J. Pharmacol.*, 118:1183-1191(1996); M.J.Perry 等，*Cell Biochem. Biophys.*, 29:113-132(1998); S.B.Christensen 等，*J.Med. Chem.*,
10 41:821-835(1998)。Burnouf 提出不同化合物所表现出的不良副作用的严重程度有很大差别。如文献 M.D.Houslay 等，*Adv. In Pharmacol.*, 44:225-342(1998)和 D.Spina 等，*Adv. In Pharmacol.*, 44:33-89(1998)所述，人们对具有治疗性 PDE4 抑制剂有较大的兴趣和较多的研究。

 国际专利公布号 WO9422852 描述了作为 PDE4 抑制剂的喹啉
15 类。国际专利公布号 WO9907704 描述了作为 PDE4 抑制物的 1-芳基-1,8-二氮杂萘(phthylidin)-4-酮衍生物。

 A.H.Cook 等，*J. Chem. Soc.*, 413-417(1943)描述了γ-吡啶基喹啉类。其它喹啉化合物在以下文献中有描述：Kei Manabe 等，*J. Org. Chem.*, 58(24):6692-6700(1993); Kei Manabe 等，*J. Am. Chem. Soc.*,
20 115(12): 5324-5325(1993) 和 Kei Manabe 等，*J.Am.Chem.Soc.*, 114(17):6940- 6941(1992)。

 不同研究者将包含环系的化合物描述为对多种疗法和效用有效。例如，国际专利公布号 WO 98/25883 描述了作为钙蛋白酶抑制剂的酮苯甲酰胺，欧洲专利公布号 EP 811610 和美国专利第 5,679,712
25 号、第 5,693,672 号和第 5,747,541 号描述了被取代的苯甲酰胺钠通道阻断剂，美国专利第 5,736,297 号描述了可用作光敏组合物的环系。

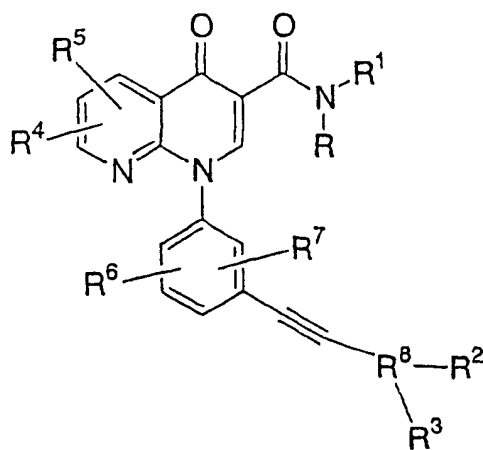
 美国专利第 5,491,147 号、第 5,608,070 号、第 5,622,977 号、第 5,739,144 号、第 5,776,958 号、第 5,780,477 号、第 5,786,354 号、第

5,798,373 号、第 5,849,770 号、第 5,859,034 号、第 5,866,593 号、第 5,891,896 号和国际专利公布号 WO 95/35283 描述了属于三取代的芳基或杂芳基苯基衍生物的 PDE4 抑制剂。美国专利第 5,580,888 号描述了属于苯乙烯基衍生物的 PDE 抑制剂。美国专利第 5,550,137 号描述了属于苯基氨基羰基衍生物的 PDE 抑制剂。美国专利第 5,340,827 号描述了属于苯基酰胺化合物的 PDE4 抑制剂。美国专利第 5,780,478 号描述了属于四取代的苯基衍生物的 PDE4 抑制剂。国际专利公布号 WO 96/00215 描述了作为 PDE4 抑制剂的取代脲衍生物。美国专利第 5,633,257 号描述了属于环(烷基和链烯基)苯基-链烯基(芳基和杂芳基)化合物的 PDE4 抑制剂。

然而，还需要寻找在治疗上能抑制 PDE4 且副作用最小的新型化合物和组合物。

发明概述

15 本发明涉及式(I)所示的可作为磷酸二酯酶-4 抑制剂的炔-芳基取代的 1,8-二氮杂萘-4(1H)-酮或其药学上可接受的盐：



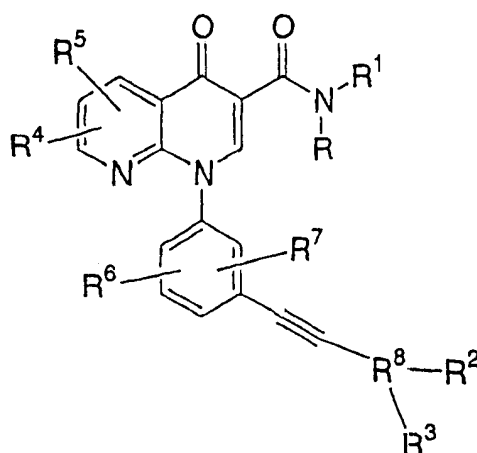
(I)

20 本发明还提供了一种药用组合物，该组合物包含有效量的新型炔-芳基取代的 1,8-二氮杂萘-4(1H)-酮和药学上可接受的载体。本发明还提供了治疗患有例如以下疾病的哺乳动物的方法：i)肺部疾病，

如哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、成体呼吸窘迫综合征、幼体呼吸窘迫综合征、咳嗽、动物慢性阻塞性肺病、成体呼吸窘迫综合征和幼体呼吸窘迫综合征, ii)胃肠道疾病, 如溃疡性结肠炎、节段性回肠炎和胃酸分泌过多, iii)感染性疾病, 如细菌、真菌或病毒引起的脓毒病或败血症性休克、内毒素性休克(及相关病症、如马的蹄叶炎和绞痛)和败血症性休克, iv)神经疾病, 如脊髓创伤、颅脑损伤、神经原性炎症、疼痛和大脑的再灌注损伤, v)炎性疾病, 如牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、关节强硬性脊椎炎、骨关节炎、炎症和细胞因子介导的慢性组织变性, vi)过敏性疾病, 如过敏性鼻炎、过敏性结膜炎和嗜酸性肉芽肿, vii)精神病, 如抑郁症、记忆力减退和单相性抑郁症, viii)神经变性疾病, 如帕金森病、早老性痴呆、急性和慢性多发性硬化, ix)皮肤病, 如牛皮癣和其它良性或恶性增生性皮肤病、特应性皮炎和荨麻疹, x)肿瘤疾病, 如癌症、肿瘤生长和正常组织的癌性侵袭, xi)代谢紊乱, 如尿崩症, xii)骨骼疾病, 如骨质疏松症, xiii)心血管疾病、如动脉再狭窄、动脉粥样硬化、心肌再灌注损伤, 以及xiv)其它疾病, 如慢性肾小球肾炎、春季结膜炎、移植排斥和移植物抗宿主疾病和恶病质—适合于通过抑制PDE4同工酶从而提高cAMP水平得到缓解的疾病—通过给予有效量的作为磷酸二酯酶-4抑制剂的新型炔-芳基取代的1,8-二氮杂萘-4(1*H*)-酮或在体内能生成新型炔-芳基取代的1,8-二氮杂萘-4(1*H*)-酮的前体化合物。

发明详述

本发明的化合物是以下式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



(I)

其中:

R 为 H、-C₁₋₆ 烷基或 -C₃₋₆ 环烷基;

R¹ 为 H, 或者为 -C₁₋₆ 烷基、-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 烷氧基 -C₂₋₆ 链烯基、-C₃₋₆ 炔基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-芳基、-(C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(C₁₋₆ 烷基)、-C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(芳基)、苯基、杂芳基或杂环 C₃₋₇ 烷基, 其中任何一个基团可任选被 1-3 个独立的 -C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、OH、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-(C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(C₁₋₆ 烷基)、硝基、CN、=N-O-C₁₋₆ 烷基、-O-N=C₁₋₆ 烷基或卤素取代基取代;

R² 为不存在、H、卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 烷基(C₃₋₆ 环烷基)(C₃₋₆ 环烷基)、-C₁₋₆ 烷氧基、苯基、杂芳基、杂环 C₃₋₇ 烷基、硝基、CN、=N-O-C₁₋₆ 烷基、-O-N=C₁₋₆ 烷基、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-NHCO_n-(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(O)-C₁₋₆ 烷基、-NHC(O)-芳基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基(=N-OH)、-C(N=NOH)C₁₋₆ 烷基、-C₀₋₆ 烷基(氧基)C₁₋₆ 烷基-苯基、-SO_nNH(C₀₋₆ 烷基)或-(C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(C₁₋₆ 烷基), 其中苯基、杂芳基或杂环 C₃₋₇ 烷基可任选被卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、羟基、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)或-C(O)-O-C₁₋₆ 烷基取代, 而任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素或-OH 取代基取代;

n 为 0、1 或 2 ;

R³ 为不存在、H、OH、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、卤素或 C₁₋₆ 烷

基, 其中任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素、OH 或-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)取代基取代;

5 R⁴、R⁵、R⁶和 R⁷各自独立为 H、卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-SO_n-(C₁₋₆ 烷基)、硝基、CN 或-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基), 而任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素或-OH 取代基取代; 且

10 R⁸ 为苯基、吡啶基、嘧啶基、吲哚基、喹啉基、噻吩基、吡啶酮基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基或咪唑基; 或当 R⁸ 为杂芳基时为其氧化物; 或 H、-C₁₋₆ 烷基或-C₃₋₆ 环烷基, 而任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-N(C₃₋₇ 环烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-N(C₃₋₇ 环烷基)(C₃₋₇ 环烷基)、N-杂环 C₄₋₇ 烷基、-SO_n-(C₁₋₆ 烷基)、-SO_n-(芳基)或-OH 取代基取代。

第一方面, 本发明化合物是式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R 为 H、-C₁₋₆ 烷基或-C₃₋₆ 环烷基;

15 R¹ 为 H, 或者为-C₁₋₆ 烷基、-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-C₂₋₆ 链烯基、-C₃₋₆ 炔基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-芳基、-(C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(C₁₋₆ 烷基)、-(C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(芳基)、苯基、杂芳基或杂环 C₃₋₇ 烷基, 其中任何一个基团可任选被 1-3 个独立的-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、OH、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-SO_n-(C₁₋₆ 烷基)、硝基、CN、=N-O-C₁₋₆ 烷基、-O-N=C₁₋₆ 烷基或卤素取代基取代;

20 R² 为不存在;

n 为 0、1 和 2;

R³ 为不存在;

25 R⁴、R⁵、R⁶和 R⁷各自独立为 H、卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-SO_n-(C₁₋₆ 烷基)、硝基、CN 或-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基), 而任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素或-OH 取代基取代; 且

R⁸ 为 H。

第二方面, 本发明化合物是式(I)所示的化合物或其药学上可接

受的盐, 其中

R 为 H、-C₁₋₆ 烷基或 -C₃₋₆ 环烷基;

5 R¹ 为 H, 或者为 -C₁₋₆ 烷基、-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-C₂₋₆ 链烯基、-C₃₋₆ 炔基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-芳基、-(C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(C₁₋₆ 烷基)、-(C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(芳基)、苯基、杂芳基或杂环 C₃₋₇ 烷基, 其中任何一个基团可任选被 1-3 个 -C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、OH、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-(C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(C₁₋₆ 烷基)、硝基、CN、=N-O-C₁₋₆ 烷基、-O-N=C₁₋₆ 烷基或卤素取代基取代;

10 R² 为不存在、H、卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 烷基(C₃₋₆ 环烷基)(C₃₋₆ 环烷基)、-C₁₋₆ 烷氧基、苯基、杂芳基、杂环 C₃₋₇ 烷基、硝基、CN、=N-O-C₁₋₆ 烷基、-O-N=C₁₋₆ 烷基、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-NH-SO_n-(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(O)-C₁₋₆ 烷基、-NHC(O)-芳基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基(=N-OH)、-C(N=NOH)C₁₋₆ 烷基、-C₀₋₆ 烷基(氧基)C₁₋₆ 烷基-苯基、-SO_nNH(C₀₋₆ 烷基)或-(C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(C₁₋₆ 烷基), 其中苯基、杂芳基或杂环 C₃₋₇ 烷基可任选被卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、羟基、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)或-C(O)-O-C₁₋₆ 烷基取代, 而任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素或 -OH 取代基取代;

n 为 0、1 或 2;

20 R³ 为不存在、H、OH、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、卤素或 C₁₋₆ 烷基, 其中任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素、OH 或 -N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)取代基取代;

R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 各自独立为 H、卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-SO_n-(C₁₋₆ 烷基)、硝基、CN 或 -N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基), 而任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素或 -OH 取代基取代; 且

25 R⁸ 为苯基、吡啶基、嘧啶基、吲哚基、喹啉基、噻吩基、吡啶酮基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基或咪唑基; 或当 R⁸ 为杂芳基时为其氧化物。

在第二方面的一个实施方案中, 本发明化合物是式(I)所示的化

合物或其药学上可接受的盐, 其中

R 为 H、-C₁₋₆ 烷基或 -C₃₋₆ 环烷基;

5 R¹ 为 H, 或者为 -C₁₋₆ 烷基、-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-C₂₋₆ 链烯基、-C₃₋₆ 炔基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-芳基、-(C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(C₁₋₆ 烷基)、-(C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(芳基)、苯基、杂芳基或杂环 C₃₋₇ 烷基, 其中任何一个基团可任选被 1-3 个 -C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、OH、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-(C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(C₁₋₆ 烷基)、硝基、CN、=N-O-C₁₋₆ 烷基、-O-N=C₁₋₆ 烷基或卤素取代基取代;

10 R² 为不存在、H、卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 烷基(C₃₋₆ 环烷基)(C₃₋₆ 环烷基)、-C₁₋₆ 烷氧基、苯基、杂芳基、杂环 C₃₋₇ 烷基、硝基、CN、=N-O-C₁₋₆ 烷基、-O-N=C₁₋₆ 烷基、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-NHSO_n-(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(O)-C₁₋₆ 烷基、-NHC(O)-芳基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基(=N-OH)、-C(N=NOH)C₁₋₆ 烷基、-C₀₋₆ 烷基(氧基)C₁₋₆ 烷基-苯基、-SO_nNH(C₀₋₆ 烷基)或-(C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(C₁₋₆ 烷基), 其中苯基、杂芳基或杂环 C₃₋₇ 烷基可任选被卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、羟基、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)或 -C(O)-O-C₁₋₆ 烷基取代, 而任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素或 -OH 取代基取代;

n 为 0、1 或 2;

20 R³ 为不存在、H、OH、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、卤素或 C₁₋₆ 烷基, 其中任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素、OH 或 -N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)取代基取代;

R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 各自独立为 H、卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-SO_n-(C₁₋₆ 烷基)、硝基、CN 或 -N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基), 而任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素或 -OH 取代基取代; 且

25 R⁸ 为苯基。

在第二方面的另一个实施方案中, 本发明化合物是式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R 为 H、-C₁₋₆ 烷基或 -C₃₋₆ 环烷基;

R^1 为 H, 或者为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{2-6}$ 链烯基、 $-C_{3-6}$ 炔基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-$ 芳基、 $-(C_{0-6} \text{ 烷基})-SO_n-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-(C_{0-6} \text{ 烷基})-SO_n-(\text{芳基})$ 、苯基、杂芳基或杂环 C_{3-7} 烷基, 其中任何一个基团可任选被 1-3 个 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、OH、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-(C_{0-6} \text{ 烷基})-SO_n-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、硝基、CN、 $=N-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-N=C_{1-6}$ 烷基或卤素取代基取代;

