

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D471/04

A61K 31/4375

A61K 31/444

A61P 11/06

A61P 43/00

A61P 11/00

A61P 1/02



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00816844. X

[45] 授权公告日 2005 年 10 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1224624C

[22] 申请日 2000. 12. 7 [21] 申请号 00816844. X

[30] 优先权

[32] 1999. 12. 8 [33] JP [31] 349130/99

[86] 国际申请 PCT/JP2000/008671 2000. 12. 7

[87] 国际公布 WO2001/042244 日 2001. 6. 14

[85] 进入国家阶段日期 2002. 6. 7

[71] 专利权人 格勒兰制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 青塚知士 熊沢健太郎 我妻永利

石谷幸喜 能势卓

审查员 王莉敏

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 唐伟杰

A61P 1/04 A61P 1/16 A61P 3/04 A61P 9/02

A61P 9/04 A61P 9/10 A61P 13/02 A61P 13/10

A61P 13/12 A61P 15/10 A61P 17/00 A61P 17/02

A61P 17/04 A61P 19/02 A61P 25/18 A61P 25/22

A61P 25/24 A61P 25/28 A61P 27/02 A61P 27/14

A61P 27/16 A61P 29/00 A61P 31/04 A61P 31/12

A61P 31/18 A61P 35/00 A61P 35/02 A61P 37/06

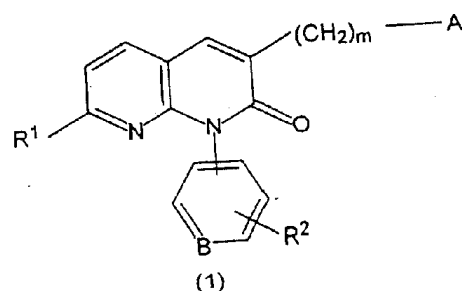
A61P 37/08

权利要求书 2 页 说明书 60 页

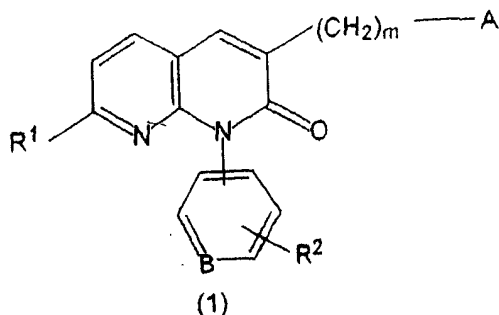
[54] 发明名称 1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮衍生物

[57] 摘要

本发明的目的是提供具有很强的抗哮喘性能和优良的安全性等的 PDE IV 的选择性抑制剂。式 (1) 的化合物或其药学上可接受的盐具有选择性的抑制 PDE IV 的作用, 可用作药物, 特别是用作抗哮喘的药物。其中 A 是一种任选取代的 5 或 6 员杂芳基或一种与苯稠合的稠合环; B 是碳或氮; R¹ 是氢、低级烷基、三氟甲基、羟基、低级烷氧基、从羧酸或其衍生物衍生得到的残基、氨基或含有氨基氮的基团; R² 是氢、卤素、氰基、硝基、烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、三氟甲基、羟基、低级烷氧基、从羧酸或其衍生物衍生得到的残基、氨基或含有氨基氮的基团; 并且 m 是 1-8 的整数。



1. 一种式(1)的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

A 是吡啶基、噻吩基、呋喃基、苯并噻唑基、氧代吡啶基或噻唑基;

B 是碳或氮;

R¹ 是氢、C₁-C₄ 烷基、三氟甲基、羟基、C₁-C₄ 烷氧基;

R² 是氢、卤素、氰基、硝基、C₁-C₄ 烷基硫基、C₁-C₄ 烷基亚磺酰基、C₁-C₄ 烷基磺酰基、三氟甲基、羟基、C₁-C₄ 烷氧基;并且

m 是 1-8 的整数,包括端值。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是吡啶基、噻吩基、呋喃基、苯并噻唑基、氧代吡啶基或噻唑基,并且 B 是碳。

3. 权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是吡啶基或 1-氧代吡啶基,而 m 是 1-5,包括端值。

4. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是吡啶基、噻吩基、呋喃基、苯并噻唑基、氧代吡啶基或噻唑基,并且 B 是氮。

5. 权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是一个苯并噻唑基。

6. 权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是一个苯并噻唑基。

7. 权利要求 1-6 的任意一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R¹ 是氢或 C₁-C₄ 烷基。

8. 权利要求 1-6 的任意一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R² 是

氢、卤素、氰基、硝基、C₁-C₄ 烷基硫基、C₁-C₄ 烷基亚磺酰基或 C₁-C₄ 烷基磺酰基。

9. 权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其是 1-(3-硝基苯基)-3-(吡啶-3-基甲基)-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮。

10. 权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其是 1-(3-硝基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮。

11. 权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其是 1-(3-甲硫基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮。

12. 权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其是 1-(吡啶-3-基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮。

13. 一种药物组合物, 包含有效量的权利要求 1-12 的任意一项的化合物或其药学上可接受的盐和一种药学上可接受的载体的混合物。

14. 一种磷酸二酯酶 IV 抑制剂, 包含有效量的权利要求 1-12 的任意一项的化合物或其药学上可接受的盐。

15. 一种抗哮喘剂, 包含有效量的权利要求 1-12 的任意一项的化合物或其药学上可接受的盐。

16. 一种用于预防和/或治疗至少一种选自与磷酸二酯酶 IV 的活性有关的疾病或异常情况的药物, 所说的药物包含有效量的权利要求 1-12 的任意一项的化合物或其药学上可接受的盐。

1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮衍生物

发明领域

本发明涉及能选择性地抑制磷酸二酯酶(以下称为“PDE”)IV的新的1,8-二氮杂萘(naphthyridin)-2(1H)-酮衍生物或其药学上可接受的盐以及包含该衍生物的药物组合物。本发明还涉及预防和/或治疗与PDE IV的作用有关的疾病的药物(包括抗哮喘药),该药物包含有效量的至少一种1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮衍生物及其盐。

发明背景

PDE是水解细胞内环状AMP(cAMP)和细胞内环状GMP(cGMP)的酶,并且广泛地分布于活体内的各种组织和器官中。迄今为止,按照性能把已知PDEs被分为7类同功酶,即I-VII型PDE(PDE I-VII)。其中,已知PDE IV是一种主要存在于呼吸道平滑肌和很多种炎症细胞即亲神经细胞、嗜酸性细胞、淋巴细胞等中,并且能选择性地分解cAMP的酶。另外,还已知,呼吸道平滑肌细胞中cAMP水平的升高会导致呼吸道平滑肌松弛。也已知,炎症细胞中cAMP水平的增大会抑制炎症细胞的活化,包括例如从嗜酸性细胞等中释放细胞毒性的蛋白质。

因此,如果主要存在于呼吸道平滑肌和炎症细胞的PDE IV受到所说的同功酶形式的选择性抑制剂抑制时,将会引起这些细胞中cAMP水平的增高。结果,预计通过抑制炎症细胞活化经过呼吸道平滑肌松弛和消炎作用而引发支气管扩张作用。预计PDE IV这种选择性抑制剂将会成为优良的抗哮喘剂。

到目前为止,已知茶碱——一种黄嘌呤衍生物,咯利普兰——一种儿茶酚衍生物等是PDE IV的抑制剂。由于茶碱对单个的同功酶没有选择性,它们能抑制各种组织的PDE,因而不仅具有所要的支气管扩张作用,而且还额外地对心脏、CNS等具有作用。虽然观察到咯利普兰对PDE IV具有选择性,然而由于咯利普兰的吸收性能,它能容易地转移到CNS。

因此, 咯利普兰的缺点是它能诱发对中枢神经系统不利的副作用, 例如催吐作用。

在这些情况下, 为了发现具有优良的抗哮喘作用并且对除了支气管平滑肌和炎症细胞之外的组织和器官具有最小的不想要的副作用的药物, 针对那些对 PDE IV 具有改善的选择性的抑制剂进行了筛选和测试。

例如, 在瞄准这样的抑制剂时, 已经提出了包括二氮杂萘并吡啶 (JP, A, 10-507447(1998))、三取代的苯基衍生物 (JP, A, 10-504530(1998)、JP, A, 10-503174(1998)、JP, A, 10-503173(1998)等)、萘衍生物 (JPA, 10-226647(1998))等的各种化合物。

除此之外, 为了开发不仅具有抗哮喘作用而且还能预防和治疗很多种疾病的药物, 在 W09412499, A1; JP, A, 7-10875(1995); W096/6843, A1; JP, A, 11-106385(1999)等中提出了具有 PDE IV 抑制作用的含有氮杂萘环的化合物。

另外, JP, A, 63-159382(1988)公开了在 3-位上有一个选自烷基、环烷基、苯基、苯基烷基等取代基的 1-取代的 1,5-二氮杂萘衍生物, 该篇文献认为这些化合物确实可用于治疗过敏、炎症等, 然而没有提到抑制 PDE IV 的作用。

然而, 这样的化合物还不能满意地解决上述问题。对于抗哮喘药来说, 还要求它具有更高选择性的 PDE IV 抑制作用, 在药效和安全性方面具有优越的性能。

例如, 在过去的十年中, 许多制药公司都把治疗哮喘的焦点放在 PDE IV 的抑制上。文献中已经综述了 PDE IV 同功酶的生物学和已经报道的抑制剂的构效关系。在这些方法中已经指出, 一般来说, PDE IV 的选择性抑制剂例如典型的试剂咯利普兰的治疗用途一直受限制其治疗潜力的恶心和呕吐的妨碍(*J. Med. Chem.*, 41: 2268-2277(1998))。

发明概述

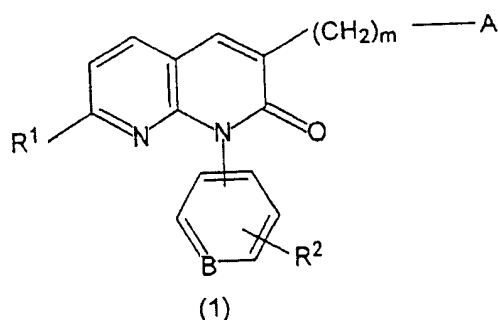
为了解决上述问题, 本发明人对各种化合物进行了深入研究。结果, 本发明人成功地生产了对 PDE IV 具有选择性抑制作用的新的 1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮衍生物。而且, 本发明人已经发现, 就药理作用和安全性

来说,本发明的化合物与常规的 PDE IV 抑制剂相比,不仅具有出人意料的优势,而且有资格成为 PDE IV 的强有力的抑制剂,因而成功地完成了本发明。

如下所述,本发明包括含有通过 1-8 个亚甲基链连接在 1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮母核 3-位上的杂芳基或其中任何一个杂芳基与苯环稠合的稠合苯环的 1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮衍生物,本发明还包括包含有效量的所说化合物的药物组合物。由于本发明的化合物是含有通过 1-8 个亚甲基链连接在 1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮母核 3-位上的杂芳基或其中任何一个杂芳基与苯环稠合的稠合苯环的二氮杂萘衍生物,显然本发明的化合物在结构上不同于 JP, A, 63-159382(1988) 中公开的 1-取代的 1,5-二氮杂萘衍生物。如下所述,本发明的化合物也不同于 JP, A, 63-159382(1988) 中公开的化合物,因为它们的 PDE IV-抑制作用显著地高于现有技术的化合物。

本发明提供下列:

1) 一种式(1)的化合物:



其中:

A 是一种未取代的或任选地取代的 5 或 6 员杂芳基或一种稠合的苯环,其中上述定义的任何杂芳基与一个苯环稠合;

B 是碳或氮;

R¹ 是氢、低级烷基、三氟甲基、羟基、低级烷氧基、从羧酸或其衍生物衍生得到的残基、氨基或含有氨基氮的基团;

R² 是氢、卤素、氰基、硝基、低级烷基硫基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、三氟甲基、羟基、低级烷氧基、从羧酸或其衍生物衍生

得到的残基、氨基或含有氨基氮的基团；并且

m 是 1-8 的整数，包括端值；

或其药学上可接受的盐。

2) 按照上述 1) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 是一个 5 或 6 员杂芳基，B 是碳。

3) 按照上述 2) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 是吡啶基、1-氧基吡啶基、噻吩基、呋喃基或噻唑基。

4) 按照上述 2) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 是吡啶基或 1-氧代吡啶基，并且 m 是 1-5，包括端值。

5) 按照上述 1) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 是一个 5 或 6 员杂芳基，B 是氮。

6) 按照上述 5) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 是吡啶基、1-氧代吡啶基、噻吩基、呋喃基或噻唑基。

7) 按照上述 1) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 是一个稠合的苯环，其中上述定义的 5 或 6 员杂芳基与一个苯环稠合，并且 B 是碳。

8) 按照上述 7) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 是一个苯并噻唑基。

9) 按照上述 1) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 是一个稠合的苯环，其中上述定义的 5 或 6 员杂芳基与一个苯环稠合，并且 B 是氮。

10) 按照上述 9) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 是一个苯并噻唑基。

11) 按照上述 1)-10) 的任意一个的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R¹ 是氢或烷基。

12) 按照上述 1)-11) 的任意一个的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R² 是氢、卤素、氰基、硝基、低级烷硫基、低级烷基亚磺酰基或低级烷基磺酰基。

13) 1-(3-硝基苯基)-3-(吡啶-3-基甲基)-1,8-二氮杂萘-2(1H)-

酮。

14) 1-(3-硝基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮。

15) 1-(3-甲硫基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮。

16) 1-(吡啶-3-基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮。

17) 一种药物组合物,包含有效量的上述 1)-16)的任意一个的化合物或其药学上可接受的盐和一种药学上可接受的载体的混合物。

18) 一种磷酸二酯酶 IV 抑制剂,包含有效量的上述 1)-16)的任意一个的化合物或其药学上可接受的盐。

19) 一种抗哮喘剂,包含有效量的上述 1)-16)的任意一个的化合物或其药学上可接受的盐。

20) 一种用于预防和/或治疗至少一种选自与磷酸二酯酶 IV 的活性有关的疾病或异常情况的药物,所说的药物包含有效量的上述 1)-16)的任意一个的化合物或其药学上可接受的盐。

21) 一种包含有效量的上述 1)-16)的任意一个的化合物或其药学上可接受的盐的药物,所说的药物用于预防和/或治疗至少一种选自下列的疾病或异常情况:

(1) 呼吸道疾病,包括支气管哮喘(包括慢性支气管哮喘和特应性哮喘)、急性支气管炎、慢性支气管炎、哮喘性支气管炎、肺病、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)等;

(2) 炎症,包括特应性皮炎、结膜炎、荨麻疹、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、疤痕疙瘩形成、鼻炎、虹膜睫状体炎、牙龈炎、牙周炎、牙槽炎、胃炎、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、胃肠溃疡、食管炎、肌炎、脑炎(例如重症肌无力、多发性硬化症和神经炎)、肝炎、疤痕组织形成、肾炎(包括增殖性肾炎)、腹膜炎、胸膜炎、巩膜炎、硬皮病、烫伤或烧伤等;

(3) 全身性或局部关节病,包括骨关节炎、痛风性关节炎、风湿性

关节炎、嗜性风湿病、银屑病关节炎等；

(4) 与器官移植等有关的炎症,包括再灌注损伤、移植-宿主反应等；

(5) 与尿道有关的疾病,包括尿崩症、尿道炎、尿失禁、膀胱炎、膀胱过敏、膀胱神经增生、尿毒症、输尿管疾病、尿频、尿闭等；

(6) 与肿瘤坏死因子(TNF)(例如 $\text{TNF-}\alpha$ 等)和其它细胞因子(例如 IL-1、IL-4、IL-6 等)有关的疾病或异常情况,包括牛皮癣、风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、败血症、败血症性休克、内毒性休克、格兰氏阴性杆菌性败血症、中毒性休克综合症、肾炎、肝炎、感染(由细菌和病毒引起的)、循环系统衰竭(心力衰竭、动脉粥样硬化、心肌梗塞、脑中风)等；

