

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/4015

C07D207/27



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02825102.4

[43] 公开日 2005 年 4 月 6 日

[11] 公开号 CN 1604776A

[22] 申请日 2002.10.16 [21] 申请号 02825102.4

[30] 优先权

[32] 2001.10.16 [33] US [31] 60/329,314

[86] 国际申请 PCT/US2002/032834 2002.10.16

[87] 国际公布 WO2003/032981 英 2003.4.24

[85] 进入国家阶段日期 2004.6.15

[71] 申请人 记忆药物公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 刘瑞平 迈克尔·德维沃

汉斯-于尔根·厄恩斯特·埃斯

艾伦·霍珀 埃里克·屈斯特

阿肖克·泰姆

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

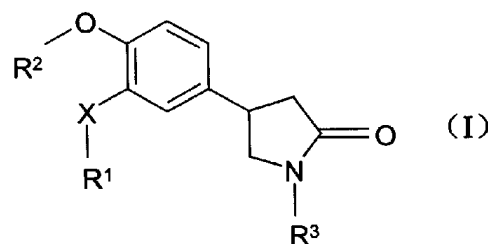
代理人 过晓东

权利要求书 71 页 说明书 62 页

[54] 发明名称 作为用于治疗神经病综合症的 PDE
-4 抑制剂的 4-(4-烷氧基-3-
羟基苯基)-2-吡咯烷酮衍生物

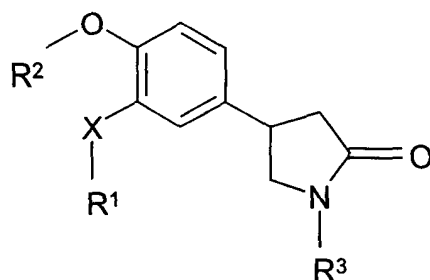
[57] 摘要

用 4-(取代苯基)-2-吡咯烷酮化合物可实现选择性的 PDE4 抑制作用。这些化合物与诸如咯利普兰的化合物相比具有更高的 PDE4 抑制作用,而且相对于其他 PDE 而言表现出选择性。本发明的化合物具有式(I)所示的结构,其中 R¹、R²和 R³如本文所述。



ISSN 1008-4274

1、式 I 的化合物：



其中

X 是 O；

R^1 是具有 1—8 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换，

具有 1—8 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或者被卤素、氧代基团、具有 1—4 个碳原子的烷基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该杂环基是未取代的或者被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，

具有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 5—14 个碳原子的部分不饱和碳环基团，其是未取代的或被卤素、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氧代基团或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烯基，其中烯基部分具有最多 5 个碳原子，该基团是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代；

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代，或者

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基，该基团是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

R^2 是具有 1—4 个碳原子的烷基，该烷基是未取代的或被卤素一次或多次取代；

R^3 是 H，

具有 1—8 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换，

具有 1—8 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

具有 7—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或者在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代；

具有 3—8 个碳原子的烷氧基烷基；

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ，或者

$-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$ ；

R^4 是具有 1—12 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换，

具有 1—12 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基，其是未取代的或被卤素、氧代

基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，或者

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代；以及

R^5 是 H，

具有 1—12 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换，

具有 1—12 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被

-CH=CH-或-C $\equiv$ C-基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基, 其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基, 其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

有 6—14 个碳原子的芳基, 其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基, 其是未取代的或者被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

杂环基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代, 或

杂环基烷基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该基团是未取代的或在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代;

其条件是:

(a) 当 X 是 O, R^2 是 CH_3 而 R^3 是 H 时, 则 R^1 不是甲基、乙基、n-丙基、异丙基、仲丁基、n-丁基、异丁基、新戊基、n-戊基、2-甲基丁基、异戊基、n-己基、苯基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基、甲基环戊基、环丙基甲基、环戊基甲基、2-丙烯基、2-丙炔基、3-甲基-2-丁烯基、N-取代的 2-哌嗪基乙基、降冰片基、3-四氢呋喃基、2-四氢呋喃基、3-四氢噻吩基、2-氧杂环丙基、2-氧杂环戊基、3-氧杂环戊基、2-氯乙基、2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基、3-溴丙基、3-氯丙基或 4-溴丁基;

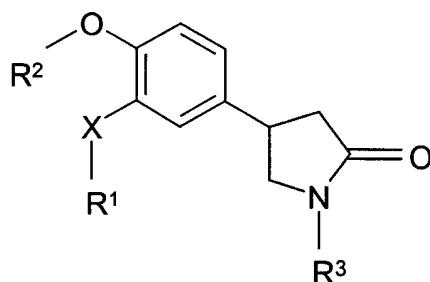
(b) 当 X 是 O, R^1 是环戊基而 R^2 是甲基时, 则 R^3 不是 H、乙酰基、苄基、4-羟基苄基、4-乙酰氧基苄基、4-溴苄基、3,4-二甲氧基苄基、4-甲硫基苄基、4-氰基苄基、2-氨基苄基、3-氨基苄基、4-氨基苄基、4-二甲基氨基苄基、2,4-二氨基苄基、4-氨基-3,5-二甲氧基苄基、3-羧基苄基、3-甲氧基羰基苄基、4-甲氧基羰基苄基、4-甲基亚硫酰基苄基、4-甲基磺酰基苄基、2-硝基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二硝基苄基、2-硝基-4-氨基苄基、2-氨基-4-硝基苄基、吗啉基乙基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、4-(6-氟喹啉基)甲基、2-(7-氯喹啉基)甲基、2-咪唑基甲基或取代的咪唑基甲基;

(c) 当 X 是 O, R^1 是 CH_3 而 R^3 是 H 时, 则 R^2 不是甲基、乙基或丁基;

(d) 当 X 是 O 而 R^3 是 H 时, 则 R^1 和 R^2 不都是乙基或异丁基;

(e) 当 X 是 O, 而且 R^1 和 R^2 都是二氟甲基时, 则 R^3 不是 4-氨基苄基或 4-氨基-3,5-二甲氧基苄基。

2、式 I 的化合物:



其中

X 是 O;

R¹ 是具有 1—8 个碳原子的烷基, 其中任选一个或者多个-CH₂CH₂-基团被-CH=CH-或-C≡C-基团替换,

具有 1—8 个碳原子的烷基, 其被卤素、氧代或者它们的组合一次或多次取代, 而且其中任选一个或者多个-CH₂CH₂-基团被-CH=CH-或-C≡C-基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基, 其是未取代的或者被卤素、氧代基团、具有 1—4 个碳原子的烷基或它们的组合一次或多次取代,

杂环基, 其是饱和的、部分饱和的或完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该杂环基是未取代的或者被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代,

具有 6—14 个碳原子的芳基, 其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基, 其是未取代的或者被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

具有 5—14 个碳原子的部分不饱和碳环基团, 其是未取代的或被卤素、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氧代基团或它们的组合一次或多次取代,

具有 8—16 个碳原子的芳基烯基,其中烯基部分具有最多 5 个碳原子,该基团是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组一次或多次取代合;

杂环基烷基,其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的,具有 5—10 个环原子,其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子,该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代,或者

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基,该基团是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

R^2 是具有 1—4 个碳原子的烷基,该烷基是未取代的或被卤素一次或多次取代;

R^3 是具有 7—16 个碳原子的芳基烷基,其是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

杂环基烷基,其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的,具有 5—10 个环原子,其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子,该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或者在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代;

具有 3—8 个碳原子的烷氧基烷基；

-C(O)R⁴，或者

-CH₂CONHR⁵；

R⁴是有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，以及

R⁵是有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代；

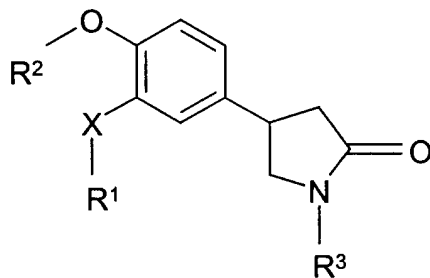
其条件是：

(a) 当 X 是 O，R¹ 是环戊基而 R² 是甲基时，则 R³ 不是苄基、4-羟基苄基、4-乙酰氧基苄基、4-溴苄基、3,4-二甲氧基苄基、4-甲硫基苄基、4-氰基苄基、2-氨基苄基、3-氨基苄基、4-氨基苄基、4-二甲基氨基苄基、

2,4-二氨基苄基、4-氨基-3,5-二甲氧基苄基、3-羧基苄基、3-甲氧基羰基苄基、4-甲氧基羰基苄基、4-甲基亚硫酰基苄基、4-甲基磺酰基苄基、2-硝基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二硝基苄基、2-硝基-4-氨基苄基、2-氨基-4-硝基苄基、吗啉基乙基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、4-(6-氟喹啉基)甲基、2-(7-氯喹啉基)甲基、2-咪唑基甲基或取代的咪唑基甲基；以及

(b) 当 X 是 O，而且 R^1 和 R^2 都是二氟甲基时，则 R^3 不是 4-氨基苄基或 4-氨基-3,5-二甲氧基苄基。

3、式 I 的化合物：



其中

X 是 O；

R^1 是 3(R)-四氢呋喃基；

R^2 是未取代的或被卤素一次或多次取代的具有 1—4 个碳原子的烷基；

R^3 是 H，

具有 7—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团

是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或者在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代；

具有 3—8 个碳原子的烷氧基烷基；

-C(O)R⁴，或者

-CH₂CONHR⁵；

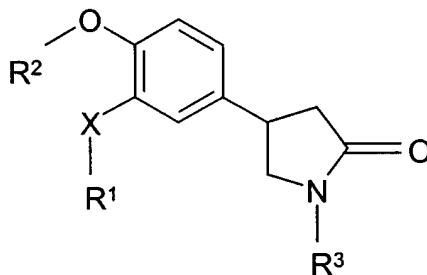
R⁴ 是有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，或杂环基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，以及

R⁵ 是有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，或杂环基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代；

其条件是:

(a) 当 R^2 是 CH_3 时, R^3 不是 H。

4、式 I 的化合物:



其中

X 是 O;

R^1 是具有 1—8 个碳原子的烷基, 其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换,

具有 1—8 个碳原子的烷基, 其被卤素、氧代或者它们的组合一次或多次取代, 而且其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基, 其是未取代的或者被卤素、氧代基团、具有 1—4 个碳原子的烷基或它们的组合一次或多次取代,

杂环基, 其是饱和的、部分饱和的或完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该杂环基是未取代的或者被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代,

具有 6—14 个碳原子的芳基, 其是未取代的或被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺

基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基, 其是未取代的或者被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

具有 5—14 个碳原子的部分不饱和碳环基团(如环己烯基、环己二烯基、茚满基和四氢萘基), 其是未取代的或被卤素、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氧代基团或它们的组合一次或多次取代,

具有 8—16 个碳原子的芳基烯基, 其中烯基部分具有最多 5 个碳原子, 该基团是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代;

杂环基烷基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代, 或者

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基, 该基团是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

R^2 是具有 1—4 个碳原子的烷基, 该烷基是未取代的或被卤素一次或多次取代;

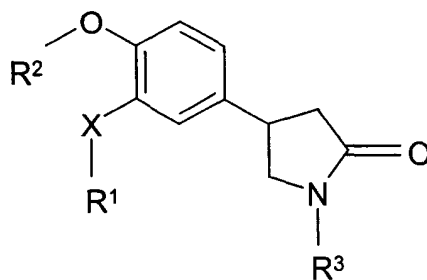
R^3 是 $-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$; 以及

R^5 是有 6—14 个碳原子的芳基, 其是未取代的或被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、

烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代。

5、式 I 的化合物：



其中

X 是 O；

R¹ 是具有 1—8 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 -CH₂CH₂- 基团被 -CH=CH- 或 -C≡C- 基团替换，

具有 1—8 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 -CH₂CH₂- 基团被 -CH=CH- 或 -C≡C- 基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或者被卤素、氧代基团、具有 1—4 个碳原子的烷基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该杂环基是未

取代的或者被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，

具有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 5—14 个碳原子的部分不饱和碳环基团（如环己烯基、环己二烯基、茛满基和四氢萘基），其是未取代的或被卤素、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氧代基团或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烯基，其中烯基部分具有最多 5 个碳原子，该基团是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代合；

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧

代基团、氰基或它们的组合取代，或者
具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基，该基团是未取代的或被卤素、
氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

R^2 是 CHF_2 ;

R^3 是 H,

具有 7—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、烷基、
羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、
二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基
羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基和酰基氧基或
它们的组合一次或多次取代，

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5
—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团
是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰
基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、
羧基或它们的组合一次或多次取代和/或者在烷基部分中被卤素、
氧代基团、氰基或它们的组合取代；

具有 3—8 个碳原子的烷氧基烷基；

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ，或者

$-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$;

R^4 是有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、
烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷
基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、
烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺
基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10
个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取
代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧

代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代, 以及

R^5 是有 6—14 个碳原子的芳基, 其是未取代的或被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代, 或杂环基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代,

其条件是:

(a) 当 X 是 O, 而且 R^1 和 R^2 都是二氟甲基时, 则 R^3 不是 4-氨基苄基, 或 4-氨基-3,5-二甲氧基苄基。

6、如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 是任选取代的环烷基、环烷基烷基、芳基、杂环基、芳基烷基、部分不饱和的碳环基, 或者是 CHF_2 。

7、如权利要求 6 所述的化合物, 其中 R^1 是环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环戊基乙基, 环丙基甲基, 苯基, 萘基, 苯乙基, 苯丙基, 呋喃基, 吡嗪基, 嘧啶基, 吡啶基, 喹啉基, 异喹啉基, 噻吩基, 茚满基, 四氢呋喃基, 苯基丙烯基, 被选自于以下组中的 1 个或者多个取代基取代的苯基: 氧代基团、F、Cl、 CF_3 、烷基、烷氧基、CN、乙烯基、亚甲二氧基、 $COOH$ 以及它们的组合, 或者是被选自于以下组中的 1 个或者多个取代基取代的苯乙基: 氧代基团、F、Cl、 CF_3 、烷基、烷氧基、CN、乙烯基、亚甲二氧基、 $COOH$ 以及它们的组合。

8、如权利要求1所述的化合物，其中当 R^3 不是 H 时， R^1 是 CHF_2 、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基或杂环基。

9、如权利要求1所述的化合物，其中 R^3 不是 H 时， R^1 是 CHF_2 或者是任选取代的环戊基、苄基、3-四氢呋喃基或环丙基甲基。

10、如权利要求1所述的化合物，其中 R^2 是取代的或未取代的具有1—4个碳原子的烷基。

11、如权利要求10所述的化合物，其中 R^2 是 CHF_2 或 CH_3 。

12、如权利要求1所述的化合物，其中 R^3 是 H、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基烷基、 $\text{CH}_2\text{CONHR}^5$ 或 COR^4 。

13、如权利要求12所述的化合物，其中 R^3 是 H、取代的苄基或 $\text{CH}_2\text{CONHR}^5$ 。

14、如权利要求12所述的化合物，其中 R^3 是甲基、乙基、丙基、n-丁基、甲基苄基、氟苄基、二氟苄基、氯苄基、甲氧基、苄基、氰基苄基、二氯苄基、氯氟苄基、三氟甲基苄基或 $(\text{CF}_3)_2$ 苄基。

15、如权利要求1所述的化合物，其中 R^3 是 COR^4 ，而 R^4 是任选取代的芳基或杂环基。

16、如权利要求15所述的化合物，其中 R^4 是苯基或被以下1个或多个基团取代的苯基：F、Cl、 CH_3 、 C_2H_5 、 OCH_3 、 COOH 、CN 和它们

的组合。

17、如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$ ，而 R^5 是任选取代的芳基或杂芳基。

18、如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^3 是 $-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$ ，而 R^5 是 2-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,3-二氟苯基、2-甲基苯基、4-氟苯基、4-吡啶基、2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、6-氨基-2-吡啶基、6-乙基-2-吡啶基、4,6-二甲基-2-吡啶基、6-溴-2-吡啶基、6-甲基-5-溴-2-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、4- CH_3COO -3-吡啶基或 2-氰基-3-吡啶基。

19、如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^2 是 CH_3 或 CHF_2 。

20、如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ， R^1 是 CHF_2 环戊基、四氢呋喃、苯乙基或环丙基甲基，而 R^3 不是 H。

21、如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ， R^3 是 H，而 R^1 是未取代的或者苯基部分被 F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-4} 烷基和/或 C_{1-4} 烷氧基取代的苯乙基，未取代的或者苯基部分被 F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-4} 烷基和/或 C_{1-4} 烷氧基取代的苯丙基，未取代的或者苯基部分被 F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-4} 烷基和/或 C_{1-4} 烷氧基取代的苯基丁基，或者 3-苯基-2-丙烯基。

22、如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是 3(R)-四氢呋喃基， R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ，而 R^3 是其中芳基被 F、Br、Cl、I、烷基或烷氧基取代的芳基烷基。

23、如权利要求1所述的化合物，其中 R^1 是 CHF_2 、环戊基、四氢呋喃、苄乙基或环丙基甲基， R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ，而 R^3 是其中芳基被 F、Br、Cl、I、烷基或烷氧基取代的芳基烷基。

24、如权利要求1所述的化合物，其中 R^1 是环戊基、四氢呋喃、环丙基甲基或 CHF_2 ， R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ，而 R^3 是甲基苄基、甲氧基苄基、氯苄基、氟苄基、三氟苄基、二氟苄基、二氯苄基、氟氯苄基或二（三氟甲基）苄基。

25、如权利要求1所述的化合物，其中 R^1 是 CHF_2 、环烷基、环烷基烷基、芳基烷基、杂环基或杂环基烷基， R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ，而 R^3 是 $\text{CH}_2\text{CONHR}^5$ 。

26、如权利要求1所述的化合物，其中 R^1 是 CHF_2 、环戊基、四氢呋喃、苄乙基或环丙基甲基， R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ，而 R^3 是 $\text{CH}_2\text{CONHR}^5$ 。

