

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02816531.4

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 7 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1266151C

[22] 申请日 2002.2.21 [21] 申请号 02816531.4

[30] 优先权

[32] 2001.8.23 [33] JP [31] 252565/2001

[86] 国际申请 PCT/JP2002/001520 2002.2.21

[87] 国际公布 WO2003/018580 日 2003.3.6

[85] 进入国家阶段日期 2004.2.23

[71] 专利权人 株式会社大塚制药工场

地址 日本德岛

[72] 发明人 涩谷直应

审查员 杨 轶

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 王维玉 薛俊英

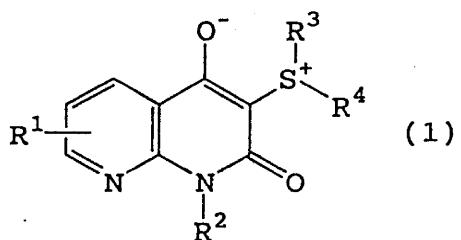
权利要求书 2 页 说明书 37 页

[54] 发明名称

二氮杂萘衍生物

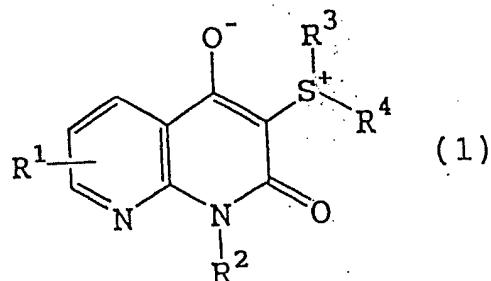
[57] 摘要

本发明提供了新颖的二氮杂萘衍生物，该衍生物用于缓解疼痛时是有效、低毒的；并且对于治疗糖尿病性神经病也是有效的，该衍生物由通式(1)表示，其中的 R¹、R²、R³和 R⁴如说明书所述。



1. 下述通式(1)表示的的二氮杂萘衍生物，

5



其中 R¹ 是氢原子, R² 是在苯环上任选具有 1-3 个低级烷氧基的苯基-低级烷基基团, R³ 和 R⁴ 之一是-Y-O-Z-R⁵ 基团, 其中 Y 是低级亚烷基基团, Z 是单键, R⁵ 是有 1-3 个低级烷氧基取代基的苯基基团; 另一个低级烷基基团。

15 2. 按照权利要求 1 的二氮杂萘衍生物, 其中 R¹ 是氢原子, R² 是在苯环上任选被 1-3 个低级烷氧基取代基取代的苄基, R³ 和 R⁴ 之一是低级烷基基团, R⁵ 是有 1-3 个低级烷氧基取代基的苯基基团, 和 Z 是单键。

20 3. 按照权利要求 1 的二氮杂萘衍生物, 其 R³ 和 R⁴ 之一是低级烷基基团, R⁵ 是有 3 个低级烷氧基取代基的苯基基团, 和 Z 是单键。

4. 按照权利要求 1 的二氮杂萘衍生物, 其中 R³ 和 R⁴ 之一是低级烷基基团, R⁵ 是 3,4,5-三低级烷氧基-苯基基团, 和 Z 是单键。

25

5. 按照权利要求 1 的二氮杂萘衍生物, 其中的衍生物是 1-苄基-3-[甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯氧基)丙基锍]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮-4-酚盐。

30

6. 药物组合物, 该组合物含有权利要求 1 的二氮杂萘衍生物和药用载体。

7. 按照权利要求 6 的组合物，该组合物是止痛剂。

5 8. 按照权利要求 6 的组合物，该组合物是糖尿病性神经病的治疗
剂。

9. 按照权利要求 6 的组合物，该组合物是腺苷增强剂。

10 10. 权利要求 1 的二氮杂萘衍生物在制备缓解疼痛的药物组合物
中的应用。

11. 权利要求 1 的二氮杂萘衍生物在制备治疗糖尿病性神经病的
药物组合物中的应用。

15 12. 权利要求 1 的二氮杂萘衍生物在制备增强腺苷的药物组合物
中的应用。

二氮杂萘衍生物

5 技术领域

本发明涉及新的二氮杂萘衍生物。

背景技术

以前本发明人发现了具有止痛效果的新的二氮杂萘衍生物，并完成了关于该衍生物的发明 [PCT/JP98/03045，国际专利公开号 WO99/02527A1]。但是，继续研究，本发明人发现该衍生物在治疗某些疾病时效果不大，如治疗神经系统受到损伤的糖尿病性神经病时达不到理想的止痛效果，另外发明人认识到该衍生物用药可能导致副作用，例如甲状腺肥大等。