(7)增殖疾病,包括恶性肿瘤、白血病、增殖性皮肤病(角化病和各种皮炎)、结缔组织病等；

(8) 与神经功能异常有关的疾病,包括与神经退行性疾病例如早老性痴呆症和帕金森氏症有关的学习、记忆和识别障碍、多发性单侧硬化症、老年性痴呆症、肌萎缩单侧硬化症、急性脱髓鞘神经炎、肌肉萎缩等；

(9) 与心智功能异常有关的疾病,包括躁狂抑郁性精神病、精神分裂症、焦虑、恐慌等；

(10) 需要保护神经和细胞的疾病,包括心动停止、脊髓损伤、间歇性跛行、局部缺血病(包括心绞痛、心肌梗塞、脑中风、头部损伤等)等；

(11) 内分泌疾病,不仅包括糖尿病,还包括糖尿病性视网膜病、糖尿病性肾病、糖尿病性神经官能症、淀粉样病变、胰腺炎、胸腺炎、肥胖、前列腺肥大等；

(12) 自免疫疾病,包括全身性红斑狼疮(SLE)、特应性胃炎、甲状腺疾病、肾小球肾炎、睾丸炎、肾上腺疾病、溶血性贫血、卵巢炎等；

(13) 心血管疾病,包括高血压、心绞痛、心力衰竭、心肌炎、外生性心外膜炎、心内膜炎、心瓣炎等；

(14) 血管和血液系统疾病,包括血管炎、动脉瘤、血管内膜炎、血栓性血管炎、肉芽肿病、脑血管血管炎、动脉粥样硬化、血管周炎、白血病减少、血小板减少、结节病等;

(15) 与免疫反应或过敏性反应有关的疾病,包括接触性皮炎、血清病、药物过敏、肺出血肾炎综合症、淋巴瘤、风湿性发烧、艾滋病、过敏性休克等;以及

(16) 其它疾病或异常情况,包括青光眼、阵发性麻痹、阳痿、伴随着疼痛(挫伤、头痛等)的疾病、颈-肩-臂综合症、肾病、肾衰竭、肝脏衰竭、肥胖等。

22) 用于预防和/治疗至少一种选自下列的疾病或异常情况的上述20)或21)的药物:

(1) 呼吸道疾病,选自:包括慢性支气管哮喘和特应性哮喘在内的支气管哮喘;急性支气管炎;慢性支气管炎;哮喘性支气管炎;肺病;肺气肿;慢性阻塞性肺病;和急性呼吸窘迫综合症(ARDS);和

(2) 炎症,包括特应性皮炎、结膜炎、荨麻疹、获得性免疫缺陷综合症(AIDS)、疤痕疙瘩形成、鼻炎、虹膜睫状体炎、牙龈炎、牙周炎、牙槽炎、胃炎、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、胃肠溃疡、食管炎、肌炎、脑炎(例如重症肌无力、多发性硬化症和神经炎)、肝炎、疣状组织形成、肾炎(包括增殖性肾炎)、腹膜炎、胸膜炎、巩膜炎、硬皮病和烫伤或烧伤。

23) 选自口服剂型、注射液和吸入剂的上述18)-22)的任意一个的药剂。

24) 选自油膏、贴、外用液、滴眼剂、滴鼻剂(洗鼻剂)和栓剂的上述18)-22)的任意一个的药剂。

通过下列公开,本发明的上述目的和其它目的、特征、优点和方面对于本领域技术人员来说将是显而易见的。然而,应当明白,包括本发明的下列优选实施方式、实施例等在内的说明书的描述用于详细说明本发明的优选实施方式,给出这种描述仅仅是为了解释本发明。对于本领域技术人员显而易见的是,在不背离本发明的精神及其公布的保护范围的

情况下,可以在下列部分和说明书的其它部分中公开的知识的基础上,对本发明作大量的改变和/或变化(修饰)。所有为了说明而引用的专利文献和参考文献在此通过参考文献被引入本发明的说明书中。

本发明的最佳实施方式

本发明提供通过一个包含 1-8 个亚甲基的链而连接在 1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮环的 3-位上含有未取代的或选择性取代的 5-6 员杂芳基或其中包含任意一个这样的杂芳基的稠合环(例如其中任意一个这样的杂芳基与一个苯环稠合的稠合苯环)的化合物或其盐,它们具有优越的生物学性能,本发明还提供包含至少一种选自上述化合物及其药学上可接受的盐的药物组合物。这些化合物及其盐可用于 PDE IV 的选择性抑制作用中。因此,本发明还提供预防和/或治疗至少一种选自与 PDE IV 的活性有关的疾病、紊乱和异常情况的药物。应当注意,可以采用在本发明之前的现有技术中已知的任何 1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮环而不受任何限制,其中 1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮环可以在除 1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮环的 3-位以外的其它任何位置上带有任何所有的已知取代基。

本发明的一种优选的实施方式如下所述:

下面详细给出前面定义的式(1)化合物的定义。

这里所用的术语“5 或 6 员杂芳基或其中这样定义的杂芳基与一个苯环稠合的稠合苯环”是指含有 1 或 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5 或 6 员杂芳基或其中任意一种这样定义的杂芳基与一个苯环稠合的稠合的苯环。

这种杂芳基和稠合的苯环的代表包括吡咯基、吡啶基、1-氧基吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、喹啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基等,其中的优选基团包括吡啶基、1-氧基吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和苯并噻唑基,特别优选吡啶基和 1-氧基吡啶基。吡啶基的例子有 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基等。

杂芳基和稠合的苯环可以是未取代的或者是任选地被一个或多个取代基取代的。取代基包括低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤素、硝基、

卤代的低级烷基、低级烷基硫基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氟基、从羧酸及其衍生物衍生得到的基团例如烷氧基羰基和含有氨基氮的基团例如二(低级烷基)氨基。

这里所用的术语“低级烷基”是指含有 1-4 个碳原子的烷基,例如甲基、乙基、丙基和异丙基。

这里所用的术语“卤素”是指 F、Cl、Br 等。

术语“低级烷基硫基”是指含有 1-4 个碳原子的烷基硫基,例如甲硫基、乙硫基、丙硫基和异丙硫基。

术语“低级烷基亚磺酰基”是指含有 1-4 个碳原子的烷基亚磺酰基,例如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基和异丙基亚磺酰基。

术语“低级烷基磺酰基”是指含有 1-4 个碳原子的烷基磺酰基,例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基和异丙基磺酰基。

这里所用的术语“低级烷氧基”是指含有 1-4 个碳原子的烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基。

优选的本发明的化合物具有结构式(1)。更优选的本发明的化合物具有结构式(1),其中 A 是吡啶基或 1-氧基吡啶基,而 m 选自 1-5。

具有代表性的本发明化合物的例子包括下列化合物:

1-(3-硝基苯基)-3-(吡啶-2-基甲基)-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-(吡啶-3-基甲基)-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-氟基苯基)-3-(吡啶-4-基甲基)-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-(吡啶-4-基甲基)-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[2-(吡啶-2-基)乙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[2-(吡啶-3-基)乙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[2-(吡啶-4-基)乙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[3-(吡啶-2-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[3-(吡啶-3-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[3-(1-氧基吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、

1-(3-氟基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-氯基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-甲硫基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-
酮、
1-(3-甲基亚磺酰基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘
-2(1H)-酮、
1-(3-甲基磺酰基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘
-2(1H)-酮、
1-(3-甲基磺酰基苯基)-3-[3-(1-氧基吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂
萘-2(1H)-酮、
7-甲基-1-(3-硝基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘
-2(1H)-酮、
7-甲基-1-(3-甲硫基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘
-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[4-(吡啶-2-基)丁基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[4-(吡啶-3-基)丁基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[4-(吡啶-4-基)丁基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[5-(吡啶-2-基)戊基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[5-(吡啶-3-基)戊基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[5-(吡啶-4-基)戊基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[6-(吡啶-4-基)己基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[7-(吡啶-4-基)庚基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[2-(2-噻吩基)乙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[2-(3-噻吩基)乙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[3-(2-呋喃基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[3-(3-呋喃基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[3-(噻唑-2-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、
1-(3-硝基苯基)-3-[2-(苯并噻唑-2-基)乙基]-1,8-二氮杂萘
-2(1H)-酮、

1-(3-硝基苯基)-3-[3-(苯并噻唑-2-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、

1-(3-硝基苯基)-3-[4-(苯并噻唑-2-基)丁基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、

1-(吡啶-2-基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、

1-(吡啶-3-基)-3-[2-(吡啶-4-基)乙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、

1-(吡啶-3-基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、

1-(吡啶-3-基)-3-[4-(吡啶-4-基)丁基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、

1-(吡啶-4-基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮、

1-(吡啶-3-基)-3-[2-(苯并噻唑-2-基)乙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 和

1-(吡啶-3-基)-3-[2-(苯并噻唑-2-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮。

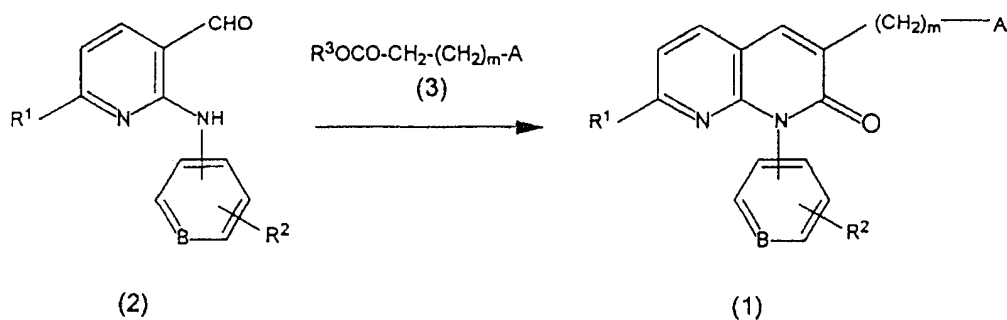
这里所用的“本发明的化合物”可以包括它们的盐、水合物和溶剂化物、从化合物分子中存在的官能团衍生得到的多种药物前体。本发明化合物的药物前体包括在体内可以通过例如代谢过程包括水解、氧化、还原、酯交换作用等而转变得得到式(1)的母体化合物的那些化合物。这种药物前体的代表有它们的酯、醚、酰胺、醇和胺衍生物。本发明的优选化合物在抑制 IV-型磷酸二酯酶方面具有很强的活性。

一些式(1)的化合物可以以不止一种互变异构体的形式存在，本发明延伸至所有互变异构体形式。本发明的化合物还可以包含一个或多个不对称碳原子，因而产生了旋光异构体，例如(R)-和(S)-异构体、外消旋体、非对映异构体等。本发明包括所有可能存在的这种异构体及其外消旋体以及经过拆分的纯粹的对映体形式及其所有的混合物。可以以水合物、溶剂化物例如乙醇等的溶剂化物和多种结晶物质形式将本发明的化合物分离出来。

本发明还包括式(1)的氮杂萘的药学上可接受的盐。这样的盐包括那些与医学或药学上使用的无毒的或低毒性的无机酸或有机酸形成的盐，盐的例子有盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、乙酸盐、丙酸盐、柠檬酸

盐、丁二酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等。

可以通过各种路线中的一种制备本发明的化合物,例如可以按照下列方案或其改进方法来制备式(1)的化合物:



方案(I)

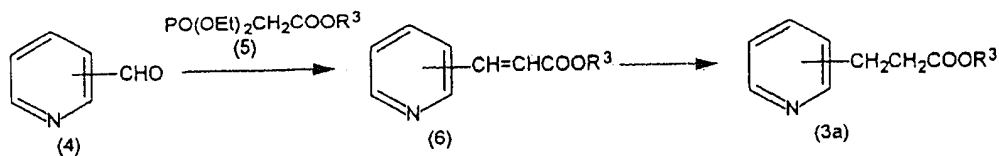
在上述方案中,其中 A、B、R¹、R² 和 m 都具有前面给出的定义的式(1)化合物可以通过使其中 B、R¹ 和 R² 都具有前面给出的定义的式(2)化合物与其中 R³ 为低级烷基、而 m 和 A 都具有前面给出的定义的式(3)化合物在一种碱存在下发生缩合而制得。

在式(3)的化合物中,R³ 代表的低级烷基的定义与前面所定义的式(1)化合物中的相同,并且是指含有 1-4 个碳原子的烷基,例如甲基、乙基、丙基和异丙基。

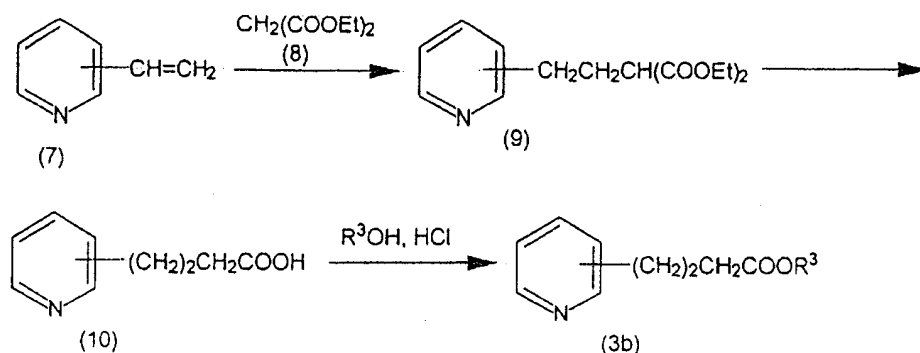
在这种缩合反应中所用的碱可以包括碱金属酰胺、碱金属氢化物、烷基锂、芳基锂等。碱的例子有二异丙基酰胺锂(LDA)、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠、氢化钾、甲基锂、苯基锂等。反应可以在有或没有溶剂的情况下进行。当反应在溶剂中进行时,通常方便地使用对反应没有不利影响的常规溶剂。优选的这种溶剂的例子为四氢呋喃(THF)、乙醚、二氯甲烷等。反应温度大约为-80-100℃,优选大约为-80℃至室温。

在上述方案(I)中,式(2)的化合物可以通过已知的方法之一(例如 JP, A, 62-158281(1987); JP, A, 62-228076(1987)等)或改良的方法制备。

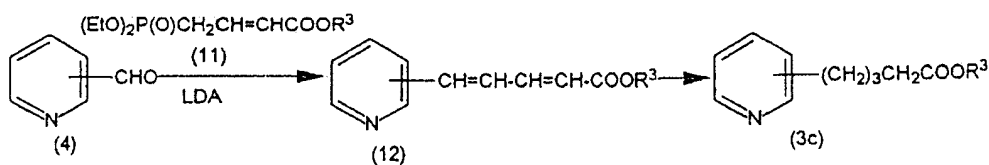
在上述方案(I)中,式(3)的化合物例如可以通过这里所描述的合成路线之一制备。下面给出的公开详细说明了其中 A 为吡啶基的式(3)化合物的制备方法。例如,其中 A 是吡啶基,而 m 是 1、2 或 3 的式(3)化合物可以按照下列方案(IIa)、(IIb)和(IIc)之一制备:



方案 (IIa)



方案 (IIb)



方案 (IIc)

下面是对每种生产方法的详细描述。

方案 (IIa):

一种吡啶基丙烯酸酯 (6) 可以通过使一种吡啶甲醛 (4) 与其中 R^3 如前面所定义的一种式 (5) 的二乙基膦酰基乙酸低级烷基酯在一种碱例如氢氧化钠存在下发生缩合而制得。然后, 通过还原化合物 (6) 可以制得其中 A 是吡啶基, 而 m 是 1 (化合物 (3a)) 的式 (3) 化合物。化合物 (6) 的还原一般可以通过在一种合适的催化剂例如钨/炭的存在下进行。