R^2 为不存在、H、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(C_{3-6} 环烷基)(C_{3-6} 环烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、苯基、杂芳基、杂环 C_{3-7} 烷基、硝基、CN、 $=N-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-N=C_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-NHSO_n-(C_{1-6}-\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(O)-$ 芳基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基($=N-OH$)、 $-C(N=NOH)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基(氧基) C_{1-6} 烷基-苯基、 $-SO_nNH(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 或 $-(C_{0-6} \text{ 烷基})-SO_n-(C_{1-6} \text{ 烷基})$, 其中苯基、杂芳基或杂环 C_{3-7} 烷基可任选被卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、羟基、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 或 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基取代, 而任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素或-OH 取代基取代;

n 为 0、1 或 2;

R^3 为不存在、H、OH、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、卤素或 C_{1-6} 烷基, 其中任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素、OH 或 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 取代基取代;

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立为 H、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-SO_n-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、硝基、CN 或 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$, 而任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素或-OH 取代基取代; 且

R^8 为吡啶基或其氧化物。

在第二方面的又一个实施方案中, 本发明化合物是式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R 为 H、 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{3-6}$ 环烷基;

R^1 为 H, 或者为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{2-6}$ 链烯基、 $-C_{3-6}$ 炔基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-$ 芳基、 $-(C_{0-6} \text{ 烷基})-SO_n-(C_{1-6}$

烷基)、 $-(C_{0-6} \text{ 烷基})-SO_n-(\text{芳基})$ 、苯基、杂芳基或杂环 C_{3-7} 烷基, 其中任何一个基团可任选被 1-3 个 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、OH、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-(C_{0-6} \text{ 烷基})-SO_n-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、硝基、CN、 $=N-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-N=C_{1-6}$ 烷基或卤素取代基取代;

- 5 R^2 为不存在、H、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(C_{3-6} 环烷基)(C_{3-6} 环烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、苯基、杂芳基、杂环 C_{3-7} 烷基、硝基、CN、 $=N-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-N=C_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-NHSO_n-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(O)-\text{芳基}$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基($=N-OH$)、 $-C(N=NOH)C_{1-6}$ 烷基、
10 $-C_{0-6}$ 烷基(氧基) C_{1-6} 烷基-苯基、 $-SO_nNH(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 或 $-(C_{0-6} \text{ 烷基})-SO_n-(C_{1-6} \text{ 烷基})$, 其中苯基、杂芳基或杂环 C_{3-7} 烷基可任选被卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、羟基、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 或 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基取代, 而任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素或-OH 取代基取代;

n 为 0、1 或 2;

- 15 R^3 为不存在、H、OH、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、卤素或 C_{1-6} 烷基, 其中任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素、OH 或 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 取代基取代;

- R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立为 H、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-SO_n-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、硝基、CN 或 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$, 而任何烷基可
20 任选被 1-6 个独立的卤素或-OH 取代基取代; 且

R^8 为喹啉基或其氧化物。

在第二方面的再一个实施方案中, 本发明化合物是式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R 为 H、 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{3-6}$ 环烷基;

- 25 R^1 为 H, 或者为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{2-6}$ 链烯基、 $-C_{3-6}$ 炔基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-\text{芳基}$ 、 $-(C_{0-6} \text{ 烷基})-SO_n-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-(C_{0-6} \text{ 烷基})-SO_n-(\text{芳基})$ 、苯基、杂芳基或杂环 C_{3-7} 烷基, 其中任何一个基团可任选被 1-3 个 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、OH、 $-N(C_{0-6}$

烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-(C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(C₁₋₆ 烷基)、硝基、CN、=N-O-C₁₋₆ 烷基、-O-N=C₁₋₆ 烷基或卤素取代基取代;

5 R² 为不存在、H、卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 烷基(C₃₋₆ 环烷基)(C₃₋₆ 环烷基)、-C₁₋₆ 烷氧基、苯基、杂芳基、杂环 C₃₋₇ 烷基、硝基、CN、=N-O-C₁₋₆ 烷基、-O-N=C₁₋₆ 烷基、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-NH-SO_n-(C₁₋₆-烷基)、-NHC(O)-C₁₋₆ 烷基、-NHC(O)-芳基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基(=N-OH)、-C(N=NOH)C₁₋₆ 烷基、-C₀₋₆ 烷基(氧基)C₁₋₆ 烷基-苯基、-SO_nNH(C₀₋₆ 烷基)或-(C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(C₁₋₆ 烷基), 其中苯基、杂芳基或杂环 C₃₋₇ 烷基可任选被卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、羧基、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)或-C(O)-O-C₁₋₆ 烷基取代, 而任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素或-OH 取代基取代;

n 为 0、1 或 2;

15 R³ 为不存在、H、OH、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、卤素或 C₁₋₆ 烷基, 其中任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素、OH 或-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)取代基取代;

R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 各自独立为 H、卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-SO_n-(C₁₋₆ 烷基)、硝基、CN 或-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基), 而任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素或-OH 取代基取代; 且

R⁸ 为噻吩基或其氧化物。

20 在第二方面的另一个实施方案中, 本发明化合物是式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R 为 H、-C₁₋₆ 烷基或-C₃₋₆ 环烷基;

25 R¹ 为 H, 或者为-C₁₋₆ 烷基、-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-C₂₋₆ 链烯基、-C₃₋₆ 炔基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-芳基、-(C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(C₁₋₆ 烷基)、-(C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(芳基)、苯基、杂芳基或杂环 C₃₋₇ 烷基, 其中任何一个基团可任选被 1-3 个-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、OH、-N(C₀₋₆ 烷基)(C₀₋₆ 烷基)、-(C₀₋₆ 烷基)-SO_n-(C₁₋₆ 烷基)、硝基、CN、=N-O-C₁₋₆ 烷基、-O-N=C₁₋₆ 烷基或卤素取代基取代;

R^2 为不存在、H、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(C_{3-6} 环烷基)(C_{3-6} 环烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、苯基、杂芳基、杂环 C_{3-7} 烷基、硝基、CN、 $=N-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-N=C_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-NH SO_n-(C_{1-6}-\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(O)-\text{芳基}$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基($=N-OH$)、 $-C(N=NOH)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基(氧基) C_{1-6} 烷基-苯基、 $-SO_n NH(C_{0-6}$ 烷基)或 $-(C_{0-6}$ 烷基)- $SO_n-(C_{1-6}$ 烷基)，其中苯基、杂芳基或杂环 C_{3-7} 烷基可任选被卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、羟基、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)或 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基取代，而任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素或-OH 取代基取代；

5 n 为 0、1 或 2；

R^3 为不存在、H、OH、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、卤素或 C_{1-6} 烷基，其中任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素、OH 或 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)取代基取代；

15 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立为 H、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-SO_n-(C_{1-6}$ 烷基)、硝基、CN 或 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)，而任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素或-OH 取代基取代；且

R^8 为噻唑基或其氧化物。

第三方面，本发明化合物是式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中

20 R 为 H、 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{3-6}$ 环烷基；

R^1 为 H，或者为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{2-6}$ 链烯基、 $-C_{3-6}$ 炔基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-\text{芳基}$ 、 $-(C_{0-6}$ 烷基)- $SO_n-(C_{1-6}$ 烷基)、 $-(C_{0-6}$ 烷基)- $SO_n-(\text{芳基})$ 、苯基、杂芳基或杂环 C_{3-7} 烷基，其中任何一个基团可任选被 1-3 个 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、OH、 $-N(C_{0-6}$ 烷基)(C_{0-6} 烷基)、 $-(C_{0-6}$ 烷基)- $SO_n-(C_{1-6}$ 烷基)、硝基、CN、 $=N-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-N=C_{1-6}$ 烷基或卤素取代基取代；

25 R^2 为不存在、H、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(C_{3-6} 环烷基)(C_{3-6} 环烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、苯基、杂芳基、杂环 C_{3-7} 烷基、

硝基、CN、 $=N-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-N=C_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-NHSO_n-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(O)-\text{芳基}$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基($=N-OH$)、 $-C(N=NOH)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基(氧基) C_{1-6} 烷基-苯基、 $-SO_nNH(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 或 $-(C_{0-6} \text{ 烷基})-SO_n-$
5 $(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ，其中苯基、杂芳基或杂环 C_{3-7} 烷基可任选被卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、羟基、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 或 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基取代，而任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素或-OH 取代基取代；

n 为 0、1 或 2；

R^3 为不存在、H、OH、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、卤素或 C_{1-6} 烷基，
10 其中任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素、OH 或 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 取代基取代；

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立为 H、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-SO_n-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、硝基、CN 或 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ ，而任何烷基可
任选被 1-6 个独立的卤素或-OH 取代基取代；且

15 R^8 为 $-C_{3-6}$ 环烷基，可任选被 1-6 个独立的卤素、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{3-7} \text{ 环烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{3-7} \text{ 环烷基})(C_{3-7} \text{ 环烷基})$ 、 N -杂环 C_{4-7} 烷基、 $-SO_n-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_n-(\text{芳基})$ 或-OH 取代基取代。

第四方面，本发明化合物是由式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中

20 R 为 H、 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{3-6}$ 环烷基；

R^1 为 H，或者为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{2-6}$ 链烯基、 $-C_{3-6}$ 炔基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-\text{芳基}$ 、 $-(C_{0-6} \text{ 烷基})-SO_n-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-(C_{0-6} \text{ 烷基})-SO_n-(\text{芳基})$ 、苯基、杂芳基或杂环 C_{3-7} 烷基，其中
25 任何一个基团可任选被 1-3 个 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、OH、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-(C_{0-6} \text{ 烷基})-SO_n-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、硝基、CN、 $=N-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-N=C_{1-6}$ 烷基或卤素取代基取代；

R^2 为不存在、H、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(C_{3-6} 环烷基)(C_{3-6} 环烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、苯基、杂芳基、杂环 C_{3-7} 烷基、

硝基、CN、 $=N-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-N=C_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-NH-SO_n-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(O)-\text{芳基}$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基($=N-OH$)、 $-C(N=NOH)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基(氧基) C_{1-6} 烷基-苯基、 $-SO_nNH(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 或 $-(C_{0-6} \text{ 烷基})-SO_n-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ，其中苯基、杂芳基或杂环 $C_{3,7}$ 烷基可任选被卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、羟基、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 或 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基取代，而任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素或-OH 取代基取代；

n 为 0、1 或 2；

R^3 为不存在、H、OH、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、卤素或 C_{1-6} 烷基，其中任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素、OH 或 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 取代基取代；

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立为 H、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-SO_n-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、硝基、CN 或 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ ，而任何烷基可任选被 1-6 个独立的卤素或-OH 取代基取代；及

R^8 为 $-C_{1-6}$ 烷基，可任选被 1-6 个独立的卤素、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{3,7} \text{ 环烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{3,7} \text{ 环烷基})(C_{3,7} \text{ 环烷基})$ 、 N -杂环 $C_{4,7}$ 烷基、 $-SO_n-C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO_n-(\text{芳基})$ 或-OH 取代基取代。

本文所用的“烷基”以及其它有关基团如烷氧基、烷酰基、链烯基、炔基等，是指可以为直链或支链或其组合的碳链。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基、戊基、己基、庚基等。“链烯基”、“炔基”和其它类似术语包括含有至少一个不饱和 C-C 键的碳链。

术语“环烷基”是指不含杂原子的碳环，包括单环、双环和三环饱和碳环以及稠环系统。该稠环系统可包括一个部分不饱和或全不饱和的环例如苯环，以形成如苯并稠碳环的稠环系统。环烷基包括例如螺稠环系统的稠环系统。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、十氢化萘基、金刚烷基、茛满基、茛基、茛基、1,2,3,4-四氢化萘基等。同样，“环烯基”是指不含杂原子且至少含一个非

芳香 C-C 双键的碳环, 包括单环、双环和三环的部分饱和的碳环以及苯并稠环烯烃。环烯基的实例包括环己烯基和茚基等。

术语“环烷氧基”包括与氧连接原子连接的环烷基, 除非另有说明。

5 术语“烷基”包括与氧连接原子连接的烷基, 除非另有说明。

术语“芳基”包括多环系统和单环系统, 如苯基或萘基, 除非另有说明。

术语“芳氧基”包括通过氧连接原子与连接位点连接的多环系统和单环系统, 如苯基或萘基, 除非另有说明。

10 术语“C₀-C₆ 烷基”包括含有 6、5、4、3、2、1 个碳原子或不
含碳原子的烷基。当烷基为末端部分时, 不含碳原子的烷基为氢原子
取代基。当烷基为桥连部分时, 不含碳原子的烷基为化学键。

术语“杂”包括一个或多个 O、S 或 N 原子, 除非另有说明。
例如, 杂环烷基和杂芳基包括环中含有一个或多个 O、S 或 N 原子(包
15 括这些原子的混合物)的环系。杂原子取代了环上的碳原子。因此,
例如杂环 C₅ 烷基是指包含 5 个到 0 个碳原子的五元环。

杂芳基的实例包括例如吡啶基、喹啉基、异喹啉基、哒嗪基、
嘧啶基、吡嗪基、喹喔啉基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、
噻吩基、苯并噻吩基、吡咯基、吲哚基、吡唑基、引唑基、噁唑基、
20 异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噁二唑基、
噻二唑基、三唑基、四唑基。

术语“杂芳氧基”是指通过氧连接原子与连接位点连接的杂芳基, 除非另有说明。

杂芳基(C₁₋₆)烷基的实例包括例如呋喃基甲基、呋喃基乙基、噻
25 吩基甲基、噻吩基乙基、吡唑基甲基、噁唑基甲基、噁唑基乙基、
异噁唑基甲基、噻唑基甲基、噻唑基乙基、咪唑基甲基、咪唑基乙基、
苯并咪唑基甲基、噁二唑基甲基、噁二唑基乙基、噻二唑基甲
基、噻二唑基乙基、三唑基甲基、三唑基乙基、四唑基甲基、四唑基

乙基、吡啶基甲基、吡啶基乙基、哒嗪基甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基、喹啉基甲基、异喹啉基甲基和喹喔啉基甲基。

5 杂环 $C_{3,7}$ 烷基的实例包括例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、全氢化氮杂基、哌嗪基、吗啉基、四氢呋喃基、咪唑啉基、吡咯烷(pyrolidin)-2-酮、哌啶-2-酮和硫吗啉基。

术语“N-杂环 $C_{4,7}$ 烷基”是指环上含有 3-6 个碳原子和一个氮原子的非芳基杂环化合物。实例包括例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基及全氢化氮杂基。

芳基($C_{1,6}$)烷基的实例包括例如苯基($C_{1,6}$)烷基及萘基($C_{1,6}$)烷基。

10 杂环 $C_{3,7}$ 烷基羰基($C_{1,6}$)烷基的实例包括例如氮杂环丁烷基羰基($C_{1,6}$)烷基、吡咯烷基羰基($C_{1,6}$)烷基、哌啶基羰基($C_{1,6}$)烷基、哌嗪基羰基($C_{1,6}$)烷基、吗啉基羰基($C_{1,6}$)烷基及硫吗啉基羰基($C_{1,6}$)烷基。