27、如权利要求1所述的化合物，其中 R^1 是 CHF_2 、环烷基、环烷基烷基、芳基烷基、杂环基或杂环基烷基， R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ， R^3 是 $\text{CH}_2\text{CONHR}^5$ ，而 R^5 是取代的或未取代的苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基。

28、如权利要求1所述的化合物，其中 R^1 是环烷基、杂环基或杂环基烷基， R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ， R^3 是 $\text{CH}_2\text{CONHR}^5$ ，而 R^5 是2-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,3-二氟苯基、4-氟苯基、4-吡啶基、2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、6-氨基-2-吡啶基、6-乙基-2-吡啶基、4,6-二甲基-2-吡啶基、6-溴-2-吡啶基、6-甲基-5-溴-2-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、4- $\text{CH}_3\text{O-CO-3-}$ 吡啶基、或2-氰基-3-吡啶基。

29、如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是 CHF_2 、环戊基、四氢呋喃或环丙基甲基， R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ， R^3 是 $\text{CH}_2\text{CONHR}^5$ ，而 R^5 是取代的或未取代的苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基。

30、如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是 CHF_2 、环戊基、四氢呋喃或环丙基甲基， R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ， R^3 是 $\text{CH}_2\text{CONHR}^5$ ，而 R^5 是 2-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,3-二氟苯基、4-氟苯基、4-吡啶基、2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、6-氨基-2-吡啶基、6-乙基-2-吡啶基、4,6-二甲基-2-吡啶基、6-溴-2-吡啶基、6-甲基-5-溴-2-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、4- $\text{CH}_3\text{O-CO-3-吡啶基}$ 、或 2-氰基-3-吡啶基。

31、如权利要求 1 所述的化合物，其中式 I 的化合物选自于：

4-[4-甲氧基-3-(4-甲氧基苯氧基) 苯基]-2-吡咯烷酮，
4-[4-甲氧基-3-(3-噻吩基氧基) 苯基]-2-吡咯烷酮，
4-[3-(4-氟苯氧基)-4-甲氧基苯基]-2-吡咯烷酮，
4-(3-(3-环己基-1-丙基氧基)-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮，
4-(4-甲氧基-3-(2-苯基乙氧基)苯基)-2-吡咯烷酮，
4-(4-甲氧基-3-(3-苯基-1-丙氧基)苯基)-2-吡咯烷酮，
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-氯-4-氟苄基)-2-吡咯烷酮，
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮-1-乙酸甲酯，
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-氰基甲基-2-吡咯烷酮，
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-环戊基-2-吡咯烷酮，
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-吡咯烷酮，
4(S)-(3-环戊基氧基-4-二氟甲氧基苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮，
1-(N-(2,3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基

氧基)苯基)-2-吡咯烷酮,
4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮, 或者
其生理上可接受的盐, 其中每种情况下化合物都可以是对映体混合物如外消旋体的形式, 或者是非对映异构体混合物, 或者可以是单个对映体或单个非对映异构体的形式。

32、如权利要求 1 所述的化合物, 其中式 I 的化合物选自于:

(4S)- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲基苄基)- 2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(2-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(4-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(3-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-甲氧基苄基)- 2-吡咯烷酮,
(4S)- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-氟苄基)- 2-吡咯烷酮,
(4S)- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-氟苄基)- 2-吡咯烷酮,
(4S)- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-氟苄基)- 2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(4-氰基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(3,5-双三氟甲基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3, 4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3, 5-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2, 4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,

(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2, 6-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2, 3-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(2-氯-4-氟苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3, 4-二氯苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(4-叔丁基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-乙基-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丙基-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丁基-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-苯基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(2-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(4-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(3-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(3,5-双三氟甲基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3, 4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3, 5-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2, 4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2, 6-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,

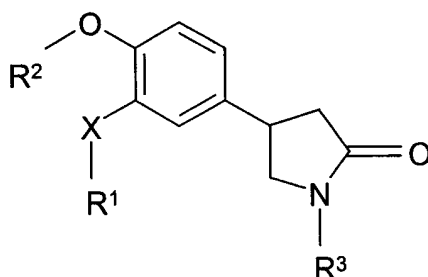
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(2-氯-4-氟苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4-二氯苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(4-叔丁基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-乙基-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丙基-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丁基-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-苯基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,6-二甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,6-二甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-氯苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-吡啶基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-甲氧基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-氯-2-氟苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-硝基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 4-(3-环戊基氧基-4-二氟甲氧基苯基)-1-(N-(2,3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 4(S)-(3-环戊基氧基-4-二氟甲氧基苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 1-(N-(2, 3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-2-吡咯烷酮,
- 1-(N-(2-(6-氨基吡啶基))-氨基羰基甲基)-4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
- 4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(6-乙基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(4, 6-二甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 1-(N-(2-(6-溴吡啶基))-氨基羰基甲基)-4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
- 1-(N-(2-(6-溴吡啶基))-氨基羰基甲基)-4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-2-吡咯烷酮,
- 4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

基甲基)-2-吡咯烷酮,
 4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-(2-甲氧基吡啶基))-氨基羰基
 甲基)-2-吡咯烷酮,
 1-(N-(6-(3-溴-2-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-4 (S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧
 基苯基)-2-吡咯烷酮,
 4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-(4-甲氧基羰基)-吡啶基)-氨基
 羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
 4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲
 基)-2-吡咯烷酮,
 1-(N-(3-(2-氰基吡啶基))-氨基羰基甲基)-4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯
 基)-2-吡咯烷酮, 或者
 4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-
 氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮, 或者

其生理上可接受的盐, 其中每种情况下化合物都可以是对映体混合物如
 外消旋体的形式, 或者是非对映异构体混合物, 或者可以是单个对映体
 或单个非对映异构体的形式。

33、一种用于在需要增强认知力的患者中增强认知力的方法, 其包
 括向所述患者给药有效量的式 I' 化合物:



其中

X 是 O ;

R^1 是具有 1—8 个碳原子的烷基, 其中任选一个或者多个 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 基团

被-CH=CH-或-C $\equiv$ C-基团替换,

具有 1—8 个碳原子的烷基, 其被卤素、氧代或者它们的组合一次或多次取代, 而且其中任选一个或者多个-CH₂CH₂-基团被-CH=CH-或-C $\equiv$ C-基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基, 其是未取代的或者被卤素、氧代基团、具有 1—4 个碳原子的烷基或它们的组合一次或多次取代,

杂环基, 其是饱和的、部分饱和的或完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该杂环基是未取代的或者被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代,

具有 6—14 个碳原子的芳基, 其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基, 其是未取代的或者被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

具有 5—14 个碳原子的部分不饱和碳环基团, 其是未取代的或被卤素、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氧代基团或它们的组合一次或多次取代,

具有 8—16 个碳原子的芳基烯基, 其中烯基部分具有最多 5 个碳原子, 该基团是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷

基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组一次或多次取代合；

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代，或者

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基，该基团是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

R^2 是具有 1—4 个碳原子的烷基，该烷基是未取代的或被卤素一次或多次取代；

R^3 是 H，

具有 1—8 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换，

具有 1—8 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

具有 7—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5

—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或者在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代；

具有 3—8 个碳原子的烷氧基烷基；

-C(O)R⁴，或者

-CH₂CONHR⁵；

R⁴是具有 1—12 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个-CH₂CH₂-基团被-CH=CH-或-C≡C-基团替换，

具有 1—12 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个-CH₂CH₂-基团被-CH=CH-或-C≡C-基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代, 或者

杂环基烷基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代; 以及

R⁵ 是 H,

具有 1—12 个碳原子的烷基, 其中任选一个或者多个 -CH₂CH₂- 基团被 -CH=CH- 或 -C≡C- 基团替换,

具有 1—12 个碳原子的烷基, 其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代, 而且其中任选一个或者多个 -CH₂CH₂- 基团被 -CH=CH- 或 -C≡C- 基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基, 其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基, 其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

有 6—14 个碳原子的芳基, 其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基, 其是未取代的或者被卤素、CF₃、

OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，或

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代。

34、如权利要求 33 所述的方法，其中所述患者是人。

35、如权利要求 34 所述的方法，其中所述化合物的给药量为 0.0001—100 mg/kg 体重/天。

36、如权利要求 33 所述的方法，其中 R² 是 CH₃ 或 CHF₂。

37、如权利要求 33 所述的方法，其中 R² 是 CH₃ 或 CHF₂，R¹ 是 CHF₂、环戊基、四氢呋喃、苯乙基或环丙基甲基，而 R³ 不是 H。

38、如权利要求 33 所述的方法，其中 R² 是 CH₃ 或 CHF₂，R³ 是 H，

而 R^1 是未取代的或者苯基部分被 F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-4} 烷基和/或 C_{1-4} 烷氧基取代的苯乙基，未取代的或者苯基部分被 F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-4} 烷基和/或 C_{1-4} 烷氧基取代的苯丙基，未取代的或者苯基部分被 F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-4} 烷基和/或 C_{1-4} 烷氧基取代的苯基丁基，或者 3-苯基-2-丙烯基。

39、如权利要求 33 所述的方法，其中 R^1 是 3(R)-四氢呋喃基， R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ，而 R^3 是其中芳基被 F、Br、Cl、I、烷基或烷氧基取代的芳基烷基。

40、如权利要求所述的方法 33，其中 R^1 是 CHF_2 、环戊基、四氢呋喃、苯乙基或环丙基甲基， R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ，而 R^3 是其中芳基被 F、Br、Cl、I、烷基或烷氧基取代的芳基烷基。

41、如权利要求 33 所述的方法，其中 R^1 是环戊基、四氢呋喃、环丙基甲基或 CHF_2 ， R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ，而 R^3 是甲基苄基、甲氧基苄基、氯苄基、氟苄基、三氟苄基、二氟苄基、二氯苄基、氟氯苄基或二（三氟甲基）苄基。

42、如权利要求 33 所述的方法，其中 R^1 是 CHF_2 、环烷基、环烷基烷基、芳基烷基、杂环基或杂环基烷基， R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ，而 R^3 是 CH_2CONHR^5 。

43、如权利要求 33 所述的方法，其中 R^1 是环戊基、 CHF_2 、四氢呋喃、苯乙基或环丙基甲基， R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ，而 R^3 是 CH_2CONHR^5 。

44、如权利要求 33 所述的方法，其中 R^1 是 CHF_2 、环烷基、环烷基

烷基、杂环基或杂环基烷基， R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ， R^3 是 CH_2CONHR^5 ，而 R^5 是取代的或未取代的苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基。

45、如权利要求 33 所述的方法，其中 R^1 是 CHF_2 、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基， R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ， R^3 是 CH_2CONHR^5 ，而 R^5 是 2-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,3-二氟苯基、4-氟苯基、4-吡啶基、2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、6-氨基-2-吡啶基、6-乙基-2-吡啶基、4,6-二甲基-2-吡啶基、6-溴-2-吡啶基、6-甲基-5-溴-2-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、4- CH_3O-CO -3-吡啶基或 2-氰基-3-吡啶基。

46、如权利要求 33 所述的方法，其中 R^1 是 CHF_2 、环戊基、四氢呋喃或环丙基甲基， R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ， R^3 是 CH_2CONHR^5 ，而 R^5 是取代的或未取代的苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基。

47、如权利要求 33 所述的方法，其中 R^1 是 CHF_2 、环戊基、四氢呋喃或环丙基甲基， R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ， R^3 是 CH_2CONHR^5 ，而 R^5 是 2-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,3-二氟苯基、4-氟苯基、4-吡啶基、2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、6-氨基-2-吡啶基、6-乙基-2-吡啶基、4,6-二甲基-2-吡啶基、6-溴-2-吡啶基、6-甲基-5-溴-2-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、4- CH_3O-CO -3-吡啶基或 2-氰基-3-吡啶基。

48、如权利要求 33 所述的方法，其中所述式 I 的化合物选自于：
4-[4-甲氧基-3-(4-甲氧基苯氧基) 苯基]-2-吡咯烷酮，
4-[4-甲氧基-3-(3-噻吩基氧基) 苯基]-2-吡咯烷酮，
4-[3-(4-氟苯氧基)-4-甲氧基苯基]-2-吡咯烷酮，
4-(3-(3-环己基-1-丙基氧基)-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮，
4-(4-甲氧基-3-(2-苯基乙氧基)苯基)-2-吡咯烷酮，

4-(4-甲氧基-3-(3-苯基-1-丙氧基)苯基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-氯-4-氟苄基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮-1-乙酸甲酯,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-氰基甲基-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-环戊基-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-吡咯烷酮,
4(S)-(3-环戊基氧基-4-二氟甲氧基苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
1-(N-(2,3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-2-吡咯烷酮,
4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮, 或者
其生理上可接受的盐, 其中每种情况下化合物都可以是对映体混合物如外消旋体的形式, 或者是非对映异构体混合物, 或者可以是单个对映体或单个非对映异构体的形式。

49、如权利要求 33 所述的方法, 其中所述式 I 的化合物选自于:

(4S)- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲基苄基)- 2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(2-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(4-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(3-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-甲氧基苄基)- 2-吡咯烷酮,
(4S)- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-氟苄基)- 2-吡咯烷酮,
(4S)- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-氟苄基)- 2-吡咯烷酮,
(4S)- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-氟苄基)- 2-吡咯烷酮,

(4S)-1-(4-氰基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(3,5-双三氟甲基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,5-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(2-氯-4-氟苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4-二氯苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(4-叔丁基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-乙基-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丙基-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丁基-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-苯基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(2-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(4-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(3-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-氟苄基)-2-吡咯烷酮,

(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(3,5-双三氟甲基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,5-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(2-氯-4-氟苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4-二氯苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(4-叔丁基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-乙基-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丙基-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丁基-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-苯基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,6-二甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,6-二甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲

- 基)-2-吡咯烷酮,
- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-氯苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-吡啶基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-甲氧基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-氯-2-氟苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-硝基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 4-(3-环戊基氧基-4-二氟甲氧基苯基)-1-(N-(2,3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 4(S)-(3-环戊基氧基-4-二氟甲氧基苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
- 1-(N-(2, 3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-2-吡咯烷酮,
- 1-(N-(2-(6-氨基吡啶基))-氨基羰基甲基)-4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(6-乙基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(4, 6-二甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

1-(N-(2-(6-溴吡啶基))-氨基羰基甲基)-4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,

1-(N-(2-(6-溴吡啶基))-氨基羰基甲基)-4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-(2-甲氧基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

1-(N-(6-(3-溴-2-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-4 (S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-(4-甲氧基羰基)-吡啶基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

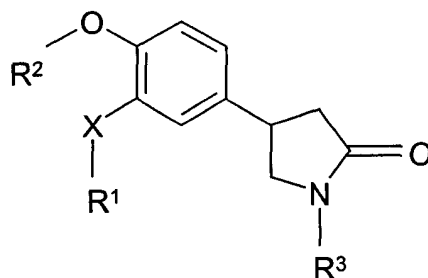
1-(N-(3-(2-氰基吡啶基))-氨基羰基甲基)-4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮, 或者

4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮, 或者

其生理上可接受的盐, 其中每种情况下化合物都可以是对映体混合物如外消旋体的形式, 或者是非对映异构体混合物, 或者可以是单个对映体或单个非对映异构体的形式。

50、一种用于治疗罹患认知力损伤或下降的患者的方法, 其包括向

所述患者给药有效量的式 I' 化合物:



其中

X 是 O;

R¹ 是具有 1—8 个碳原子的烷基, 其中任选一个或者多个 -CH₂CH₂- 基团被 -CH=CH- 或 -C≡C- 基团替换,

具有 1—8 个碳原子的烷基, 其被卤素、氧代或者它们的组合一次或多次取代, 而且其中任选一个或者多个 -CH₂CH₂- 基团被 -CH=CH- 或 -C≡C- 基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基, 其是未取代的或者被卤素、氧代基团、具有 1—4 个碳原子的烷基或它们的组合一次或多次取代,

杂环基, 其是饱和的、部分饱和的或完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该杂环基是未取代的或者被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代,

具有 6—14 个碳原子的芳基, 其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基, 其是未取代的或者被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、

氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 5—14 个碳原子的部分不饱和碳环基团，其是未取代的或被卤素、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氧代基团或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烯基，其中烯基部分具有最多 5 个碳原子，该基团是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代合；

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代，或者

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基，该基团是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

R^2 是具有 1—4 个碳原子的烷基，该烷基是未取代的或被卤素一次或多次取代；

R^3 是 H，

具有 1—8 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换，

具有 1—8 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被

-CH=CH-或-C $\equiv$ C-基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基, 其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

具有 7—16 个碳原子的芳基烷基, 其是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

杂环基烷基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或者在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代;

具有 3—8 个碳原子的烷氧基烷基;

-C(O)R⁴, 或者

-CH₂CONHR⁵;

R⁴是具有 1—12 个碳原子的烷基, 其中任选一个或者多个-CH₂CH₂-基团被-CH=CH-或-C $\equiv$ C-基团替换,

具有 1—12 个碳原子的烷基, 其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代, 而且其中任选一个或者多个-CH₂CH₂-基团被-CH=CH-或-C $\equiv$ C-基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基, 其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基, 其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

有 6—14 个碳原子的芳基, 其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、

烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，或者

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代；以及

R^5 是 H，

具有 1—12 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换，

具有 1—12 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、

烷基或它们的组合一次或多次取代，

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，或

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代。

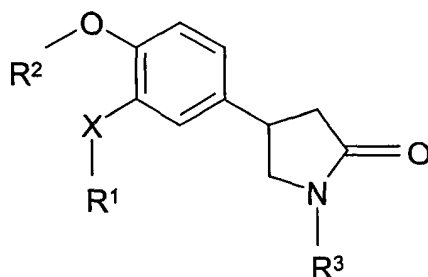
51、如权利要求 50 所述的方法，其中所述患者是人。

52、如权利要求 51 所述的方法，其中所述患者罹患记忆力损坏。

53、如权利要求 50 所述的方法，其中 所述化合物的给药量为 0.0001—100 mg/kg 体重/天。

54、如权利要求 50 所述的方法，其中所述患者罹患的记忆力损坏是由于以下原因导致的：阿尔茨海默氏病、精神分裂症、帕金森氏病、亨廷顿氏病、皮克氏病、科一雅二氏病、抑郁、衰老、头部创伤、中风、CNS 缺氧、脑衰老、多梗塞性痴呆、HIV 或心血管病。