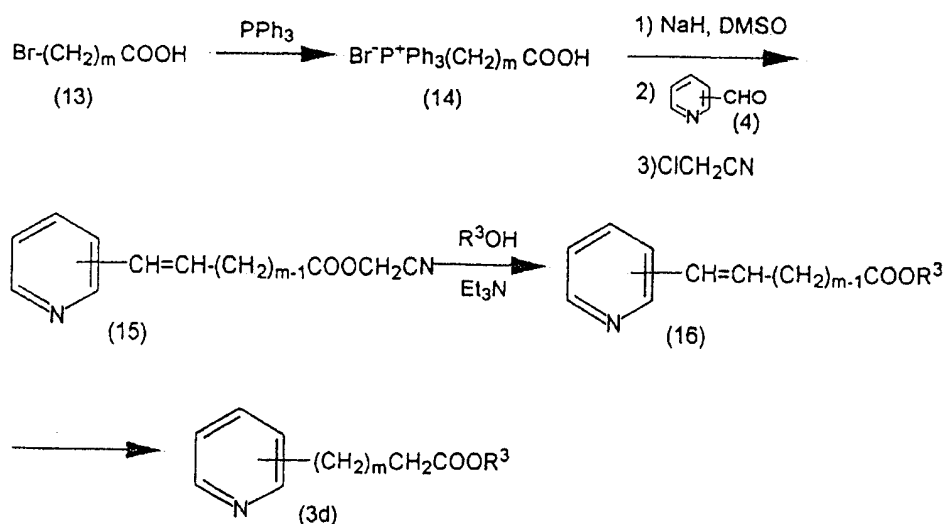
方案(IIb):

化合物(9)可以通过使丙二酸乙酯(8)与乙烯基吡啶(7)在一种合适的碱例如甲醇钠或乙醇钠存在下发生加成反应而制得。然后,可以在酸性条件下(例如用浓盐酸)水解化合物(9),再脱羧而得到一种羧酸衍生物(10)。其中 A 为吡啶基、而 m 为 2(化合物(3b))的式(3)化合物可以通过用一种其中 R^3 如前面所定义的式 R^3OH 的低级烷醇把羧酸衍生物酯化而制得。应当注意,前面所述的化合物(3b)可以用完全不同于方案(IIb)的方法制备,即可以按照下面合成实施例 7 的方法制备它们。

方案 (IIc):

化合物(12)可以通过使一种吡啶甲醛(4)与其中 R^3 如前面所定义的一种式(11)的二乙基膦酰基丁烯酸低级烷基酯在一种碱例如 LDA 存在下发生缩合而制得。然后,通过还原(例如催化还原)化合物(12)可以制得其中 A 是吡啶基、而 m 是 3(化合物(3c))的式(3)化合物。在这个方案中,催化还原可以按照与方案(IIa)中的还原反应相似的技术进行。

其中 A 是吡啶基、而 m 选自 4-8(化合物(3d))的式(3)化合物可以按照下列方案(IIId)制备:



方案 (IIId)

其中 m 是 4-8 的整数, 包括两个端点。

使一种溴代烷基羧酸(13)与三苯基膦反应, 制得一种磷鎓盐(14), 然后用一种从氢化钠和二甲基亚砷(DMSO)制得的碱处理, 得到一种正膦。使所得的正膦与一种吡啶甲醛(4)反应, 然后用氯代乙腈处理。使用一种其中 R^3 如前面所定义的式 R^3OH 的低级烷醇, 在催化量的三乙胺存在下, 使所得的氯基甲基酯衍生物(15)发生酯交换反应, 得到一种低级烷基酯衍生物(16), 然后把后者还原, 得到其中 A 是吡啶基、而 m 选自 4-8(化合物(3d))的式(3)化合物。应当注意, 低级烷基酯衍生物(16)的还原反应可以按照与方案(IIa)中的催化还原相似的技术进行。

可以采用上述方案(IIa)-(IIId)及其合适的改良方法来制备其中 A 是除吡啶基之外的 5 或 6 员杂芳基或其中这样的杂芳基与一个苯环稠合的稠合苯环的式(3)化合物。对于方案(I), 应当注意, 其中 A 是苯并噻唑基的式(3)化合物可以按照本领域技术人员已知的方法(例如 JP, A, 8-208631(1996)等)制备。

可以把这样制得的本发明的化合物以本身游离形式分离或纯化, 或者在进行常规的成盐处理后以盐的形式分离或纯化出来。分离和纯化可以使用常规的化学操作包括例如萃取、浓缩、蒸馏、结晶、过滤、重结晶、各种色谱技术等来进行分离和纯化。通过常规方法, 利用异构体之间物理化学性质的差异, 可以把各种异构体分离开来。例如, 通过常规的外消旋体拆分(例如先用常用的旋光活性的酸(包括酒石酸等)把所说的外消旋体混合物转变为非对映异构体盐, 然后进行旋光拆分等), 可以从外消旋体混合物制得立体化学纯的异构体。通过常规方法例如选择性结晶或色谱技术, 可以把非对映异构体分离开来。本发明化合物的纯的旋光活性异构体也可以从合适的起始原料和中间体的纯的旋光活性异构体制得。

本发明的化合物是 PDE IV 的强有力的抑制剂, 因此, 本发明的化合物可用于预防和治疗与 PDE IV 作用有关的疾病或异常情况。具体地, 本发明的化合物是预防或治疗与 PDE IV 的酶促活性或催化活性异常有关的疾病和状况的有效试剂。本发明的化合物可用于医药中, 特别是用

于预防和治疗：

(1) 呼吸道疾病, 包括支气管哮喘(包括慢性支气管哮喘和特应性哮喘)、急性支气管炎、慢性支气管炎、哮喘性支气管炎、肺病、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)、急性呼吸窘迫综合症(ARDS)等；

(2) 炎症, 包括特应性皮炎、结膜炎、荨麻疹、获得性免疫缺陷综合症(AIDS)、疤痕疙瘩形成、鼻炎、虹膜睫状体炎、牙龈炎、牙周炎、牙槽炎、胃炎、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、胃肠溃疡、食管炎、肌炎、脑炎(例如重症肌无力、多发性硬化症和神经炎)、肝炎、疣状组织形成、肾炎(包括增殖性肾炎)、腹膜炎、胸膜炎、巩膜炎、硬皮病、烫伤或烧伤等；

(3) 全身性或局部关节病, 包括骨关节炎、痛风性关节炎、风湿性关节炎、嗜性风湿病、银屑病性关节炎等；

(4) 与器官移植等有关的炎症, 包括再灌注损伤、移植-宿主反应等；

(5) 与尿道有关的疾病, 包括尿崩症、尿道炎、尿失禁、膀胱炎、膀胱过敏、膀胱神经增生、尿毒症、输尿管疾病、尿频、尿闭等；

(6) 与肿瘤坏死因子(TNF)(例如 $\text{TNF-}\alpha$ 等)和其它细胞因子(例如 IL-1、IL-4、IL-6 等)有关的疾病或异常情况, 包括牛皮癣、风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、败血症、败血症性休克、内毒性休克、格兰氏阴性杆菌性败血症、中毒性休克综合症、肾炎、肝炎、感染(由细菌和病毒引起的)、循环系统衰竭(心力衰竭、动脉粥样硬化、心肌梗塞、脑中风)等；

(7) 增殖疾病, 包括恶性肿瘤、白血病、增殖性皮肤病(角化病和各种皮炎)、结缔组织病等；

(8) 与神经功能异常有关的疾病, 包括与神经退行性疾病例如早老性痴呆症和帕金森氏症有关的学习、记忆和识别障碍、多发性单侧硬化症、老年性痴呆症、肌萎缩单侧硬化症、急性脱髓鞘神经炎、肌肉萎缩等；

(9) 与心智功能异常有关的疾病, 包括躁狂抑郁性精神病、精神分

裂症、焦虑、恐慌等；

(10) 需要保护神经和细胞的疾病, 包括心动停止、脊髓损伤、间歇性癱行、局部缺血病(包括心绞痛、心肌梗塞、脑中风、头部损伤等)等；

(11) 内分泌疾病, 不仅包括糖尿病, 还包括糖尿病性视网膜病、糖尿病性肾病、糖尿病性神经功能症、淀粉样病变、胰腺炎、胸腺炎、肥胖、前列腺肥大等；

(12) 自免疫疾病, 包括全身性红斑狼疮(SLE)、特应性胃炎、甲状腺疾病、肾小球肾炎、睾丸炎、肾上腺疾病、溶血性贫血、卵巢炎等；

(13) 心血管疾病, 包括高血压、心绞痛、心力衰竭、心肌炎、外生性心外膜炎、心内膜炎、心瓣炎等；

(14) 血管和血液系统疾病, 包括血管炎、动脉瘤、血管内膜炎、血栓性血管炎、肉芽肿病、脑血管血管炎、动脉粥样硬化、血管周炎、白血病减少、血小板减少、结节病等；

(15) 与免疫反应或过敏性反应有关的疾病, 包括接触性皮炎、血清病、药物过敏、肺出血肾炎综合症、淋巴瘤、风湿性发烧、艾滋病、过敏性休克等；以及

(16) 其它疾病或异常情况, 包括青光眼、阵发性麻痹、阳痿、伴随着疼痛(挫伤、头痛等)的疾病、颈-肩-臂综合症、肾病、肾衰竭、肝脏衰竭、肥胖等。

已知上述疾病和异常情况与 PDE IV 的活性有关。

具体地, 本发明的化合物可用作预防和/或治疗下列疾病的药物：

(a) 呼吸道疾病(包括例如支气管哮喘, 包括慢性支气管哮喘和特应性哮喘；急性支气管炎；慢性支气管炎；肺病；肺气肿；慢性阻塞性肺病；急性呼吸窘迫综合症(ARDS)；等)；

(b) 炎症(包括例如特应性皮炎、结膜炎、荨麻疹、获得性免疫缺陷综合症(AIDS)、疤痕疙瘩形成、鼻炎、虹膜睫状体炎、牙龈炎、牙周炎、牙槽炎、胃炎、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、胃肠溃疡、食管炎、肌炎、脑炎(例如重症肌无力、多发性硬化症和神经炎)、肝炎、疣状组

织形成、肾炎(包括增殖性肾炎)、腹膜炎、胸膜炎、巩膜炎、硬皮病、烫伤或烧伤;

(c) 与肿瘤坏死因子(TNF)和其它细胞因子(例如 IL-1、IL-6 等)有关的疾病或异常情况(包括例如牛皮癣、风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、败血症、败血症性休克、内毒性休克、格兰氏阴性杆菌性败血症、中毒性休克综合症、肾炎、肝炎、感染(由细菌和病毒引起的)、循环系统衰竭(心力衰竭、动脉粥样硬化、心肌梗塞、脑中风等)等)。

更优选地,本发明的化合物可用作预防和/或治疗至少一种选自呼吸道疾病或异常状态(包括例如支气管哮喘,包括慢性支气管哮喘和特应性哮喘;急性支气管炎;慢性支气管炎;肺病;肺气肿;慢性阻塞性肺病;急性呼吸窘迫综合症(ARDS);等)。其中,本发明的化合物最优选能作为有效地预防和/治疗支气管哮喘的药物。

本发明的化合物具体地可用于治疗或预防疾病或异常情况,因为与现有技术的 PDE IV 抑制剂相比,它们的催吐作用显著地低。本发明的化合物能有效地治疗或预防疾病或异常情况,其中需要全身性地或局部地服用它们。

因此,本发明包括包含有效量的至少一种选自上述定义的化合物(1)及其药学上可接受的盐的药物组合物,该组合物不仅作为 PDE IV 的抑制剂而且还作为预防或治疗至少一种选自与 PDE IV 的活性有关的疾病和异常情况的药物,更优选作为抗哮喘药物。

如上所述,由于在活体内 PDE 主要存在于呼吸道平滑肌细胞和炎症细胞中,本发明的化合物能选择性地抑制这些细胞中的 PDE IV,因而通过使呼吸道平滑肌松弛而发挥着支气管扩张剂的作用,以及通过抑制炎症细胞的活化而具有消炎作用。因此,本发明的化合物能广泛而有效地用于减轻哮喘中所产生的多种不良反应和症状。

下列公开的内容用于详细说明本发明化合物的抗哮喘效果:

已知当哮喘病人吸入能引起疾病的抗原时,会引起一系列的反应,例如瞬时的哮喘反应、延迟的哮喘反应和过敏性的呼吸道反应。

首先, 在吸入抗原后立刻开始的瞬时的哮喘反应是一种因抗原-抗体相互作用而由肥大细胞释放的化学媒介物(包括组胺、白细胞三烯等)诱发的典型的呼吸道平滑肌的收缩反应。后来观察到延迟的哮喘反应, 这种延迟的哮喘反应发生在吸入抗原后的 4-24 小时内。处于病态时, 炎症细胞渗入肺组织中, 观察到呼吸道粘膜水肿等。之后, 进一步引发了过敏性的呼吸道反应, 这发生在吸入抗原后的 1-14 天里, 而且是呼吸道反应增强的一种状态。在这样一个阶段, 甚至很温和的刺激都会引起呼吸道收缩, 引发严重的呼吸道堵塞。

如上所述, 在哮喘中会出现各种反应和症状。本发明的化合物依靠其基于抑制 PDE IV 的作用而具有的支气管扩张作用和消炎作用, 它们对每个阶段产生的这种反应和症状都有优良的抑制和/或改善作用。

另外, 由于本发明的化合物所具有的 PDE 抑制作用对 PDE IV 具有高度的选择性, 但是对存在于某些组织例如 CNS 和心脏中的其它同功酶具有较差的选择性, 因此, 使用本发明的化合物时可以避免因抑制这些同功酶而引起的副作用(例如痉挛、心动过速、心悸等)。

使用本发明的化合物进行治疗的目的疾病和异常情况包括上述疾病和异常情况, 优选伴随有呼吸功能障碍和炎症的在支气管和呼吸道部位发生的疾病和异常情况。这种疾病的实例包括支气管哮喘、慢性支气管哮喘、急性支气管炎、慢性支气管炎、哮喘性支气管炎、肺气肿和其它支气管炎和呼吸道炎症等。应当注意, 也可以把慢性支气管炎和肺气肿概括称为慢性阻塞性肺病。

对于患有上述疾病和异常情况的病人来说, 可以独立地使用不含任何添加剂的本发明的化合物, 但是优选使用本发明的化合物与药学上可接受的任何添加剂的混合物。可以以口服方式、非肠胃给药方式(包括通过注射方式)、局部给药方式(包括通过吸入方式)以药物组合物或制剂形式服用本发明的化合物。在用于任何给药途径的上述药物组合物或制剂中, 可以使用一种或多种选自已知的药物添加剂(以后也称为“药物组份”)的组份。这种已知的药物添加剂的实例可以根据给药途径和药物制剂的用途从例如下列文献中公开的组份中进行合适地选择:

- (1) “Iyakuhin Tenkabutsu Handbook (药物赋形剂手册(Handbook of PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS”)), Maruzen Publishing Company, Japan(1989);
- (2) “Iyakuhin Tenkabutsu Jiten (药物赋形剂词典(Pharmaceutica Excipient Dictionary))”, First Edition, K.K. Yakuji Nippo Sha, Japan(1994);
- (3) “Iyakuhin Tenkabutsu Jiten Tsuiho(药物赋形剂词典,增刊(Pharmaceutica Excipient Dictionary, Supplement))”, First Edition, K.K. Yakuji Nippo Sha, Japan(1995); 和
- (4) “Yakuzaigaku(药物(Pharmaceutics))”, 5th Edition, K.K. Nankodo, Japan(1997).