术语“胺”包括伯胺、仲胺和叔胺，除非另有说明。

15 除非另有说明，术语“氨基甲酰基”用以包括-NHC(O)OC₁-C₄烷基和-OC(O)NHC₁-C₄烷基。

术语“卤素”包括氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

20 术语“任选取代的”用以包括取代的和未取代的。因此，例如任选取代的芳基可代表五氟苯基或苯环。此外，取代可在任何基团上进行。例如，取代的芳基($C_{1,6}$)烷基包括在芳基上的取代以及烷基上的取代。

术语杂芳基的“氧化物”按其公认的化学含义使用，包括例如氮杂原子的氮氧化物。

25 本文所述的化合物包含一个或多个双键，因此可能产生顺/反异构体及其它构象异构体。本发明包括所有这些可能存在的异构体以及这些异构体的混合物。

本文所述的化合物可包含一个或多个不对称中心，因此可能产生非对映异构体和旋光异构体。本发明包括所有这些可能存在的非对映异构体以及其外消旋的混合物、其基本纯的解析对映异构体、

所有可能存在的几何异构体及其药学上可接受的盐。上述式 I 没有给出某些位置上确定的立体化学结构。本发明包括式 I 的所有立体异构体以及其药学上可接受的盐。此外,也包括立体异构体的混合物以及分离的专一性立体异构体。在用以制备这些化合物的合成程序的过程中,或在使用本领域技术人员已知的外消旋作用或差向异构化作用程序的过程中,这些程序的产物可以是立体异构体的混合物。

术语“药学上可接受的盐”是指用药学上可接受的无毒碱或酸制备的盐。如果本发明的化合物为酸性,则其相应的盐可方便地用药学上可接受的无毒碱(包括无机碱和有机碱)制备。用无机碱制得的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜(二价和一价)盐、三价铁盐、二价铁盐、锂盐、镁盐、锰(三价和二价)盐、钾盐、钠盐、锌盐等。特别优选的是铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。用药学上可接受的无毒有机碱制得的盐包括伯胺盐、仲胺盐和叔胺盐,以及环胺和取代胺,如天然存在的和合成的取代胺。其它可用来形成盐的药学上可接受的无毒有机碱包括离子交换树脂,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、海巴明、异丙胺、赖氨酸、甲葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

如果本发明的化合物为碱性,则其相应的盐可方便地用药学上可接受的无毒酸(包括无机酸和有机酸)制备。这些酸包括例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、氢氯酸、羧乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑姆酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对苯甲磺酸等。特别优选的是苯磺酸、柠檬酸、氢溴酸、氢氯酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

本发明的药用组合物包含一个作为活性成分的式 I 所示的化合

物(或其药学上可接受的盐)、药学上可接受的载体和任选的其它治疗成分或辅料。这些附加的治疗成分包括例如 i)白三烯受体拮抗剂, ii)白三烯生物合成抑制剂, iii)皮质类固醇, iv) H1 受体拮抗剂, v) β -2 肾上腺素受体激动剂, vi) COX-2 选择性抑制剂, vii)抑制素, viii)非甾体抗炎药(“NSAID”)和 ix) M2/M3 拮抗剂。所述组合物包括适合口服、直肠给药、局部给药和胃肠外给药(包括皮下、肌内和静脉给药)的组合物, 尽管任何具体情况下最适合的给药途径将取决于特定宿主及正在施用活性成分治疗的病情的性质和严重程度。所述药用组合物可方便地以单位剂型提供并采用药学领域众所周知的方法来制备。

10 包含式 I 化合物的乳膏剂、软膏剂、冻胶剂、溶液剂和混悬剂可用于局部给药。对于本发明而言, 漱口水和漱口剂包括在局部给药的范围。

每天约 0.001mg/kg 体重到约 140mg/kg 体重的剂量水平可用于治疗以下病症: 例如 i)肺部疾病, 如哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、成体呼吸窘迫综合征、幼体呼吸窘迫综合征、咳嗽、动物慢性阻塞性肺病、成体呼吸窘迫综合征和幼体呼吸窘迫综合征, ii)胃肠道疾病, 如溃疡性结肠炎、节段性回肠炎和胃酸分泌过多, iii)感染性疾病, 如细菌、真菌或病毒引起的脓毒病或败血症性休克、内毒素性休克(及相关病症、如马的蹄叶炎和绞痛)和败血症性休克, iv)神经疾病, 如脊髓创伤、颅脑损伤、神经原性炎症、疼痛和大脑的再灌注损伤, v)炎性疾病, 如牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、关节强硬性脊椎炎、骨关节炎、炎症和细胞因子介导的慢性组织变性, vi)过敏性疾病, 如过敏性鼻炎、过敏性结膜炎和嗜酸性肉芽肿, vii)精神病, 如抑郁症、记忆力减退和单相性抑郁症, viii)神经变性性疾病, 如帕金森病、早老性痴呆、急性和慢性多发性硬化, ix)皮肤病, 如牛皮癣和其它良性或恶性增生性皮肤病、特应性皮炎和荨麻疹, x)肿瘤疾病, 如癌症、肿瘤生长和正常组织的癌性侵袭, xi)代谢紊乱, 如尿崩症, xii)骨骼疾病、如骨质疏松症, xiii)心血

管疾病，如动脉再狭窄、动脉粥样硬化，心肌再灌注损伤、及 xiv) 其它疾病，如慢性肾小球肾炎、春季结膜炎、移植排斥和移植物抗宿主疾病和恶病质——这些病症对 PDE4 抑制敏感，或另一给药方法是每个患者每天约 0.05mg 至约 7g。例如，每公斤体重每天给予约 0.01mg 至约 50mg 的化合物，或者每个患者每天给予约 0.5mg 到约 2.5g 的化合物，可以有效地治疗炎症。此外还可理解为，可以给予预防有效剂量水平的本发明的 PDE4 抑制性化合物，以预防上述病症。

可以与载体材料结合以制成单剂型的活性成分的量将根据待治疗宿主和具体的给药方式而变化。例如，用于人的口服制剂可方便地含有约 0.5mg 至约 5g 的活性化合物，该化合物可与约占总组合物 5-99% 的合适和方便量的载体材料组合。单位剂型通常含有约 0.01mg 至约 1000mg，典型为 0.01mg、0.05mg、0.25mg、1mg、5mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg 或 1000mg 的活性成分。

但可理解为，针对任何特定患者的具体剂量水平将取决于许多因素，这些因素包括年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄率、药物的组合和正在进行治疗的特定疾病的严重程度。

在实践中，可根据常规的药物配制技术，将在均匀混合物中作为活性成分的本发明式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐与药用载体混合在一起。载体可根据给药(如口服或胃肠外给药(包括静脉内给药))所需的制剂形式采用多种形式。因此，本发明的药用组合物可以适合口服的、各自含有预定量的活性成分的分开的单位如胶囊剂、扁囊剂或片剂方式提供。此外，所述组合物也可以散剂、颗粒剂、溶液剂、含水混悬剂、非水液体、水包油乳剂或油包水液体乳剂的方式提供。除以上所述的普通剂型外，式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐也可通过控释方法和/或递药装置给药。所述组合物可采用任何药剂学方法制备。通常，这些方法包括一个将活性成分与构成

一种或多种必需成分的载体组合在一起起的步骤。通常，通过将活性成分和液体载体或研磨成细粉的固体载体或它们两者均一而均匀地混合在一起，来制备所述组合物。此时产品可方便地制成所需的外观。

5 因此，本发明的药用组合物可包括药学上可接受的载体和一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐。在药用组合物中也可包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种具有治疗活性的化合物。

10 所用的药用载体可以是如固体、液体和气体。固体载体的实例包括乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的实例为糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体的实例包括二氧化碳和氮气。

15 在制备口服剂型的组合物时，可以使用任何方便的药用介质。例如，可用水、乙二醇、油类、醇类、矫味剂、防腐剂、着色剂等来形成口服液体制剂，如混悬剂、酏剂和溶液剂；而载体如淀粉、糖类、微晶纤维素、稀释剂、颗粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等可用来形成口服固体制剂，如散剂、胶囊剂和片剂。因为片剂和胶囊给药方便，所以它们是优选的口服剂量单位，由此使用的载体是固体药用载体。片剂可任选用标准的水溶性或脂溶性包衣粉的包衣技术包衣。

20 含有本发明组合物的片剂可任选与一种和多种辅助成分或辅料一起以压制法或模压法制备。压制片剂可在合适的机器上将以自由流动的形式如粉末或颗粒存在的活性成分任选与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合压制而成。模制片剂可在合适的机器上将用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物模压而成。每粒片剂最好含约 0.1mg 到约 500mg 活性成分，每粒扁囊剂或胶囊剂最好含约 0.1mg 到约 500mg 活性成分。

 本发明适合胃肠外给药的药用组合物可制备为活性化合物的水

溶液或水悬浮液。可包括如羟丙基纤维素的合适表面活性剂。分散剂也可以在甘油、液态聚乙二醇及其在油中的混合物中制备。此外，可包括防腐剂以防止微生物的有害生长。

5 本发明适用于注射的药用组合物包括无菌水溶液或分散剂。此外，所述组合物可为无菌粉针剂的形式，以供临时制备这些无菌注射液或分散剂用。在任何情况下，最终的注射用形式必须无菌且实际上必须为流体，以方便注射。所述药用组合物必须在生产和储藏条件下稳定，能在防止微生物(如细菌和真菌)污染作用条件下保存更好。所述载体可为含有如水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇和液态
10 聚乙二醇)、植物油及其合适的混合物的溶剂或分散介质。

本发明的药用组合物可为适合局部使用的形式，例如气雾剂、乳膏剂、软膏剂、洗剂、扑粉等。此外，所述组合物也可为适用于透皮给药装置的形式。这些制剂可使用式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐，通过常规加工方法制备。例如，乳膏剂或软膏剂可通过
15 将约 5wt%至约 10wt%的所述化合物与亲水材料和水混合在一起来制备，以制成具有所需粘稠度的乳膏剂或软膏剂。

本发明的药用组合物可为适合直肠给药的形式，其中载体为固体。混合物形成单位剂量栓剂更好。合适的载体包括可可脂和本领域常用的其它材料。栓剂可方便地用以下方式形成：首先将组合物与软化的或熔化的载体混合，然后在模具中冷却定型。
20

除上述的载体成分外，以上描述的药用制剂可适当地包括一种和多种另外的载体成分，如稀释剂、缓冲剂、矫味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(包括抗氧化剂)等。此外，也可包括其它助剂，使得制剂与预定受药者的血液等渗。含有式 I 所描述
25 的一种化合物或其药学上可接受的盐的组合物也可以散剂或液体浓缩剂的形式制备。

已发现本发明化合物和药用组合物表现出作为 PDE4 抑制剂的生物活性。因此，本发明的另一方面是治疗以下哺乳动物疾病，如 i)

肺部疾病，如哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、成体呼吸窘迫综合征、幼体呼吸窘迫综合征、咳嗽、动物慢性阻塞性肺病、成体呼吸窘迫综合征和幼体呼吸窘迫综合征，ii)胃肠道疾病，如溃疡性结肠炎、节段性回肠炎和胃酸分泌过多，iii)感染性疾病，如细菌、真菌或病毒引起的脓毒病或败血症性休克、内毒素性休克(及相关病症、如马的蹄叶炎和绞痛)和败血症性休克，iv)神经疾病，如脊髓创伤、颅脑损伤、神经原性炎症、疼痛和大脑的再灌注损伤，v)炎性疾病，如牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、关节强硬性脊椎炎、骨关节炎、炎症和细胞因子介导的慢性组织变性，vi)过敏性疾病，如过敏性鼻炎、过敏性结膜炎和嗜酸性肉芽肿，vii)精神病，如抑郁症、记忆力减退和单相性抑郁症，viii)神经变性疾病，如帕金森病、早老性痴呆、急性和慢性多发性硬化，ix)皮肤病，如牛皮癣和其它良性或恶性增生性皮肤病、特应性皮炎和荨麻疹，x)肿瘤疾病，如癌症、肿瘤生长和正常组织的癌性侵袭，xi)代谢紊乱，如尿崩症，xii)骨骼疾病，如骨质疏松症，xiii)心血管疾病，如动脉再狭窄、动脉粥样硬化、心肌再灌注损伤，及xiv)其它疾病，如慢性肾小球肾炎、春季结膜炎、移植排斥和移植物抗宿主疾病和恶病质—适合于通过抑制 PDE4 同工酶从而提高 cAMP 水平得到缓解的疾病—通过给予有效量的本发明化合物。术语“哺乳动物”包括人类以及其它动物，如狗、猫、马、猪和牛等。因此可以理解为，治疗除人类以外的动物是治疗在临床上与以上列举的人类疾病实例相关的疾病。

此外，如上所述，本发明化合物可与其它治疗性化合物组合使用。尤其本发明的 PDE4 抑制化合物的组合可有利地与以下物质组合使用：i)白三烯受体拮抗剂，ii)白三烯生物合成抑制剂，iii) COX-2 选择性抑制剂，iv)抑制素，v) NSAID，vi) M2/M3 拮抗剂，vii)皮质类固醇，viii) H1 (组胺)受体拮抗剂和 ix) β -2 肾上腺素受体激动剂。

因此，例如肺部疾病例如哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、成体呼吸窘迫综合征、幼体呼吸窘迫综合征、咳嗽、动

物慢性阻塞性肺病、成体呼吸窘迫综合征和幼体呼吸窘迫综合征可方便地用各含有 1mg、5mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg 或 500mg 本申请化合物的活性成分或其药学上可接受的盐的胶囊剂、扁囊剂或片剂进行治疗，每天给予一次、两次或三次。

- 5 胃肠道疾病例如溃疡性结肠炎、节段性回肠炎和胃酸分泌过多可方便地用各含有 1mg、5mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg 或 500mg 本申请化合物的活性成分或其药学上可接受的盐的胶囊剂、扁囊剂或片剂进行治疗，每天给予一次、两次或三次。

- 10 感染性疾病例如细菌、真菌或病毒引起的脓毒病或败血症性休克、内毒素性休克(及相关病症、如马的蹄叶炎和绞痛)和败血症性休克可方便地用各含有 1mg、5mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg 或 500mg 本申请化合物的活性成分或其药学上可接受的盐的胶囊剂、扁囊剂或片剂进行治疗，每天给予一次、两次或三次。

- 15 神经疾病例如脊髓创伤、颅脑损伤、神经原性炎症、疼痛和大脑的再灌注损伤可方便地用各含有 1mg、5mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg 或 500mg 本申请化合物的活性成分或其药学上可接受的盐的胶囊剂、扁囊剂或片剂进行治疗，每天给予一次、两次或三次。

- 20 炎性疾病例如牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、关节强硬性脊椎炎、骨关节炎、炎症和细胞因子介导的慢性组织变性可方便地用各含有 1mg、5mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg 或 500mg 本申请化合物的活性成分或其药学上可接受的盐，每天给予一次、两次或三次的胶囊剂、扁囊剂或片剂进行治疗。

- 25 过敏性疾病例如过敏性鼻炎、过敏性结膜炎和嗜酸性肉芽肿可方便地用各含有 1mg、5mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg 或 500mg 本申请化合物的活性成分或其药学上可接受的盐的胶囊剂、扁囊剂或片剂进行治疗，每天给予一次、两次或三次。

精神病例如抑郁症、记忆力减退和单相性抑郁症可方便地用各

含有 1mg、5mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg 或 500mg 本申请化合物的活性成分或其药学上可接受的盐的胶囊剂、扁囊剂或片剂进行治疗，每天给予一次、两次或三次。