55、一种用于治疗罹患涉及 cAMP 浓度降低的疾病的患者的方法，其包括向所述患者给药有效量的式 I' 化合物：



其中

X 是 O；

R^1 是具有 1—8 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换，

具有 1—8 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或者被卤素、氧代基团、具有 1—4 个碳原子的烷基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或完全不饱和的，具有 5—10

个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该杂环基是未取代的或者被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，

具有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 5—14 个碳原子的部分不饱和碳环基团，其是未取代的或被卤素、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氧代基团或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烯基，其中烯基部分具有最多 5 个碳原子，该基团是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代合；

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、

羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代，或者

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基(如环戊基乙基和环丙基甲基)，该基团是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

R^2 是具有 1—4 个碳原子的烷基，该烷基是未取代的或被卤素一次或多次取代；

R^3 是 H，

具有 1—8 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换，

具有 1—8 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

具有 7—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或者在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代；

具有 3—8 个碳原子的烷氧基烷基；

-C(O)R⁴, 或者

-CH₂CONHR⁵;

R⁴是具有1—12个碳原子的烷基, 其中任选一个或者多个-CH₂CH₂-基团被-CH=CH-或-C≡C-基团替换,

具有1—12个碳原子的烷基, 其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代, 而且其中任选一个或者多个-CH₂CH₂-基团被-CH=CH-或-C≡C-基团替换,

具有3—8个碳原子的环烷基, 其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

具有4—16个碳原子的环烷基烷基, 其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

有6—14个碳原子的芳基, 其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

具有8—16个碳原子的芳基烷基, 其是未取代的或者被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

杂环基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有5—10个环原子, 其中至少1个环原子是N、O或S原子, 该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代, 或者

杂环基烷基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有5

—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代；以及

R⁵ 是 H,

具有 1—12 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个-CH₂CH₂-基团被-CH=CH-或-C≡C-基团替换，

具有 1—12 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个-CH₂CH₂-基团被-CH=CH-或-C≡C-基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

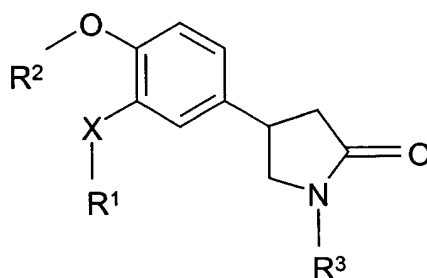
具有 8—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取

代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，或

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代。

56、一种用于抑制患者中 PDE4 酶活性的方法，其包括向所述患者给药有效量的式 I' 化合物：



其中

X 是 O；

R^1 是具有 1—8 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团

被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换，

具有 1—8 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或者被卤素、氧代基团、具有 1—4 个碳原子的烷基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或完全不饱和的，具有 5—10

个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该杂环基是未取代的或者被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，

具有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 5—14 个碳原子的部分不饱和碳环基团，其是未取代的或被卤素、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氧代基团或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烯基，其中烯基部分具有最多 5 个碳原子，该基团是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代；

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、

羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代，或者

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基，该基团是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

R^2 是具有 1—4 个碳原子的烷基，该烷基是未取代的或被卤素一次或多次取代；

R^3 是 H，

具有 1—8 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换，

具有 1—8 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

具有 7—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或者在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代；

具有 3—8 个碳原子的烷氧基烷基；

$-C(O)R^4$ ，或者

$-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$;

R^4 是具有1—12个碳原子的烷基,其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有1—12个碳原子的烷基,其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代,而且其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有3—8个碳原子的环烷基,其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

具有4—16个碳原子的环烷基烷基,其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

有6—14个碳原子的芳基,其是未取代的或被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

具有8—16个碳原子的芳基烷基,其是未取代的或者被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

杂环基,其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的,具有5—10个环原子,其中至少1个环原子是N、O或S原子该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代,或者

杂环基烷基,其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的,具有5—10个环原子,其中至少1个环原子是N、O或S原子,该基团

是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代；以及

R⁵ 是 H,

具有 1—12 个碳原子的烷基,其中任选一个或者多个-CH₂CH₂-基团被-CH=CH-或-C≡C-基团替换,

具有 1—12 个碳原子的烷基,其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代,而且其中任选一个或者多个-CH₂CH₂-基团被-CH=CH-或-C≡C-基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基,其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基,其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

有 6—14 个碳原子的芳基,其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基,其是未取代的或者被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

杂环基,其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的,具有 5—10 个环原子,其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子,该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、三氟甲

基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代, 或

杂环基烷基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该基团是未取代的或在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代;

其条件是:

(a) 当 X 是 O, R^2 是 CH_3 而 R^3 是 H 时, 则 R^1 不是甲基、乙基、n-丙基、异丙基、仲丁基、n-丁基、异丁基、新戊基、n-戊基、2-甲基丁基、异戊基、n-己基、苯基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基、甲基环戊基、环丙基甲基、环戊基甲基、2-丙烯基、2-丙炔基、3-甲基-2-丁烯基、N-取代的 2-哌嗪基乙基、降冰片基、3-四氢呋喃基、2-四氢呋喃基、3-四氢噻吩基、2-氧杂环丙基、2-氧杂环戊基、3-氧杂环戊基、2-氯乙基、2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基、3-溴丙基、3-氯丙基或 4-溴丁基;

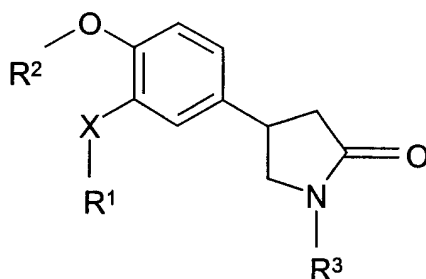
(b) 当 X 是 O, R^1 是环戊基而 R^2 是甲基时, 则 R^3 不是 H、乙酰基、苄基、4-羟基苄基、4-乙酰氧基苄基、4-溴苄基、3,4-二甲氧基苄基、4-甲硫基苄基、4-氰基苄基、2-氨基苄基、3-氨基苄基、4-氨基苄基、4-二甲氨基苄基、2,4-二氨基苄基、4-氨基-3,5-二甲氧基苄基、3-羧基苄基、3-甲氧基羰基苄基、4-甲氧基羰基苄基、4-甲基亚硫酰基苄基、4-甲基磺酰基苄基、2-硝基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二硝基苄基、2-硝基-4-氨基苄基、2-氨基-4-硝基苄基、吗啉基乙基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、4-(6-氟喹啉基)甲基、2-(7-氯喹啉基)甲基、2-咪唑基甲基或取代的咪唑基甲基;

(c) 当 X 是 O, R^1 是 CH_3 而 R^3 是 H 时, 则 R^2 不是甲基、乙基或丁基;

(d) 当 X 是 O 而 R^3 是 H 时, 则 R^1 和 R^2 不都是乙基或异丁基;

(e) 当 X 是 O, 而且 R^1 和 R^2 都是二氟甲基时, 则 R^3 不是 4-氨基苄基或 4-氨基-3,5-二甲氧基苄基。

57、一种用于治疗罹患由于神经变性疾病而导致的记忆力损伤的患者的方法, 其包括向所述患者给药有效量的式 I' 化合物:



其中

X 是 O;

R^1 是具有 1—8 个碳原子的烷基, 其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换,

具有 1—8 个碳原子的烷基, 其被卤素、氧代或者它们的组合一次或多次取代, 而且其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基, 其是未取代的或者被卤素、氧代基团、具有 1—4 个碳原子的烷基或它们的组合一次或多次取代, 杂环基, 其是饱和的、部分饱和的或完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该杂环基是未取代的或者被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代,

具有 6—14 个碳原子的芳基, 其是未取代的或被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷

基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酸基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酸基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 5—14 个碳原子的部分不饱和碳环基团，其是未取代的或被卤素、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氧代基团或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烯基，其中烯基部分具有最多 5 个碳原子，该基团是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酸基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代；

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代，或者

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基（如环戊基乙基和环丙基甲基），该基团是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

R^2 是具有 1—4 个碳原子的烷基，该烷基是未取代的或被卤素一次或多次

取代;

R^3 是 H,

具有 1—8 个碳原子的烷基, 其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有 1—8 个碳原子的烷基, 其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代, 而且其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基, 其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

具有 7—16 个碳原子的芳基烷基, 其是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

杂环基烷基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或者在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代;

具有 3—8 个碳原子的烷氧基烷基;

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, 或者

$-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$;

R^4 是具有 1—12 个碳原子的烷基, 其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有 1—12 个碳原子的烷基, 其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代, 而且其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被

-CH=CH-或-C $\equiv$ C-基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基, 其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基, 其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

有 6—14 个碳原子的芳基, 其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基, 其是未取代的或者被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

杂环基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代, 或者

杂环基烷基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代; 以及

R⁵ 是 H,

具有 1—12 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换，

具有 1—12 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

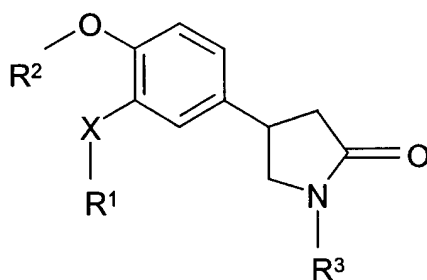
具有 8—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，或

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、

三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代。

58、一种用于治疗罹患由于急性神经变性疾病而导致的记忆力损伤的患者的方法，其包括向所述患者给药有效量的式 I' 化合物：



其中

X 是 O；

R¹ 是具有 1—8 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 -CH₂CH₂- 基团被 -CH=CH- 或 -C≡C- 基团替换，

具有 1—8 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 -CH₂CH₂- 基团被 -CH=CH- 或 -C≡C- 基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或者被卤素、氧代基团、具有 1—4 个碳原子的烷基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该杂环基是未取代的或者被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，

具有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷

基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 5—14 个碳原子的部分不饱和碳环基团，其是未取代的或被卤素、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氧代基团或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烯基，其中烯基部分具有最多 5 个碳原子，该基团是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代合；

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代，或者

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基，该基团是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

R^2 是具有 1—4 个碳原子的烷基，该烷基是未取代的或被卤素一次或多次取代；

R^3 是 H,

具有 1—8 个碳原子的烷基, 其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有 1—8 个碳原子的烷基, 其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代, 而且其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基, 其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

具有 7—16 个碳原子的芳基烷基, 其是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

杂环基烷基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或者在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代;

具有 3—8 个碳原子的烷氧基烷基;

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, 或者

$-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$;

R^4 是具有 1—12 个碳原子的烷基, 其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有 1—12 个碳原子的烷基, 其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代, 而且其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，或者

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代；以及

R^5 是 H，

具有 1—12 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团

被-CH=CH-或-C $\equiv$ C-基团替换,

具有 1—12 个碳原子的烷基,其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代,而且其中任选一个或者多个-CH₂CH₂-基团被-CH=CH-或-C $\equiv$ C-基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基,其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基,其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

有 6—14 个碳原子的芳基,其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

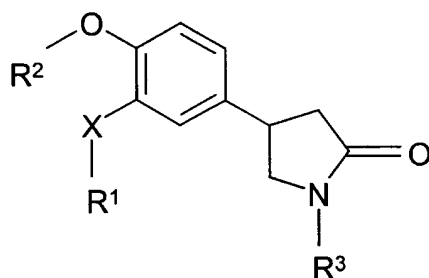
具有 8—16 个碳原子的芳基烷基,其是未取代的或者被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

杂环基,其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的,具有 5—10 个环原子,其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子,该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代,或

杂环基烷基,其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的,具有 5—10 个环原子,其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子,该基团是未取代的或在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基

或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代。

59、一种用于治疗罹患过敏性疾病或炎性疾病的患者的方法，其包括向所述患者给药有效量的式 I' 化合物：



其中

X 是 O；

R¹ 是具有 1—8 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 -CH₂CH₂- 基团被 -CH=CH- 或 -C≡C- 基团替换，

具有 1—8 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 -CH₂CH₂- 基团被 -CH=CH- 或 -C≡C- 基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或者被卤素、氧代基团、具有 1—4 个碳原子的烷基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该杂环基是未取代的或者被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，

具有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、

烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基, 其是未取代的或者被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

具有 5—14 个碳原子的部分不饱和碳环基团, 其是未取代的或被卤素、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氧代基团或它们的组合一次或多次取代,

具有 8—16 个碳原子的芳基烯基, 其中烯基部分具有最多 5 个碳原子, 该基团是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代;

杂环基烷基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代, 或者

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基, 该基团是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

R^2 是具有 1—4 个碳原子的烷基, 该烷基是未取代的或被卤素一次或多次取代;

R^3 是 H,

具有 1—8 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换，

具有 1—8 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

具有 7—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或者在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代；

具有 3—8 个碳原子的烷氧基烷基；

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ，或者

$-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$ ；

R^4 是具有 1—12 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换，

具有 1—12 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、

烷基或它们的组合一次或多次取代,

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基, 其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

有 6—14 个碳原子的芳基, 其是未取代的或被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基, 其是未取代的或者被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代,

杂环基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代, 或者

杂环基烷基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代; 以及

R^5 是 H,

具有 1—12 个碳原子的烷基, 其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有 1—12 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基和酰基氧基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，或

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基

团、氰基或它们的组合取代；

其条件是：

(a) 当 X 是 O， R^2 是 CH_3 而 R^3 是 H 时，则 R^1 不是甲基、乙基、n-丙基、异丙基、仲丁基、n-丁基、异丁基、新戊基、n-戊基、2-甲基丁基、异戊基、n-己基、苯基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基、甲基环戊基、环丙基甲基、环戊基甲基、2-丙烯基、2-丙炔基、3-甲基-2-丁烯基、N-取代的 2-哌嗪基乙基、降冰片基、3-四氢呋喃基、2-四氢呋喃基、3-四氢噻吩基、2-氧杂环丙基、2-氧杂环戊基、3-氧杂环戊基、2-氯乙基、2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基、3-溴丙基、3-氯丙基或 4-溴丁基；

(b) 当 X 是 O， R^1 是环戊基而 R^2 是甲基时，则 R^3 不是 H、乙酰基、苄基、4-羟基苄基、4-乙酰氧基苄基、4-溴苄基、3,4-二甲氧基苄基、4-甲硫基苄基、4-氰基苄基、2-氨基苄基、3-氨基苄基、4-氨基苄基、4-二甲氨基苄基、2,4-二氨基苄基、4-氨基-3,5-二甲氧基苄基、3-羧基苄基、3-甲氧基羰基苄基、4-甲氧基羰基苄基、4-甲基亚硫酰基苄基、4-甲基磺酰基苄基、2-硝基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二硝基苄基、2-硝基-4-氨基苄基、2-氨基-4-硝基苄基、吗啉基乙基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、4-(6-氟喹啉基)甲基、2-(7-氯喹啉基)甲基、2-咪唑基甲基或取代的咪唑基甲基；

(c) 当 X 是 O， R^1 是 CH_3 而 R^3 是 H 时，则 R^2 不是甲基、乙基或丁基；

(d) 当 X 是 O 而 R^3 是 H 时，则 R^1 和 R^2 不都是乙基或异丁基；

(e) 当 X 是 O，而且 R^1 和 R^2 都是二氟甲基时，则 R^3 不是 4-氨基苄基或 4-氨基-3,5-二甲氧基苄基。

60、一种药物组合物，其包含如权利要求 1 所述的化合物以及药学上可接受的载体。

61、如权利要求 60 所述的组合物, 其中该组合物包含 0.01—1000 mg 的化合物。

作为用于治疗神经病综合症的 PDE-4 抑制剂的 4-(4-烷氧基-3-羟基苯基)-2-吡咯烷酮衍生物

本申请要求于 2001 年 10 月 16 日递交的第 60/329,314 号美国临时专利申请的优先权，该申请的整个内容在此并入作为参考。

技术领域

本发明概括地涉及磷酸二酯酶 4 (PDE4) 的酶抑制作用。更具体而言，本发明涉及用新化合物——4-(取代苯基)-2-吡咯烷酮化合物对 PDE4 进行选择性的抑制，制备该化合物的方法，包含该化合物的组合物，以及其使用方法。

背景技术

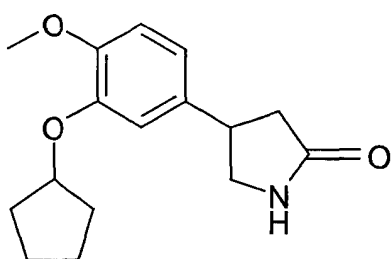
环核苷酸特异性的磷酸二酯酶 (PDE) 是一类催化各种环核苷单磷酸酯 (包括 cAMP 和 cGMP) 水解的酶。这些环核苷酸在细胞内起到第二信使的作用，而且作为信使，携带了来自于细胞表面受体的脉冲，而所述细胞表面受体带有各种激素和神经递质。PDE 具有以下作用：分解此等环单核苷酸，导致其信使作用停止，由此调节细胞内的环核苷酸水平，并维持环核苷酸稳态。

PDE 酶可根据它们对 cAMP 或 cGMP 水解的特异性，对钙、钙调蛋白或 cGMP 调节作用的敏感性，以及各种化合物对它们的选择性抑制作用而分为 11 个族。例如，Ca²⁺/钙调蛋白刺激 PDE 1。PDE 2 是 cGMP 依赖性的，而且存在于心脏和肾上腺中。PDE 3 可被 cGMP 抑制，而且对该酶的抑制作用产生正的收缩能活性。PDE 4 是 cAMP 特异性的，而且对其抑制可导致气道松弛、抗炎和抗抑郁活性。PDE 5 似乎在调节血管