用于口服时,上述添加剂可以是任何药物成份,只要它们适用于口服药物和本发明想要达到的目的。通常,药物添加剂选自常用的药物组份例如载体、粘合剂、崩解剂、润滑剂和包衣剂。本发明的口服制剂包括片剂、胶囊、颗粒、细颗粒、粉末、糖浆等。口服药物包括控制释放的全身性制剂,其中包含的作为活性组份的本发明化合物在活体内的释放是通过使用任何已知的药物组份而受到控制的(例如瞬时释放的制剂、持续释放的制剂等)。上述口服药物可以包括肠溶制剂。在一些情况下,优选以肠溶制剂的形式来配制口服药物。这种肠溶制剂包括使用选自下面给出的任何肠溶包衣剂例如纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物的包衣制剂或基质制剂,以及其中包含任何肠溶剂作为它们的包衣剂组份的胶囊制剂。

用于上述口服药物的药物组份的实例列于下面但是不限于它们:

1) 填料的代表:

乳糖、淀粉(包括玉米淀粉)、结晶纤维素、微晶纤维素、结晶纤维素-羧甲基纤维素钠、环糊精、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、硅酸钙、交联聚乙烯吡咯酮、干燥的酵母和大豆油的不可皂化组份;

2) 黏合剂的代表:

淀粉(包括玉米淀粉)、明胶、阿拉伯胶、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素(MC)、羧甲基纤维素(CMC)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、乙基纤维素(EC)、葡萄糖和蔗糖;

3) 崩解剂的代表:

淀粉(包括玉米淀粉)、琼脂、明胶、CMC-Na、CMC-Ca、结晶纤维素、结晶纤维素-羧甲基纤维素钠、低取代的 HPC、交联聚乙烯吡咯烷酮、碳酸钙和碳酸氢钠;

4) 润滑剂的代表:

硬脂酸镁、氢化的植物油、滑石、聚乙二醇和轻质无水硅酸; 和

5) 包衣剂的代表:

蔗糖、HPC、紫胶片、明胶、甘油、山梨糖醇、EC、HPC、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、PVP、纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯(CAP)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸共聚物和二氧化钛。

用于注射的添加剂包括适用于水性和非水性注射液的药物添加剂。通常, 添加剂选自常用的药物组分例如助溶剂、溶液助剂、悬浮剂、缓冲剂(pH 调节剂)、稳定剂和防腐剂。另外, 添加剂可以选自适用于制备注射用粉末的常用组分, 当给药时把它们放在溶液和悬浮液中使用。

所说的注射用助溶剂的代表包括注射用水、生理盐水、林格溶液、植物油(例如橄榄油、芝麻油、大豆油)、乙醇、丙二醇、聚乙二醇、甘油、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮等。所说的注射用的溶液助剂、悬浮剂、缓冲液(pH 调节剂)、稳定剂和防腐剂包括聚乙氧基氢化蓖麻油、乙二胺、苄醇、多乙氧基醚-80、羧甲基纤维素钠、氢氧化钠、柠檬酸钠、乙酸钠、磷酸二氢钾、亚硫酸氢钠、抗坏血酸、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯代丁醇等。所说的用作注射用粉末的组分的代表包括葡萄糖、山梨糖醇等。

当表面给药例如通过吸入给药时, 这里所用的上述添加剂包括本领域中已知的任何药物组分, 例如溶液助剂、稳定剂、缓冲剂、悬浮剂、乳化剂和防腐剂。吸入剂的实例包括气溶胶。生产气溶胶的技术是任何

类型的技术,包括喷雾型,其中把活性药物组份与推进剂例如氟代烃替代物一起装在一个密封的容器中进行喷雾;和雾化器或喷雾器型,使用带压的气体例如二氧化碳和氮气,装在一个不同于活性药物组份的容器中。

用于所说的气溶胶时,药物组份例如推进剂、溶液助剂、稳定剂、缓冲剂、悬浮剂、乳化剂和防腐剂的代表包括不含氯的氟代烃[例如 1,1,1,2-四氟乙烷(HFA-134a)、1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA-227)等]、醇、丙二醇、聚乙二醇、多乙氧基醚 80、甘油、蛋黄卵磷脂、大豆卵磷脂、 α -生育酚、抗坏血酸、苯扎氯胺、氯代丁醇等。另外,当按照上述所述的方法以雾化器或喷雾器形式制备气溶胶时,所用的药物组份可以包括注射用水、纯净水等。另外,不仅可以把吸入剂制成使用上述的推进剂的喷雾剂、雾化器或喷雾器,还可以把吸入剂制成粉末。这种粉末吸入剂可以是与本领域中可以得到的粉末吸入剂(例如 INTAL(注册商标)相似的胶囊和带剂量刻度的吸入器形式; SPINHALER(注册商标),用于服用 chromoglicate 钠)。

除了上述吸入剂外,可以以油膏、透皮贴、外用液、滴眼剂、滴鼻剂或栓剂的形式通过局部给药的方式服用本发明的化合物。这种表面用的药物制剂可以适当地包含上述“*Iyakuhin Tenkabutsu Handbook* (药物赋形剂手册 (Handbook of PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS))”、“*Iyakuhin Tenkabutsu Jiten* (药物赋形剂词典 (Pharmaceutica Excipient Dictionary))”等中所公开的药物组份。

包含本发明的化合物与上述组份的混合物的口服药物、局部用的注射液或药物(包括吸入剂)可以按照已知的生产它们的方法生产,例如按照日本药典第 13 版(The 13th Pharmacopoeia of Japan)(JPXIII)中描述的方法或其适当的改进方法生产。

给予具体地包括人在内的哺乳动物服用本发明的药物组合物(药物)。这些化合物或其盐用于口服时的剂量通常为大约 0.1-1,000mg(每天),优选大约为 0.1-500mg(每天);用于注射时的剂量通常大约为 0.01-200mg(每天),优选大约为 0.05-100mg(每天);用于局部用药时的

剂量通常大约为 0.01-200mg(每天), 优选大约为 0.05-100mg(每天)。针对任何具体的病人, 所用的特定的给药方式和剂量水平将取决于多种因素, 包括病人的状况(总的健康状况、正在进行治疗的特定疾病或症状的严重程度、存在或不存在并发症等)、年龄、性别、体重等。

实施例等

下列描述的是本发明的实施例, 包括试验实施例、合成实施例和制剂实施例, 提供这些实施例仅仅是为了详细说明, 而不是限定本发明的保护范围。除非本发明进行了其它具体的公开, 所有的实施例都是按照或者可以按照本领域技术人员熟知的常规的标准技术进行。

试验实施例

下面描述的是有关本发明的化合物(1)的药效和安全性的药理试验的实施例, 其中提供了试验方法和结果。

试验实施例 1

PDE 抑制

<方法>

按照 Nicholson 等人的方法(*Br. J. Pharmacol.*, 97, 889(1989)) 试验 PDE 的活性。

在这里所用的 PDE 同功酶中, I、II、III 和 IV 型 PDE 是通过使用一种阴离子交换色谱从猪的心脏中分离出来的。V 型 PDE 也可以通过阴离子交换色谱从猪主动脉中分离出来, 并且用于本发明。

分别把每种 PDE 同功酶与乙二醇(EG)混合, 把最终的 EG 浓度调节到 30%, 然后在 -20℃ 下储藏, 在使用时稀释。使用 cGMP 作为底物测定 PDE I 和 V 的酶活性, 同时使用 cAMP 作为底物测定 PDE II、III 和 IV 的酶活性。

把 [³H]-cAMP(962GBq/mmol; Amersham, 25μL(100,000cpm)) 或 [³H]-cGMP(962 GBq /mmol; Amersham, 25μL(100,000cpm)) 与每种 PDE 同功酶(25μL) 一起加入一种含有下面给出的组成的培养缓冲液中, 把总体积调节到 250μL。把每种试验化合物溶于 DMSO 中, 把最终浓度调节到 1%(2.5μL/试管)。

培养缓冲液(pH7.5):

Tris-HCl(50mM), 氯化镁(6mM), 二硫苏糖醇(2.5mM), 5-核苷酸酶(4 μ g/ml), 牛血清白蛋白(0.23mg/ml)和 cAMP(1 μ M)[或 cGMP(1 μ M)]

把上述试验化合物的溶液和缓冲液的混合物放在 30℃ 下培养 20 分钟。通过与 1ml 阴离子交换树脂浆液(AG1-X8, 200-400 目, 氯离子型; Bio-Rad)混合来吸收未反应的底物, 从而淬灭反应。

在反应停止后, 在 200 x g 下把混合物离心 10 分钟, 用小瓶以 250 μ L 的份量收集所得的上清液。向每个小瓶中加入 5ml ACS-II(闪烁剂, Amersham)。使用一种液体闪烁剂计数仪测定 [3 H]-腺苷或 [3 H]-鸟苷的放射性, 并作为 PDE 的活性。在下列条件下进行测定: 其中通过给 PDE-I 加入钙调蛋白(20U/ml; Amersham)和氯化钙(0.1mM), 给 PDE-II 加入 cGMP(1 μ M)来提高酶的活力。

计算试验化合物的抑制百分数, 通过 Probit 方法得到 IC₅₀(要达到 50%抑制所需要的每种试验化合物的浓度), 结果如表 1 中所示。把现有技术中已知作为 PDE IV 抑制剂的前面所述的咯利普兰((-)-异构体, 旋光纯度: 91%e. e.)用作本试验中的参考化合物。

另外, 为了与 JPA63-159382(1988)中公开的化合物进行比较, 还测定了 JPA63-159382(1988)的表 1 中的化合物 A 和 D 的 PDE 抑制活性。

表 1

试验化合物	PDE 同功酶的抑制(IC ₅₀ : μ M)				
	I	II	III	IV	V
实施例 2	>100	>100	>100	0.11	16
实施例 3	>100	>100	>100	1.2	3.9
实施例 5	22	>100	60	0.06	13
实施例 6	>100	>100	>100	0.16	15
实施例 7	>100	>100	>100	1.3	4.7
实施例 8	>100	>100	>100	0.44	>100
实施例 10	>100	52	24	1.5	13
实施例 13	62	60	94	1.2	13

实施例 14	83	85	59	1.5	5.1
实施例 15	100	47	49	1.4	8.7
实施例 16	98	63	69	1.9	7.4
实施例 17	>100	>100	>100	2.2	>100
实施例 23	>100	>100	>100	1.2	>100
咯利普兰	>100	>100	>100	0.78-3.2	>100

<结论>

如表 1 所示,可以肯定,本发明的化合物能选择性地抑制 PDE IV.

相比之下,虽然化合物 A 和 D 似乎对 PDE IV 有选择性,但是化合物抑制 PDE IV 的 IC_{50} 值仅仅分别是 $8.5\mu M$ 和 $9.2\mu M$. 因此,可以肯定的是,就 PDE IV 的抑制活性来说,本发明的化合物显著地优于这些现有技术的化合物。

试验实施例 2

对抗原诱发的瞬时哮喘反应的抑制(抗哮喘作用)

<方法>

(1) 对豚鼠的活性敏化

通过腹膜内给药方式服用含有卵清蛋白(1mg, 抗原)和 5×10^9 灭活的百日咳博代杆菌死细胞(助剂)的生理盐水(0.5ml)来敏化雄性 Hartley 异系交配的豚鼠。

在第一次致敏后的第 11-13 天,通过皮内给药方式向每个豚鼠的腹旁区域施用 0.05ml 卵清蛋白溶液(1mg/ml)(把卵清蛋白溶于生理盐水中)。依据皮肤反应来核查致敏的建立。只把在 5-10 分钟后发生显著的变红反应的豚鼠用于下一步的呼吸道抗性测试。

(2) 在有效致敏的豚鼠中呼吸道抗性的测定

按照 Konzett-Rossler 方法(*Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 195, 71(1940))的方法,使用上述步骤(1)中有效致敏的豚鼠(3 只动物/组)来测定豚鼠的呼吸道压力。

在最终致敏后的第 13 天,把豚鼠禁食过夜,第二天用一种戊巴比妥

溶液(60mg/1.2ml/kg, 溶于生理盐水中, 腹膜内给药)麻醉。以仰卧姿式把豚鼠固定, 把它们的气管切开, 然后把一个 4-端口套管的一个端口插入其中。在剩下的 3 个端口中, 把 2 个端口与一个人工呼吸器(型号 683, Harvard)连接。通过人工呼吸器以 60 次跳动/分钟的速率, 以 10ml/kg/次通气量, 从套管给动物通气。使剩下的一个端口通过一个气流阻滞管(TV-241T, Nihon Kohden, Japan)和一个与控制箱(RY-111S, Nihon Kohden, Japan)连接的分压导管(TP-602T, Nihon Kohden, Japan)与一个呼吸扩大器(AR-601G, Nihon Kohden, Japan)连接。从一根插入左颈动脉中的导管, 使用一个血压测量仪(AP641G, NEC Corp., Japan)通过一个血压转换器(TP-300T, Nihon Kohden, Japan)来监测血压, 依据通向心电图仪(AT601G, Nihon Kohden, Japan)的血压脉冲波, 把心率记录在一个热量记录仪(WT-685G, Nihon Kohden, Japan)上。

在呼吸道压力变稳定后, 以 1ml/kg 的剂量通过一根套在豚鼠的右颈静脉上的导管给豚鼠服用一种卵清蛋白溶液(1mg/ml, 溶于生理盐水)。通过测定抗原激发前、激发后的 1、2、3、4、5、10、15 和 20 分钟时呼吸道压力的幅度而得到各个呼吸道压力-时间曲线下的面积(AUC), 进一步按照下列方程计算各个呼吸道阻力增大的百分数(%):

$$\text{呼吸道阻力增大的百分数(\%)} = \left(\frac{\text{抗原激发20分钟后的AUC}}{\text{抗原激发20分钟后基础呼吸道压力的AUC}} - 1 \right) \times 100$$

把每种试验化合物悬浮于 0.5%的 CMC-Na 溶液中, 在抗原激发前 60 分钟, 通过口服方式以 3mg/2ml/kg 的剂量与一种口服用的探子(sound)一起服用。对照组只接受等量的 0.5% CMC-Na 溶液。在抗原激发前 30 分钟进行戊巴比妥麻醉, 并把气管切开。

按照下列方程计算各个呼吸道阻力增大值的减少百分数(各个服用试验化合物的组与对照组), 结果如表 2 中所示, 其中每个值是 3 只动物的平均值。把试验实施例 1 中所说的咯利普兰用作本试验的参考化合物。

呼吸道阻力增大的下降百分数=

$$100 - \left(\frac{\text{呼吸道阻力增大的百分数(服用试验化合物组)}}{\text{呼吸道阻力增大的百分数(对照组)}} \right) \times 100$$

表 2

(%)

试验化合物	呼吸道阻力增大的下降百分数 (3mg/kg, 口服)
实施例 2	64
实施例 5	90
实施例 6	87
实施例 7	95
实施例 8	88
实施例 10	82
实施例 14	92
实施例 16	96
实施例 23	90
咯利普兰	58-92

<结论>

如表 2 中所示,已经确定,本发明的化合物式呼吸道阻力增大的逆转能力等于或大于咯利普兰,并且对抗原诱发的瞬时哮喘反应具有优良的抑制作用。

这些结论还得到了下列试验结果的支持:

为了与 JPA63-159382(1988)中公开的化合物进行比较,按照与上述试验实施例 2 中所述同样的试验方式,分别得到了本发明的化合物(以 1mg/kg 的剂量口服)、表 1 中 JP, A, 63-159382(1988) (以 1mg/kg 的剂量口服)和咯利普兰(参考化合物,以 3mg/kg 的剂量口服)对呼吸道阻力增大的下降百分数。

结果,本发明的化合物即实施例 5 的化合物和实施例 8 的化合物分别使呼吸道阻力的增大值下降 86%和 88%。

相比之下,化合物 A 和 D(JPA63-159382(1988),表 1)对呼吸道阻力

增大值的减少仅仅分别为 68%和 70%。咯利普兰对呼吸道阻力增大值的减少只有 65%。因此,可以肯定的是,本发明的化合物对呼吸道阻力增大的逆转能力高于 JP, A, 63-159382(1988)中公开的化合物。