5 神经变性性疾病例如帕金森病、老年性痴呆、急性和慢性多发性硬化可方便地用各含有 1mg、5mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg 或 500mg 本申请化合物的活性成分或其药学上可接受的盐的胶囊剂、扁囊剂或片剂进行治疗，每天给予一次、两次或三次。

10 皮肤病如牛皮癣和其它良性或恶性增生性皮肤病、特应性皮炎和荨麻疹可方便地用各含有 1mg、5mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg 或 500mg 本申请化合物的活性成分或其药学上可接受的盐的胶囊剂、扁囊剂或片剂进行治疗，每天给予一次、两次或三次。

15 肿瘤疾病如癌症、肿瘤生长和正常组织的癌性侵袭可方便地用各含有 1mg、5mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg 或 500mg 本申请化合物的活性成分或其药学上可接受的盐的胶囊剂、扁囊剂或片剂进行治疗，每天给予一次、两次或三次。

20 代谢紊乱如尿崩症可方便地用各含有 1mg、5mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg 或 500mg 本申请化合物的活性成分或其药学上可接受的盐的胶囊剂、扁囊剂或片剂进行治疗，每天给予一次、两次或三次。

25 骨骼疾病如骨质疏松症、心血管疾病如动脉再狭窄、动脉粥样硬化、心肌的再灌注损伤及其它疾病如慢性肾小球肾炎、春季结膜炎、移植排斥和移植物抗宿主疾病和恶病质可方便地用各含有 1mg、5mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg 或 500mg 本申请化合物的活性成分或其药学上可接受的盐的胶囊剂、扁囊剂或片剂进行治疗，每天给予一次、两次或三次。

此中所用缩写具有下表所示含义。除非另有说明，否则没列在

下表中的缩写具有其常用的含义。

Ac	=	乙酰基
Bn	=	苄基
CAMP		环腺苷-3',5'-一磷酸
DBU	=	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
DIBAL	=	二异丁基氢化铝
DMAP	=	4-(二甲基氨基)吡啶
DMF	=	N,N-二甲基甲酰胺
Et ₃ N	=	三乙胺
GST		谷胱甘肽转移酶
HMDS		六甲基二甲硅烷基氨基化物
LDA	=	二异丙基酰胺锂
m-CPBA	=	间氯过苯甲酸
MMPP	=	单过氧邻苯二甲酸
MPPM	=	单过氧邻苯二甲酸, 6H ₂ O 镁盐
Ms	=	甲磺酰基 = mesyl = SO ₂ Me
MsO	=	甲磺酰酯
NSAID	=	非甾体抗炎药
o-Tol	=	邻甲苯基
OXONE [®]	=	2KHSO ₅ ·KHSO ₄ ·K ₂ SO ₄
PCC	=	氯铬酸吡啶鎓
PDC	=	重铬酸吡啶鎓
PDE		磷酸二酯酶
Ph	=	苯基
Phe	=	苯二基
PMB	=	对甲氧苄基
Pye	=	吡啶二基

r.t.	=	室温
Rac.	=	外消旋的
SAM	=	氨基磺酰基或氨基磺酰或 SO_2NH_2
SEM	=	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲氧基
SPA	=	闪烁亲近测定法
TBAF	=	四正丁基氟化铵
Th	=	2-或 3-噻吩基
TFA	=	三氟乙酸
TFAA	=	三氟乙酸酐
THF	=	四氢呋喃
Thi	=	噻吩二基
TLC	=	薄层色谱
TMS-CN	=	氰化三甲基硅烷
TMSI		碘化三甲基硅烷
Tz	=	1H (或 2H)-四唑-5-基
CAN		硝酸铈铵
C_3H_5	=	烯丙基
Me	=	甲基
Et	=	乙基
<i>n</i> -Pr	=	正丙基
<i>i</i> -Pr	=	异丙基
<i>n</i> -Bu	=	正丁基
<i>i</i> -Bu	=	异丁基
<i>s</i> -Bu	=	仲丁基
<i>t</i> -Bu	=	叔丁基
<i>c</i> -Pr	=	环丙基
<i>c</i> -Bu	=	环丁基

c-Pen =	环戊基
c-Hex =	环己基

证明生物活性的试验

人全血中 LPS 和 FMLP 诱导的 TNF-α和 LTB₄ 的测定

全血提供了一个富含蛋白质和细胞的适合研究抗炎化合物如 PDE4 选择性抑制剂的生物化学功效的环境。正常未受激的人血不含 5 有可检测水平的 TNF-α和 LTB₄。在 LPS 刺激下，活化的单核细胞表达并分泌 TNF-α高达 8 小时，并且血浆水平稳定保持 24 小时。已发表的研究表明，通过抑制 PDE4 和/或增强腺苷酸环化酶活性，提高胞内 cAMP 水平而产生的对 TNF-α的抑制发生在转录水平上。LTB₄ 10 的合成也对胞内 cAMP 水平敏感，并且可被 PDE4 选择性抑制剂完全抑制。由于在对全血的 24 小时 LPS 刺激过程中很少有 LTB₄ 产生，因此为使活化的嗜中性粒细胞合成 LTB₄，有必要对人全血进行额外的 LPS 刺激，然后进行 fMLP 攻击。因此，通过使用相同的血样，有可能按以下程序评价一种化合物对全血中 PDE4 活性的两个替代标 15 志的效能。

通过静脉穿刺，将健康人志愿者(男性和女性)的新鲜血液收集在经肝素处理的试管中。这些受验者至少在血液采集前 4 天没有明显的炎症病症且没有接受任何 NSAID。将 500μL 的等分血样与不同浓度的 2μL 溶媒(DMSO)或 2μL 受试化合物于 37°C 预温育 15 分钟。 20 然后加入 10μL 溶媒(PBS)作为空白，或者加入 10μL LPS (终浓度 1μg/mL，得自大肠杆菌血清型 0111: B4 的#L-2630 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO); 用 0.1% w/v BSA (在 PBS 中)稀释)。于 37°C 温育 24 小时后，往血液中加入另一 10μL PBS (空白对照)或 10μL LPS (终浓度 1μg/mL)，于 37°C 温育 30 分钟。然后用 10μL PBS (空白对照) 25 或 10μL fMLP (终浓度 1μM, #F-3506 (Sigma); 用 1% w/v BSA (在 PBS 中)稀释)于 37°C 攻击 15 分钟。血样以 1500xg 于 4°C 离心 10 分钟，

得到血浆。将一 50 μ L 的等分血浆与 200 μ L 甲醇混合以沉淀蛋白，然后如上方法离心。用酶免疫测定试剂盒(#520111, Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI)，按照生产商提供的程序，测定上清液中的 LTB₄。用 ELISA 试剂盒(Cistron Biotechnology, Pine Brook, NJ)，按照生产商提供的程序，测定稀释的血浆(在 PBS 中)中的 TNF- α 。IC₅₀ 值应小于约 5 μ M，最好小于约 2.5 μ M。实施例 1-33 的 IC₅₀ 值的范围为 0.01 μ M 至 2.4 μ M。

体内抗过敏活性

已测定了本发明化合物对敏化豚鼠由于吸入抗原而诱发的 IgE 介导的过敏型肺炎的作用。最初在环磷酰胺诱导的温和免疫抑制下，通过腹膜内注射抗原、氢氧化铝和百日咳疫苗使豚鼠对卵清蛋白敏化。在两周和四周后，给予加强剂量的抗原。在第六周，在通过腹膜内给予抗组胺药(美吡拉敏)的保护下，所述动物用气溶胶化的卵清蛋白攻击。再过 48 小时，进行支气管肺泡灌洗(BAL)，并计算 BAL 液中嗜曙红细胞和其它白细胞的数目。同时取出肺，以对炎症损害进行组织学检查。在抗原攻击后 48 小时内，给予各实施例的化合物(0.001-10mg/kg i.p 或 p.o.)至多 3 次，导致嗜曙红细胞明显减少和其它炎性白细胞累积。

基于 SPA 的 PDE 活性测定方案

在 96 孔板中，按以下方法，筛选能抑制 IV 型 cAMP 特异性磷酸二酯酶水解 cAMP 生成 AMP 的化合物。

在 96 孔板中，于 30°C 加入受试化合物(溶于 2 μ L DMSO)、188 μ L 含[2,8-³H]环腺苷酸(cAMP, 100nM 至 50 μ M)的底物缓冲液、10mM MgCl₂、1mM EDTA、50mM Tris, pH 7.5。加入人重组 PDE4 (控制加入量使 10 分钟内产生~10%的产物)，开始反应。加入 1mg PDE-SPA 微珠(Amersham Pharmacia Biotech, Inc., Piscataway, NJ)，10 分钟后停止反应。所产生的 AMP 产物在 Wallac Microbeta® 96 孔板计数器

(EG&G Wallac Co., Gaithersburg, MD)上进行定量。酶不存在时的信号定义为背景值。100%活性定义为酶和 DMSO 存在时的信号值减去背景值。抑制百分比因此可以计算出来。运用十个点滴定得到的标准 4-参数/多接合点方程, 用非线性回归拟合近似获得 C_{50} 值。

5 采用纯化的由杆状病毒/Sf-9 表达系统产生的人重组磷酸二酯酶 IVa (met-248)的 GST 融合蛋白, 用 100nM cAMP 测定实施例 1-33 的 IC_{50} 值。 IC_{50} 值应小于约 1000nM, 小于约 250nM 更好, 小于约 100nM 尤其更好。实施例 1-33 的 IC_{50} 值的范围为 0.1nM 至 90.0nM。

10 下面的实施例意在说明本发明的某些优选实施方案, 并不是对本发明的限制。

15 除非另有说明, 实验程序在以下条件下进行。所有的操作都在室温或环境温度即 18-25°C 的温度范围内进行。在减压(600- 4000 帕: 4.5-30mm Hg)和浴温高达 60°C 的条件下, 用旋转蒸发器对溶剂进行蒸发。反应进行后紧接着进行薄层色谱(TLC), 而给出的反应时间仅用以说明。熔点未经校正, 而 “d” 表示分解。给出的熔点为对按如上所述制备的材料测得的值。在一些制备过程中, 多晶现象可导致分离出具有不同熔点的材料。所有终产物的结构和纯度至少用以下技术的一种来保证: TLC、质谱法、核磁共振(NMR)波谱法或微量分析数据。如果给出产量, 则仅用以说明。如果给出 NMR 数据, 该数据是用指定溶剂在 300 MHz、400 MHz 或 500 MHz 下, 以四甲基硅烷(TMS)为内标, 对主要判断性质子测得的相对于内标的 δ 值, 单位为 ppm。用来表示信号形状的惯用缩写为: s. 单峰; d. 双峰; t. 三重峰; m. 多重峰; br.宽峰等。此外, “Ar” 表示芳族信号。化学符号具有其常用的含义; 以下缩写也被采用: v (体积)、w (重量)、b.p. (沸点)、m.p. (熔点)、L (升)、mL (毫升)、g (克)、mg (毫克)、mol (摩尔)、mmol (毫摩尔)、eq (当量)。

20

25

合成方法

本发明化合物可按以下方法制备。除非另有说明，取代基与式 I 中的一样。

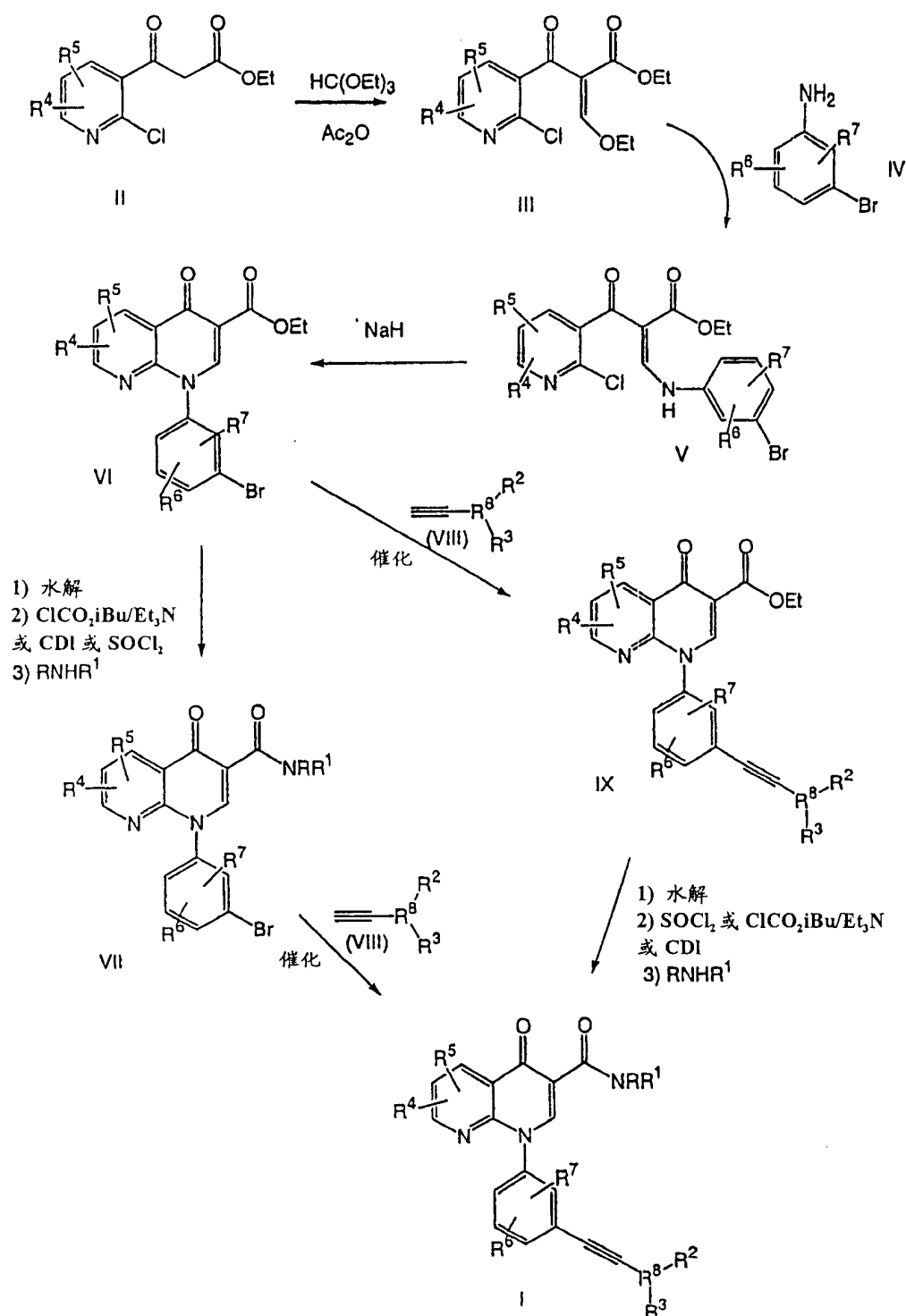
在下面的方案 1 中概述的第一个方法中，使式 II 的 2-氯烟酰乙酸乙酯的适当取代的衍生物与 1.5 当量的原甲酸三乙酯和 5 当量的乙酸酐在 130°C 下反应，在除去挥发性成分后，使式 III 的粗产物 2-氯烟酰丙烯酸酯立即与 1.2 当量的式 IV 的适当取代的卤芳基胺如 3-溴苯胺在卤化烃溶剂如二氯甲烷中于 0°C 至室温的温度下反应。经过 2-24 小时的适当反应时间之后，产生的式 V 的 3-芳基氨基丙烯酸酯可通过蒸发溶剂获得，并可从合适溶剂中通过硅胶色谱法或结晶法进一步纯化。式 V 的化合物不经进一步纯化也可在紧接的步骤中使用。将式 V 的化合物用稍微过量的强碱如碱金属氢化物(例如氢化钠)、在合适溶剂如四氢呋喃中、于起始温度 0°C 下处理，如有必要加热到室温以完成处理过程，这样可实现式 V 的化合物环化为式 VI 的 1-卤芳基-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮羧酸酯。式 VI 的产物可通过用大量的水稀释，接着过滤并萃取到适当的有机溶剂如乙醚、乙酸乙酯或卤化烃溶剂如氯仿和二氯甲烷中而分离得到粗产物。产物可通过硅胶色谱法、结晶法或在合适溶剂中长时间搅拌后过滤的方法进一步纯化。