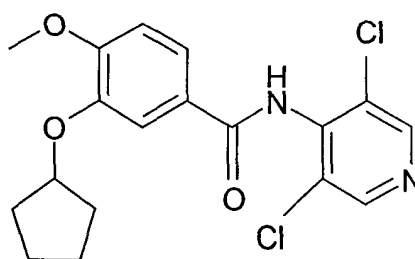
平滑肌内的 cGMP 含量方面是非常重要的，并且因此 PDE5 抑制剂可具有心血管活性。因为 PDE 具有各自不同的生物化学性质，所以它们具有不同的调节形式。

PDE4 的特征是具有各种动力学性质，包括对 cAMP 的低 Michaelis 常数以及对某些药物的敏感性。PDE4 酶由 4 个基因组成，它们产生 4 种同工型的 PDE4 酶，分别是 PDE4A、PDE4B、PDE4C 和 PDE4D（参见：Wang 等人, Expression, Purification, and Characterization of human cAMP-Specific Phosphodiesterase (PDE4) Subtypes A, B, C, and D, Biochem. Biophys. Res. Comm., 234, 320-324 (1997)）。另外，已鉴定出各个 PDE4 同工型的不同剪接变体。

PDE4 同工酶局限于细胞的细胞溶胶中，而且与任何已知的膜结构无关。PDE4 同工酶催化 cAMP 水解为腺苷 5'-单磷酸（AMP），由此特异性地使 cAMP 失活。调节 cAMP 活性在许多生物过程中都是重要的，包括炎症和记忆。PDE4 同工酶的抑制剂如咯利普兰、咯拉米司特、CDP-840 和 ariflo 都是强效的抗炎剂，而且因此可用于治疗产生炎症的疾病，如气喘或关节炎。另外，咯利普兰在学习模型中提高大鼠和小鼠的认知力。



咯利普兰



咯拉米司特

除了诸如咯利普兰的化合物，黄嘌呤衍生物如己酮可可碱、登布茶碱和茶碱抑制 PDE4，而且最近人们已开始注意其增强认识力的作用。cAMP 和 cGMP 是介导对许多不同激素和神经递质产生细胞应答的第二信使。因此，抑制 PDE 可产生显著的治疗作用，并导致关键细胞中细胞

内 cAMP 或 cGMP 的增加, 所述关键细胞例如是神经系统以及身体内其他地方的那些关键细胞。

咯利普兰, 以前是作为抗抑郁药研制的, 也可选择性地抑制 PDE4 酶, 并且已成为区分 PDE 酶亚型的标准药物。PDE4 领域中的早期工作集中于抑郁和炎症, 并随后扩展至包括诸如痴呆的适应症 (有关综述参见: “The PDE IV Family of Calcium-Phosphodiesterases Enzymes”, John A. Lowe, III, 等人, *Drugs of the Future* 1992,17 (9): 799-807)。由于这些化合物的副作用性质, 停止了咯利普兰和其他第一代 PDE4 抑制剂的进一步临床开发。在灵长类动物中的主要副作用是呕吐, 而在啮齿类动物中的主要副作用是睾丸脱粒、平滑肌的减弱、向神经性作用、增加胃酸分泌以及胃侵蚀。在人类, 主要的副作用是恶心和呕吐。

发明内容

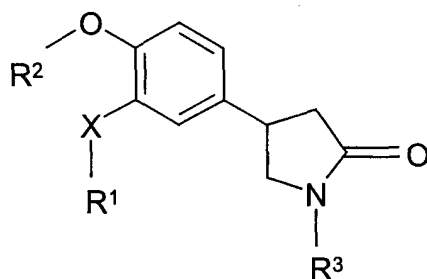
本发明涉及新的化合物, 其抑制、优选选择性地抑制 PDE4 酶, 而且特别是具有经改善的副作用性质, 即、相对而言是非催吐性的 (例如与以上讨论的现有化合物)。具体而言, 本发明涉及新的咯利普兰类似物。同时, 本发明的化合物有利于进入细胞, 特别是神经系统的细胞。

另外, 本发明提供具有所述活性和选择性的化合物的合成方法以及用于治疗需要 PDE 抑制作用、特别是 PDE4 抑制作用的患者如包括人的哺乳动物的方法 (以及相应的药物组合物), 用于治疗涉及细胞内 PDE 4 水平升高或 cAMP 水平下降的疾病, 例如涉及神经病综合症的疾病, 特别是那些与记忆力损伤有关的疾病, 最特别的是那些与长期记忆力损伤有关的疾病, 例如所述记忆力损伤至少部分是由于 PDE 4 酶对细胞内 cAMP 水平的分解代谢而导致的, 或者所述记忆力损伤可通过增加 cAMP 水平而得到改善。

在优选的方面中, 本发明的化合物通过抑制 PDE4 酶而改善所述疾病, 所用的剂量不诱发呕吐或其他副作用。

通过进一步研究特异性的作用以及所附的权利要求书，本发明的其他方面、目的和优点对于本领域技术人员将更加明显。

本发明包括式 I 的化合物：



其中

X 是 O；

R¹ 是具有 1—8 个碳原子的烷基，其中任选一个或者多个 -CH₂CH₂- 基团被 -CH=CH- 或 -C≡C- 基团替换，

具有 1—8 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 -CH₂CH₂- 基团被 -CH=CH- 或 -C≡C- 基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或者被卤素、氧代基团、具有 1—4 个碳原子的烷基或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子（如 3-噻吩基、2-噻吩基、3-四氢呋喃），该杂环基是未取代的或者被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，

具有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基（如乙酰胺基）和酰基氧基（如乙酰氧基）或它们的组合一次或

多次取代,

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基,其是未取代的或者优选在芳基部分中被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基(如乙酰胺基)和酰基氧基(如乙酰氧基)或它们的组合一次或多次取代,

具有 5—14 个碳原子的部分不饱和碳环基团(如环己烯基、环己二烯基、茛满基和四氢萘基),其是未取代的或被卤素、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氧代基团或它们的组合一次或多次取代,

具有 8—16 个碳原子的芳基烯基,其中烯基部分具有最多 5 个碳原子,该基团是未取代的或者优选在芳基部分中被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基(如乙酰胺基)和酰基氧基(如乙酰氧基)或它们的组一次或多次取代合;

杂环基烷基,其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的,具有 5—10 个环原子,其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子,该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代,或者

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基(如环戊基乙基和环丙基甲基),该基团是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

R^2 是具有 1—4 个碳原子的烷基,该烷基是未取代的或被卤素一次或多次取代;

R^3 是 H,

具有 1—8 个碳原子的烷基, 其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有 1—8 个碳原子的烷基, 其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代, 而且其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基, 其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

具有 7—16 个碳原子的芳基烷基, 其是未取代的或者优选在芳基部分中被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基和酰基氧基 (如乙酰氧基) 或它们的组合一次或多次取代, 杂环基烷基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或者在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代;

具有 3—8 个碳原子的烷氧基烷基;

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, 或者

$-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$;

R^4 是具有 1—12 个碳原子的烷基, 其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有 1—12 个碳原子的烷基, 其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代, 而且其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基（如环戊基乙基和环丙基甲基），其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基（如乙酰胺基）和酰基氧基（如乙酰氧基）或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者优选在芳基部分中被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基（如乙酰胺基）和酰基氧基（如乙酰氧基）或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子（如 3-噻吩基、2-噻吩基、3-四氢呋喃），该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，或者

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧

代基团、氰基或它们的组合取代；以及
 R^5 是 H,

具有 1—12 个碳原子的烷基,其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换,

具有 1—12 个碳原子的烷基,其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代,而且其中任选一个或者多个 $-CH_2CH_2-$ 基团被 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ 基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基,其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基(如环戊基乙基和环丙基甲基),其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

有 6—14 个碳原子的芳基,其是未取代的或被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基(如乙酰胺基)和酰基氧基(如乙酰氧基)或它们的组合一次或多次取代,

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基,其是未取代的或者优选在芳基部分中被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基(如乙酰胺基)和酰基氧基(如乙酰氧基)或它们的组合一次或多次取代,

杂环基,其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的,具有 5—10 个环原子,其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子(如 3-噻吩基、2-噻吩基、3-四氢呋喃),该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷

基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，或杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代；

其条件是：

(a) 当 X 是 O， R^2 是 CH_3 而 R^3 是 H 时，则 R^1 不是甲基、乙基、n-丙基、异丙基、仲丁基、n-丁基、异丁基、新戊基、n-戊基、2-甲基丁基、异戊基、n-己基、苯基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基、甲基环戊基、环丙基甲基、环戊基甲基、2-丙烯基、2-丙炔基、3-甲基-2-丁烯基、N-取代的 2-哌嗪基乙基、降冰片基、3-四氢呋喃基、2-四氢呋喃基、3-四氢噻吩基、2-氧杂环丙基、2-氧杂环戊基、3-氧杂环戊基、2-氯乙基、2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基、3-溴丙基、3-氯丙基或 4-溴丁基；

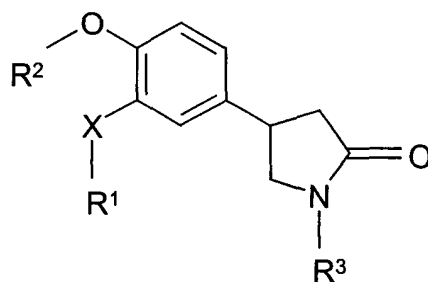
(b) 当 X 是 O， R^1 是环戊基而 R^2 是甲基时，则 R^3 不是 H、乙酰基、苄基、4-羟基苄基、4-乙酰氧基苄基、4-溴苄基、3,4-二甲氧基苄基、4-甲硫基苄基、4-氰基苄基、2-氨基苄基、3-氨基苄基、4-氨基苄基、4-二甲氨基苄基、2,4-二氨基苄基、4-氨基-3,5-二甲氧基苄基、3-羧基苄基、3-甲氧基羰基苄基、4-甲氧基羰基苄基、4-甲基亚硫酰基苄基、4-甲基磺酰基苄基、2-硝基苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2,4-二硝基苄基、2-硝基-4-氨基苄基、2-氨基-4-硝基苄基、吗啉基乙基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、4-(6-氟喹啉基)甲基、2-(7-氯喹啉基)甲基、2-咪唑基甲基或取代的咪唑基甲基；

(c) 当 X 是 O， R^1 是 CH_3 而 R^3 是 H 时，则 R^2 不是甲基、乙基或丁基；

(d) 当 X 是 O 而 R^3 是 H 时, 则 R^1 和 R^2 不都是乙基或异丁基;

(e) 当 X 是 O, 而且 R^1 和 R^2 都是二氟甲基时, 则 R^3 不是 4-氨基苄基或 4-氨基-3,5-二甲氧基苄基。

根据本发明的方法方面, 其提供一种治疗罹患 cAMP 水平下降和/或细胞内 PDE4 水平升高导致的疾病 (如记忆力损伤) 的患者 (如哺乳动物, 包括人) 的方法, 其包括向所述患者给药根据式 I 的化合物:



其中

X 是 O;

R^1 是具有 1—8 个碳原子的烷基, 其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有 1—8 个碳原子的烷基, 其被卤素、氧代或者它们的组合一次或多次取代, 而且其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基, 其是未取代的或者被卤素、氧代基团、具有 1—4 个碳原子的烷基或它们的组合一次或多次取代,

杂环基, 其是饱和的、部分饱和的或完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子 (如 3-噻吩基、2-噻吩基、3-四氢呋喃), 该杂环基是未取代的或者被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代,

具有 6—14 个碳原子的芳基, 其是未取代的或被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷

基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基（如乙酰胺基）和酰基氧基（如乙酰氧基）或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者优选在芳基部分中被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基（如乙酰胺基）和酰基氧基（如乙酰氧基）或它们的组合一次或多次取代，

具有 5—14 个碳原子的部分不饱和碳环基团（如环己烯基、环己二烯基、茚满基和四氢萘基），其是未取代的或被卤素、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氧代基团或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烯基，其中烯基部分具有最多 5 个碳原子，该基团是未取代的或者优选在芳基部分中被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基（如乙酰胺基）和酰基氧基（如乙酰氧基）或它们的组合一次或多次取代；

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代，或者

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基（如环戊基乙基和环丙基甲基），该基团是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或

多次取代,

R^2 是具有 1—4 个碳原子的烷基, 该烷基是未取代的或被卤素一次或多次取代;

R^3 是 H,

具有 1—8 个碳原子的烷基, 其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有 1—8 个碳原子的烷基, 其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代, 而且其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基, 其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

具有 7—16 个碳原子的芳基烷基, 其是未取代的或者优选在芳基部分中被卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基和酰基氧基 (如乙酰氧基) 或它们的组合一次或多次取代, 杂环基烷基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该基团是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或者在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代;

具有 3—8 个碳原子的烷氧基烷基;

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, 或者

$-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$;

R^4 是具有 1—12 个碳原子的烷基, 其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换,

具有 1—12 个碳原子的烷基，其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代，而且其中任选一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换，

具有 3—8 个碳原子的环烷基，其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基（如环戊基乙基和环丙基甲基），其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代，

有 6—14 个碳原子的芳基，其是未取代的或被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基（如乙酰胺基）和酰基氧基（如乙酰氧基）或它们的组合一次或多次取代，

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基，其是未取代的或者优选在芳基部分中被卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基（如乙酰胺基）和酰基氧基（如乙酰氧基）或它们的组合一次或多次取代，

杂环基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子（如 3-噻吩基、2-噻吩基、3-四氢呋喃），该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代，或者

杂环基烷基，其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的，具有 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子，该基团

是未取代的或者在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代；以及

R⁵ 是 H,

具有 1—12 个碳原子的烷基,其中任选一个或者多个-CH₂CH₂-基团被-CH=CH-或-C≡C-基团替换,

具有 1—12 个碳原子的烷基,其被卤素、氧代基团或者它们的组合一次或多次取代,而且其中任选一个或者多个-CH₂CH₂-基团被-CH=CH-或-C≡C-基团替换,

具有 3—8 个碳原子的环烷基,其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

具有 4—16 个碳原子的环烷基烷基(如环戊基乙基和环丙基甲基),其是未取代的或被卤素、氧代基团、烷基或它们的组合一次或多次取代,

有 6—14 个碳原子的芳基,其是未取代的或被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基(如乙酰胺基)和酰基氧基(如乙酰氧基)或它们的组合一次或多次取代,

具有 8—16 个碳原子的芳基烷基,其是未取代的或者优选在芳基部分中被卤素、CF₃、OCF₃、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基、酰胺基(如乙酰胺基)和酰基氧基(如乙酰氧基)或它们的组合一次或多次取代,

杂环基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子 (如 3-噻吩基、2-噻吩基、3-四氢呋喃), 该基团是未取代的或被卤素、芳基、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或它们的组合一次或多次取代, 或杂环基烷基, 其是饱和的、部分饱和的或者完全不饱和的, 具有 5—10 个环原子, 其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子, 该基团是未取代的或在杂芳基部分中被卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或它们的组合一次或多次取代和/或在烷基部分中被卤素、氧代基团、氰基或它们的组合取代。

本发明的化合物可以有效地在动物如哺乳动物、特别是人中抑制或者调节 PDE4 的活性。这些化合物表现出神经病学活性, 特别是此等活性影响认知能力, 包括长期记忆力。这些化合物还可有效地治疗涉及 cAMP 水平下降的疾病。该疾病包括但不限于炎症性疾病。这些化合物还可作为抗抑郁剂, 或者是用于治疗精神分裂症的认知和负面症状。

用于测定 PDE 4 抑制活性、PDE4 抑制活性的选择性、以及抑制 PDE 4 同工酶的选择性的试验在本领域中都是已知的。例如参见 US 6,136,821, 该文献的内容在此并入作为参考。

卤素在此是指 F、Cl、Br 和 I。优选的卤素是 F 和 Cl。

烷基是指直链或支链脂族烃基。对于 R^1 和 R^3 , 合适的烷基优选具有 1—8 个碳原子, 特别是 1—4 个碳原子。对于 R^2 , 合适的烷基优选具有 1—4 个碳原子。对于 R^4 和 R^5 , 合适的烷基优选具有 1—12 个碳原子, 特别是 1—8 个碳原子, 尤其是 1—4 个碳原子。

合适的烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、和十二烷基。

合适烷基的其他例子包括 1-、2-或 3-甲基丁基、1,1-、1,2-或 2,2 二甲基丙基、1-乙基丙基、1-、2-、3-或 4-甲基戊基、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-或 3,3-二甲基丁基、1-或 2-乙基丁基、乙基甲基丙基、三甲基丙基、甲基己基、二甲基戊基、乙基戊基、乙基甲基丁基、二甲基丁基等。

这些烷基中的一个或者多个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团可被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基团替换。合适的烯基或炔基是 1-丙烯基、2-丙烯基、1-丙炔基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-丁炔基、1,3-丁二烯基和 3-甲基-2-丁烯基。

对于 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^5 ，取代的烷基是在 1 个或者多个位置处被卤素和/或氧代基团取代的上述烷基。卤素是优选的取代基，特别是 F 和 Cl。对于 R^2 ，取代的烷基具有 1—4 个碳原子，而且被卤素一次或多次取代，特别是 F 和 Cl，例如被最多 5 个 F 原子取代的 C_1 - C_4 烷基。

在芳基烷基、杂环基烷基、环烷基烷基和烷氧基烷基中，“烷基”是指通常具有最多约 13 个碳原子的二价亚烷基。对于 R^1 中的芳基烷基，“烷基”部分优选具有 2—10 个碳原子。对于其他芳基烷基，“烷基”部分优选具有 1—10 个碳原子。在杂环基烷基中，“烷基”部分优选具有 1—12 个碳原子。在烷氧基烷基中，“烷基”部分优选具有 2—7 个碳原子。在环烷基烷基中，“烷基”部分优选具有 1—13 个碳原子。

如果烷基是取代基（例如在芳基和杂环基团上的烷基取代基）或者是取代基的一部分（例如在芳基的烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、烷硫基、烷基亚硫酸基和烷基磺酰基取代基中），烷基部分优选具有 1—12 个碳原子，特别是 1—8 个碳原子，尤其是 1—4 个碳原子。