试验实施例 3

毒理学研究

<方法>

以强制方式给 CD(SD)大鼠(5 只/组)口服作为试验化合物的每种化合物(实施例 8 和 10),每天一次,连续服用 4 星期。观察大鼠的总的健康状况随时间的变化,测定大鼠的体重。当给药结束时,称量器官的重量,进一步就主要器官的病理组织学方面进行审查。

把每种试验化合物悬浮于 0.5% CMC-Na 溶液中,以 1mg/5ml/kg 或 5mg /5ml/kg 的剂量以强制方式给动物口服。

<结论>

当服用试验化合物时,在每一个剂量组中都没有动物死亡,也没有观察到体重增加的减少,而且也没有观察到其它参数出现异常。

试验实施例 4

催吐作用

<方法>

给本发明所用的雌性小猎犬(每组 3 只)喂食。1 小时后,以强制方式给动物口服每种试验化合物的 0.5% CMC-Na 悬浮液。在服用试验化合物 3 小时后,观察动物的呕吐情况。其次,得到各个化合物针对呕吐的最大耐受剂量,结果列于表 3 中。使用试验实施例 1 中所述的咯利普兰作为本试验的参考化合物。

表 3

(mg/kg)

试验化合物	针对呕吐的最大耐受剂量
实施例 8	0.3
实施例 10	>3
咯利普兰	<0.1

<结论>

如表 3 中所示,已经肯定,本发明的化合物针对呕吐的最大耐受剂量高于咯利普兰,因此,本发明化合物的催吐作用明显低于咯利普兰。

试验实施例 5

对脂多糖(LPS)-激发的巨噬细胞中 TNF- α 生产的抑制作用

为了测定对小鼠腹膜巨噬细胞中 LPS-诱导的 TNF α 生产的抑制活性,按照 *Eur. J. Pharmacol.*, 230, 9-14(1993)的方法,进行了下列试验。

1) 小鼠腹膜巨噬细胞的制备

通过腹膜内给药方式给雄性 C3H/HeN 小鼠(6-8 周龄)服用 10%的豚蛋白胨(2ml/只动物)。服用豚蛋白胨 4 天后,通过使颈部脊柱脱位处死小鼠,割开颈动脉放血,通过腹膜内给药方式用冰冷的 RPMI 1640(6ml)冲洗,按压和灌液,从中收获悬浮的腹膜渗出液细胞。在 200 x g 下离心所得的细胞悬浮液,将得到的细胞碎片用 Tris-铵缓冲液处理 1 分钟使红细胞污染物溶血。用 10% FBS/RPMI 1640 洗涤所得的细胞两次,悬浮,以 5×10^5 个细胞/0.2ml/孔的数量接种在 96-孔的培养盘(Sumitomo Bakelite, Japan)中。在 5% CO₂/95%空气的气氛下预培养 2 小时后,用 PBS(-)把每个孔冲洗 3 次以除去不粘连的细胞。

2) 细胞处理

把每种试验化合物溶于 DMSO 中,然后溶于 10% FBS/RPMI 1640 中,使得最终的 DMSO 浓度为 0.1%。所得的试验化合物溶液用于本试验。在上述试验化合物溶液中预培养 0.5 小时后,把一份上述(1)中制备的巨噬细胞与 LPS(大肠杆菌血清分型 0127: B8; Sigma)混合,把最终的 LPS 浓度调节到 0.1 μ g/ml。4 小时后,收获培养上清液,在-80℃下储藏。用小鼠 TNF α ELISA 试剂盒(Quantikine/商标名; R&D Systems),按照试剂盒所带的手册测定培养上清液中 TNF α 的量。用于对照组时,把一份上述(1)中制备的巨噬细胞与 LPS 混合,把最终的 LPS 浓度调节到 0.1 μ g/ml,然后按照与前面所述相同的方式进行处理。在获得每个对照组抑制 50%时所需的每种受试化合物的浓度(IC₅₀)时,使用生成的样品。

当把上述试验应用到实施例 8 的化合物和咯利普兰上时,观察到它们对 TNF- α 具有优良的抑制活性。实施例 8 的化合物和咯利普兰的 IC₅₀值分别为 0.34 μ g/ml(大约 0.88 μ M)和 0.37 μ g/ml(大约 1.3 μ M)。

当针对 JP, A, 63-159382(1988)的表 1 中的化合物 A、B 和 D 进行试验时,对照组的化合物 A、B 和 D 对 TNF- α 生产的抑制百分数在浓度为 0.1 μ M 时分别为 12%、22%和 6%;在浓度为 1.0 μ M 时分别为 26%、40%和 31%;在浓度为 10 μ M 时分别为 39%、36%和 40%。因此,显然所有这些化合物的 IC₅₀都高于 10 μ M。

根据这些结果已经肯定,与 JP, A, 63-159382(1988)中的现有技术的化合物相比,本发明的化合物对 TNF- α 的生产具有优良的抑制活性。

合成实施例

下面描述了式(2)化合物的合成实施例 1-3 和式(3)化合物的合成实施例 4-19。除此之外,这里还公开了式(2)化合物的合成实施例 20 和式(3)化合物的合成实施例 21-24。

合成实施例 1

6-甲基-2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛

(1) 在 150℃下把 2-氯-6-甲基烟酸(10g, 58.28mmol)、3-硝基苯胺(16.10g, 116.66mmol)、碳酸钾(9.26g, 67.20mmol)和氧化铜(232mg, 2.91mmol)放置 4 小时。与水混合后,冷却混合物,过滤除去不溶物。向滤液中加入浓盐酸。过滤所得的沉淀,得到一种结晶产物。依次用盐酸和水洗涤产物,并且干燥,得到 6-甲基-2-(3-硝基苯基氨基)烟酸(15.06g, 95%)。

¹H NMR(CDCl₃) δ : 2.58(3H, s), 6.74-6.77(1H, app-d, J=5.9Hz), 7.44-7.50(1H, app-t, J=8.2Hz), 7.86-7.99(2H, m), 8.23-8.26(1H, app-d, J=7.9Hz), 8.95-8.96(1H, app-t, J=2.0Hz), 10.33(1H, brs)。

(2) 向 6-甲基-2-(3-硝基苯基氨基)烟酸(15.06g, 55.11mmol)的丙酮(220ml)悬浮液中加入三乙胺(6.13g, 60.6mmol)和氯代乙腈(4.58g, 60.6mmol),加热回流混合物过夜,过滤反应混合物以除去不溶物,蒸馏

滤液。依次用 1N 氢氧化钠水溶液和水洗涤所得的残留物,并且干燥,得到 6-甲基-2-(3-硝基苯基氨基)烟酸氰基甲基酯(15.44g, 90%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.58(3H, s), 4.98(2H, s), 6.73-6.76(1H, app-d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.44-7.50(1H, app-t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.88-7.92(2H, m), 8.15-8.18(1H, app-d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.98-8.99(1H, app-t, $J=2.0\text{Hz}$), 10.16(1H, brs)。

(3) 把 6-甲基-2-(3-硝基苯基氨基)烟酸氰基甲基酯(15.44g, 49.43mmol)和三乙胺(1.00g, 9.89mmol)在干燥的甲醇(160ml)中的混合物加热回流过夜。冷却后,过滤收集沉淀,用甲醇洗涤,干燥,得到 6-甲基-2-(3-硝基苯基氨基)烟酸甲基酯(13.84g, 97%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.56(3H, s), 3.94(3H, s), 6.69-6.72(1H, app-d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.41-7.47(1H, app-t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.83-7.95(2H, m), 8.15-8.18(1H, app-d, $J=7.9\text{Hz}$), 9.00-9.02(1H, app-t, $J=2.0\text{Hz}$), 10.53(1H, brs)。

(4) 向 6-甲基-2-(3-硝基苯基氨基)烟酸甲基酯(13.84g, 48.18mmol)的 THF(180ml)溶液中加入硼氢化钾(3.12g, 57.82mmol)和氯化锂(2.45g, 58.82mmol),加热回流混合物。以 1 小时的间隔加入三次硼氢化钾(0.52g, 9.64mmol),再加热回流混合物 1 小时。减压蒸去溶剂,得到一种残留物,把残留物与水混合物,生成结晶。过滤收集结晶,依次用水和异丙醇洗涤,干燥,得到 3-羟甲基-6-甲基-2-(3-硝基苯基氨基)-吡啶(11.05g, 88%)。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 2.40(3H, s), 4.58(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 5.46(1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 6.76-6.79(1H, app-d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.49-7.55(1H, app-t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.54-7.56(1H, app-d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.70-7.73(1H, app-dd, $J=1.3\text{Hz}$, 8.2Hz), 8.06-8.09(1H, app-dd, $J=1.3\text{Hz}$, 8.2Hz), 8.46(1H, s), 8.85-8.86(1H, app-t, $J=2.0\text{Hz}$)。

(5) 向 3-羟甲基-6-甲基-2-(3-硝基苯基氨基)-吡啶 (11.05g, 42.62mmol) 的氯仿 (200ml) 悬浮液中加入二氧化锰 (50g), 搅拌混合物过夜, 过滤除去不溶物。从滤液中蒸去溶剂后, 得到一种残留物。所得的残留物在乙腈中重结晶后, 得到 6-甲基-2-(3-硝基苯基氨基)-烟碱醛 (7.90g, 72%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.60(3H, s), 6.82-6.85(1H, app-d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.45-7.51(1H, app-t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.81-7.84(1H, app-d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.88-7.98(2H, m), 9.06-9.08(1H, app-t, $J=2.0\text{Hz}$), 9.86(1H, s), 10.76(1H, brs)。

合成实施例 2

6-甲基-2-(3-甲基硫代苯基氨基)-烟碱醛

使用 2-氯-6-甲基烟酸和 3-甲基硫基苯胺重复合成实施例 1 的方法, 得到 6-甲基-2-(3-甲基硫代苯基氨基)-烟碱醛。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.52(6H, s), 6.69-6.72(1H, app-d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.94-6.98(1H, m), 7.20-7.26(1H, app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.47-7.51(1H, m), 7.72-7.45(1H, app-d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.94-7.95(1H, app-t, $J=2.0\text{Hz}$), 9.79(1H, s), 10.52(1H, brs)。

合成实施例 3

(2-吡啶-3-基氨基)-烟碱醛

使用 2-氯-烟酸和 3-氨基吡啶重复合成实施例 1 的方法或其部分改进的方法, 得到 2-(吡啶-3-基氨基)-烟碱醛。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 6.91-6.95(1H, app-dd, $J=4.7\text{Hz}$, 7.5Hz), 7.27-7.32(1H, m), 7.91-7.95(1H, app-dd, $J=1.9\text{Hz}$, 7.5Hz), 8.29-8.34(2H, m), 8.43-8.46(1H, app-dd, $J=1.9\text{Hz}$, 4.9Hz), 8.87-8.88(1H, m), 9.91(1H, s), 10.47(1H, brs)。

合成实施例 4

3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯

(1) 在冰冷却下,向氢氧化钠(60%的油溶液, 0.88g, 22mmol)的 THF(20ml)悬浮液中滴加二乙基膦酰基乙酸乙酯(4.93g, 22mmol),在室温下搅拌混合物 15 分钟,再次用冰冷却。向冰冷却的混合物中滴加吡啶甲醛(picolinaldehyde)(2.14g, 20mmol)的 THF(10ml)溶液。加完后,在 60℃下把反应混合物加热 1 小时,然后通过用 1M 乙酸水溶液处理来停止反应。用水稀释混合物,用二氯甲烷萃取。按照常规技术处理有机层,蒸去溶剂,得到一种残留物,使残留物在己烷中重结晶,得到 3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯,产率: 80%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.34(3H, t, $J=7.26\text{Hz}$), 4.28(2H, q, $J=7.26\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=15.84\text{ Hz}$), 7.24-7.29(1H, m), 7.42-7.45(2H, app-d, $J=7.59\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=15.84\text{Hz}$), 7.66-7.75(1H, m), 8.64-8.66 (1H, app-d, $J=4.62\text{Hz}$).

(2) 向 3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(2.8g)的甲醇(150ml)悬浮液中加入 10% 钯/炭(230mg),在室温和氢气气氛下搅拌混合物 3 小时,然后过滤除去不溶物。蒸去滤液中的溶剂,得到 3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯(2.5g, 88%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.23(3H, t, $J=7.26\text{Hz}$), 2.80(2H, t, $J=7.59\text{Hz}$), 3.12(2H, t, $J=7.59\text{Hz}$), 4.15(2H, q, $J=7.26\text{Hz}$), 7.09-7.20(2H, m), 7.56-7.62(1H, app-dt, $J=1.65\text{Hz}$, 7.59Hz), 8.52-8.53(1H, m).

合成实施例 5

3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯

使用烟碱醛和二乙基膦酰基乙酸乙酯重复合成实施例 4 的方法,得到 3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.23(3H, t, $J=6.93\text{Hz}$), 2.64(2H, t, $J=7.58\text{Hz}$), 2.96(2H, t, $J=7.58\text{Hz}$), 4.13(2H, q, $J=6.93\text{Hz}$), 7.19-7.24(1H, m), 7.52-7.56(1H, m), 8.45-8.49(2H, m).

合成实施例 6

3-(吡啶-4-基)丙酸乙酯

使用异烟碱醛和二乙基膦酰基乙酸乙酯重复合成实施例 4 的方法, 得到 3-(吡啶-4-基)丙酸乙酯。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.24 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.65 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.95 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.14 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.12-7.15 (2H, m), 8.49-8.52 (2H, m).

合成实施例 7

4-(吡啶-3-基)丁酸甲酯

(1) 在 100°C 和氮气气氛下, 把 3-溴吡啶(3.7ml, 38.0mmol)、3-丁烯酸(3.2ml, 38.0mmol)、乙酸钼(85mg, 1%摩尔)和三-邻甲苯基膦(231mg, 2%摩尔)在 DMF(12ml)中的混合物搅拌过夜。然后向混合物中加入三乙胺(3.84g, 38.0mmol), 再次搅拌过夜, 过滤除去不溶物, 用 DMF 洗涤。从滤液中蒸去溶剂, 得到一种残留物。在氢气气氛下搅拌所得的残留物和钼/活性炭(300mg)在甲醇(50ml)中的混合物。还原完成后, 过滤反应混合物, 从滤液中蒸去溶剂, 得到一种残留物。向所得的残留物(5.40g, 相当于 32.6mmol)中加入碳酸氢钠(2.74g, 32.6mmol)和水, 搅拌混合物, 然后在蒸发器上除去水。向残留物中加入丙酮(80ml)和氯代乙腈(2.47g, 32.7mmol), 加热回流混合物过夜。

过滤反应混合物后, 蒸发滤液。使用硅胶柱色谱纯化所得的残留物, 得到目的产物 4-(吡啶-3-基)丁酸氰基甲基酯(0.57g, 7.4%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.01(2H, app-qw, $J=7.3\text{Hz}$, 7.3Hz), 2.45(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.69(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.72(2H, s), 7.22-7.27(1H, m), 7.49-7.54(1H, m), 8.45-8.49(2H, m).