这样得到的式 VI 的酯产物可在以下条件下经过适当的时间水解成相应的羧酸衍生物：在碱性条件下，使用碱金属碱如碱金属碳酸盐或优选氢氧化钠或氢氧化钾的水溶液以及有机助溶剂如四氢呋喃或伯链烷醇、仲链烷醇或叔链烷醇如甲醇或乙醇或其组合，在室温到回流温度的温度范围内。得到的羧酸可通过用无机酸如盐酸、硫酸或类似的酸进行酸化，并过滤或萃取到适当的有机溶剂如乙醚、乙酸乙酯或卤化烃溶剂如氯仿或二氯甲烷中分离得到粗产物。产物可通过硅胶色谱法、结晶法或在合适溶剂中长时间搅拌后过滤的方法进一步纯化。通过有机化学家熟知的任何通用方法，优选通过在较大过量(通常为 2.5 当量)的有机叔胺如三乙胺或 N,N-二异丙基乙胺

存在下，在有机溶剂如四氢呋喃中，用稍微过量(通常为 1.25 当量)的适当的氯甲酸烷基酯如氯甲酸乙酯或氯甲酸异丁酯中，在低温(优选 0°C)下，将羧酸处理 30 分钟至 3 小时，使其转化为混合的酸酐，然后转变为式 VII 的合适伯酰胺、仲酰胺或叔酰胺类似物。另外，羧酸也可通过如亚硫酰氯的作用转变为酰基氯。然后加入过量(通常为 5 当量或更多)的合适伯胺或仲胺或氢氧化铵水溶液，让反应在 0°C 到室温的温度范围内进行适当长的时间(通常为 1-24 小时)。接着所需的式 VII 的酰胺通过用水析出并过滤或萃取到适当的有机溶剂如乙醚、乙酸乙酯或卤化烃溶剂如氯仿或二氯甲烷中分离得到粗产物。可用硅胶色谱法、结晶法或在合适溶剂中长时间搅拌后过滤的方法进一步纯化该产物。另外，式 VII 的酰胺可通过适当的偶联剂如羰基二咪唑(CDI)由酸和胺制得。在酰胺部分为 2,6-二氯吡啶-4-基的情况下，采用不同的过程，该过程中 4-氨基-3,5-二氯吡啶阴离子用强碱金属氢化物如氢化钠、在溶剂如四氢呋喃中、在低温下(优选 0°C)产生，再与用适当的已知过程产生的羧酸(由式 VI 的酯水解而产生)酰基氯，通常在用催化量的 N,N-二甲基甲酰胺激发的草酰氯的作用下在溶剂如四氢呋喃中反应。

为合成式 I 化合物，使式 VII 的酰胺化合物与式 VIII 的适当取代的乙炔在各种过渡金属形式如双(三苯膦)氯化钨(II)或二氯·[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]合钨(II)的催化下，在合适溶剂如 THF 或 DMF 中，在三乙胺和亚铜盐如碘化亚铜存在下，于室温到回流温度的温度范围内反应适当长度的时间。另外，式 VI 的酯类化合物也可按同样方式反应以得到式 IX 的脂类化合物，后者经过以上描述的水解和酰胺化作用产生式 I 的化合物。

方案 1



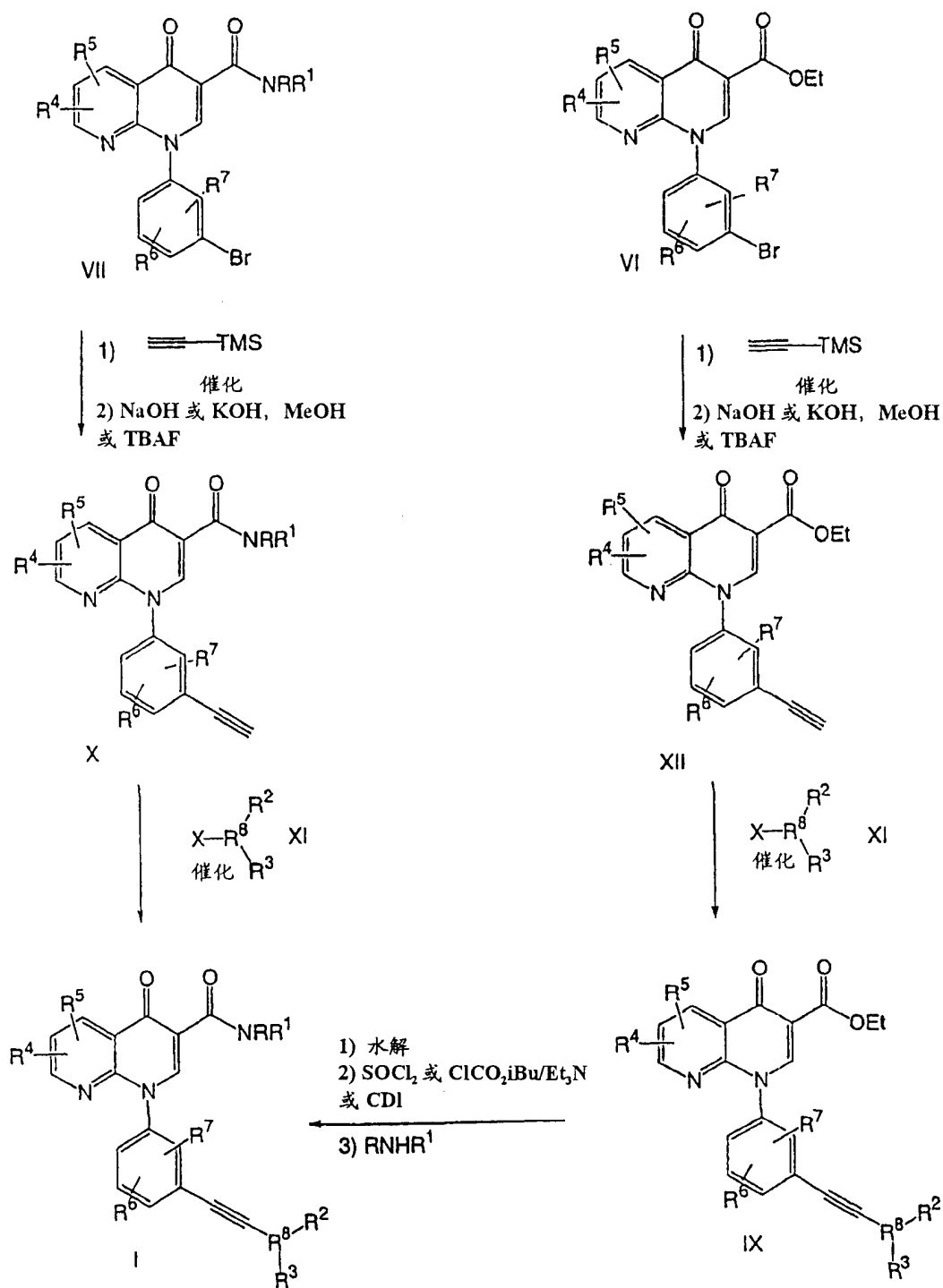
在下面方案 2 概述的式 I 化合物的第二种合成方法中，使式 VII

5 的酰胺与三甲基甲硅烷基乙炔在各种过渡金属形式如双(三苯膦)氯化

钼(II)或二氯·[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]合钼(II)的催化下, 在合适溶剂如 THF 或 DMF 中, 在三乙胺和亚铜盐如碘化亚铜存在下, 于室温到回流温度的温度范围内反应适当长度的时间。产生的化合物在有机助溶剂如甲醇存在时在碱金属氢氧化物如氢氧化钠或氢氧化钾的水溶液的作用下, 或者用某种氟化物源如 THF 溶液中的四丁基氟化胺处理, 可从 TMS 保护基中释放出来, 产生式 X 的乙炔衍生物。

使所得化合物与式 XI 的合适烷基或芳基或杂芳基卤在各种过渡金属形式如双(三苯膦)氯化钼(II)或二氯·[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]合钼(II)的催化下, 在合适溶剂如 THF 或 DMF 中, 在三乙胺和亚铜盐如碘化亚铜存在下, 于室温到回流温度的温度范围内反应适当长度的时间, 产生式 I 的化合物。另外, 式 VI 的酯类化合物可按相同方法处理, 得到式 IX 的脂类化合物, 后者经过以上描述的水解和酰胺化作用, 产生式 I 的化合物。

方案 2

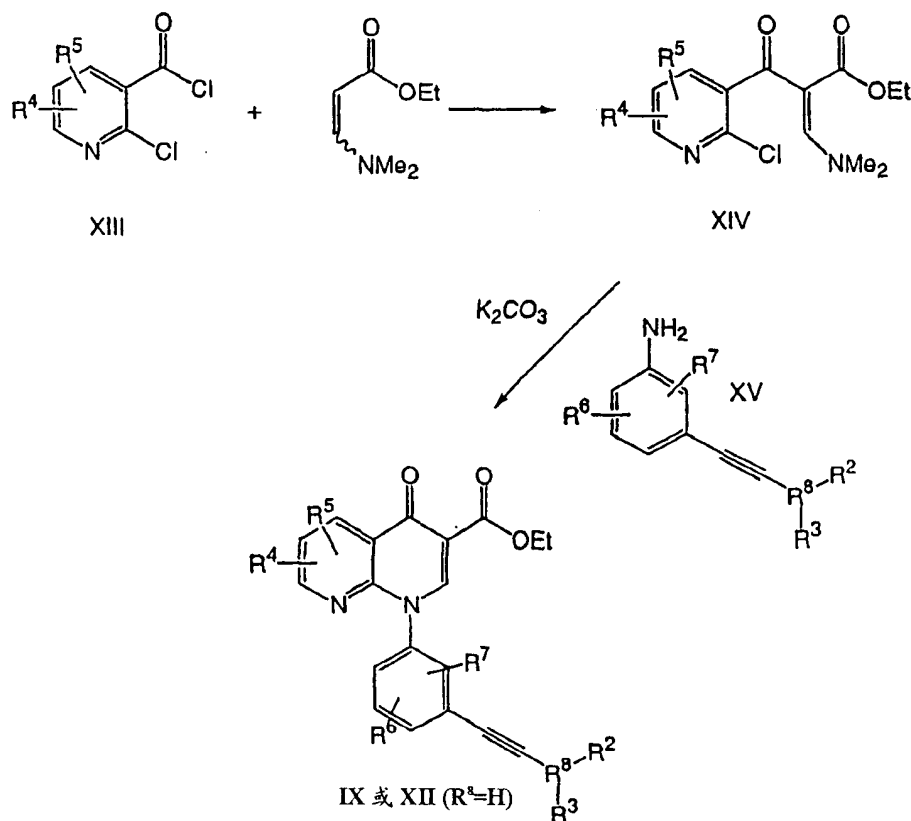


在方案 3 概述的式 IX 或 XII (其中 $\text{R}^8=\text{H}$) 的炔酯的替代合成方法中, 使式 XIII 的适当取代的 2-氯烟酰氯与 3-二烷基氨基丙烯酸酯如 3-二甲基氨基丙烯酸乙酯在叔胺如三乙胺存在下, 在溶剂如甲苯中, 于适当的温度下反应, 得到式 XIV 的 3-二烷基氨基丙烯酸酯。使得

到的该物质与式 **XV** 的适当取代的 3-氨基苯基乙炔衍生物在无机碱如碳酸钾存在下，在溶剂如 DMF 或乙腈中，于适当的温度下反应，得到式 **IX** 或 **XII** (其中 $R^8 = H$) 的炔酯。

5

方案 3

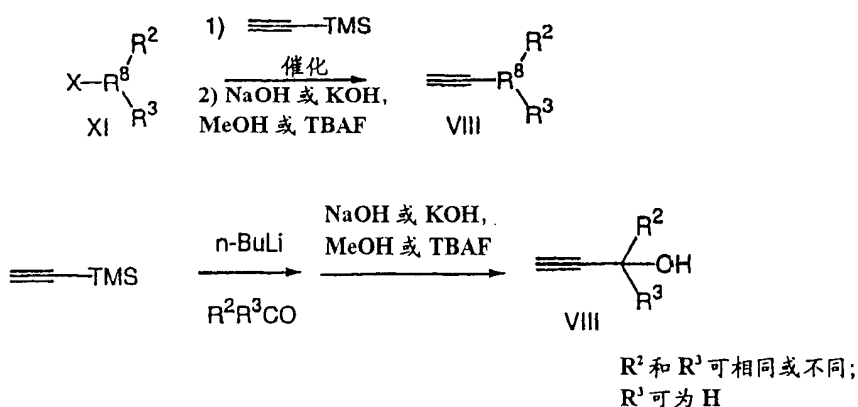


10

本发明使用的大多数式 **VIII** 的乙炔试剂来源于商业。如有必要，式 **VIII** 的适当取代的乙炔可按方案 4 概述的方法，优先从相应的卤化物(**XI**)通过在各种过渡金属形式的催化下，首先与三甲基甲硅烷基乙炔缩合，然后按以上方案 2 中 **X** 或 **XII** 化合物的制备中描述的方法除去 TMS 基团来合成。如乙炔上的取代基 R^8 为仲醇或叔醇，则三甲基甲硅烷基乙炔的阴离子可用烷基锂碱如正丁基锂于低温下产生，并可与适当取代的醛或酮反应，得到所需的式 **VIII** 的试剂。

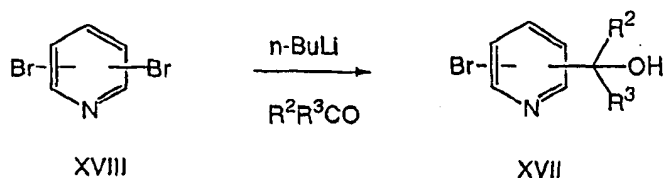
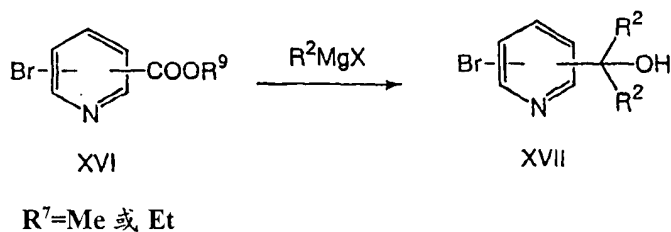
15