烷氧基是指其中烷基部分具有 1—8 个碳原子的烷基-O-基团。合适的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基和三氟甲氧基。优选的烷氧基是甲氧基和乙氧基。对于 R^3 ，烷氧基烷基优选具有 3—8 个碳原子，如甲氧基乙基。

类似地，烷氧基羰基代表其中烷基部分具有 1—8 个碳原子的烷基-O-CO-基团。

烯基是指包含 2—12 个碳原子的直链或支链脂族基团，其中一个或者多个-CH₂-CH₂-结构被-CH=CH-替换。合适的烯基是乙烯基、1-丙烯基、2-甲基乙烯基、1-丁烯、2-丁烯、1-戊烯和 2-戊烯基。在芳基烯基中，烯基是指优选具有 2—5 个碳原子的链烷烯基。

环烷基是指具有 3—8 个碳原子的单环、二环或三环饱和烃基，优选 4—6 个碳原子，特别是 5 个碳原子。合适的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和降冰片基。其他合适的环烷基包括螺戊基、二环[2.1.0]戊基、二环[3.1.0]己基、螺[2.4]庚基、螺[2.5]辛基、二环[5.1.0]辛基、螺[2.6]壬基、二环[2.2.0]己基、螺[3.3]庚基和二环[4.2.0]辛基。优选的环烷基是环戊基。

环烷基可被卤素、氧代基团和/或烷基取代。卤素和/或烷基是优选的取代基。

环烷基烷基是指环烷基-烷基基团，其中所述环烷基和烷基部分与以上定义相同。合适的例子包括环戊基乙基和环丙基甲基。

芳基，作为一个基团或取代基本身或者作为一个基团或取代基的一部分，是指包含 6—14 个碳原子、优选 6—12 个碳原子、特别是 6—10 个碳原子的芳香碳环基团。合适的芳基包括苯基、萘基和联苯基。取代的芳基包括被以下基团被一次或多次取代的上述芳基：卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、苯氧基和酰基氧基（如乙酰氧基）。

芳基烷基是指其中芳基和烷基部分与上述定义相同的芳基-烷基基团。合适的例子包括 1-苯乙基、2-苯乙基、苯丙基、苯丁基、苯戊基和萘甲基。对于 R³，芳基烷基可以是苄基。

芳基烯基是指其中芳基和烯基部分与上述芳基和烯基定义相同的芳

基-烯基基团。合适的例子包括 3-芳基-2-丙烯基。

杂环基团是指饱和、部分饱和给完全不饱和的杂环基团，该基团具有 1 或 2 个环以及总共 5—10 个环原子，其中至少 1 个环原子是 N、O 或 S 原子。优选的杂环基团包含 1—3、特别是 1 或 2 个选自于 N、O 和 S 的杂环原子。合适的饱和及部分饱和的杂环基团包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噁唑啉基等。合适的杂芳基包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、1, 5-二氮杂萘基等。优选的杂环和杂芳基包括四氢呋喃基、四氢吡喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-、3-或 4-吡啶基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-喹啉基以及 1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-异喹啉基。

取代的杂环基团是指在 1 个或者多个位置处被以下基团取代的上述杂环基团：卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代基团、氨基、烷基氨基和二烷基氨基。

杂环基烷基是指其中杂环和烷基部分与上述定义相同的杂环基烷基基团。合适的例子包括吡啶基甲基、噻吩基甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基、异喹啉基甲基、吡啶基乙基和噻吩基乙基。

部分不饱和的碳环结构是非芳香性的单环或二环结构，其包含 5—14 个碳原子，优选 6—10 个碳原子，其中所述环结构包含至少 1 个 C=C 键。合适的例子是环戊烯基、环己烯基、四氢萘基和茚满-2-基。

酰基是指具有 1—13 个碳原子的烷酰基，其中烷基部分可被卤素、羟基、羧基、烷基、芳基和/或烷氧基取代；或者是具有 7—15 个碳原子芳酰基，其中芳基部分可被卤素、烷基、烷氧基、硝基、羧基和/或羟基取代。合适的酰基包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基和苯甲酰基。

取代的基团优选具有 1—3 个取代基，特别是 1—2 个取代基。

R¹ 优选是任选取代的环烷基、环烷基烷基、芳基、杂环基、芳基烷基或部分不饱和的碳环基团，或者是 CHF₂；例如 CHF₂、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊基乙基、环丙基甲基、苯基、萘基、苯乙基、

苯丙基、呋喃基、吡嗪基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、茛满基、四氢呋喃基、苯基丙烯基、取代的苯基、和取代的苯乙基。优选的取代基是氧代基团、F、Cl、CF₃、烷基（如甲基或乙基）、烷氧基（如甲氧基和乙氧基）、CN、乙烯基、亚甲二氧基、COOH、以及它们的组合。当 R³ 不是 H 时，则 R¹ 优选是环烷基、环烷基烷基或芳基、以及 CHF₂、杂环和芳基烷基。在此等情况下，R¹ 特别是任选取代的环戊基和苯乙基以及 3-四氢呋喃基、CHF₂ 和环丙基甲基。

R² 优选是取代的或未取代的具有 1—4 个碳原子的烷基，最优选是 CHF₂ 和 CH₃。

R³ 优选是 H、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基烷基、CH₂CONHR⁵ 或 COR⁴，特别是 H、取代的苄基或 CH₂CONHR⁵。合适的 R³ 基团的例子包括甲基、乙基、丙基、n-丁基、甲基苄基（如 2-甲基苄基）、氟苄基（如 2-氟苄基）、二氟苄基（如 2,3-或 2,6-二氟苄基）、氯苄基、甲氧基、苄基、氰基苄基、二氯苄基、氯氟苄基、三氟甲基苄基、以及(CF₃)₂ 苄基。

如果存在，则 R⁴ 优选是任选取代的芳基如苯基，或者是任选取代的杂环基。对于 R⁴ 优选的取代基是 F、Cl、CH₃、C₂H₅、OCH₃、COOH 和 CN。

如果存在，则 R⁵ 优选是 2-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,3-二氟苯基、4-氟苯基、4-吡啶基、2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、6-氨基-2-吡啶基、6-乙基-2-吡啶基、4,6-二甲基-2-吡啶基、6-溴-2-吡啶基、6-甲基-5-溴-2-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、4-CH₃O-CO-3-吡啶基、以及 2-氰基-3-吡啶基。

另外，根据本发明优选的 PDE4 抑制剂是以下式 Ia—Io 描述的化合物，这些式 Ia—Io 相应于式 I 但具有以下优选的基团：

Ia R² 是 CH₃ 或 CHF₂。

Ib R² 是 CH₃ 或 CHF₂，以及

R³ 是 H。

- Ic R^3 是 H, 而
 R^1 是任选取代的环烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基烷基或环烷基烷基, 或是 CHF_2 。
- Id R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ;
 R^1 是环戊基、四氢呋喃或环丙基甲基、以及 CHF_2 和苯乙基; 及
 R^3 不是 H。
- Ie R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ;
 R^3 是 H; 以及
 R^1 是未取代的或苯基部分被 F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-4} 烷基和/或 C_{1-4} 烷氧基取代的苯乙基, 未取代的或苯基部分被 F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-4} 烷基和/或 C_{1-4} 烷氧基取代的苯丙基, 未取代的或苯基部分被 F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-4} 烷基和/或 C_{1-4} 烷氧基取代的苯基丁基, 或者是 3-苯基-2-丙烯基。
- If R^1 是 3 (R)-四氢呋喃基;
 R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ; 以及
 R^3 是其中芳基被 F、Br、Cl、I、烷基或烷氧基取代的芳基烷基。
- Ig R^1 是环烷基;
 R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ; 以及
 R^3 是其中芳基被 F、Br、Cl、I、烷基或烷氧基取代的芳基烷基。
- Ih R^1 是环戊基、四氢呋喃或环丙基甲基以及 CHF_2 和苯乙基;
 R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ; 以及
 R^3 是其中芳基被 F、Br、Cl、I、烷基或烷氧基取代的芳基烷基。
- Ii R^1 是环戊基、四氢呋喃、环丙基甲基或 CHF_2 、以及苯乙基;
 R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ; 以及
 R^3 是甲基苄基、甲氧基苄基、氯苄基、氟苄基、三氟苄基、二氟苄基、二氯苄基、氟氯苄基或二(三氟甲基)苄基。
- Ij R^1 是环烷基、杂环基或杂环基烷基、以及 CHF_2 、环烷基烷基和

芳基烷基;

R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ; 以及

R^3 是 CH_2CONHR^5 。

Ik R^1 是环戊基、四氢呋喃或环丙基甲基、以及 CHF_2 和苯乙基;

R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ; 以及

R^3 是 CH_2CONHR^5 。

Il R^1 是环烷基、杂环基或杂环基烷基、以及 CHF_2 和环烷基烷基;

R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ;

R^3 是 CH_2CONHR^5 ; 以及

R^5 是取代的或未取代的苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基。

Im R^1 是环烷基、杂环基或杂环基烷基、以及 CHF_2 和环烷基烷基;

R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ;

R^3 是 CH_2CONHR^5 ; 以及

R^5 是 2-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,3-二氟苯基、4-氟苯基、4-吡啶基、2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、6-氨基-2-吡啶基、6-乙基-2-吡啶基、4,6-二甲基-2-吡啶基、6-溴-2-吡啶基、6-甲基-5-溴-2-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、4- $CH_3O-CO-3$ -吡啶基、和 2-氰基-3-吡啶基。

In R^1 是环戊基、四氢呋喃或环丙基甲基以及 CHF_2 ;

R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ;

R^3 是 CH_2CONHR^5 ; 以及

R^5 是取代的或未取代的苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基。

Io R^1 是环戊基、四氢呋喃或环丙基甲基以及 CHF_2 ;

R^2 是 CH_3 或 CHF_2 ;

R^3 是 CH_2CONHR^5 ; 以及

R^5 是 2-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,3-二氟苯基、4-氟苯基、4-吡啶基、2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、6-氨基-2-吡啶基、

6-乙基-2-吡啶基、4,6-二甲基-2-吡啶基、6-溴-2-吡啶基、6-甲基-5-溴-2-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、4-CH₃O-CO-3-吡啶基、和 2-氰基-3-吡啶基。

根据本发明进一步优选化合物的方面，式 I 的化合物选自于：

4-[4-甲氧基-3-(4-甲氧基苯氧基) 苯基]-2-吡咯烷酮，
4-[4-甲氧基-3-(3-噻吩基氧基) 苯基]-2-吡咯烷酮，
4-[3-(4-氟苯氧基)-4-甲氧基苯基]-2-吡咯烷酮，
4-(3-(3-环己基-1-丙基氧基)-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮，
4-(4-甲氧基-3-(2-苯基乙氧基)苯基)-2-吡咯烷酮，
4-(4-甲氧基-3-(3-苯基-1-丙氧基)苯基)-2-吡咯烷酮，
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-氯-4-氟苄基)-2-吡咯烷酮，
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮-1-乙酸甲酯，
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-氰基甲基-2-吡咯烷酮，
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-环戊基-2-吡咯烷酮，
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-吡咯烷酮，
4(S)-(3-环戊基氧基-4-二氟甲氧基苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮，
1-(N-(2,3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-2-吡咯烷酮，
4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮，
4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮，或者

其生理上可接受的盐，其中每种情况下化合物都可以是对映体混合物如外消旋体的形式，或者是非对映异构体混合物，或者可以是单个对映体或单个非对映异构体的形式。

根据本发明进一步优选化合物的方面，式 I 的化合物选自于：

(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲基苄基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-1-(2-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-1-(4-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-1-(3-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-氟苄基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-氟苄基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-氟苄基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-1-(4-氰基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-1-(3,5-双三氟甲基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,5-二氟苄基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苄基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-1-(2-氯-4-氟苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4-二氯苄基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-1-(4-叔丁基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮，
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-乙基-2-吡咯烷酮，
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丙基-2-吡咯烷酮，
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丁基-2-吡咯烷酮，
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-吡咯烷酮，

(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-苯基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(2-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(4-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(3-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(3,5-双三氟甲基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,5-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(2-氯-4-氟苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4-二氯苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(4-叔丁基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-乙基-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丙基-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丁基-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-苯基苄基)-2-吡咯烷酮,

(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,6-二甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,6-二甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-氯苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-吡啶基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-甲氧基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-氯-2-氟苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-硝基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-二氟甲氧基苯基)-1-(N-(2,3-二氟苯基)-氨基羰基甲

基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(3-环戊基氧基-4-二氟甲氧基苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

1-(N-(2, 3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-2-吡咯烷酮,

1-(N-(2-(6-氨基吡啶基))-氨基羰基甲基)-4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(6-乙基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(4, 6-二甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

1-(N-(2-(6-溴吡啶基))-氨基羰基甲基)-4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,

1-(N-(2-(6-溴吡啶基))-氨基羰基甲基)-4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-(2-甲氧基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

1-(N-(6-(3-溴-2-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-(4-甲氧基羰基)-吡啶基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

1-(N-(3-(2-氰基吡啶基))-氨基羰基甲基)-4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮, 或者

4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮, 或者

其生理上可接受的盐, 其中每种情况下化合物都可以是对映体混合物如外消旋体的形式, 或者是非对映异构体混合物, 或者可以是单个对映体或单个非对映异构体的形式。

根据本发明进一步优选化合物的方面, 式 I 的化合物选自于:

4-[4-甲氧基-3-(4-甲氧基苯氧基)苯基]-2-吡咯烷酮,
4-[4-甲氧基-3-(3-噻吩基氧基)苯基]-2-吡咯烷酮,
4-[3-(4-氟苯氧基)-4-甲氧基苯基]-2-吡咯烷酮,
4-(3-(3-环己基-1-丙基氧基)-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
4-(4-甲氧基-3-(2-苯基乙氧基)苯基)-2-吡咯烷酮,
4-(4-甲氧基-3-(3-苯基-1-丙氧基)苯基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-氯-4-氟苄基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮-1-乙酸甲酯,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-氰基甲基-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-环戊基-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(2-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(4-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(3-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-硝基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-硝基苄基)-2-吡咯烷酮,

(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-苄基-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(4-氰基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(3,5-双三氟甲基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,5-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(2-氯-4-氟苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4-二氯苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(4-叔丁基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-乙基-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丙基-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丁基-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-苯基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(2-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(4-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(3-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,

(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-硝基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-硝基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-苄基-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(4-氰基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(3,5-双三氟甲基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,5-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(2-氯-4-氟苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4-二氯苄基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(4-叔丁基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-乙基-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丙基-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丁基-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-苯基苄基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,6-二甲基苯基)-氨基羰基甲

基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,6-二甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-氯苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-吡啶基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-甲氧基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-氯-2-氟苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-硝基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(R)-[4-甲氧基-3-(3-(R)-四氢呋喃基氧基)苯基]-2-吡咯烷酮,
4-(S)-[4-甲氧基-3-(3-(R)-四氢呋喃基氧基)苯基]-2-吡咯烷酮,

4-(R)-[4-甲氧基-3-(3-(S)-四氢呋喃基氧基)苯基]-2-吡咯烷酮,
4-(S)-[4-甲氧基-3-(3-(S)-四氢呋喃基氧基)苯基]-2-吡咯烷酮,
4-[4-二氟甲氧基-3-(3-(R)-四氢呋喃基氧基)苯基]-2-吡咯烷酮,
4-[4-二氟甲氧基-3-(2-环己基乙氧基)苯基]-2-吡咯烷酮,
4-[4-二氟甲氧基-3-(2-苯基乙氧基)苯基]-2-吡咯烷酮,
4-[4-二氟甲氧基-3-(环丙基甲氧基)苯基]-2-吡咯烷酮,
4-[4-二氟甲氧基-3-环戊氧基苯基]-2-吡咯烷酮,
4-[4-二氟甲氧基-3-环丁基甲氧基苯基]-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-(3-(3-(S)-四氢呋喃基)氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(2,3-二氟苄基)-4-(3-(3-(S)-四氢呋喃基)氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-(3-(3-(R)-四氢呋喃基)氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-1-(2,3-二氟苄基)-4-(3-(3-(R)-四氢呋喃基)氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,
(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
(4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-(2-二氯吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(2-吡啶基乙基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(2-(N-甲基吡咯烷基)乙基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,
4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-吡啶基甲基)-氨基羰基甲基)-2-

吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(1-咪唑基丙基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-(4-甲基哌嗪基))-胍基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(N-甲基吡咯烷基)甲基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-嘧啶基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-(5-甲基异噁唑基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2, 6-二甲基哌嗪基)-胍基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(4, 5-二甲基噻唑基) -氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(2-甲基哌啶基乙基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3, 4-二甲氧基苄基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-吡啶基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-吡啶基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-(2, 4-二甲氧基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-(4-甲氧基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-苯胺)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4-(3-环戊基氧基-4-二氟甲氧基苯基)-1-(N-(2,3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(3-环戊基氧基-4-二氟甲氧基苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

1-(N-(2,3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-2-吡咯烷酮,

1-(N-(2-(6-氨基吡啶基))-氨基羰基甲基)-4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(6-乙基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(4,6-二甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

1-(N-(2-(6-溴吡啶基))-氨基羰基甲基)-4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,

1-(N-(2-(6-溴吡啶基))-氨基羰基甲基)-4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-(2-甲氧基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

1-(N-(6-(3-溴-2-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-(4-甲氧基羰基)-吡啶基)-氨基

羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮,

1-(N-(3-(2-氰基吡啶基))-氨基羰基甲基)-4(S)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮, 或者