(2) 把 4-(吡啶-3-基)丁酸氟基甲基酯(0.57g, 2.81mmol)和三乙胺(57mg, 0.56mmol)在干燥甲醇(10ml)中的混合物加热回流过夜,然后蒸发,得到一种残留物。使用硅胶柱色谱纯化所得的残留物,得到目的产物 4-(吡啶-3-基)丁酸甲酯(0.46g, 92%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.97(2H, app-qw, $J=7.3\text{Hz}$, 7.3Hz), 2.35(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.66(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.68(2H, s), 7.20-7.25(1H, m), 7.49-7.53(1H, m), 8.41-8.48(2H, m)。

合成实施例 8

4-(吡啶-4-基)丁酸甲酯

(1) 在室温和搅拌下,向丙二酸二乙酯(9.6g, 0.06mol)在 20ml 无水乙醇中的溶液中分批加入乙醇钠(4.1g),再搅拌混合物 4 小时,然后滴加 4-乙烯基吡啶(2.1g, 0.02mol),然后搅拌混合物过夜。在减压下蒸去乙醇,得到一种残留物,向其中加入水,然后用 3N 盐酸中和。用乙酸乙酯萃取混合物,按照常规技术对萃取液进行处理。蒸去溶剂,得到一种残留物,使用硅胶柱色谱纯化该残留物,得到油状的 2-(吡啶-4-基)乙基丙二酸二乙酯(2.46g, 46%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.28(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.19-2.27(2H, m), 2.67(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.33(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.22(4H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.13(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.51(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$)。

(2) 在 100℃下,把 2-(吡啶-4-基)乙基丙二酸二乙酯(2.4g, 0.009mol)和 30ml 浓盐酸的混合物加热 15 小时,然后在减压下蒸去过量的盐酸。加热回流所得的残留物和 10%盐酸-甲醇溶液的混合物,蒸发,用饱和的碳酸氢钠水溶液中和,用乙酸乙酯萃取。按照常规技术处理萃取液,蒸去溶剂,得到油状的标题化合物 4-(吡啶-4-基)丁酸甲酯(0.62g, 39%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.92-2.03(2H, m), 2.35(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.66(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.68(3H, s), 7.12(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.51(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$).

合成实施例 9

5-(吡啶-3-基)戊酸乙酯

在氮气流下,把 LDA(16.5ml 2M 溶液, 3.5g, 0.03mol)的 THF(100ml)溶液冷却到 -70°C 或以下(干冰-甲醇浴),在搅拌下滴加 4-二乙基膦酰基巴豆酸乙酯(8.6g, 0.037mmol). 再搅拌混合物 15 分钟,滴加烟碱醛(3.2g, 0.030mol)处理,然后在 0°C 下搅拌 1.5 小时. 然后用乙酸处理混合物,蒸发. 向残留物中加入饱和的碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯萃取混合物,按照常规技术处理萃取液. 蒸去溶剂,得到油状的 5-(吡啶-3-基)戊-2,4-二烯酸乙酯(6.7g).

在未经过纯化的情况下把该化合物溶于 50ml 乙醇中. 向溶液中加入 200mg 10%钨/炭,在氮气流下搅拌混合物 19 小时. 把催化剂过滤出来,蒸发滤液,得到油状的标题化合物 5-(吡啶-3-基)戊酸乙酯(4.8g, 78%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.25(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.64-1.70(4H, m), 2.33(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.63(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.12(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.18-7.23(1H, m), 7.48(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.42-8.45(2H, m).

合成实施例 10

5-(吡啶-4-基)戊酸乙酯

使用异烟碱醛代替烟碱醛作为原料,重复合成实施例 9 的方法,得到 5-(吡啶-4-基)戊酸乙酯.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.25(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.64-1.70(4H, m), 2.33(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.62(2H, bs), 4.12(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.10(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.48(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$).

合成实施例 11

6-(吡啶-2-基)己酸甲酯

(1) 把 5-溴代戊酸(6.9g, 38mmol)和三苯基膦(10g, 38mmol)在干燥的乙腈(30ml)中的混合物加热回流过夜。蒸去溶剂,得到结晶,用少量的乙腈洗涤所得的结晶,在室温和减压下干燥,得到目的产物溴化(4-羧基丁基)三苯基膦鎓(14.6g, 87%),该产物不需要任何的进一步处理而直接用于下一步中。

(2) 向氢化钠(油分散液,2.31g, 57.8mmol)中加入干燥的DMSO(30ml),在60℃下搅拌混合物2小时。在室温下,把NaH-DMSO反应产物滴加到溴化(4-羧基丁基)三苯基膦鎓(12.77g,28mmol)和干燥的DMSO(5ml)的混合物中。30分钟后,向混合物中滴加吡啶甲醛(2.3ml, 24mmol),搅拌过夜。在减压下蒸去溶剂,向残留物中加入水,用苯洗涤混合物两次,在减压下蒸馏以除去水。

向残留物中加入丙酮(60ml)和氯代乙腈(2.72g, 36mmol),加热回流混合物1小时,用水处理。在减压下蒸去丙酮,用乙酸乙酯萃取所得的残留物。按照常规技术处理萃取液并蒸发除去溶剂,使用硅胶柱色谱纯化残留物,得到一种目的产物 6-(吡啶-2-基)-5-己烯酸氧基甲基酯(4.83g, 87%)。

顺式异构体:

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.86(2H, tt, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 2.47(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.68-7.67(2H, dt, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 4.68(2H, s), 5.82(1H, dt, $J=7.6, 11.9\text{Hz}$), 6.49(1H, dt, $J=1.7, 11.6\text{Hz}$), 7.09-7.13(1H, m), 7.18-7.21(1H, app-d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.61-7.67(1H, app-dt, $J=1.7, 7.6\text{Hz}$), 8.57-8.60(1H, m).

反式异构体:

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.90(2H, tt, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 2.30-2.38(2H, dt, $J=6.6, 6.9\text{Hz}$), 2.49(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.71(2H, s), 6.50(1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.69(1H, dt, $J=6.9, 15.8\text{Hz}$), 7.09-7.14(1H, m), 7.22-7.25(1H, app-d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.59-7.65(1H, app-dt, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$), 8.52-8.54(1H, m).

(3) 向 6-(吡啶-2-基)-5-己烯酸氟基甲基酯(4.83g, 21.0mmol) 中加入甲醇(50ml)和三乙胺(0.405g, 4.0mmol), 加热回流混合物过夜, 然后蒸发除去溶剂。使用硅胶柱色谱纯化所得的残留物, 得到一种目的产物 6-(吡啶-2-基)-5-己烯酸甲酯(4.97g, 定量的)。

顺式异构体:

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.82(2H, tt, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 2.37(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.62-7.71(2H, dt, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 3.64(3H, s), 5.85(1H, dt, $J=7.3, 11.9\text{Hz}$), 6.48(1H, dt, $J=1.7, 11.9\text{Hz}$), 7.07-7.12(1H, m), 7.20-7.22(1H, app-d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.60-7.66(1H, app-dt, $J=1.7, 7.6\text{Hz}$), 8.57-8.60(1H, m)。

反式异构体:

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.86(2H, tt, $J=7.3, 7.3\text{Hz}$), 2.28-2.42(4H, m), 3.67(3H, s), 6.50(1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 6.68(1H, dt, $J=6.9, 15.5\text{Hz}$), 7.09-7.14(1H, m), 7.26-7.29(1H, app-d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.59-7.66(1H, app-dt, $J=1.7, 7.6\text{Hz}$), 8.50-8.53(1H, m)。

(4) 在氢气气氛下, 把 6-(吡啶-2-基)-5-己烯酸甲酯(4.97g, 21.0mmol)和 10%钯/炭(200mg)在甲醇(100ml)中的混合物搅拌过夜, 过滤反应混合物。从滤液中蒸去溶剂, 得到一种目的产物 6-(吡啶-2-基)己酸甲酯(4.1g, 94%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.33-1.45(2H, m), 1.62-1.80(4H, m), 2.32(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.79(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.66(3H, s), 7.10-7.17(2H, m), 7.58-7.64(1H, app-dt, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$), 8.49-8.52(1H, m)。

合成实施例 12

6-(吡啶-3-基)己酸甲酯

使用溴化(4-羧基丁基)三苯基膦鎓和烟碱醛,重复合成实施例 11 的步骤(2)-(4),得到 6-(吡啶-3-基)己酸甲酯.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.31-1.43(2H, m), 1.59-1.72 (4H, m), 2.31 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.62(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.66(3H, s), 7.19-7.23 (1H, app-dd, $J=5.0, 7.9\text{Hz}$), 7.47-7.51(1H, app-dt, $J=1.7, 7.9\text{Hz}$), 8.42-8.44(2H, m).

合成实施例 13

6-(吡啶-4-基)己酸甲酯

使用溴化(4-羧基丁基)三苯基膦鎓和异烟碱醛(isonicotinaldehyde),重复合成实施例 11 的步骤(2)-(4),得到 6-(4-吡啶基)己酸甲酯.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.31-1.42(2H, m), 1.60-1.72(4H, m), 2.31 (2H, t, $J=7.26\text{Hz}$), 2.61(2H, t, $J=7.59\text{Hz}$), 3.66(3H, s), 7.09-7.11(2H, app-d, $J=5.94\text{Hz}$), 8.47-8.49(2H, app-dd, $J=6.27\text{Hz}$).

合成实施例 14

7-(吡啶-3-基)庚酸甲酯

使用 6-溴代己酸,重复合成实施例 11 的方法,得到 7-(吡啶-3-基)庚酸甲酯.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.28-1.42(4H, m), 1.56-1.68(4H, m), 2.30(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.61(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.67(3H, s), 7.19-7.24(1H, m), 7.48-7.52(1H, app-dt, $J=2.3, 7.6\text{Hz}$), 8.41-8.43(2H, m).

合成实施例 15

7-(吡啶-4-基)庚酸甲酯

使用合成实施例 14 中得到的作为中间体的溴化(5-羧基戊基)三苯基膦鎓和异烟碱醛,重复合成实施例 11 的步骤(2)-(4),得到 7-(吡啶-4-基)庚酸甲酯。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.32-1.38(4H, m), 1.50-1.70(4H, m), 2.30(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.63(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.66(3H, s), 7.09-7.11(2H, app-d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.47-8.49(2H, app-d, $J=6.3\text{Hz}$).

合成实施例 16

9-(吡啶-4-基)壬酸甲酯

使用 8-溴代辛酸,重复合成实施例 11 的方法,得到 9-(吡啶-4-基)壬酸甲酯。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.30(8H, m), 1.57-1.67(4H, m), 2.30(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.59(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.67(3H, s), 7.09-7.11(2H, app-d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.47-8.49(2H, app-d, $J=5.9\text{Hz}$).

合成实施例 17

4-(2-噻吩基)丁酸乙酯

在室温下搅拌 4-(2-噻吩基)丁酸(2.50g, 14.7mmol)和盐酸-甲醇(50ml)的混合物过夜。蒸去溶剂,把残留物溶于乙酸乙酯中,用水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,蒸馏。使用硅胶柱色谱纯化所得的残留物,得到 4-(2-噻吩基)丁酸乙酯(2.41g, 89%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.02(2H, tt, $J=7.3\text{Hz}$, 7.3Hz), 2.38(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.88(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.67(3H, s), 6.78-6.81(1H, m), 6.90-6.93(1H, app-dd, $J=3.6\text{Hz}$, 5.3Hz), 7.11-7.14(1H, m).

合成实施例 18

5-(2-呋喃基)戊酸乙酯

在干冰-甲醇浴冷却下,向 LDA(2M 溶液)(11.5ml, 22.9mmol)和 THF(60ml)的混合物中滴加 4-磷酰基巴豆酸三乙基酯(5.73g, 22.9mmol)。15 分钟后,向混合物中滴加糠醛(2.00g, 20.8mmol),在冰浴中搅拌 1 小时,再在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释所得的混合物,依次用稀盐酸(1N, 两次)、饱和的氯化钠水溶液、饱和的碳酸水溶液(两次)和饱和的氯化钠水溶液洗涤,通过无水硫酸镁干燥,蒸馏。

向所得的残留物中加入乙醇(60ml)和钯/活性炭(150mg),在氢气气氛下搅拌混合物,过滤,蒸馏。使用硅胶柱色谱纯化所得的残留物,得到 5-(2-呋喃基)戊酸乙酯(1.82g, 45%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.25(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.60-1.75(4H, m), 2.78-2.37(2H, m), 2.61-2.69(2H, m), 4.13(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.98-6.00(1H, m), 6.26-6.28(1H, app-dd, $J=1.6\text{Hz}$, 3.0Hz), 7.29-7.30(1H, m)。

合成实施例 19

5-(3-呋喃基)戊酸乙酯

使用 3-糠醛重复合成实施例 18 的方法,得到 5-(3-呋喃基)戊酸乙酯。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.25(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.53-1.73(4H, m), 2.32(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.44(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.13(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 6.25-6.26(1H, app-t, $J=1.0\text{Hz}$), 7.20-7.22(1H, m), 7.34-7.35(1H, app-t, $J=1.7\text{Hz}$)。

合成实施例 20

2-(3-甲磺酰基苯基氨基)烟碱醛

(1) 使用 2-氯烟酸和 3-甲磺基苯胺重复合成实施例 1 的步骤(1)和(2),得到 2-(3-甲磺基苯基氨基)烟酸氰基甲基酯(1.88g, 6.28mmol)。把产物溶于氯仿(65ml)中,在冰浴冷却下滴加间氯过氧苯甲酸(纯度 70%, 3.10g, 2.0 当量)的氯仿(50ml)溶液。搅拌混合物 1 小时,用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。让有机层通过无水硫酸镁干燥,蒸发,得到 2-(3-甲磺酰基苯基氨基)烟酸氰基甲基酯(2.08g, 定量的)。

^1H NMR(CDCl_3) δ : 3.10(3H, s), 5.00(2H, s), 6.85-6.89(1H, app-dd, $J=4.6\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.51-7.56(1H, app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.61-7.65(1H, app-dt, $J=1.3\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.94-7.98(1H, app-ddd, $J=1.0\text{Hz}$, 2.3Hz , 7.9Hz), 8.27-8.31(1H, app-dd, $J=2.0\text{Hz}$, 7.9Hz), 8.43-8.45(1H, app-t, $J=2.0\text{Hz}$), 8.48-8.51(1H, app-dd, $J=2.0\text{Hz}$, 4.6Hz), 10.12(1H, brs).

(2) 使用 2-(3-甲磺酰基苯基氨基)烟酸氰基甲基酯重复合成实施例 1 的步骤(3)、(4)和(5), 得到 2-(3-甲磺酰基苯基氨基)-烟碱醛。

^1H NMR(CDCl_3) δ : 3.10(3H, s), 6.94-6.99(1H, app-dd, $J=4.9\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.51-7.57(1H, app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.62-7.66(1H, app-dt, $J=1.3\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.93-7.97(1H, app-dd, $J=2.0\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.98-8.02(1H, app-ddd, $J=1.0\text{Hz}$, 2.0Hz , 7.9Hz), 8.47-8.49(1H, app-dd, $J=2.0\text{Hz}$, 4.6Hz), 8.53-8.55(1H, app-t, $J=2.0\text{Hz}$), 9.92(1H, s), 10.68(1H, brs).

合成实施例 21

5-(2-吡啶基)戊酸乙酯

使用吡啶甲醛代替烟碱醛, 重复合成实施例 9 的方法, 得到 5-(2-吡啶基)戊酸乙酯。

^1H NMR(CDCl_3) δ : 1.25(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.63-1.84(2H, m), 2.34(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.81(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.12(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 7.07-7.16(2H, m), 7.56-7.62(1H, app-dt, $J=2.0\text{Hz}$, 7.6Hz), 8.51-8.53(1H, m).