方案 4



- 5 下面为与带有仲醇或叔醇取代基的式 XI 的化合物相对应的芳基
 卤和杂芳基卤的合成实例。对于吡啶衍生物(方案 5)，式 XVI 的卤素
 取代的羧酸盐吡啶酯可与各种有机金属形式如格氏试剂反应，得到
 式 XVII 的叔醇。另外，式 XVIII 的二溴吡啶底物可用各种烷基锂形
 式如正丁锂进行一金属化，然后与醛或酮加成，产生式 XVII 的化合
 物。

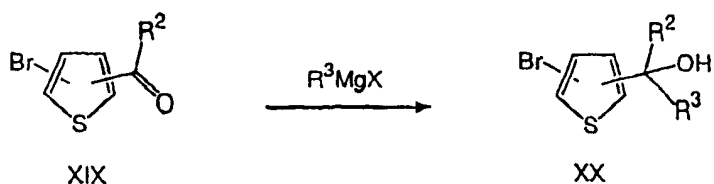
方案 5



R² 和 R³ 可相同或不同;
R³ 可为 H

使式 XIX (方案 6) 的卤素取代的噻吩醛或酮与各种有机金属形
 式如格氏试剂反应，得到式 XX 的噻吩衍生物。

方案 6



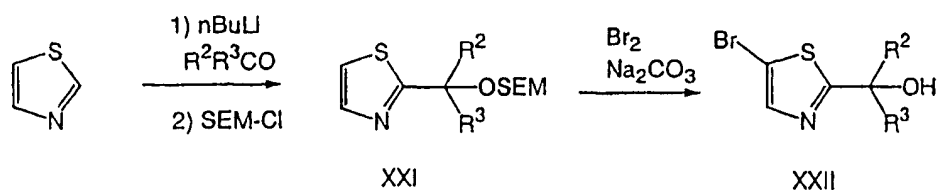
R^2 和 R^3 可相同或不同;
 R^2 可为 H

5

对于方案 7 描述的式 XXII 的噻唑衍生物的合成, 用各种烷基锂形式如正丁基锂首先对噻唑进行金属化, 然后与醛或酮加成, 产生被适当保护的 2-噻唑基仲醇或叔醇, 如式 XXI 的 SEM 酯。随后的溴化作用导致在 5 位引入溴原子并同时除去所述保护基, 得到式 XXII 的化合物。

.0

方案 7



R^2 和 R^3 可相同或不同;
 R^3 可为 H

15

如有需要, 吡啶衍生物可用熟知的试剂如间氯过氧苯甲酸或单过氧邻苯二甲酸镁氧化为相应的氮氧化物。

20

实施例

参考下式, 下表 1 对实施例(Ex.) 1-33 进行了总结。

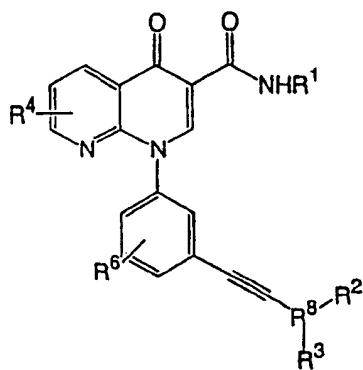
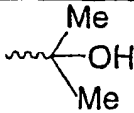
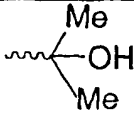
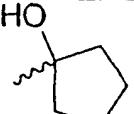
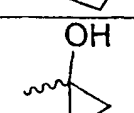
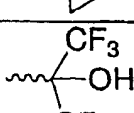
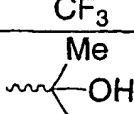
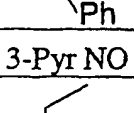
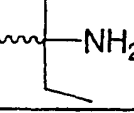
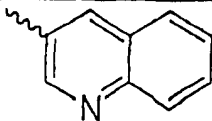
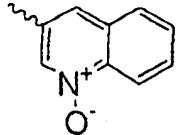
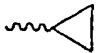
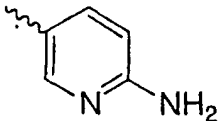
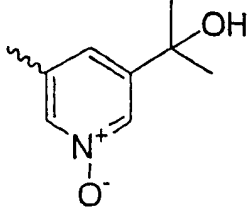
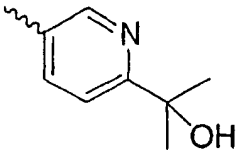
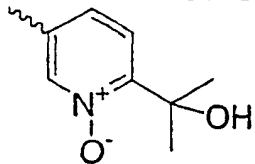
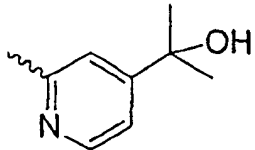
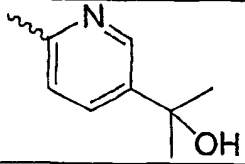
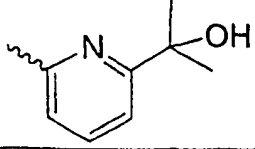
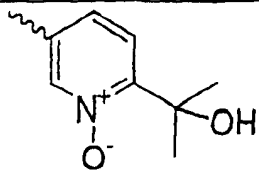
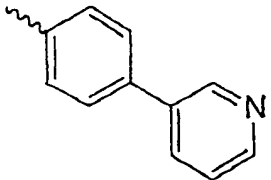
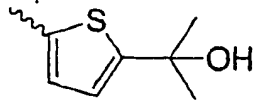
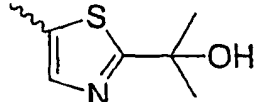


表 1

Ex.	R ¹	R ⁸ R ² R ³	R ⁴	R ⁶
1	i-pr	Ph	H	H
2	i-pr	2-Pyr	H	H
3	i-pr	4-Pyr	H	H
4	i-pr	4-Pyr NO	H	H
5	i-pr	H	H	H
6	c-pr	H	H	H
7	i-pr	3-Pyr	H	H
8	i-pr	3-Pyr NO	H	H
9	c-pr	3-Pyr	H	H
10	i-pr		H	H
11	c-pr		H	H
12	i-pr		H	H
13	i-pr		H	H
14	i-pr		H	H
15	i-pr		H	H
16	c-pr	3-Pyr NO	H	H
17	i-pr		H	H
18	c-pr		H	H

Ex.	R ¹	R ⁸ R ² R ³	R ⁴	R ⁶
19	i-pr		H	H
20	i-pr		H	H
21	i-pr		H	H
22	i-pr		H	H
23	i-pr		H	H
24	i-pr		H	H
25	i-pr		H	H
26	i-pr		H	H
27	i-pr		H	H
28	i-pr		H	H

Ex.	R ¹	R ⁸ R ² R ³	R ⁴	R ⁶
29	c-pr		H	H
30	i-pr		H	H
31	i-pr		H	H
32	i-pr		H	H
33	H	3-Pyr NO	H	H

参考下式，下表 2 对实施例(Ex.) 1-33 进行了总结。

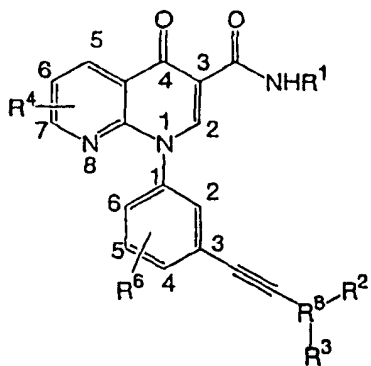
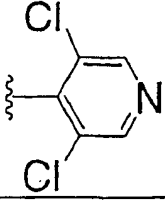
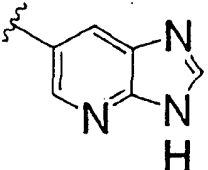
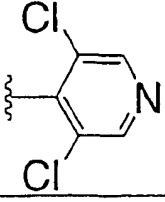
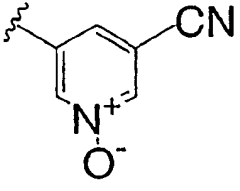
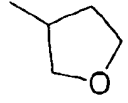
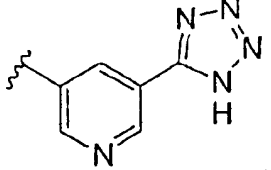
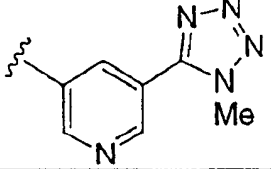
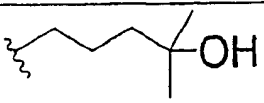
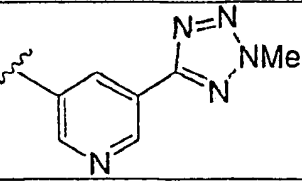
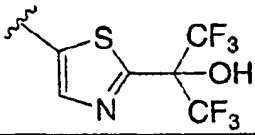
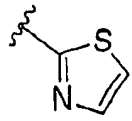
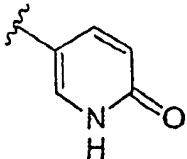
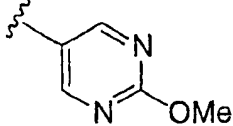
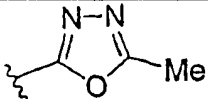
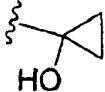
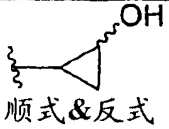
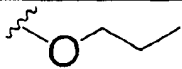
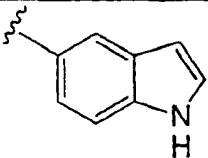
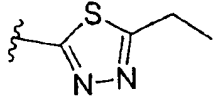
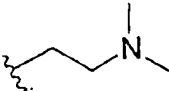
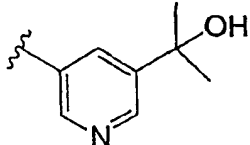
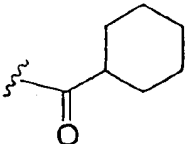
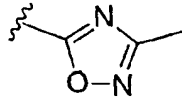
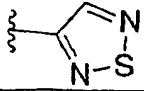
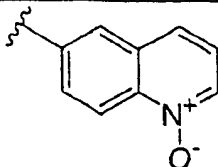


表 2:

Ex.	R ¹	R ⁸ R ² R ³	R ⁴	R ⁶
35		3-Pyr-NO	H	H
36	c-Bu	3-(OH)Ph	6-Me	H
37	3-Pyr	Ph	H	5-Me
38	CH ₂ Ph		H	H
39			H	H
40			7-Me	H
41	Ph		6-Cl	H
42			H	4-Cl
43			H	H

Ex.	R ¹	R ⁸ R ² R ³	R ⁴	R ⁶
44			H	5-OH
45			H	H
46		3-Pyr-NO	H	H
47		3-Pyr-NO	H	H
48			H	H
49	SO ₂ Ph		H	H
50			H	5-F
51			5-OH	H
52	Me		H	H
53	Et		H	H

实施例 1

N-异丙基-1-[3-(苯基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

步骤 1: 3-(3-溴苯胺基)-2-(2-氯烟酰)丙烯酸乙酯。

2-氯烟酰乙酸乙酯(41.1g,180.5mmol)、原甲酸三乙酯(40.12g, 271mmol)和乙酸酐(92.05g, 902.5mmol)的混合物于 130°C 加热 2.5 小时。蒸馏出挥发性成分, 所得的残余物和二甲苯共蒸发两次。将所得油状残余物溶于二氯甲烷(250mL)中, 并缓慢加入 3-溴苯胺(37.25g, 216.6mmol)。所得溶液在室温下搅拌 18 小时后将溶剂蒸发掉。所得粗化合物照原样用于下一步。

步骤 2: 1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-羧酸乙酯。

将步骤 1 所得的粗化合物溶于四氢呋喃(500mL), 所得溶液冷却至 0°C 后, 分次加入氢化钠(油中的 60%分散体, 9.4g, 235mmol)。在 0°C 搅拌 1 小时后, 让所得混合物升至室温。2 小时后, 往所得悬浮液中加入水(400mL), 过滤不溶性固体并将其用大量的水洗涤。固体干燥后, 在乙醚(150mL)中于室温下搅拌 24 小时并过滤, 得到为奶油色固体的 1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-羧酸乙酯化合物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 1.32 (t, 3H), 4.29 (q, 2H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.66-8.71 (m, 3H)。

步骤 3: 1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-羧酸。

将步骤 2 所得的 1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-羧酸乙酯(52.5 g, 140.7mmol)在四氢呋喃(400mL)、甲醇(400mL)和 1N 氢氧化钠水溶液(280ML)混合物中的悬浮液于约 50°C 下加热搅拌 20 分钟。混合物冷却后用水(300mL)稀释并加入 1N HCl 水溶液(325ML)。搅拌 45 分钟后, 将沉淀过滤并用水充分洗涤和干燥, 得

到为奶油色固体的 1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-羧酸。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 7.65 (t, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.87 (m, 2H), 9.01 (s, 1H)。

5 步骤 4: N-异丙基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

往 0°C 的含步骤 3 所得的 1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-羧酸 (26.3g, 76mmol) 和三乙胺 (23.2g, 230mmol) 的四氢呋喃 (1000ml) 悬浮液中加入氯甲酸异丁酯 (18.85g, 138mmol)。于 0°C 搅拌 2 小时后加入异丙胺 (23g, 390mmol)，让所得混合物升至室温并搅拌过夜。所得混合物在乙酸乙酯和水之间分配后，将有机相干燥并蒸发得到固体，该固体在乙醚中于室温下搅拌 3 小时并过滤，得到为白色固体的 N-异丙基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

15 $^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 1.25 (d, 6H), 4.17 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.61 (br, NH)。

步骤 5: N-异丙基-1-[(3-苯基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

0 将步骤 4 所得的酰胺、苯乙炔 (1.9 eq)、三乙胺 (1.6 eq)、三苯膦 (0.06 eq) 和双(三苯膦)氯化钨(II) (0.05 eq) 的 THF (16mL/mmol) 混合物于室温下搅拌 20 分钟。加入碘化铜(I) (5 mg/mmol)，将混合物回流下搅拌 18 小时。混合物冷却后用饱和氯化铵水溶液猝灭并在乙酸乙酯和水之间分配。有机相经硫酸镁干燥，所得粗产物在硅胶上用 1:9 的乙醚和二氯甲烷混合物洗脱色谱得到固体，该固体在乙醚中于室温下搅拌并过滤，得到为固体的 N-异丙基-1-[(3-苯基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺化合物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 1.24 (d, 6H), 4.18 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.56-7.61 (m, 3H), 7.69 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.62 (br, NH)。

实施例 2

N-异丙基-1-[3-(2-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-
5 酮-3-甲酰胺

按照实施例 1 的步骤 5 的程序, 但用 2-乙炔基吡啶取代苯乙炔, 得到为褐色固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 1.25 (d, 6H), 4.18 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.81-7.85 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.62 (br, NH)。

实施例 3

N-异丙基-1-[3-(4-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-
10 酮-3-甲酰胺

按照实施例 1 的步骤 5 的程序, 但用 4-乙炔基吡啶(*J. Org. Chem.*
15 1996, 61, 6535)取代苯乙炔, 得到为固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 1.24 (d, 6H), 4.18 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.62 (m, 2H), 8.73 (m, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.62 (br, NH)。

实施例 4

N-异丙基-1-[3-(1-氧化-4-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮
20 杂萘-4-酮-3-甲酰胺