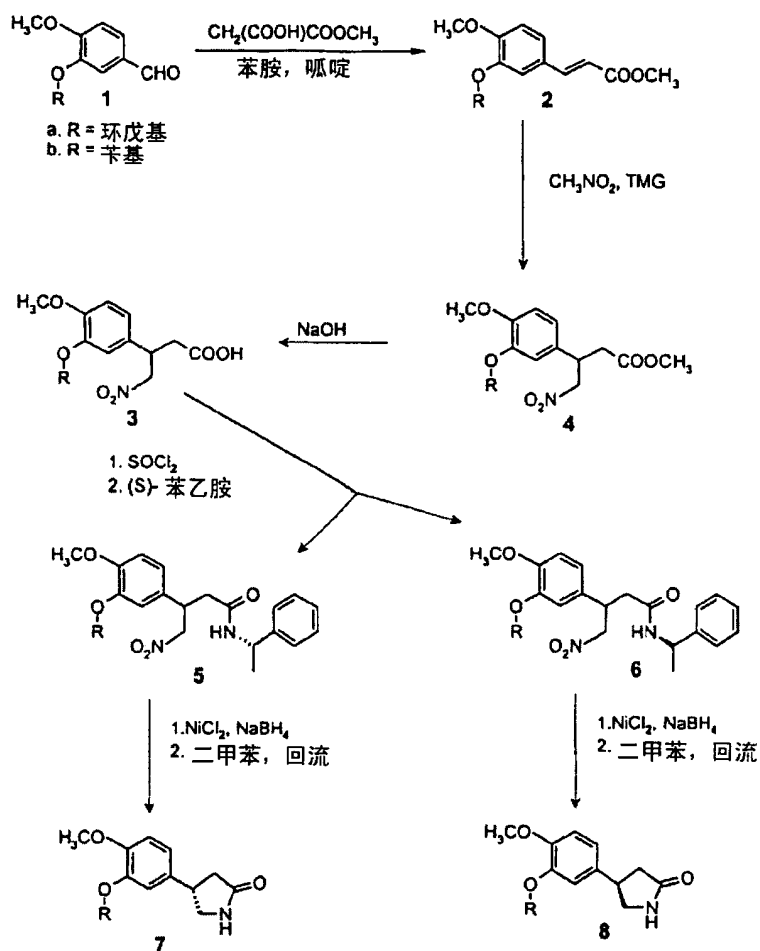
4(S)-(4-甲氧基-3-(3(R)-四氢呋喃基氧基)苯基)-1-(N-(2-(6-甲基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮, 或者

其生理上可接受的盐, 其中每种情况下化合物都可以是对映体混合物如外消旋体的形式, 或者是非对映异构体混合物, 或者可以是单个对映体或单个非对映异构体的形式。

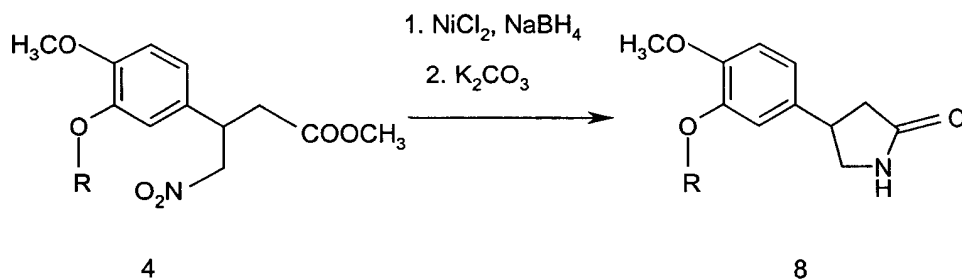
优选的方面包括包含本发明化合物和药物学上可接受的载体以及任选的如下所述的其他活性剂的药物组合物; 抑制 PDE4 酶、特别是同工酶的方法, 例如在体外或体内 (在动物中, 如在动物模型中, 或者在哺乳动物或人中) 通过常规试验测定或者如下所述的方法测定; 治疗神经病综合症的方法, 例如记忆丢失, 特别是长期记忆丢失, 认知力损坏或下降, 记忆力损坏等; 在哺乳动物如人中治疗受 PDE4 活性调节的疾病的方法, 例如在本文中所述的疾病。

本发明的化合物可按照常规方法制备。可使用如下所述的一些已知方法。所有的起始物都是已知的或者可由已知的起始物制得。

起始物的制备（合成路线 I）



对映体纯的咯利普兰（4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮）以及起始物 4-(3-苄基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮都可按照合成路线 I 中的方法以及类似于以前所述的方法制备（J. Demnitz 等人, Enantiodivergent synthesis of (R)- and (S)-Rolipram, *Molecules*, 1998, 3, 107-119）。



a. R=环戊基

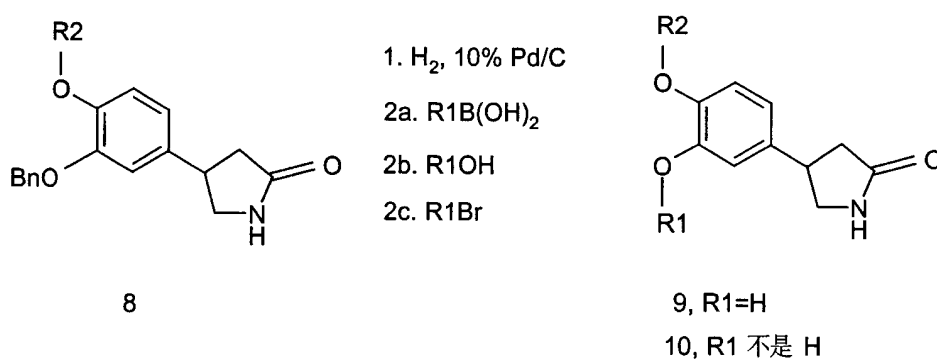
b. R=苄基

因此，合适取代的苯甲醛与丙二酸单甲酯缩合，在脱羧基后形成相应的甲基肉桂基酯。使用四甲基胍作为碱来缀合加成硝基甲烷，可形成4-硝基-3-(取代苯基)丁酸甲酯。使用 NiCl_2 和 NaBH_4 选择性还原硝基为相应的胺 (Osby, J. O.; Ganem, B., Rapid and efficient reduction of aliphatic nitro compounds to amines, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 6413-6416), 随后用 K_2CO_3 处理, 由此可以 85% 的产率制得外消旋 4-(3-苄基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮。

如合成路线 I 所示, 合成非对映异构体的苯乙基胺酰胺, 由此可对映体地拆分 4-硝基-3-(取代的-苯基)丁酸甲酯。如 Demnitz, J. *Molecules*, 1998, 3, 107-119 所述通过催化氢化来还原硝基是不成功的。但是, 使用 NiCl_2 和 NaBH_4 来还原非对映异构体纯的硝基酰胺能够以 90% 的产率制得相应的非对映异构体纯的胺。通过在二甲苯中温热至回流来进行环化, 产生 51% 的(S)-(+)-咯利普兰和 24% 的(R)-(-)-咯利普兰, 用手性 HPLC 测定两者都好于 99% ee (Kusters, E.; Spondlin, C.; Influence of temperature on the enantioseparation of rolipram and structurally related racemates on Chiralcel-OD, *J. Chromatography A*, 1996, 737, 333-337)。在环化后, 以类似的产率和纯度制得对映体纯的 3-苄基氧基衍生物 8 (R=苄基)。

在胺碱存在下, 使用铜催化剂与芳基硼酸进行交联反应, 由此可制得 3-芳基氧基咯利普兰衍生物。合适的铜催化剂包括二乙酸铜、氯化铜 (II) 等。通常情况下, 使用卤化溶剂, 如氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷

等。通常使用的碱包括三乙胺、二异丙基胺和吡咯烷。或者，如前所述，由碘苯和 3-羟基咯利普兰起始，通过 Ullman 型偶联反应制备 3-苯基氧基咯利普兰 (Schmiechen, R.; Horowski, R.; Palenschat, D.; Paschelke, G.; Wachtel, H.; Kehr, W., 4-(polyalkoxyphenyl)-2-pyrrolidones., 1980 年 3 月 18 日申请的美国专利 4,193,926)。通过酚 9 ($R^1=H$) 和醇之间的 Mitsunobu 反应或者通过酚 9 ($R^1=H$) 和 R^1X (其中 X 是合适的离去基团，如 Cl、Br、甲磺酰基、甲苯磺酰氧基等) 之间的烷基化反应，可制得在 3 一位被芳基烷基、烷基、环烷基、杂烷基或环烷基烷基取代的化合物。

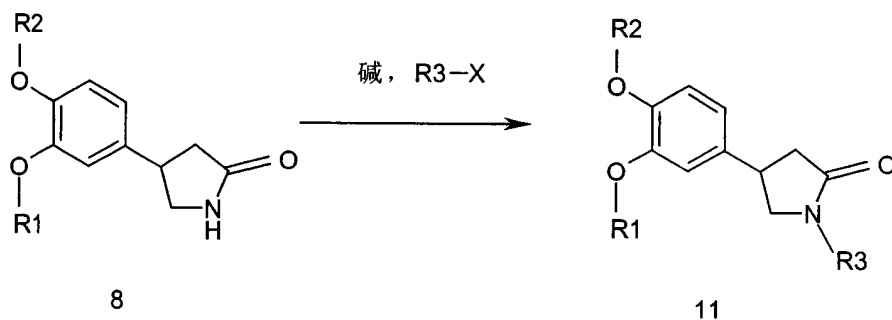


2a: R^1 = 芳基或杂芳基

2b: R^1 = 芳基烷基、烷基、环烷基、环烷基烷基

2c: R^1 = 芳基烷基、烷基、环烷基、环烷基烷基

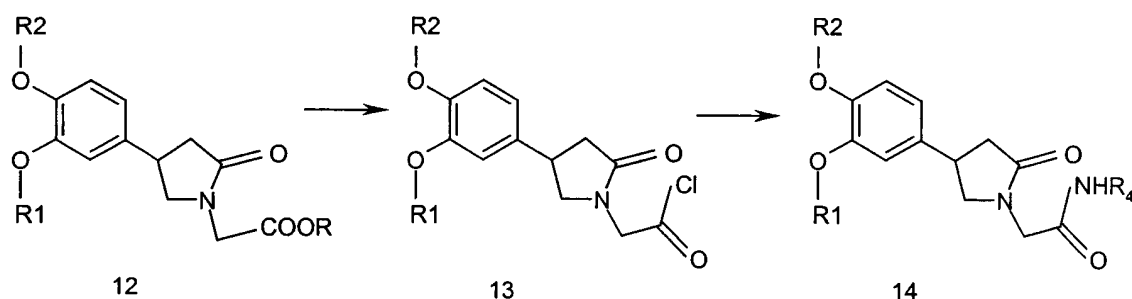
通过本领域技术人员已知的方法可合成一系列对映体纯的 N-取代咯利普兰衍生物 (Christensen, S. B. 等人, 1,4-Cyclohexanecarboxylates: Potent and selective inhibitors of Phosphodiesterase 4 for the treatment of asthma, J. Med.Chem., 1998, 41, 821-835)。



在极性非质子性溶剂（如 DMF、THF、DMSO）中，使用非亲核性碱如 NaH 或 LDA 以及相转移催化剂如 15-冠-5 醚，通过与烷基卤化物、环烷基卤化物、芳香酰卤、 α -溴乙酸酯、合适取代的 α -溴化物、以及芳基烷基卤化物（如苄基溴）的烷基化反应，由此可制备目标化合物。

α -溴乙酸甲酯与咯利普兰衍生物之间如上所述的反应形成 N-乙酸甲酯 12 ($R=CH_3$)，其可用碱如 NaOH 或 KOH 进行处理皂化为酸 12 ($R=H$)，然后通过多种试剂如亚硫酸氯或草酰氯转化为酰氯。此等酰氯与多种亲核试剂（包括苯胺）反应，形成 14 型的化合物。

或者，在非质子性溶剂如二氯甲烷或 THF 存在下，酸 12 ($R=H$) 与胺以及合适的偶联试剂如 DCC 或 HBTU 进行偶联反应，形成 14 型的酰胺。在某些情况下，如果 R^1 是保护基如苄基，该基团可选择性地由 14 中脱除，形成相应的化合物 ($R^1=H$)。通过本领域技术人员已知的方法，例如通过在合适的碱存在下与环戊基溴的反应，或者通过与 3(S)-羟基-四氢呋喃的 Mitsunobu 反应，可形成所希望的目标化合物。



$R=H$ 、 C_{1-4} 烷基

本领域技术人员可以认识到，一些式(I)的化合物可以不同的几何异构体的形式存在。另外，一些本发明的化合物具有 1 个或者多个不对称碳原子，因此能够以旋光异构体的形式存在，以及外消旋或者非外消旋混合物的形式，特别是非对映异构体和非对映异构体混合物的形式。例如，在吡咯烷酮结构中，在 4-环位处的碳原子将是手性的。所有这些

化合物，包括 cis 异构体、trans 异构体、非对映体混合物、外消旋体、对映体的非外消旋混合物、基本上纯的和纯的对映体，都在本发明的范围内。基本上纯的对映体包含不超过 5 重量%相应的相反对映体，优选不超过 2 重量%，最优选不超过 1 重量%。

在式 I 的化合物中，如果 R^3 是 H，则优选 4(R)对映体，而当 R^3 不是 H 时，则优选 4 (S) -对映体。当 R^1 是 3-四氢呋喃时，则优选 3 (R)对映体超过 3 (S)对映体。

根据常规方法，例如使用旋光性酸或碱形成非对映异构体盐或者形成共价的非对映异构体对外消旋混合物进行拆分，由此可得到旋光异构体。合适酸的例子包括酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二甲苯酰酒石酸和樟脑磺酸。根据其物理和/或化学性质的不同，通过本领域技术人员已知的方法，例如色谱法或者分级结晶法，可将非对映异构体的混合物分离为单个的非对映异构体。接着使旋光性碱或酸从分离出的非对映异构体盐中游离。用于分离旋光异构体的不同方法涉及使用手性色谱（例如手性 HPLC 柱），其中进行或者不进行常规衍生化，最佳地使对映体的分离最大化。合适的手性 HPLC 柱是由 Diacel 制造的，例如 Chiracel OD 和 Chiracel OJ 等，所有这些都常规选择。也可使用酶促分离，其中可进行或者不进行衍生化。在不导致外消旋化的反应条件下，在手性合成方法中通过使用旋光性起始物可得到旋光性的式 I 化合物。

另外，本领域技术人员还可认识到，本发明的化合物可以不同的富集同位素的形式使用，例如富集 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 和/或 ^{14}C 。在一个具体的实施方案中，化合物是氘代的。此等氘代形式可通过美国专利 5,846,514 和 6,334,997 中描述的方法来制备。如美国专利 5,846,514 和 6,334,997 所述，氘代可提高效力并增加药物的作用时间。

氘取代的化合物可用以下文献中描述的各种方法来制备：Dean, Dennis C.编辑，Recent Advances in the Synthesis and Applications of

Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In :Curr. , Pharm. Des., 2000; 6 (10)] (2000), 110 pp. CAN 133: 68895 AN 2000: 473538 CAPLUS; Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. The synthesis of radiolabeled compounds VIA organometallic intermediates. Tetrahedron (1989), 45 (21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN: 0040-4020. CAN 112: 20527 AN 1990: 20527 CAPLUS; 以及 Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64 (1-2), 9-32. CODEN: JRACBN ISSN: 0022-4081, CAN 95 : 76229 AN 1981 : 476229 CAPLUS.

本发明还涉及在此所述的有用形式的化合物，如所有可用于制备盐或前药的本发明化合物的药物学上可接受的盐或前药。药物学上可接受的盐包括那些通过使作为碱的主要化合物与无机或有机酸反应而形成的盐，所述酸例如是盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、樟脑磺酸、草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。药物学上可接受的盐还包括那些作为酸的主要化合物与合适的碱反应而形成的盐，例如钠、钾、钙、镁、铵和胆碱盐。本领域技术人员还可认识到，本发明化合物的酸加成盐可按照任意一种已知方法通过化合物与合适的无机或有机酸反应而制得。或者，按照各种已知的方法使本发明的化合物与合适的碱反应，由此可制得碱金属和碱土金属盐。

以下是可通过与无机或有机酸反应而得到的酸盐的其他例子：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐和十一烷酸盐。

优选地，所形成的盐是在给药于哺乳动物时为药物学上可接受的。但是，本发明化合物之药物学上不可接受的盐作为中间体是合适的，例如以盐的形式分离化合物，然后通过用碱性试剂处理将该盐转化回游离碱化合物。如果需要，该游离碱可转化为药物学上可接受的酸加成盐。

本发明的化合物可单独给药或者作为制剂的活性成分给药。因此，本发明还包括式 I 化合物的药物组合物，其包含例如一种或多种药物学上可接受的载体。

有许多标准文献描述了制备适用于给药本发明化合物的制剂的方法。例如在以下文献中就包括了潜在的制剂的例子：the Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (最新版); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman 和 Schwartz 编辑) (最新版)，由 Marcel Dekker, Inc. 出版；以及 Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol 编辑)，1553-1593 (最新版)。

鉴于其高程度的选择性 PDE4 抑制作用，本发明的化合物可给药于任何需要 PDE4 抑制作用的人。可根据患者的需要来完成给药，例如通过口服、鼻腔、非胃肠道（皮下、静脉、肌肉、胸骨内或者通过输注）、吸入、直肠、阴道、局部、和眼内给药。

对于给药本发明的化合物，可使用各种固体口服剂型，包括片剂、软胶囊、胶囊、胶囊性片剂、颗粒、锭剂以及松散粉末。本发明的化合物可单独给药或者与各种药物学上可接受的载体、稀释剂（如蔗糖、甘露醇、乳糖、淀粉）以及本领域已知的赋形剂一起组合给药，包括但不限于悬浮剂、增溶剂、缓冲剂、粘合剂、崩解剂、防腐剂、着色剂、芳香剂、润滑剂等。定时释放胶囊、片剂和凝胶在给药本发明的化合物时也是有利的。

在给药本发明的化合物时，也可使用各种液体剂型，包括含水和非水溶液、乳剂、混悬剂、糖浆剂、和酞剂。此等剂型还可包含本领域已知的合适惰性稀释剂如水以及本领域已知的合适赋形剂如防腐剂、湿润