合成实施例 22

4-(2-苯并噻唑基)丁酸甲酯

在室温下, 把按照 JP, A, 8-208631(1996)的实施例 11 的方法制备的 4-(2-苯并噻唑基)丁酸(3.75g, 16.1mmol)在盐酸-甲醇(80ml)中的溶液搅拌过夜, 蒸馏。把残留物溶于氯仿中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗

涤。让有机层通过无水硫酸镁干燥,蒸发,通过闪式柱色谱纯化,得到 4-(2-苯并噻唑基)丁酸甲酯(2.75g, 73%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.23(2H, tt, $J=7.3\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$), 3.49(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.18(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.68(3H, s), 7.33-7.39(1H, app-t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.43-7.49(1H, app-t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.83-7.86(1H, app-d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.96-7.99(1H, app-d, $J=7.9\text{Hz}$)。

合成实施例 23

5-(2-苯并噻唑基)戊酸甲酯

在室温下,把按照 JP, A, 8-208631(1996)的实施例 12 的方法制备的 5-(2-苯并噻唑基)戊酸(1.54g, 6.5mmol)在盐酸-甲醇(40ml)中的溶液搅拌过夜,蒸馏。把残留物溶于氯仿中,用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。让有机层通过无水硫酸镁干燥,蒸发,通过闪式柱色谱纯化,得到 5-(2-苯并噻唑基)戊酸甲酯(1.08g, 67%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.73-1.84(2H, m), 1.88-2.00(2H, m), 3.39(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.14(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.67(3H, s), 7.32-7.38(1H, app-t, 7.9Hz), 7.43-7.48(1H, app-t, 7.9Hz), 7.83-7.86(1H, app-d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.95-8.98(1H, app-d, $J=8.2\text{Hz}$)。

合成实施例 24

5-(2-噻唑基)戊酸乙酯

使用噻唑-2-醛代替烟碱醛重复合成实施例 9 的方法或其部分改进的方法,得到 5-(2-噻唑基)戊酸乙酯。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.25(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.68-1.92 (4H, m), 2.35(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.06(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 4.13(3H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 7.19-7.20(1H, app-d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.67-7.68(1H, app-d, $J=3.3\text{Hz}$)。

实施例 1

1-(3-硝基苯基)-3-(吡啶-2-基甲基)-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

把在合成实施例 4) 中制备的 3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯(0.717g, 2.0 当量)溶于干燥的 THF 中。在氮气气氛和搅拌下, 在-78℃或以下的甲醇-干冰浴中, 向溶液中加入 LDA(2ml 2M 溶液, 2.0 当量), 搅拌混合物 1 小时。然后向反应混合物中滴加按照 JP, A, 62-228076(1987)的实施例 3 的方法制备的 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(486mg, 1.0 当量)的 THF 溶液, 在-78℃下搅拌所得的混合物 2 小时, 然后继续搅拌 24 小时, 直到混合物的温度达到室温。向反应混合物中加入水, 用二氯甲烷萃取。干燥有机层, 蒸馏, 向残留物中加入乙酸乙酯, 生成结晶。使所得的粗结晶在 DMF 中重结晶, 得到 1-(3-硝基苯基)-3-(吡啶-2-基甲基)-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮, 熔点: 229-231℃/DMF(产率: 67%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.17(2H, s), 7.15-7.21(2H, m), 7.41-7.45(1H, app-d, $J=7.92\text{Hz}$), 7.61-7.77(4H, m), 7.89-7.93(1H, app-dd, $J=1.98\text{Hz}$, 7.59Hz), 8.17-8.19(1H, app-t, $J=1.98\text{Hz}$), 8.32-8.37(2H, m), 8.55-8.58(1H, m)。

实施例 2

1-(3-硝基苯基)-3-(吡啶-3-基甲基)-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯(1.2 当量, 在合成实施例 5 中制备)和 LDA(1.5 当量), 重复实施例 1 的方法, 得到 1-(3-硝基苯基)-3-(吡啶-3-基甲基)-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮, 熔点: 226-227℃/DMF。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.10(2H, s), 7.18-7.22(1H, app-dd, $J=4.62\text{Hz}$, 7.59Hz), 7.27-7.31(1H, m), 7.50(1H, s), 7.62-7.78(3H, m), 7.86-7.89(1H, app-dd, $J=1.65$, 7.59Hz), 8.19-8.20(1H, app-t, $J=1.98\text{Hz}$), 8.35-8.39(2H, m), 8.53-8.55(1H, app-dd, $J=1.65\text{Hz}$, 4.62Hz), 8.61-8.62(1H, app-d, $J=1.98\text{Hz}$)。

实施例 3

1-(3-氰基苯基)-3-(吡啶-4-基甲基)-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-氰基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量, 按照 JP, A, 62-228076(1987)的实施例 3 的方法制备)、3-(吡啶-4-基)丙酸乙酯(1.1 当量, 在合成实施例 6 中制备)和 LDA(1.5 当量), 重复实施例 1 的方法, 得到 1-(3-氰基苯基)-3-(吡啶-4-基甲基)-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮, 熔点: 229-230℃/DMF。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.99 (2H, s), 7.18-7.29 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.51-7.90 (5H, m), 8.38-8.41 (1H, m), 8.56-8.59 (2H, m)。

实施例 4

1-(3-硝基苯基)-3-(吡啶-4-基甲基)-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、3-(吡啶-4-基)丙酸乙酯(1.1 当量)和 LDA(1.5 当量), 重复实施例 1 的方法, 得到一种产物, 该产物在乙酸乙酯-甲醇中重结晶, 得到淡棕色粉末的 1-(3-硝基苯基)-3-(吡啶-4-基甲基)-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮, 熔点: 230℃/乙酸乙酯-甲醇(分解)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.00 (2H, s), 7.19-7.29 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.63-7.91 (4H, m), 8.19-8.59 (4H, m)。

实施例 5

1-(3-硝基苯基)-3-[2-(吡啶-3-基)乙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、4-(吡啶-3-基)丁酸甲酯(1.3 当量, 在合成实施例 7 中制备)和 LDA(1.3 当量), 重复实施例 1 的方法, 得到 1-(3-硝基苯基)-3-[2-(吡啶-3-基)乙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮, 熔点: 221-223℃/DMF。让产物通过硅胶柱色谱和重结晶进

行纯化。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.96-3.08(4H, m), 7.18-7.22(1H, app-dd, $J=4.9\text{Hz}$, 5.6Hz), 7.22-7.27(1H, app-dd, $J=4.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.55(1H, s), 7.56-7.61(1H, app-dt, $J=2.3\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.64-7.68(1H, m), 7.74-7.80(1H, app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.86-7.89(1H, app-dd, $J=1.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 8.20-8.21(1H, app-t, $J=2.3\text{Hz}$), 8.36-8.40(2H, m), 8.46-8.50(2H, m).

实施例 6

1-(3-硝基苯基)-3-[2-(吡啶-4-基)乙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、4-(吡啶-4-基)丁酸甲酯(1.1 当量,在合成实施例 8 中制备)和 LDA(1.5 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-硝基苯基)-3-[2-(吡啶-4-基)乙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 213-214°C /DMF-EtOH.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.01(4H, s), 7.17-7.23 (3H, m), 7.55(1H, s), 7.65-7.89(3H, m), 8.21-8.22 (1H, m), 8.36-8.39(2H, m), 8.51(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$).

实施例 7

1-(3-硝基苯基)-3-[3-(吡啶-3-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、5-(吡啶-3-基)戊酸乙酯(1.1 当量,在合成实施例 9 中制备)和 LDA(1.5 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-硝基苯基)-3-[3-(吡啶-3-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 172-173°C /DMF-EtOH.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.02-2.11(2H, m), 2.71-2.79 (4H, m), 7.18-7.24 (2H, m), 7.54-7.92(5H, m), 8.19-8.20 (1H, m), 8.34-8.49(4H, m).

实施例 8

1-(3-硝基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、5-(吡啶-4-基)戊酸乙酯(1.5 当量,在合成实施例 10 中制备)和 LDA(1.5 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-硝基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 209-210℃/DMF-EtOH.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.00-2.12(2H, m), 2.70-2.79(4H, m), 7.15-7.23(3H, m), 7.61-7.67(2H, m), 7.75(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.89-7.93(1H, m), 8.19-8.20(2H, m), 8.34-8.38(2H, m), 8.50(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$).

实施例 9

1-(3-氯苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-氯苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量,按照 JP,A, 62-228076(1987)的实施例 3 的方法制备)、5-(吡啶-4-基)戊酸乙酯(1.5 当量)和 LDA(1.5 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-氯苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 148-149℃/AcOEt.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.05(2H, quart, $J=7.7\text{Hz}$), 2.73(4H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 7.14-7.20(4H, m), 7.28-7.30(1H, m), 7.44-7.51(2H, m), 7.60(1H, s), 7.86(1H, app-dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 8.41(1H, q, $J=2.0\text{Hz}$), 8.49(2H, app-dd, $J=1.6, 4.3\text{Hz}$).

实施例 10

1-(3-甲硫基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-甲硫基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量,按照 JP,A, 62-228076(1987)的实施例 3 的方法制备)、5-(吡啶-4-基)戊酸乙酯(2.0 当量)和 LDA(2.0 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-甲硫基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点:

137-138℃/DMF。让产物通过硅胶柱色谱和重结晶进行纯化。

^1H NMR(CDCl_3) δ : 2.00-2.11(2H, m), 2.49(3H, s), 2.70-2.77(4H, m), 7.02-7.06(1H, m), 7.11-7.17(4H, m), 7.34-7.38(1H, app-dt, $J=1.3\text{Hz}$, 8.6Hz), 7.45-7.51(1H, app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.56(1H, s), 7.84-7.87(1H, app-dd, $J=2.0\text{Hz}$, 7.9Hz) 8.41-8.43(1H, app-dd, $J=1.7\text{Hz}$, 4.6Hz), 8.48-8.50(2H, app-d, $J=5.9\text{Hz}$).

实施例 11

7-甲基-1-(3-硝基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 6-甲基-2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量, 在合成实施例 1 中制备)、5-(吡啶-4-基)戊酸乙酯(1.5 当量)和 LDA(1.5 当量), 重复实施例 1 的方法, 得到 7-甲基-1-(3-硝基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮, 熔点: 165-166℃/AcOEt。让产物通过硅胶柱色谱和重结晶进行纯化。

^1H NMR(CDCl_3) δ : 1.99-2.10(2H, m), 2.39(3H, s), 2.68-2.77(4H, m), 7.03-7.06(1H, app-d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.17-7.16(2H, app-d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.56(1H, s), 7.61-7.77(3H, m), 8.17-8.19(1H, app-t, $J=1.7\text{Hz}$), 8.32-8.36(1H, m), 8.48-8.50(2H, app-d, $J=5.9\text{Hz}$).

实施例 12

7-甲基-1-(3-甲硫基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 6-甲基-2-(3-甲硫基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量, 在合成实施例 2 中制备)、5-(吡啶-4-基)戊酸乙酯(1.5 当量)和 LDA(1.5 当量), 重复实施例 1 的方法, 得到 7-甲基-1-(3-甲硫基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮, 熔点: 158-159℃/AcOEt。让产物通过硅胶柱色谱和重结晶进行纯化。

^1H NMR(CDCl_3) δ : 1.98-2.10(2H, m), 2.41(3H, s), 2.49(3H, s),

2.67-2.76(4H, m), 6.99-7.04(2H, m), 7.11-7.16(3H, m), 7.32-7.36(1H, m), 7.42-7.48(1H, m), 7.52(1H, s), 7.70-7.73(1H, app-d, J=7.9Hz), 8.48-8.50(2H, app-d, J=6.0Hz).

实施例 13

1-(3-硝基苯基)-3-[4-(吡啶-2-基)丁基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、6-(吡啶-2-基)己酸乙酯(2.0 当量,在合成实施例 11 中制备)和 LDA(2.0 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-硝基苯基)-3-[4-(吡啶-2-基)丁基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 163-165℃/DMF。让产物通过硅胶柱色谱和重结晶进行纯化。

^1H NMR(CDCl_3) δ : 1.72-1.94(4H, m), 2.73(2H, t, J=7.6Hz), 2.86(2H, t, J=6.9Hz), 7.08-7.21(3H, m), 7.60(1H, s), 7.56-7.67(2H, m), 7.71-7.77(1H, app-t, J=9.3Hz), 7.87-7.91(1H, app-dd, J=1.3Hz, 7.6Hz), 8.18-8.20(1H, m), 8.33-8.37(2H, m), 8.51-8.53(1H, app-d, J=4.6Hz).

实施例 14

1-(3-硝基苯基)-3-[4-(吡啶-3-基)丁基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、6-(吡啶-3-基)己酸甲酯(2.0 当量,在合成实施例 12 中制备)和 LDA(2.0 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-硝基苯基)-3-[4-(吡啶-3-基)丁基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 184.4-185.2℃/DMF。让产物通过硅胶柱色谱和重结晶进行纯化。

^1H NMR(CDCl_3) δ : 1.67-1.83(4H, m), 2.67-2.74(4H, m), 7.17-7.23(2H, m), 7.49-7.53(1H, app-dt, J=1.7Hz, 7.9Hz), 7.58(1H, s), 7.63-7.67(1H, app-dt, J=1.7Hz, 7.9Hz), 7.72-7.78(1H, app-t, J=7.9Hz), 7.88-7.91(1H, app-dd, J=1.7Hz, 7.6Hz), 8.19-8.21(1H, app-t, J=2.0Hz), 8.34-8.38(2H, m), 8.43-8.47(2H, m).

实施例 15

1-(3-硝基苯基)-3-[4-(吡啶-4-基)丁基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、6-(吡啶-4-基)己酸甲酯(2.0 当量,在合成实施例 13 中制备)和 LDA(2.0 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-硝基苯基)-3-[4-(吡啶-4-基)丁基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 168.8-169.6℃/DMF。让产物通过硅胶柱色谱和重结晶进行纯化。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.74-1.77(4H, m), 2.66-2.74(4H, m), 7.11-7.13(2H, app-d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.17-7.22(1H, app-dd, $J=5.0\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.57(1H, s), 7.63-7.67(1H, m), 7.72-7.78(1H, app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.88-7.91(1H, app-dd, $J=1.7\text{Hz}$, 7.6Hz), 8.19-8.20(1H, app-t, $J=1.7\text{Hz}$), 8.34-8.38(2H, m), 8.48-8.50(2H, m).

实施例 16

1-(3-硝基苯基)-3-[5-(吡啶-3-基)戊基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、7-(吡啶-3-基)庚酸甲酯(2.0 当量,在合成实施例 14 中制备)和 LDA(2.0 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-硝基苯基)-3-[5-(3-吡啶基)戊基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 155℃/DMF。让产物通过硅胶柱色谱和重结晶进行纯化。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.41-1.53(2H, m), 1.65-1.79(4H, m), 2.61-2.70(4H, m), 7.17-7.22(2H, app-dd, $J=4.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.47-7.51(1H, app-dt, $J=1.7\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.59(1H, s), 7.63-7.67(1H, m), 7.71-7.77(1H, app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.89-7.92(1H, app-dd, $J=1.7\text{Hz}$, 7.6Hz), 8.19-8.20(1H, app-t, $J=2.0\text{Hz}$), 8.34-8.45(4H, m).

实施例 17

1-(3-硝基苯基)-3-[5-(吡啶-4-基)戊基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、7-(吡啶-4-基)庚酸甲酯(2.0 当量,在合成实施例 15 中制备)和 LDA(2.0 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-硝基苯基)-3-[5-(吡啶-4-基)戊基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 188.8-189.6℃/DMF。让产物通过硅胶柱色谱和重结晶进行纯化。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.44-1.52(2H, m), 1.60-1.75(4H, m), 2.60-2.70(4H, m), 7.10-7.12(2H, app-d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.18-7.22(1H, app-dd, $J=4.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.58(1H, s), 7.63-7.67(1H, m), 7.72-7.78(1H, app-t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.88-7.92(1H, app-dd, $J=2.0\text{Hz}$, 7.9Hz), 8.19-8.20(1H, app-t, $J=2.3\text{Hz}$), 8.34-8.38(2H, m), 8.47-8.49(2H, app-d, $J=5.6\text{Hz}$).

实施例 18

1-(3-硝基苯基)-3-[7-(吡啶-4-基)庚基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、9-(吡啶-4-基)壬酸甲酯(1.5 当量,在合成实施例 16 中制备)和 LDA(1.5 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-硝基苯基)-3-[7-(吡啶-4-基)庚基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 189-192℃/DMF。让产物通过硅胶柱色谱和重结晶进行纯化。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.33-1.73(10H, m), 2.57-2.69(4H, m), 7.09-7.11(2H, app-d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.17-7.22(1H, app-dd, $J=4.9\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.59(1H, s), 7.63-7.67(1H, m), 7.71-7.77(1H, app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.89-7.92(1H, app-dd, $J=1.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 8.19-8.21(1H, app-t, $J=2.0\text{Hz}$), 8.34-8.38(2H, m), 8.46-8.48(2H, app-dd, $J=1.3\text{Hz}$, 4.3Hz).