往实施例 3 所得的 N-异丙基-1-[3-(4-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二
氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺的二氯甲烷(36mL/mmol)和甲醇
(3mL/mmol)溶液中加入六水单过氧邻苯二甲酸镁(MMPP, 3.6 eq), 所
25 得混合物于室温下搅拌过夜。再追加一定量的 MMPP (2eq)并继续搅
拌 24 小时。所得混合物通过硅藻土床过滤, 滤液用二氯甲烷稀释,

用碳酸氢钠水溶液和水洗涤。干燥后，蒸发有机相，所得粗产物通过用 10 % 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的硅胶色谱纯化，得到为固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28 (d, 6H), 4.28 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.69 (m, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.62 (br, NH)。

实施例 5

N-异丙基-1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

步骤 1: N-异丙基-1-[3-(三甲基甲硅烷基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

按照实施例 1 的步骤 5 的程序，但用三甲基甲硅烷基乙炔取代苯乙炔，得到产物 N-异丙基-1-[3-(三甲基甲硅烷基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺，不经进一步纯化即可用于下一步骤。

步骤 2: N-异丙基-1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

将步骤 1 得到的粗产物溶于甲醇(12mL/mmol)中并加入 1N 氢氧化钠水溶液(3eq)，形成悬浮液。悬浮混合液于室温下搅拌 2 小时后将甲醇蒸发掉。所得含水悬浮液用水稀释，产物用乙酸乙酯萃取出来。所得粗产物通过用 10 % 乙醚的二氯甲烷溶液洗脱的硅胶色谱纯化，得到为固体的 N-异丙基-1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 1.24 (d, 6H), 3.81 (s, 1H), 4.17 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.61 (br, NH)。

实施例 6

N-环丙基-1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

步骤 1: N-环丙基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

按照实施例 1 的步骤 4 的程序, 但用环丙胺取代异丙胺, 得到
5 为蓬松白色固体的 N-环丙基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 0.59 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 2.96 (m, 1H),
7.59-7.68 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.72-8.81 (m, 2H), 8.89
(s, 1H), 9.70 (br, NH)。

10 步骤 2 和 3: N-环丙基-1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

按照实施例 5 的步骤 1 和 2 的程序, 但用步骤 1 得到的产物取代
N-异丙基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺, 得到
15 为固体的 N-环丙基-1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.66 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 3.18 (s,
1H), 7.42 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.80
(dd, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.74 (br, NH)。

实施例 7

20 N-异丙基-1-[3-(3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

按照实施例 1 的步骤 5 的程序, 但用实施例 5 的 N-异丙基-1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺取代苯乙炔, 用 3-溴吡啶取代
25 N-异丙基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺, 得到为浅褐色固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 1.24 (d, 6H), 4.18 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.61
(m, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.58 (m, 1H),

8.74-8.79 (m, 3H), 8.88 (s, 1H), 9.62 (br, NH)。

实施例 8

N-异丙基-1-[3-(1-氧化-3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮
杂萘-4-酮-3-甲酰胺

按照实施例 4 的程序, 但用实施例 7 的 N-异丙基-1-[3-(3-吡啶基
乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺取代 N-异丙基-1-
[3-(4-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺, 得
到为固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28 (d, 6H), 4.28 (m, 1H), 7.26(m, 1H), 7.36 (d,
1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (s, 1H),
8.69 (m, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.63 (br, NH)。

实施例 9

N-环丙基-1-[3-(3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-
酮-3-甲酰胺

按照实施例 1 的步骤 5 的程序, 但用实施例 6 的 N-环丙基-1-(3-
乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺取代苯乙炔, 用 3-
溴吡啶取代 N-异丙基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲
酰胺, 得到为固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.66 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 7.28 (m,
1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.55 (m,
1H), 8.70 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.79 (dd, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.74 (br, NH)。

实施例 10

N-异丙基-1-[3-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮
杂萘-4-酮-3-甲酰胺

按照实施例 1 的步骤 5 的程序, 但用 2-甲基-3-丁炔-2-醇取代
苯乙炔, 得到为白色固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 1.24 (d, 6H), 1.53 (s, 6H), 4.17 (m, 1H), 4.52 (s, 1H, OH), 7.58-7.65 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.62 (br, NH)。

实施例 11

5 N-环丙基-1-[3-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

按照实施例 10 的程序, 但用实施例 6 的 N-环丙基-1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺取代 N-异丙基-1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺, 得到为白色固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 0.57 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.53 (s, 6H), 2.93 (m, 1H), 4.53 (s, 1H, OH), 7.58-7.65 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.69 (br, NH)。

实施例 12

15 N-异丙基-1-[3-(1-羟基环戊基)乙炔基苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

按照实施例 1 的步骤 5 的程序, 但用 1-乙炔基环戊醇取代苯乙炔, 得到为白色固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28 (d, 6H), 1.76-1.80 (m, 2H), 1.84-1.88 (m, 3H), 1.98-2.06 (m, 4H), 4.27 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.44-7.50 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.79 (dd, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.63 (br, NH)。

实施例 13

N-异丙基-1-[3-(1-羟基环丙基)乙炔基苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

25 步骤 1: 1-乙炔基环丙醇。

按照 *J. Org. Chem.* 1976, 41, 1237 描述的程序, 从[(1-乙氧基环丙

基)氧基]三甲基硅烷和乙炔基溴化镁制得为液体的 1-乙炔基环丙醇。

步骤 2: N-异丙基-1-[3-(1-羟基环丙基)乙炔基苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

- 5 按照实施例 1 的步骤 5 的程序, 但用本步骤 1 得到的产物取代苯乙炔, 得到为固体的 N-异丙基-1-[3-(1-羟基环丙基)乙炔基苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.09 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 1.28 (d, 6H), 2.57 (s, 1H, OH), 4.28 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.44-7.50 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.79 (dd, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.63 (br, NH)。

10

实施例 14

N-异丙基-1-{3-[4,4,4-三氟-3-羟基-3-(三氟甲基)丁-1-炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

步骤 1: 1,1,1-三氟-2-(三氟甲基)-4-(三甲基甲硅烷基)丁-3-炔-2-醇。

- 15 往-78°C 的三甲基甲硅烷基乙炔(4mL)的 THF(30mL)溶液中加入 2.5M 正丁基锂的己烷(14mL)溶液并将所得混合物搅拌 1 小时。将过量的六氟丙酮鼓泡加入该冷混合物, 继续搅拌 4 小时。升温到室温后, 该混合物用饱和氯化铵水溶液猝灭并在乙醚和水之间分配。将有机相干燥并蒸发, 得到为液体的 1,1,1-三氟-2-(三氟甲基)-4-(三甲基甲硅烷基)丁-3-炔-2-醇。
- 20

步骤 2: N-异丙基-1-{3-[4,4,4-三氟-3-羟基-3-(三氟甲基)丁-1-炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

- 25 将本步骤 1 所得的 1,1,1-三氟-2-(三氟甲基)-4-(三甲基甲硅烷基)丁-3-炔-2-醇(6.8mmol)的 10mL THF 溶液中加入 1M 四丁基氟化铵(8.5mL), 所得混合物回流 30 分钟, 以除去 TMS 保护基。然后按照实施例 1 的步骤 5 的程序, 但用该溶液取代苯乙炔, 得到为固体的 N-异丙基-1-{3-[4,4,4-三氟-3-羟基-3-(三氟甲基)丁-1-炔基]苯基}-1,4-

二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺化合物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 1.24 (d, 6H), 4.17 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.14 (s, 1H, OH), 8.72 (m, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.62 (br, NH) 。

5

实施例 15

N-异丙基-1-[3-(3-羟基-3-苯基丁-1-炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

将实施例 1 的步骤 4 所得的 N-异丙基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺、2-苯基-3-丁炔-2-醇(2 eq)、三乙胺(1.66 eq)、
10 双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (0.05 eq)和碘化铜(I) (5mg/mmol)混合物的 DMF (20mL/mmol)溶液于 85°C 加热 18 小时。冷却到室温后, 所得混合物用饱和氯化铵水溶液猝灭并在乙醚和水之间分配。有机相中的粗产物通过用 20%乙醚的二氯甲烷溶液洗脱的硅胶色谱纯化。纯化产物在乙醚中于室温下搅拌 3 小时并过滤, 得到为白色固体的
15 标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 1.24 (d, 6H), 1.79 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 5.22 (s, 1H, OH), 7.26 (t, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.73 (d, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.62 (br, NH) 。

实施例 16

N-环丙基-1-[3-(1-氧化-3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮
杂萘-4-酮-3-甲酰胺

步骤 1: 3-乙炔基吡啶氮氧化物。

5 往室温下的 3-乙炔基吡啶的二氯甲烷(5mL/mmol)溶液中加入间
氯过氧苯甲酸(m-CPBA, 纯度 70%, 1.2 eq), 将所得混合物搅拌 2 小
时。追加一定量的 m-CPBA (0.25 eq)并继续搅拌 1 小时。加入氢氧化
钙(2 eq), 15 分钟后, 该混合物通过硅藻土过滤并蒸发滤液。所得固
10 体残余物在乙醚中搅拌 3 小时并过滤, 得到为白色固体的 3-乙炔基
吡啶氮氧化物。

步骤 2: N-环丙基-1-[3-(1-氧化-3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二
氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

15 按照实施例 15 的程序, 但用实施例 6 的步骤 1 的 N-环丙基-1-(3-
溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺取代 N-异丙基-1-(3-溴
苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺, 用本步骤 1 得到的 3-乙
炔基吡啶氮氧化物取代 2-苯基-3-丁炔-2-醇, 得到为白色固体的 N-环
丙基-1-[3-(1-氧化-3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-
3-甲酰胺化合物。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.66 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 7.26 (m,
1H), 7.37 (d, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.16 (d, 1H),
8.31 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.79 (dd, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.73 (br, NH)。

实施例 17

25 N-异丙基-1-[3-(3-氨基-3-乙基戊-1-炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮
杂萘-4-酮-3-甲酰胺

 按照实施例 15 的程序, 但用 1,1-二乙基炔丙基胺取代 2-苯基-3-
丁炔-2-醇, 得到为固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.05 (t, 6H), 1.28 (d, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.79 (dd, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.63 (br, NH)。(NH₂ 未观察到)。

实施例 18

5 N-环丙基-1-[3-(3-氨基-3-乙基戊-1-炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

按照实施例 17 的程序, 但用实施例 6 的步骤 1 得到的 N-环丙基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺取代 N-异丙基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺, 得到为固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.66 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 1.05 (t, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.75 (br, NH)。(NH₂ 未观察到)。

实施例 19

15 N-异丙基-1-[3-(3-喹啉基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

按照实施例 15 的程序, 但用实施例 5 的步骤 2 得到的 N-异丙基-1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺取代 2-苯基-3-丁炔-2-醇, 用 3-溴喹啉取代 N-异丙基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺, 得到为固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.32 (d, 6H), 4.32 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.85 (dd, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.65 (br, NH)。

实施例 20

25 N-异丙基-1-[3-(1-氧化-3-喹啉基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮

杂萆-4-酮-3-甲酰胺

按照实施例 19 的程序, 但用 3-溴喹啉氮氧化物 取代 3-溴喹啉, 得到为固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (d, 6H), 4.32 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.75-7.83 (m, 2H), 7.88-7.92 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.73-8.78 (m, 2H), 8.86 (dd, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.67 (br, NH)。

实施例 21

N-异丙基-1-[3-(环丙基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萆-4-酮-3-甲酰胺

按照实施例 15 的程序, 但用环丙基乙炔(*Tetrahedron letters* 2000, 41, 4007)取代 2-苯基-3-丁炔-2-醇, 得到为灰色固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.83 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.31 (d, 6H), 1.48 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.83 (dd, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.68 (br, NH)。

实施例 22

N-异丙基-1-[3-(6-氨基-3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萆-4-酮-3-甲酰胺

按照实施例 19 的程序, 但用 5-溴-2-氨基吡啶取代 3-溴喹啉, 得到为固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (d, 6H), 4.31 (m, 1H), 4.71 (br, NH_2), 6.49 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.83 (dd, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.67 (br, NH)。

实施例 23

N-异丙基-1-{3-[5-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-氧化-3-吡啶基乙炔基]
苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

步骤 1: 3-溴-5-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶。

- 5 往-30°C 的 5-溴烟酸乙酯(1.02g, 4.4mmol)的乙醚(15mL)溶液中加入 3M 甲基溴化镁的乙醚(4mL, 12mmol)溶液。将所得的浆液回流 2 小时, 然后用过量的 0.5M 磷酸二氢钠水溶液冷却和猝灭, 在乙醚和水之间分配。有机相的产物通过用 2:1:2 的乙醚、戊烷和氨饱和的二氯甲烷洗脱的硅胶色谱纯化, 得到为黄色油状物的 3-溴-5-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶化合物。
- 10

步骤 2: 3-溴-5-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶氮氧化物。

- 往步骤 1 得到的 3-溴-5-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶(3.1mmol)的氯仿(10mL)溶液中加入 70%间氯过氧苯甲酸(1.5eq), 所得混合物于室
- 15 温下搅拌 18 小时。加入过量的氢氧化钙并搅拌 5 分钟后, 将混合物通过硅藻土过滤并蒸发滤液。所得粗产物通过用 10%乙醇的二氯甲烷(用氨饱和)溶液洗脱的硅胶色谱纯化, 得到为固体的 3-溴-5-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶氮氧化物化合物。

- 20 步骤 3: N-异丙基-1-{3-[5-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-氧化-3-吡啶基乙炔基]
苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

- 按照实施例 15 的程序, 但用实施例 5 的 N-异丙基-1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺取代 2-苯基-3-丁炔-2-醇, 用本步骤 2 得到的 3-溴-5-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶氮氧化物取代 N-
- 25 异丙基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺, 得到为固体的 N-异丙基-1-{3-[5-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-氧化-3-吡啶基乙炔基]
苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.32 (d, 6H), 1.64 (s, 6H), 2.22 (br, 1H, OH), 4.30 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.70 (br, 2H), 8.73 (m, 1H), 8.84 (dd, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.68 (br, NH)。

实施例 24

5 N-异丙基-1-{3-[6-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-吡啶基乙炔基]苯基}-
1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

步骤 1: 5-溴-2-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶。

往冷却至 -78°C 的 2,5-二溴吡啶的甲苯(12mL/mmol)悬浮液中加入 2.5M 正丁基锂的己烷(1.05eq)溶液, 得到的混合物在冷却条件下
10 搅拌 2.5 小时。加入丙酮(2eq)并继续搅拌 1.5 小时。所得混合物用饱和氯化铵水溶液猝灭后升温到室温, 在乙酸乙酯和水之间分配。有机相的产物通过用 20%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的硅胶色谱纯化, 得到糖浆状物的 5-溴-2-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶化合物。

15 步骤 2: 5-溴-2-(1-甲基-1-{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲氧基}乙基)吡啶。

往 0°C 的步骤 1 得到的 5-溴-2-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶(14mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(37.3mmol)和 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯化物(15.3mmol)。所得混合物于室温下
20 搅拌 18 小时, 然后回流 24 小时。混合物冷却至室温后, 用饱和氯化铵水溶液猝灭, 在二氯甲烷和水之间分配。有机相的粗产物通过用 6%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 5-溴-2-(1-甲基-1-{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲氧基}乙基)吡啶化合物。

25 步骤 3: 2-(1-甲基-1-{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲氧基}乙基)-5-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]吡啶。

按照实施例 1 的步骤 5 的程序, 但用本步骤 2 的产物取代 N-异丙基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺, 用三甲基甲