剂、甜味剂、芳香剂、以及用于乳化和/或悬浮本发明化合物的试剂。本发明的化合物例如可以等渗无菌溶液的形式通过静脉注射给药。其他制剂也是可行的。

使本发明的化合物与合适的赋形剂如可可脂、水杨酸酯和聚乙二醇混合，由此可制得用于直肠给药本发明化合物的栓剂。用于阴道给药的制剂可以是除活性成分外还包含本领域已知的合适载体的阴道栓剂、卫生栓、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂。

对于局部给药，药物组合物可以是适合向皮肤、眼睛、耳朵或鼻子给药的乳膏剂、软膏剂、擦剂、洗剂、乳剂、混悬剂、凝胶剂、溶液、糊剂、粉末、喷雾剂和滴剂的形式。局部给药也可包括例如通过透皮药贴进行透皮给药。

也可制成适用于通过吸入给药的气雾剂的形式。例如，在治疗呼吸道疾病时，本发明的化合物可以粉末（如经过微粉化的）的形式或者雾化的溶液或混悬液的形式给药。气雾剂可放置在可接受加压的推进剂中。

本发明的化合物可以单个活性成分给药或者与其他用于治疗认知力损坏和/或精神病的药物成分联合给药，所述其他药物成分例如是其他的 PDE4 抑制剂、钙通道阻断剂、胆碱能药物、腺苷受体调节剂、amphakines NMDA-R 调节剂、mGluR 调节剂、以及胆碱酯酶抑制剂（例如多奈哌齐、利凡斯的明和 glanthanamine）。在此等联合给药时，每种活性成分都可根据它们通常的剂量范围或者低于它们通常剂量范围的剂量给药。

本发明进一步包括涉及抑制 PDE4 酶的治疗方法。因此，本发明包括在动物如哺乳动物、特别是人中选择性抑制 PDE4 酶的方法，其中所述抑制具有治疗效果，例如此等抑制作用可缓解涉及神经病综合症的疾病，如记忆力丢失，特别是长期记忆力丢失。该治疗方法包括向需要此等治疗的动物、特别是哺乳动物、更特别地是人给药抑制量的化合物，其可单独给药或者作为制剂的一部分给药。

记忆力损坏的病症具有以下特征：获知新信息的能力被损坏和/或不

能回忆以前获知的信息。

记忆力损坏是痴呆的主要症状，而且还是与以下疾病有关的症状：阿尔茨海默氏病、精神分裂症、帕金森氏病、亨廷顿氏病、皮克氏病、科一雅二氏病、HIV、心血管病、和头部创伤以及与年龄有关的认知力下降。

痴呆是包括记忆力丢失以及其他与记忆力分开的智力损伤的疾病。本发明包括用于治疗罹患所有痴呆形式的记忆力损坏的患者的方法。痴呆是根据它们的诱因来分类并包括：神经变性痴呆（阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、皮克氏病）、血管性的（梗塞、出血、心脏疾病）、混合性血管和阿尔茨海默氏病、细菌性脑膜炎、科一雅二氏病和多发性硬化）、创伤性的（硬膜下血肿或创伤性脑损伤）、感染性的（HIV）、毒性的（重金属、酒精和药物）、代谢性的（维生素 B₁₂ 或叶酸缺乏）、CNS 缺氧、库兴氏病、心理性的（抑郁和精神分裂症）和脑积水。

本发明还包括用于治疗与痴呆分开的记忆力丢失的方法，包括中度认知力损坏（MCI）以及与年龄有关的认知力下降。本发明包括用于治疗由亨廷顿氏病和道氏综合症导致的记忆力损坏的方法。根据另一个方面，本发明包括用于治疗由于麻醉、化疗、放射治疗和术后创伤而导致的记忆力丢失的方法。

本发明的化合物还可用于治疗精神分裂症、二极或躁狂性抑郁、重度抑郁和药物成瘾。PDE4 抑制剂可用于使 cAMP 浓度升高并防止神经元发生凋亡。还已知 PDE4 抑制剂具有抗炎性。防止神经元凋亡与抑制炎症性应答的组合作用使得这些化合物可用于治疗由于任何疾病或损伤导致的神经变性，所述疾病或损伤包括中风、阿尔茨海默氏病、多发性硬化、amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 和多发性系统萎缩 (MSA)。

因此，根据优选的实施方案，本发明包括用于治疗罹患记忆力损坏、以及 HIV 和心血管疾病的患者的方法，所述记忆力损坏例如是中度认知力损坏导致的，而该中度认知力损坏例如是以下原因导致的：衰老、阿

尔茨海默氏病、精神分裂症、帕金森氏病、亨廷顿氏病、皮克氏病、科一雅二氏病、抑郁、头部创伤、中风、CNS 缺氧、脑衰老、多梗塞性痴呆以及其他神经病病症，该方法包括给药有效量的式(I)化合物或其药物学上可接受的盐。

如上所述，本发明的化合物还具有抗炎活性。其结果是，本发明的化合物可用于治疗各种过敏性和炎性疾病，特别是以 cAMP 浓度下降和/或磷酸二酯酶 4 浓度升高为特征的疾病。因此，根据本发明的另一个实施方案，其提供一种用于治疗过敏性和炎性疾病的方法，其包括给药有效量的式(I)化合物或其药物学上可接受的盐。此等疾病包括：气喘、慢性支气管炎、肺慢性阻塞性疾病（COPD）、特应性皮炎、荨麻疹、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、春季结膜炎、朗格罕细胞肉芽肿病、牛皮癣、炎性关节炎、类风湿性关节炎、脓毒性休克、溃疡性结肠炎、克郎氏病、心肌和脑的再灌注损伤、慢性肾小球肾炎、内毒素性休克、成人呼吸窘迫综合征、囊纤维变性、动脉再狭窄、动脉硬化、角化病、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、pyresis、糖尿病、肺尘埃沉着病、气道慢性阻塞性疾病、肺慢性阻塞性疾病、毒性和过敏性接触湿疹、变应性湿疹、脂溢性湿疹、苔藓单纯性疱疹、晒斑、肛门生殖区域中的瘙痒、局限性脱发、肥大性瘢痕、盘状红斑狼疮、滤泡和广泛区域脓皮病（follicular and wide-area pyodermias）、内原性和外原性痤疮、红斑痤疮、Beghet 病、过敏性紫癜肾炎、炎性肠道疾病、白血病、多发性硬化、胃肠道疾病、自体免疫性疾病、骨质疏松症等。本发明的化合物还可用于治疗罹患以 NMDA 功能低下为特征的疾病（如精神分裂症）的患者的方法中。该化合物还可用于治疗以 PDE 4 浓度升高为特征的精神病，例如各种形式的抑郁症，如狂躁性抑郁、重度抑郁、以及与心理性和神经系统疾病有关的抑郁。

使用三取代的苯基衍生物来治疗气喘、慢性支气管炎、牛皮癣、过敏性鼻炎和其他炎性疾病，以及用于抑制肿瘤坏死因子，在本领域中都

是已知的。例如参见：WO 98/58901、JP11-18957、JP 10-072415、WO93/25517、WO94/14742、US 5,814,651 和 US 5,935,978。这些文献描述了 1,3,4-三取代的苯基化合物具有 PDE4 抑制活性。它们还描述了用于测定 PDE4 抑制活性的试验以及合成这些化合物的方法。这些文献的整个内容在此并入作为参考。

PDE4 抑制剂可用于防止或缓解骨质疏松、用作抗生素、通过使导致动脉硬化损伤的胆固醇移动而用于治疗心血管病、治疗类风湿性关节炎 (RA)、在移植后用于长期抑制间质细胞的增殖、用于治疗良性前列腺增生继发性尿道阻塞、用于抑制趋化性和降低接触癌细胞的入侵、用于治疗 B 细胞慢性淋巴细胞性白血病 (BCLL)、用于抑制子宫收缩、减弱肺血管缺血一再灌注损伤 (IRI)、用于角膜水合、用于抑制 IL-2R 表达并由此消除 HIV-1 DNA 核输入记忆 T 细胞中、用于增强葡萄糖诱发的胰岛素分泌、预防和治疗结肠炎、以及抑制肥大细胞脱粒。

本发明的化合物可以单个活性成分给药或者与其他用于治疗认知力损坏和/或精神病的药物成分联合给药，所述其他药物成分例如是其他的 PDE4 抑制剂、钙通道阻断剂、胆碱能药物、腺苷受体调节剂、amphakines NMDA-R 调节剂、mGluR 调节剂、以及胆碱酯酶抑制剂（例如多奈哌齐、利凡斯的明和 glanthanamine）。在此等联合给药时，每种活性成分都可根据它们通常的剂量范围或者低于它们通常剂量范围的剂量给药。

本发明化合物的剂量取决于各种因素，包括待治疗的具体综合症、症状的严重程度、给药途径、给药间隔的频率、所使用的具体化合物、该化合物的效力、毒性和药代动力学性质、以及是否存在破坏性的副作用等。

本发明的化合物通常按照上述已知的 PDE4 抑制剂化合物的剂量水平并给药于常规哺乳动物中。例如，该化合物可以单剂量或多剂量通过口服给药，剂量水平通常为 0.001—100 mg/kg/天，例如 0.01—100 mg/kg/天，优选 0.1—70 mg/kg/天，尤其是 0.5—10 mg/kg/天。单位剂量剂型通

常包含 0.01—1000 mg 的活性化合物，例如 0.1—50 mg 的活性化合物。在静脉给药时，本发明的化合物以单剂量或多剂量给药，剂量水平例如为 0.001—50 mg/kg/天，优选 0.001—10 mg/kg/天，特别是 0.01—1 mg/kg/天。单位剂量进行可包含例如 0.1—10 mg 的活性化合物。

在实施本发明的方法时，应理解的是，具体的缓冲液、介质、试剂、细胞、培养条件等并不是用于限制目的，而应被理解为包括本领域技术人员可以认识到的所有相关材料。例如，通常可以用一种缓冲系统或培养基替换另一种并仍然达到类似的效果，虽然有可能不是相同的。本领域技术人员对此等系统和方法具有足够的知识，无需创造性的劳动就能够进行相应的替代。

以下将通过实施例更为具体地描述本发明。在实施这些实施例时，应清楚地记住，根据本发明公开的方法对于本领域技术人员而言毫无疑问地还有其他及不同的实施方案。

在以上的描述和以下的实施例中，所有的温度都是未经校正的摄氏度；而且除非另有说明，所有的份和百分数都是以重量为基准。

以上以及以下引用的所有申请、专利和出版物的整个内容都在此并入作为参考。

实施例

中间体 A

4-(3-苄基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮

向 8.3 g (34.8 mmol) 的 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 在 750 mL MeOH 中的混合物内缓慢添加 14 g (104.5 mmol) 的 NaBH_4 。该混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟，然后添加 25 g 3-(3-苄基氧基-4-甲氧基苯基)-4-硝基丁酸甲酯在 500 mL MeOH 中的溶液。向反应混合物中添加 8.3 g (34.8 mmol) 的 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ，然后缓慢地分批添加 9.2 g (243 mmol) 的 NaBH_4 。混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时，然后分批地添加 150 g 的 K_2CO_3 。使混合物温热至室温，并继续

搅拌 18 小时。由 celite 垫过滤悬浮液，用 2×1000 mL 的 MeOH 洗涤，然后浓缩。残留物溶解在 2000 mL 的 EtOAc 中，并顺序地用 200 mL 的 H_2O 、250 mL 的盐水洗涤有机相，干燥（硫酸钠），然后浓缩为固体。用己烷/EtOAc 进行研磨，得到 13 g 所希望的产物。用 EtOAc 萃取含水部分，并将其与研磨溶剂合并，浓缩，然后用 EtOAc/己烷研磨，由此可额外得到 2.3 g 的产物。总产量为 15.3 g（产率为 74%）。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.26 (m, 5H), 6.87-6.70 (m, 3H), 5.75 (bs, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70-3.50 (m, 2H), 3.28 (t, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H)

按照类似的方式由 3-(3-苄基氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-硝基丁酸甲酯起始，得到 4-(3-苄基氧基-4-二氟甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮。

中间体 B

4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮

在 Paar 装置中，于 20 psi H_2 下摇晃 3.5 g (11.6 mmol) 4-(3-苄基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮和 350 mg 10% Pd/C 在 50 mL MeOH 和 10 mL CH_2Cl_2 中的混合物共 8 小时。通过 celite 过滤混合物，然后浓缩，得到 2.4 g（产率为 99%）在实施例 1—3 中使用的粗原料。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.82 (s, 1H), 6.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.62 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J=16.8, 8.8$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J=16.8, 9.0$ Hz, 1H)

按照类似的方式由 4-(3-苄基氧基-4-二氟甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮起始，得到 4-(4-二氟甲氧基-3-羟基苯基)-2-吡咯烷酮。

实施例 1

4-(4-氯苯氧基-3-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮

4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮(63 mg, 0.3 mmol)、4-氯苯基硼

酸 (61 mg, 0.45 mmol)、乙酸铜(II) (54 mg, 0.3 mmol)、三乙胺 (152 mg, 1.5 mmol)、二氯甲烷 (3 ml)和少量分子筛的混合物在室温下进行搅拌。18 小时后, 在 celite 上过滤混合物, 然后真空浓缩滤液。所得的残留物溶解在 30 ml 的乙酸乙酯中, 并顺序地用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。通过快速柱色谱进行纯制 (乙酸乙酯/己烷 1: 1 至甲醇/二氯甲烷 3: 97), 得到 26 mg (27%) 的 4-(3-(4-氯苯氧基)-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.83 (b, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.34 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 16.8, 8.8$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 16.8, 9.2$ Hz, 1H)

按照类似的方式由不同的芳基硼酸和芳基乙烯基硼酸起始, 制备以下化合物:

- A. 4-(4-甲氧基-3-苯氧基苯基)-2-吡咯烷酮
- B. 4-[4-甲氧基-3-(4-甲氧基苯氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
- C. 4-[4-甲氧基-3-(3-噻吩基氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
- D. 4-[3-(4-氟苯氧基)-4-甲氧基苯基]-2-吡咯烷酮
- E. 4-[3-氰基苯氧基-4-甲氧基苯基]-2-吡咯烷酮
- F. 4-[4-甲氧基-3-萘氧基苯基]-2-吡咯烷酮
- G. 4-[4-甲氧基-3-((2-苯基)乙烯基氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
- H. 4-[4-甲氧基-3-((2-(4-氯苯基)乙烯基氧基)苯基)-2-吡咯烷酮

通过使用旋光性起始物或者通过常规的拆分方法如手性 HPLC, 可由如上所列的外消旋混合物中得到分开的对映体。

实施例 2

4-(3-肉桂基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮

将二异丙基偶氮二羧酸酯 (61 mg, 0.6 mmol) 添加至 4-(3-羟基-4-甲

氧基苯基)-2-吡咯烷酮(63 mg, 0.3 mmol)、肉桂醇 (43 mg, 0.3 mmol) 和三苯基膦 (157 mg, 0.6 mmol)在 3 ml 四氢呋喃中的溶液内, 然后在 70℃下搅拌反应混合物。12 小时后, 实施与实施例 1 相同的后处理步骤, 得到 70 mg (70%) 的 4-(3-肉桂基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.86-6.81 (m, 2H), 6.71 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.42 (m, 1H), 5.92 (b, 1H), 4.76 (dd, $J=6.0, 1.2$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.71(t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.35 (t, $J=8.8$ Hz, 1H)

按照类似的方式由不同的醇起始, 制备以下化合物:

- A. 4-(3-(3-环己基-1-丙基氧基)-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮
- B. 4-(4-甲氧基-3-(3-苯基-1-丁基氧基)苯基)-2-吡咯烷酮
- C. 4-[4-甲氧基-3-茚满基氧基苯基]-2-吡咯烷酮
- D. 4-[4-甲氧基-3-(2-(4-氯苯乙基)乙氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
- E. 4-[4-甲氧基-3-(2-(4-甲基苯基)乙氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
- F. 4-[4-甲氧基-3-(2-(2-噻吩基)乙氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
- G. 4-[4-甲氧基-3-(2-(3-氯苯基)乙氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
- H. 4-[4-甲氧基-3-(2-(4-氟苯基)乙氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
- I. 4-[4-甲氧基-3-(2-(4-吡啶基)乙氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
- J. 4-[4-甲氧基-3-(3-(R)-四氢呋喃基氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
- K. 4-[4-甲氧基-3-(3-(S)-四氢呋喃基氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
- L. 4-[4-甲氧基-3-(2-(4-氰基苯基)乙氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
- M. 4-[4-甲氧基-3-(3-(4-氯苯基)丙氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
- N. 4-[4-甲氧基-3-(2-(3-甲基苯基)乙氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
- O. 4-(R)-[4-甲氧基-3-(3-(R)-四氢呋喃基氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
- P. 4-(S)-[4-甲氧基-3-(3-(R)-四氢呋喃基氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
- Q. 4-(R)-[4-甲氧基-3-(3-(S)-四氢呋喃基氧基)苯基]-2-吡咯烷酮

- R. 4-(S)-[4-甲氧基-3-(3-(S)-四氢呋喃基氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
S. 4-[4-甲氧基-3-环丙基甲氧基苯基]-2-吡咯烷酮
T. 4-[4-甲氧基-3-环丁基甲氧基苯基]-2-吡咯烷酮
U. 4-[4-甲氧基-3-环庚基氧基苯基]-2-吡咯烷酮
V. 4-[4-甲氧基-3-环己基甲氧基苯基]-2-吡咯烷酮
W. 4-[4-甲氧基-3-(2-环己基)乙氧基苯基]-2-吡咯烷酮
X. 4-[4-甲氧基-3-环戊基甲氧基苯基]-2-吡咯烷酮
Y. 4-[4-甲氧基-3-环己基氧基苯基]-2-吡咯烷酮
Z. 4-[4-甲氧基-3-(3-环戊基)丙氧基苯基]-2-吡咯烷酮
AA. 4-[4-二氟甲氧基-3-(3-(R)-四氢呋喃基氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
BB. 4-[4-二氟甲氧基-3-(2-环己基乙氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
CC. 4-[4-二氟甲氧基-3-(2-苯基乙氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
DD. 4-[4-二氟甲氧基-3-(环丙基甲氧基)苯基]-2-吡咯烷酮