实施例 19

1-(3-硝基苯基)-3-[2-(2-噻吩基)乙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、4-(2-噻吩基)丁酸乙酯(1.5 当量,在合成实施例 17 中制备)和 LDA(1.5 当量),重复实施例 1

的方法,得到 1-(3-硝基苯基)-3-[2-(2-噻吩基)乙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 175-176℃/DMF。让产物通过硅胶柱色谱和重结晶进行纯化。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.05(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.26(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.82-6.84(1H, m), 6.90-6.93(1H, app-dd, $J=3.3\text{Hz}$, 4.9Hz), 7.12-7.14(1H, app-dd, $J=1.3\text{Hz}$, 5.3Hz), 7.17-7.21(1H, app-dd, $J=4.9\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.56(1H, s), 7.64-7.68(1H, m), 7.73-7.79(1H, app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.85-7.89(1H, app-dd, $J=1.7\text{Hz}$, 7.6Hz), 8.20-8.22(1H, app-t, $J=1.7\text{Hz}$), 8.35-8.39(2H, m)。

实施例 20

1-(3-硝基苯基)-3-[3-(2-呋喃基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、5-(2-呋喃基)戊酸乙酯(1.5 当量,在合成实施例 18 中制备)和 LDA(1.5 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-硝基苯基)-3-[3-(2-呋喃基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 166-167℃/DMF。让产物通过硅胶柱色谱和重结晶进行纯化。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.01-2.12(2H, m), 2.71-2.79(4H, m), 6.04-6.06(1H, app-dd, $J=0.7\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.28-6.29(1H, app-dd, $J=1.7\text{Hz}$, 3.3Hz), 7.17-7.22(1H, app-dd, $J=4.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.30-7.31(1H, app-dd, $J=0.7\text{Hz}$, 1.7Hz), 7.62(1H, s), 7.63-7.67(1H, m), 7.72-7.78(1H, app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.89-7.92(1H, app-dd, $J=1.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 8.19-8.21(1H, app-t, $J=2.0\text{Hz}$), 8.34-8.38(2H, m)。

实施例 21

1-(3-硝基苯基)-3-[3-(3-呋喃基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、5-(3-呋喃基)戊酸乙酯(1.5 当量,在合成实施例 19 中制备)和 LDA(1.5 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-硝基苯基)-3-[3-(3-呋喃基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 185-186℃/DMF。让产物通过硅胶柱色谱和重结晶进

行纯化。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.91-2.03(2H, m), 2.56(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.73(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.31-6.32(1H, m), 7.18-7.22(1H, m), 7.25-7.27(1H, m), 7.35-7.36(1H, app-t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.61(1H, s), 7.63-7.68(1H, m), 7.12-7.78(1H, app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.89-7.92(1H, app-dd, $J=2.0\text{Hz}$, 7.9Hz), 8.19-8.21(1H, m), 8.34-8.38(2H, m).

实施例 22

1-(3-硝基苯基)-3-[4-(苯并噻唑-2-基)丁基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、6-(苯并噻唑-2-基)己酸乙酯(1.5 当量, 按照 JP, A, 8-208631(1996)中的实施例 13 的方法制备)和 LDA(1.5 当量), 重复实施例 1 的方法, 得到 1-(3-硝基苯基)-3-[4-(苯并噻唑-2-基)丁基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮, 熔点: 167.5-169.5°C/DMF. 让产物通过硅胶柱色谱和重结晶进行纯化。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.80-1.91(2H, m), 1.98-2.09(2H, m), 2.76(2H, $J=7.9\text{Hz}$), 3.20(2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.16-7.21(1H, app-dd, $J=4.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.32-7.39(1H, m), 7.43-7.49(1H, m), 7.61(1H, s), 7.62-7.66(1H, m), 7.70-7.71(1H, app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.83-7.90(2H, m), 7.95-7.99(1H, m), 8.19-8.21(1H, app-t, $J=2.0\text{Hz}$), 8.34-8.38(2H, m).

实施例 23

1-(吡啶-3-基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(吡啶-3-基氨基)烟碱醛(1.0 当量, 在合成实施例 3 中制备)、5-(吡啶-4-基)戊酸乙酯(1.5 当量, 在合成实施例 10 中制备)和 LDA(1.5 当量), 重复实施例 1 的方法, 得到 1-(吡啶-3-基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮, 熔点: 178-180°C/DMF-EtOH.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.00-2.11(2H, m), 2.70-2.78(4H, m), 7.15-7.21(3H, m), 7.49-7.54(1H, m), 7.59(1H, s), 7.65-7.69(1H, m), 7.86-7.90(1H, app-dd, $J=1.7\text{Hz}$, 7.7Hz), 8.36-8.39(1H, app-dd, $J=1.7\text{Hz}$, 4.7Hz), 8.49-8.51(2H, app-d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.54-8.55(1H, m), 8.70-8.72(1H, app-dd, $J=1.7\text{Hz}$, 4.9Hz).

实施例 24

1-(3-硝基苯基)-3-[3-(1-氧代吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

在冰冷却下,向 1-(3-硝基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(200mg, 0.52mmol, 在实施例 8 中制得)的氯仿(20ml)溶液中滴加间氯代过氧苯甲酸(纯度 70%, 127.5mg, 1.0 当量)的氯仿(4ml)溶液,再滴加三次间氯代过氧苯甲酸(纯度 70%, 25.5mg, 0.2 当量)的氯仿(1ml)溶液,同时通过 TLC 监测反应。按照常规技术处理有机层,蒸发,通过硅胶柱色谱纯化,然后在 DMF 中重结晶,得到 1-(3-硝基苯基)-3-[3-(1-氧代吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(134.1mg), 熔点: 247-249℃/DMF(产率: 64%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.98-2.09(2H, m), 2.70-2.78(4H, m), 7.14-7.16(2H, app-d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.19-7.24(1H, app-dd, $J=4.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.63(1H, s), 7.63-7.67(1H, m), 7.73-7.79(1H, app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.90-7.93(1H, app-dd, $J=1.7\text{Hz}$, 7.6Hz), 8.12-8.15(2H, app-d, $J=6.9\text{Hz}$), 8.19-8.20(1H, app-t, $J=2.0\text{Hz}$), 8.35-8.39(2H, m).

实施例 25

1-(3-氟基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-氟基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、5-(4-吡啶基)戊酸乙酯(1.2 当量,在合成实施例 10 中制备)和 LDA(1.2 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-氟基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 202-203.5℃/DMF.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.02-2.13(2H, m), 2.70-2.76(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 2.78-2.86(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.18-7.23(1H, app-dd, $J=7.9\text{Hz}$, 4.9Hz), 7.31-7.32(2H, app-d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.52-7.71(6H, m), 8.37-8.40(1H, app-dd, $J=1.7\text{Hz}$, 4.9Hz), 8.52-8.55(2H, app-d, $J=5.9\text{Hz}$).

实施例 26

1-(3-甲磺酰基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-甲磺酰基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量,在合成实施例 20 中制备)、5-(4-吡啶基)戊酸乙酯(1.5 当量,在合成实施例 10 中制备)和 LDA(1.5 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-甲磺酰基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 127-131 °C/AcOEt. 让产物通过闪式柱色谱和重结晶进行纯化。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.00-2.11(2H, m), 2.70-2.78(4H, m), 3.12(3H, s), 7.15-7.17(2H, app-d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.17-7.21(1H, app-dd, $J=4.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.60(1H, s), 7.59-7.63(1H, m), 7.75-7.81(1H, app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.87-7.91(2H, m), 8.63-8.67(1H, m), 8.35-8.37(1H, app-dd, $J=1.7\text{Hz}$, 4.6Hz), 8.49-8.51(2H, app-dd, $J=1.7\text{Hz}$, 4.3Hz).

实施例 27

1-(3-甲磺酰基苯基)-3-[3-(1-氧代吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

按照与实施例 24 中同样的方式,用间氯代过氧苯甲酸(3.4 当量)把 1-(3-甲磺酰基苯基)-3-[3-(吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(1.0 当量,在实施例 26 中制备)氧化,生成 1-(3-甲磺酰基苯基)-3-[3-(1-氧代吡啶-4-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 184-187 °C/DMF-AcOEt. 让产物通过闪式柱色谱和重结晶进行纯化。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.98-2.09(2H, m), 2.70-2.78(4H, m), 3.13(3H, s), 7.14-7.17(2H, app-d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.18-7.23(1H, app-dd, $J=4.9\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.60-7.64(1H, m), 7.62(1H, s), 7.76-7.82(1H, app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.89-7.92(1H, app-dd, $J=1.7\text{Hz}$, 7.9Hz), 8.04-8.07(1H, m), 8.13-8.15(2H, app-d, $J=6.9\text{Hz}$), 8.36-8.38(1H, app-dd, $J=1.6\text{Hz}$, 4.6Hz).

实施例 28

1-(3-硝基苯基)-3-[3-(吡啶-2-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、5-(2-吡啶基)戊酸乙酯(1.5 当量,在合成实施例 21 中制备)和 LDA(1.5 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-硝基苯基)-3-[3-(吡啶-2-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 201-202°C/DMF. 让产物通过闪式柱色谱和重结晶进行纯化。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.11-2.23(2H, m), 2.76(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 2.94(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.09-7.13(1H, m), 7.17-7.22(2H, m), 7.57-7.67(2H, m), 7.66(1H, s), 7.71-7.77(1H, app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.88-7.92(1H, app-dd, $J=2.0\text{Hz}$, 7.6Hz), 8.19-8.20(1H, app-t, $J=2.0\text{Hz}$), 8.34-8.38(2H, m), 8.52-8.54(1H, m).

实施例 29

1-(3-硝基苯基)-3-[2-(苯并噻唑-2-基)乙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、4-(2-苯并噻唑基)丁酸甲酯(1.5 当量,在合成实施例 22 中制备)和 LDA(1.5 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-硝基苯基)-3-[2-(苯并噻唑-2-基)乙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 178-179°C/DMF. 让产物通过闪式柱色谱和重结晶进行纯化。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.29(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.57(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.16-7.21(1H, app-dd, 4.6Hz , 7.6Hz), 7.33-7.39(1H, m), 7.44-7.50(1H, m), 7.65-7.69(1H, m), 7.71(1H, s), 7.73-7.79 (1H,

app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.83-7.86(1H, m), 7.86-7.90(1H, app-dd, $J=1.7\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.97-8.01(1H, m), 8.21-8.22(1H, app-t, $J=2.0\text{Hz}$), 8.36-8.40(2H, m).

实施例 30

1-(3-硝基苯基)-3-[3-(苯并噻唑-2-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、5-(2-苯并噻唑基)戊酸甲酯(1.5 当量,在合成实施例 23 中制备)和 LDA(1.5 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-硝基苯基)-3-[3-(苯并噻唑-2-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 185-186℃/DMF。让产物通过闪式柱色谱和重结晶进行纯化。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.32(2H, tt, 7.6Hz , 7.6Hz), 2.85(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.26(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.17-7.21(1H, app-dd, 4.6Hz , 7.6Hz), 7.32-7.38(1H, m), 7.42-7.48(1H, m), 7.62-7.66(1H, m), 7.67(1H, s), 7.72-7.78 (1H, app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.82-7.86(1H, m), 7.87-7.91(1H, app-dd, $J=2.0\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.94-7.97(1H, m), 8.18-8.20(1H, app-t, $J=2.0\text{Hz}$), 8.34-8.38(2H, m).

实施例 31

1-(3-硝基苯基)-3-[3-(噻唑-2-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

使用 2-(3-硝基苯基氨基)烟碱醛(1.0 当量)、5-(2-噻唑基)戊酸乙酯(1.5 当量,在合成实施例 24 中制备)和 LDA(1.5 当量),重复实施例 1 的方法,得到 1-(3-硝基苯基)-3-[3-(噻唑-2-基)丙基]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮,熔点: 198-199℃/DMF。让产物通过闪式柱色谱和重结晶进行纯化。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.45(2H, tt, $J=7.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 2.81(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.18(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.18-7.23(1H, app-dd, $J=4.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.22-7.23(1H, app-d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.63-7.68(1H, m), 7.68 (1H, s), 7.69-7.70(1H, app-d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.72-7.78(1H, app-t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.90-7.94(1H, app-dd, $J=2.0\text{Hz}$, 7.9Hz), 8.19-8.21(1H, app-t, $J=2.0\text{Hz}$), 8.34-8.38(2H, m).

在所附的权利要求书中所提出的通式(1)所包括的许多种化合物可以采用上述方法、合成路线和实施例中所述的处理方法或者采用本领域技术人员熟知的这些方法的改良方法进行制备而不需要进行额外的试验。

制剂实施例

制剂实施例 1

片剂的配方(每片总重量: 150mg)如下:

本发明的化合物	20mg
结晶纤维素	100mg
玉米淀粉	28mg
硬脂酸镁	2mg

通过已知的方法,按照 JPXIII 中所规定的通用的制药规则,把组份制成片剂。

制剂实施例 2

胶囊的配方(每个胶囊的总重量: 180mg)如下:

本发明的化合物	50mg
乳糖	100mg
玉米淀粉	28mg
硬脂酸镁	2mg

通过已知的方法,按照 JPXIII 中所规定的通用的制药规则,把组份制成胶囊。

制剂实施例 3

把本发明的化合物(10mg)溶于 3ml 生理盐水中。用 0.1N 氢氧化钠水溶液把溶液调节到 pH7,加入生理盐水使总体积达到 5ml。把所得的溶

液分装于各个安瓿瓶中, 然后进行热灭菌, 得到注射液。

制剂实施例 4

向本发明的化合物(1g)、蛋黄卵磷脂(1.2g)、 α -生育酚(20mg)和抗坏血酸(33mg)的混合物中加入纯净水, 使总体积达到 100ml。把所得的产物用作气溶胶用的药物制剂。

制剂实施例 5

把本发明的化合物(10mg)溶于聚乙二醇 300(5.0g)、N-甲基-2-吡咯烷酮(1.0g)和多乙氧基醚(1.0g)的混合物中。让溶液通过一个 0.2 μ m 的过滤器, 分配到每个安瓿瓶中, 得到注射液。

制剂实施例 6

软膏的配方如下:

本发明的化合物	1.0g
白色蜂蜡	50g
脱水山梨糖醇倍半油酸酯	20g
凡士林	30g

通过已知的方法, 按照 JPXIII 中所规定的通用的制药规则, 把组份制成软膏。

制剂实施例 7

贴剂的配方如下:

本发明的化合物	1.0g
硼酸	10g
浓缩甘油	80g

把组份混合成均匀的混合物, 分散在布中, 形成贴剂(膏药)。

工业实用性

本发明涉及新的 1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮衍生物。本发明的化合物对 PDE IV 具有选择性的抑制作用, 例如, 本发明的化合物能选择性的抑制主要存在于支气管平滑肌细胞和炎症细胞中的 PDE IV, 因而使得这些

细胞中的 cAMP 水平升高,结果可以预期,使得支气管平滑肌松弛,并且抑制炎症细胞的活化。与现有技术的 PDE IV 抑制剂相比,这些化合物的毒性也更低。本发明提供包含有效量的所说的 1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮衍生物的药物组合物和用于预防或治疗与 PDE IV 的活性有关的疾病的药物,例如本发明能生产更加安全的具有优良的药理性能的抗哮喘药。

虽然已经参考本发明的一些实施方式和实施例对本发明作了详细描述,但是很显然,可以以其它方式来实施本发明。就公开来说,应当明白,各种改良和改变都在所附的权利要求书的精神和保护范围内。