硅烷基乙炔取代苯乙炔，得到 2-(1-甲基-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲氧基}乙基)-5-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]吡啶化合物。

5 步骤 4: 5-乙炔基-2-(1-甲基-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲氧基}乙基)吡啶。

按照实施例 5 的步骤 2 的程序，但用本步骤 3 得到的产物取代 N-异丙基-1-[3-(三甲基甲硅烷基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺，得到 5-乙炔基-2-(1-甲基-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲氧基}乙基)吡啶化合物。

10

步骤 5: N-异丙基-1-(3-{{6-(1-甲基-1-{{2-三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲氧基}乙基)吡啶-3-基}乙炔基}苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

15 按照实施例 1 的步骤 5 的程序，但用本步骤 4 的产物取代苯乙炔，得到 N-异丙基-1-(3-{{6-(1-甲基-1-{{2-三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲氧基}乙基)吡啶-3-基}乙炔基}苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺化合物。

20 步骤 6: N-异丙基-1-{{3-{{6-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-吡啶基乙炔基}苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

25 往 0°C 的本步骤 5 得到的产物 N-异丙基-1-(3-{{6-(1-甲基-1-{{2-三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲氧基}乙基)吡啶-3-基}乙炔基}苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺的二氯甲烷(32mL/mmol)溶液中加入三氟乙酸(3.2mL/mmol)。得到的混合物于 0°C 搅拌 2 小时，然后于室温下搅拌 2 小时。所得混合物缓慢地用饱和碳酸氢钠水溶液中和，在二氯甲烷和水之间分配。有机相的粗产物通过用 40%乙醚的二氯甲烷溶液洗脱的硅胶色谱纯化，纯化的产物在乙醚中于室温下搅拌 2 小时并过滤，得到为固体的 N-异丙基-1-{{3-{{6-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-吡啶基乙炔基}苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺化合物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 1.24 (d, 6H), 1.50 (s, 6H), 4.18 (m, 1H), 4.57 (s, 1H, OH), 7.61 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 3H), 7.78 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.63 (br, NH)。

实施例 25

5 N-异丙基-1-{3-[6-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-氧化-3-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

按照实施例 23 的步骤 2 的程序, 但用实施例 24 得到的 N-异丙基-1-{3-[6-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺取代 3-溴-5-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶, 得到
10 为固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 1.25 (d, 6H), 1.60 (s, 6H), 4.18 (m, 1H), 7.24 (s, 1H, OH), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.62 (br, NH)。

实施例 26

15 N-异丙基-1-{3-[4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

步骤 1: 2-溴异烟酸甲酯。

往 2-溴异烟酸(Chem. Pharm. Bull. 1990, 38, 2446) (2.0g)的四氢呋喃(100mL)溶液中加入过量的重氮甲烷乙醚溶液, 所得的混合物于室温下搅拌 1 小时。将混合物蒸发, 所得产物通过用 1:3 的乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱的硅胶色谱纯化, 得到为无色液体的 2-溴异烟酸甲酯。
20

步骤 2: 2-溴-4-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶。

25 按照实施例 23 的步骤 1 的程序, 但用本步骤 1 得到的 2-溴异烟酸甲酯取代 5-溴烟酸乙酯, 得到为白色固体的 2-溴-4-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶化合物。

步骤 3: N-异丙基-1-{3-[4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

按照实施例 19 的程序, 但用本步骤 2 得到的 2-溴-4-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶取代 3-溴喹啉, 得到为黄色泡沫状物的 N-异丙基-1-{3-[4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺化合物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 1.27 (d, 6H), 1.55 (s, 6H), 4.20 (m, 1H), 4.42 (s, 1H, OH), 7.52 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 3H), 7.84 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.80 (dd, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.65 (br, NH)。

10

实施例 27

N-异丙基-1-{3-[5-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

步骤 1: 2-溴-5-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶。

将 2,5-二溴吡啶的乙醚(5mL/mmol)溶液冷却至-78°C, 缓慢加入 2.5M 正丁基锂的己烷(1.05 eq)溶液。保持冷却 2 小时后, 加入丙酮(1.3 eq)继续搅拌 1 小时。所得混合物用饱和氯化铵水溶液猝灭, 升温到室温, 然后在乙醚和水之间分配。有机相的粗产物在 1:1 乙醚-己烷中研磨并过滤, 得到为固体的 2-溴-5-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶化合物。

15

步骤 2: 5-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]吡啶。

按照实施例 15 的程序, 但用本步骤 1 得到的产物 2-溴-5-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶取代 N-异丙基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺, 用三甲基甲硅烷基乙炔取代 2-苯基-3-丁炔-2-醇, 得到 5-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]吡啶化合物。

25

步骤 3: 2-乙炔基-5-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶。

按照实施例 5 的步骤 2 的程序, 但用本步骤 2 得到的产物 5-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]吡啶取代 N-异丙基-1-[3-(三甲基甲硅烷基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺, 得到 2-乙炔基-5-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶化合物。

步骤 4: N-异丙基-1-{3-[5-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

按照实施例 15 的程序, 但用本步骤 3 得到的产物 2-乙炔基-5-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶取代 2-苯基-3-丁炔-2-醇, 得到 N-异丙基-1-{3-[5-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.32 (d, 6H), 1.66 (s, 6H), 2.08 (s, 1H, OH), 4.31 (m, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.61 (t, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.83 (dd, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.67 (br, NH)。

实施例 28

N-异丙基-1-{3-[6-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

步骤 1: 2-溴-6-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶。

按照实施例 27 的步骤 1 的程序, 但用 2,6-二溴吡啶取代 2,5-二溴吡啶, 得到为固体的 2-溴-6-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶化合物。

步骤 2: N-异丙基-1-{3-[6-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

按照实施例 19 的程序, 但用本步骤 1 得到的产物 2-溴-6-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶取代 3-溴喹啉, 得到 N-异丙基-1-{3-[6-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.31 (d, 6H), 1.58 (s, 6H), 4.32 (m, 1H), 4.83 (s, 1H, OH), 7.38 (d, 1H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.60 (t, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.84 (dd, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.66 (br, NH)。

5

实施例 29

N-环丙基-1-{3-[6-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-氧化-3-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

步骤 1: 5-溴-2-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶氮氧化物。

10

按照实施例 23 的步骤 2 的程序, 但用实施例 24 的步骤 1 得到的 5-溴-2-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶取代 3-溴-5-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶, 得到 5-溴-2-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶氮氧化物化合物。

步骤 2: N-环丙基-1-{3-[6-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-氧化-3-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

15

按照实施例 15 的程序, 但用实施例 6 得到的 N-环丙基-1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺取代 2-苯基-3-丁炔-2-醇, 用本步骤 1 得到的 5-溴-2-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶氮氧化物取代 N-异丙基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺, 得到为固体的 N-环丙基-1-{3-[6-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-氧化-3-吡啶基乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺化合物。

0

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.66 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 2.96 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.43-7.50 (m, 4H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.33 (s, 1H, OH), 8.69 (m, 1H), 8.79 (dd, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.73 (br, NH)。

实施例 30

25

N-异丙基-1-{3-[(4-吡啶-3-基苯基)乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

步骤 1: 3-(4-溴苯基)吡啶。

吡啶-3-硼酸 1,3-丙二醇环酯、4-溴碘苯(1.1eq)、二氯·[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]合钯(II) (0.05eq)和 2M 碳酸钠水溶液(5 eq)的混合物的 N,N-二甲基甲酰胺(2mL/mmol)于 85°C 搅拌 4 小时。混合物用饱和氯化铵水溶液猝灭后,在乙酸乙酯和水之间分配,有机相的粗产物通过用 1:9 的乙酸乙酯和己烷混合物洗脱的硅胶色谱纯化,得到为固体的 3-(4-溴苯基)吡啶化合物。

步骤 2: N-异丙基-1-{3-[(4-吡啶-3-基苯基)乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

按照实施例 19 的程序,但用本步骤 1 的产物取代 3-溴喹啉,得到 N-异丙基-1-{3-[(4-吡啶-3-基苯基)乙炔基]苯基}-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28 (d, 6H), 4.28 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.53-7.64 (m, 6H), 7.70 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.82 (dd, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.63 (br, NH)。

实施例 31

N-异丙基-1-(3-{[5-(1-羟基-1-甲基乙基)噻吩-2-基]乙炔基}苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

步骤 1: 2-溴-5-(1-羟基-1-甲基乙基)噻吩。

往-30°C 的 2-乙酰-5-溴噻吩的 THF (2.5mL/mmol)溶液中加入 1.4M 甲基溴化镁的 3:1 甲苯-THF (1.5 eq)溶液,得到的混合物升温至-10°C 后搅拌 1.5 小时。混合物用饱和氯化铵水溶液猝灭后,在乙醚和水之间分配。将有机部分干燥并蒸发,所得粗产物通过用 1:4 的乙醚和己烷混合物洗脱的硅胶色谱纯化,得到 2-溴-5-(1-羟基-1-甲基乙基)噻吩化合物。

步骤 2: 2-(1-羟基-1-甲基乙基)-5-三甲基甲硅烷基乙炔基噻吩。

按照实施例 15 的程序,但用本步骤 1 得到的产物取代 N-异丙

基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺, 用三甲基甲硅烷基乙炔取代 2-苯基-3-丁炔-2-醇, 得到 2-(1-羟基-1-甲基乙基)-5-三甲基甲硅烷基乙炔基噻吩化合物。

5 步骤 3: 2-乙炔基-5-(1-羟基-1-甲基乙基)噻吩。

按照实施例 5 的步骤 2 的程序, 但用本步骤 2 的产物取代 N-异丙基-1-[3-(三甲基甲硅烷基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺, 得到 2-乙炔基-5-(1-羟基-1-甲基乙基)噻吩化合物。

10 步骤 4: N-异丙基-1-(3-{[5-(1-羟基-1-甲基乙基)噻吩-2-基]乙炔基}苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

按照实施例 15 的程序, 但用本步骤 3 得到的 2-乙炔基-5-(1-羟基-1-甲基乙基)噻吩产物取代 2-苯基-3-丁炔-2-醇, 得到为固体的 N-异丙基-1-(3-{[5-(1-羟基-1-甲基乙基)噻吩-2-基]乙炔基}苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31 (d, 6H), 1.70 (s, 6H), 2.42 (s, 1H, OH), 4.31 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.84 (dd, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.68 (br, NH)。

实施例 32

20 N-异丙基-1-(3-{[2-(1-羟基-1-甲基乙基)-1,3-噻唑-5-基]乙炔基}苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

步骤 1: 2-(1-羟基-1-甲基乙基)噻唑。

25 往-78°C 的噻唑的乙醚(1mL/mmol)溶液中加入 2.2M 正丁基锂的己烷(1.1 eq)溶液, 所得混合物搅拌 30 分钟。加入丙酮(1.2 eq), 继续于-78°C 搅拌混合物达 30 分钟。在冷冻状态下用饱和氯化铵水溶液猝灭, 升温至室温, 然后在乙醚和水之间分配。有机相干燥并蒸发, 得到橙色-棕色油状粗产物, 可照原样在下一步使用。

步骤 2: 2-(1-甲基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基}乙基)噻唑。

按照实施例 24 的步骤 2 的程序, 但用本步骤 1 所得产物取代 5-溴-2-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶, 得到为油状物的 2-(1-甲基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基}乙基)噻唑化合物。

5

步骤 3: 5-溴-2-(1-羟基-1-甲基乙基)噻唑。

往室温下的步骤 2 得到的 2-(1-甲基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基}乙基)噻唑的氯仿(2mL/mmol)溶液中加入溴(2 克分子当量), 所得混合物搅拌 1 小时。加入固体碳酸氢钠(0.55 eq), 所得混合物搅拌 5 小时。追加碳酸氢钠(0.55 eq)并继续搅拌 18 小时。最后再加入碳酸氢钠(0.55 eq)并再搅拌 5 小时, 将混合物用氯仿稀释, 有机相先用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤后再用水洗涤, 然后干燥、蒸发。得到的粗产物通过用 3:7 的乙酸乙酯和己烷混合物洗脱的色谱纯化, 得到所需产物。

15

步骤 4: N-异丙基-1-(3-{[2-(1-羟基-1-甲基乙基)-1,3-噻唑-5-基]乙炔基}苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

按照实施例 19 的程序, 但用本步骤 3 的产物取代 3-溴喹啉, 得到为固体的 N-异丙基-1-(3-{[2-(1-羟基-1-甲基乙基)-1,3-噻唑-5-基]乙炔基}苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺化合物。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (d, 6H), 1.68 (s, 6H), 2.90 (s, 1H, OH), 4.28 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.80 (dd, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.63 (br, NH)

实施例 33

1-[3-(1-氧化-3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺

25

步骤 1: 1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

按照实施例 1 的步骤 4 的程序, 但用 28%氢氧化铵水溶液取代

异丙胺，得到为固体的 1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺化合物。

步骤 2: 1-[3-(三甲基甲硅烷基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

5 按照实施例 1 的步骤 5 的程序，但用本步骤 1 得到的 1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺取代 N-异丙基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺，用三甲基甲硅烷基乙炔取代苯乙炔，得到固体产物 1-[3-(三甲基甲硅烷基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

10

步骤 3: 1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

往 0°C 的步骤 2 得到的 1-[3-(三甲基甲硅烷基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺的 THF (30mL/mmol)溶液中加入 1M 四丁基氟化铵的 THF (1.5 eq)溶液，所得混合物于 0°C 搅拌 30 分钟。
15 将混合物在二氯甲烷和水之间分配，有机相干燥并蒸发。粗产物 1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺照原样用于下一步。

20

步骤 4: 1-[3-(1-氧化-3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

25

按照实施例 19 的程序，但用步骤 3 得到的 1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺取代 N-异丙基-1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺，用 3-溴吡啶氮氧化物取代 3-溴喹啉，得到为白色固体的 1-[3-(1-氧化-3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.84 (br, 1H, NH), 7.30 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.88 (dd, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.52 (br, 1H, NH)。

实施例 34

1-[3-(1-氧化-3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-羧酸

步骤 1: 1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-羧酸乙酯。

5 按照实施例 5 的步骤 1 和 2 的程序, 但用实施例 1 的步骤 2 得到的 1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-羧酸乙酯取代作为原料的 N-异丙基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺, 得到为固体的 1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-羧酸乙酯化合物。

10 步骤 2: 1-[3-(1-氧化-3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-羧酸乙酯。

按照实施例 15 的程序, 但用本步骤 1 得到的 1-(3-乙炔基苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-羧酸乙酯取代 2-苯基-3-丁炔-2-醇, 用 3-溴吡啶氮氧化物取代 N-异丙基-1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-甲酰胺, 得到为固体的 1-[3-(1-氧化-3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-羧酸乙酯。

20 步骤 3: 1-[3-(1-氧化-3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-羧酸。

按照实施例 1 的步骤 3 的程序, 但用本步骤 2 得到的 1-[3-(1-氧化-3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-羧酸乙酯取代 1-(3-溴苯基)-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-羧酸乙酯, 得到为白色固体的 1-[3-(1-氧化-3-吡啶基乙炔基)苯基]-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-4-酮-3-羧酸。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.46 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.89 (m, 1H), 8.97 (s, 1H)。

对本领域技术人员显而易见的其它变化或修改都在本发明的范围和内容内。本发明仅受以下权利要求书的限制。