通过使用旋光性起始物或者通过常规的拆分方法如手性 HPLC, 可由如上所列的外消旋混合物中得到分开的对映体。

实施例 3

4-(4-甲氧基-3-苯丙基氧基苯基)-2-吡咯烷酮

在 100 °C 下搅拌 4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮(42 mg, 0.2 mmol)、3-苯基丙基溴 (44 mg, 0.22 mmol)、碳酸钾 (83 mg, 0.6 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (3 ml) 的混合物。18 小时后, 将反应混合物冷却至 25 °C。过滤出固体, 然后真空浓缩滤液。实施相同的后处理步骤, 得到 47 mg (72%) 的 4-(3-(3-苯基丙氧基)-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.17 (m, 5H), 6.82 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J= 12 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.02 (b, 1H), 4.03 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.36 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 2.82 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 2.71 (dd, J= 16.8, 8.8 Hz, 2H), 2.47 (dd, J= 16.6, 8.8 Hz),

2.20-2.13 (m, 2H)

按照类似的方式由不同的芳基烷基溴化物和烷基溴化物起始，制备以下化合物：

- A. 4-(4-甲氧基-3-(2-苯基乙氧基)苯基)-2-吡咯烷酮
- B. 4-(4-甲氧基-3-(3-苯基-1-丙氧基)苯基)-2-吡咯烷酮
- C. 4-[4-甲氧基-3-[1-(3-苯基-2-丙烯基)氧基苯基]-2-吡咯烷酮
- D. 4-[4-甲氧基-3-(2-环丙基乙氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
- E. 4-[4-甲氧基-3-(2-环戊基乙氧基)苯基]-2-吡咯烷酮
- F. 4-[4-二氟甲氧基-3-环戊氧基苯基]-2-吡咯烷酮
- G. 4-[4-二氟甲氧基-3-环丁基甲氧基苯基]-2-吡咯烷酮

通过使用旋光性起始物或者通过常规的拆分方法如手性 HPLC，可由如上所列的外消旋混合物中得到分开的对映体。

实施例 4

(4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苄基)-2-吡咯烷酮

在氮气氛中，于室温下 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮 (110 mg, 0.4 mmol) 在 2 ml 的 N, N-二甲基甲酰胺和 110 μ l 的 15-冠-5 中用氢化钠 (20 mg, 0.5 mmol) 处理。3 小时后，将混合物冷却至 0°C，然后用 2,3-二氟苄基溴 (166 mg, 0.8 mmol) 在 2 ml 四氢呋喃中处理。所得的混合物在室温下搅拌 6 小时。添加 100 ml 的乙酸乙酯，然后添加 100 ml 的冰冷水。在常规的含水处理后，通过快速柱色谱纯制粗产物（乙酸乙酯/己烷 2: 1），得到 112 mg (70%) 的 1-(2,3-二氟苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.18-6.98 (m, 3H), 6.79 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H) 4.71-4.69 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (t, J= 9.0 Hz, 1H), 3.66-3.54 (m, 1H), 3.29 (dd, J= 9.6, 7.2 Hz, 1H), 2.84 (dd, J=16.8, 9.0 Hz, 1H), 2.57 (dd, J=

16.8, 8.4 Hz, 1H), 2.00-1.75 (b, 6H), 1.70-1.52 (b, 2H)

按照类似的方式, 由不同的 4-(3-取代的)-氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮起始, 并使其与不同的芳基烷基溴化物和烷基溴化物反应, 由此制备以下化合物:

- A. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲基苄基)-2-吡咯烷酮
- B. (4S)-1-(2-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮
- C. (4S)-1-(4-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮
- D. (4S)-1-(3-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮
- E. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-吡咯烷酮
- F. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-硝基苄基)-2-吡咯烷酮
- G. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-硝基苄基)-2-吡咯烷酮
- H. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-氟苄基)-2-吡咯烷酮
- I. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-氟苄基)-2-吡咯烷酮
- J. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-氟苄基)-2-吡咯烷酮
- K. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-苄基-2-吡咯烷酮
- L. (4S)-1-(4-氰基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮
- M. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮
- N. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮
- O. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮
- P. (4S)-1-(3, 5-双三氟甲基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮
- Q. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3, 4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮
- R. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3, 5-二氟苄基)-2-吡咯烷酮
- S. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2, 4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮
- T. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2, 6-二氟苄基)-2-吡咯烷酮
- U. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2, 3-二氟苄基)-2-吡咯烷酮

- V. (4S)-1-(2-氯-4-氟苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮
- W. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3, 4-二氯苄基)-2-吡咯烷酮
- X. (4S)-1-(4-叔丁基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮
- Y. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-乙基-2-吡咯烷酮
- Z. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丙基-2-吡咯烷酮
- AA. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丁基-2-吡咯烷酮
- BB. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-吡咯烷酮
- CC. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-苯基苄基)-2-吡咯烷酮
- DD. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲基苄基)-2-吡咯烷酮
- EE. (4R)-1-(2-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮
- FF. (4R)-1-(4-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮
- GG. (4R)-1-(3-氯苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮
- HH. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-吡咯烷酮
- II. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-硝基苄基)-2-吡咯烷酮
- JJ. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-硝基苄基)-2-吡咯烷酮
- KK. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-氟苄基)-2-吡咯烷酮
- LL. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-氟苄基)-2-吡咯烷酮
- MM. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-氟苄基)-2-吡咯烷酮
- NN. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-苄基-2-吡咯烷酮
- OO. (4R)-1-(4-氰基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮
- PP. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮
- QQ. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮
- RR. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-三氟甲基苄基)-2-吡咯烷酮
- SS. (4R)-1-(3, 5-双三氟甲基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮

TT. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮

UU. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,5-二氟苄基)-2-吡咯烷酮

VV. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,4-二氟苄基)-2-吡咯烷酮

WW. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-2-吡咯烷酮

XX. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苄基)-2-吡咯烷酮

YY. (4R)-1-(2-氯-4-氟苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮

ZZ. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(3,4-二氯苄基)-2-吡咯烷酮

AAA. (4R)-1-(4-叔丁基苄基)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮

BBB. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-乙基-2-吡咯烷酮

CCC. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丙基-2-吡咯烷酮

DDD. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-丁基-2-吡咯烷酮

EEE. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-吡咯烷酮

FFF. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-苯基苄基)-2-吡咯烷酮

GGG. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(2-氯-4-氟苄基)-2-吡咯烷酮

HHH. (4R)-甲基-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮-1-乙酸酯

III. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-氰基甲基-2-吡咯烷酮

JJJ. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-环戊基-2-吡咯烷酮

KKK. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-吡咯烷酮

LLL. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-氯苯甲酰基)-2-吡咯烷酮

MMM. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-硝基苯甲酰基)-2-吡咯烷酮

NNN. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-苯甲酰基-2-吡咯烷酮

OOO. (4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-(3-(3-(S)-四氢呋喃基)氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮

PPP. (4S)-1-(2,3-二氟苄基)-4-(3-(3-(S)-四氢呋喃基)氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮

QQQ. (4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-(3-(3-(R)-四氢呋喃基)氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮

RRR. (4S)-1-(2, 3-二氟苄基)-4-(3-(3-(R)-四氢呋喃基)氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮

通过使用旋光性起始物或者通过常规的拆分方法如手性 HPLC, 可由如上所列的外消旋混合物中得到分开的对映体。

实施例 5 (中间体)

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮-1-乙酸

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮-1-乙酸酯 (250 mg, 0.72 mmol) 用 8 ml 的 1M 氢氧化钾 95% 甲醇溶液处理。10 小时后, 反应溶液用 2N HCl 酸化至 pH 为 3, 然后添加 30 ml 的水, 所得的混合物用 60 ml 的乙酸乙酯萃取 2 次。浓缩有机层, 然后进行色谱纯制 (甲醇/二氯甲烷 5: 100), 得到 242 mg (定量产率) 的 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮-1-乙酸: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.85-7.3 (m, 3H), 4.84-4.74 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 12.0$, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.66-3.46 (m, 2H), 2.89 (dd, $J = 16.8, 8.7$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 16.8, 8.4$ Hz, 1H), 2.00-1.72 (b, 6H), 1.70-1.50 (b, 2H)

实施例 6

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮-1-乙酰氯

将 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮-1-乙酸 (50 mg, 0.15 mmol) 溶解在 3 mL 的 CH_2Cl_2 中, 然后在 4°C 下用草酰氯 (0.17 mmol) 处理。反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后真空浓缩。

实施例 7

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2, 6-二甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮

将 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮-1-乙酰氯溶解在 3 ml

的 CH_2Cl_2 中，然后添加至 1,6-二甲基苯胺 (39 mg, 0.3 mmol) 在四氢呋喃 (2 ml) 中的溶液内，所述四氢呋喃还包含二异丙基乙基胺 (39 mg, 0.3 mmol)。3 小时后，真空浓缩混合物，将残留物溶解在 50 ml 的 EtOAc 中，用 50 ml 的 1N HCl、50 mL 的水和 50 mL 的碳酸氢钠饱和水溶液洗涤。浓缩有机相，然后在 SiO_2 上进行色谱纯制，得到 49 mg (产率 75%) 的目标乙酰胺： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (s, 1H), 7.18-7.03 (m, 3H), 6.84-6.73 (m, 3H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.16 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.85-3.75 (m, 4H), 3.68-3.46 (m, 2H), 2.86 (dd, $J=16.8, 8.4$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J=16.8, 8.4$ Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.98-1.72 (b, 2H), 1.70-1.53 (b, 2H)

按照类似于上述方法合成以下化合物：

- A. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,6-二甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- B. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,6-二甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- C. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- D. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- E. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- F. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- G. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-氯苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- H. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-吡啶基)-氨基羰基甲基)-2-吡

咯烷酮

- I. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-甲氧基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- J. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-氯-2-氟苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- K. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- L. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-甲基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- M. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-硝基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- N. (4S)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- O. (4R)-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2,3-二氟苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- P. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-(2-氯吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- Q. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(2-吡啶基乙基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- R. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(2-(N-甲基吡咯烷基)乙基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- S. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-吡啶基甲基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- T. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(1-咪唑基丙基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- U. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-(4-甲基哌嗪基))-肼基羰基甲基)-2-吡咯烷酮

- V. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(N-甲基吡咯烷基)甲基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- W. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-嘧啶基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- X. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-(5-甲基异噁唑基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- Y. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2, 6-二甲基哌嗪基)-胍基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- Z. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(4, 5-二甲基噻唑基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- AA. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-(2-甲基哌啶基)乙基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- BB. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3,4-二甲氧基苄基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- CC. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(2-吡啶基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- DD. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-吡啶基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- EE. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-(2, 4-二甲氧基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- FF. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(3-(4-甲氧基吡啶基))-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮
- GG. 4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-叔丁基氧基羰基氨基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮

通过使用旋光性起始物或者通过常规的拆分方法如手性 HPLC, 可由如上所列的外消旋混合物中得到分开的对映体。

实施例 8

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-苯胺基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮

4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(N-(4-叔丁基氧基羰基氨基苯基)-氨基羰基甲基)-2-吡咯烷酮的混合物在 TFA 和二氯甲烷 1:2 的混合物中于室温下搅拌 2 小时。真空浓缩反应物并在 SiO₂ 上通过柱色谱纯制，得到纯的苯胺。

实施例 9

体外测定 4 型磷酸二酯酶

酶制备

由表达重组酶并被杆状病毒感染的 Sf9 细胞中得到人 PDE4。将编码 hPDE-4D6 的 cDNA 亚克隆在杆状病毒载体中。用杆状病毒感染昆虫细胞 (Sf9)，并将细胞培养至表达蛋白。使经过杆状病毒感染的细胞发生溶胞，并使用溶胞产物作为 hPDE-4D6 酶源。使用 DEAE 离子交换色谱对该酶进行部分纯制。可使用编码其他 PDE-4 酶的 cDNA 重复该步骤。

分析

4 型磷酸二酯酶将环腺苷单磷酸酯 (cAMP) 转化为 5'-腺苷单磷酸酯 (5'-AMP)。核苷酸酶将 5'-AMP 转化为腺苷。因此，PDE4 及核苷酸酶的组合活性将 cAMP 转化为腺苷。通过中性氧化铝柱可以容易地由 cAMP 分离腺苷。在该实验中，磷酸二酯酶抑制剂阻断 cAMP 向腺苷的转化；因此，PDE4 抑制剂导致腺苷降低。

表达 hPDE-4D6 的细胞溶胞产物 (40 μ l) 与 50 μ l 的分析混合物和 10 μ l 的抑制剂合并，然后在室温下温育 12 分钟。分析组分的最终浓度是：0.4 μ g 的酶、10 mM Tris-HCl (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、3 μ M cAMP、0.002 U 5'-核苷酸酶和 3×10^4 cpm 的 [³H] cAMP。添加 100 μ l 沸腾的 5 mN

HCl, 由此使反应停止。将 75 μ l 等份的反应混合物由每个孔中转移至氧化铝柱 (Multiplate; Millipore) 上。在 2000 rpm 下旋转 2 分钟, 由此将经过标记的腺苷洗脱入 OptiPlate 中; 在 OptiPlate 中于每个孔内添加 150 μ l 的闪烁液。密封该板, 振摇约 30 分钟, 然后使用 Packard Topcount 96 计数器测量 [3 H]腺苷的 cpm 值。

将所有的测试化合物都溶解在 100% 的 DMSO 中, 然后稀释在实验物中, 使得 DMSO 的最终浓度是 0.1%。DMSO 在该浓度下不影响酶活性。

实施例 10

大鼠中的被动回避, 学习和记忆的体内测试

如前所述进行该测试 (Zhang, H. -T., Crissman, A. M., Dorairaj, N. R., Chandler, L. J. 和 O'Donnell, J. M., Neuropsychopharmacology, 2000, 23,198-204)。装置 (E10-16SC 型, Coulbourn Instruments, Allentown, PA) 由一个双室盒组成, 其中一个照明室与一个黑暗室通过一个 guillotine 门相通。所述黑暗室的地板由不锈钢棒组成, 从这些不锈钢棒可以由一个恒定电流源传送电子脚冲击。所有的实验组首先在开始实验前的那一天适应所述装置。在训练期间, 大鼠 (雄性 Sprague-Dawley (Harlan) 大鼠, 重量为 250—350 g) 被放置在照明室, 但在门升起之前背向关闭的 guillotine 门 1 分钟。记录走进黑暗室中的潜伏期。在大鼠进入黑暗室后, 关闭所述门, 并给以 0.5 mA 的电冲击共 3 秒。24 小时后, 在注射盐水或测试化合物前 30 分钟, 向大鼠给药 0.1 mg/kg 的测试化合物或盐水 (剂量为 0.1—2.5 mg/kg, i. p.), 这是在开始保留测试前 30 分钟。将大鼠重新放置在照明室中, 此时 guillotine 门是开着的。记录进入黑暗室中的潜伏期最长为 180 秒, 此时终止试验。

通过偏差分析 (ANOVA) 对所有数据进行分析; 使用 Kewman-Keuls 检验进行单独对比。平均而言, 无经验的大鼠需要不到 30 秒从照明室进

入黑暗室中。

实施例 11

大鼠中的辐射臂状迷宫任务，学习和记忆的体内测试

如前所述进行该测试 (Zhang, H. -T., Crissman, A. M., Dorairaj, N. R. , Chandler, L. J. 和 O'Donnell, J. M., Neuropsychopharmacology, 2000, 23,198-204)。在首次入住后 5 天, 将大鼠 (雄性 Spraque-Dawley (Harlan), 重量为 250—350 g) 放置在 8 个臂的辐射状迷宫 (每个臂为 60×10×12 cm 高; 该迷宫被升高至地板以上 70 cm) 中, 使其适应 2 天。然后将大鼠单独放置在迷宫的中心 5 分钟, 其中食物球放置在靠近食物井的地方, 在下一天中, 放置在臂长终点处的井中; 每天进行 2 次。接下来, 在四个随机选择的臂中分别放置 1 个食物球诱饵。将大鼠限制在中心平台 (直径为 26 cm) 上共 15 秒, 然后允许在迷宫中自由移动, 直至其收集到所有的食物球或者 10 分钟过去, 无论哪个首先出现。记录四个参数: 1) 工作记忆错误, 即、在相同的实验中进入早已光临过的放有诱饵的臂中的次数; 2) 参比记忆错误, 即、进入没有诱饵的臂中的次数; 3) 所有臂的进入次数; 以及 4) 测试持续时间 (秒), 即、收集迷宫中所有食物球所花费的时间。如果在 5 个连续的实验中工作记忆错误是零, 而平均参比记忆错误低于 1 次, 则大鼠开始药物测试。在载体或测试药物之前注射测试化合物或盐水, 而前者是在测试前 45 分钟给以。实验在有光照的房间中进行, 该房间内包括数个迷宫外观察提示。

通过偏差分析 (ANOVA) 对所有数据进行分析; 使用 Kewman-Keuls 检验进行单独对比。

腺苷浓度的降低说明对 PDE 活性的抑制。该方法是用以筛选本发明化合物抑制 PDE4 的能力。pIC₅₀ 值是如下测定的: 筛选范围在 0.1 nM to 10,000 nM 中的 6—12 个浓度的化合物, 然后用药物浓度对 ³H-腺苷浓度做图。使用 Prism® 估算 pIC₅₀ 值。

用本发明的普遍或具体描述的反应物和/或操作条件替换上述实施例中使用的反应物和/或操作条件，类似成功地重复这些实施例。

虽然已相对于制备和具体的化合物说明了本发明，但显而易见的是，在不偏离本发明的精神或范围的情况下还可对其进行多种改变和改进。