15

发明公开

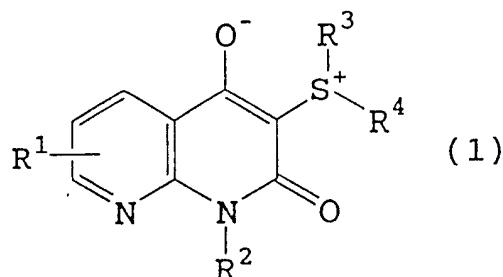
本发明的目的是提供新的二氮杂萘衍生物，相对于本发明人以前开发的上述衍生物该衍生物具有优异的药用性能，在药学领域中更有用。

20

为达到上述目的，本发明人进行了广泛的研究，发现了可达到本发明目的的、由下述通式（1）表示的新的衍生物。

本发明提供了由下述通式（1）表示的新的二氮杂萘衍生物：

25



30

其中 R¹ 表示氢原子或低级烷基基团；

R² 表示氢原子、低级烷基、环烷基、苯基、或在苯环上任选有 1-3 个低级烷氧基的苯基-低级烷基基团；

R³ 和 R⁴ 各自独立地表示-Y-O-Z-R⁵ 基团（其中 Y 是低级亚烷基基团，Z 是单键或低级亚烷基基团，和 R⁵ 是具有 1-3 个选自下述基团的取代基的苯基基团：卤原子、低级烷氧基、低级烷基、卤代低级烷基、亚甲基二氧基、羟基、2,2-二(低级烷氧羰基)乙基基团和 2,2-二(低级烷氧羰基)乙烯基基团；或者 R³ 和 R⁴ 之一是-Y-O-Z-R⁵ 基团（其中 Y、Z 和 R⁵ 如上文定义），而另一个是低级烷基、苯基或苯基-低级烷基基团；

条件是当 R² 是苯环上任选有 1-3 个低级烷氧基的苯基-低级烷基基团和 R³ 和 R⁴ 中至少一个是苯环上有 1-3 个低级烷氧基的苄氧基-低级烷基基团的情况下除外。

本发明还提供了包括上述二氮杂萘衍生物和药用载体的药物组合物；具体地，可作为止痛剂的药物组合物，可作为糖尿病性神经病治疗剂的药物组合物，和/或可作为腺苷增强剂的药物组合物。

进一步的，本发明提供了缓解患者疼痛的方法，治疗患者糖尿病性神经病的方法，或提高患者的腺苷的方法，该方法包括给需要这种治疗的患者施用有效量的上述二氮杂萘衍生物。

下面对本发明的所述衍生物做详细描述。

上述通式（1）和本说明书其它通式中各个基团的实例如下文所述。在说明书中，用于描述含碳基团的用词“低级”是指“具有 1-6 个碳原子”。

低级烷基基团的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基和类似的具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基基团。

环烷基基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和类似的具有3-8个碳原子的环烷基基团。

5 低级烷氧基基团的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基和类似的具有1-6个碳原子的直链或支链烷氧基基团。

10 低级亚烷基基团的实例包括亚甲基、亚乙基、次乙基、三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基和类似的具有1-6个碳原子的直链或支链亚烷基基团。

卤原子的实例包括氟、氯、溴和碘。

15 卤代低级烷基的实例包括具有选自氟、氯、溴和碘的卤原子作为取代基的全卤代-(C₁₋₆)烷基，具体地包括全氟代-(C₁₋₆)烷基。其具体实例是三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基、九氟丁基、十一氟戊基、十三氟己基等。

20 2,2-二(低级烷氧羰基)乙基基团的实例包括2,2-二甲氧羰基乙基、2,2-二乙氧羰基乙基、2,2-二丙氧羰基乙基、2,2-二丁氧羰基乙基、2,2-二戊氧羰基乙基、2,2-二己氧羰基乙基和类似的2,2-二(C₁₋₆烷氧羰基)乙基基团。

25 2,2-二(低级烷氧羰基)乙烯基基团的实例包括2,2-二甲氧羰基乙烯基、2,2-二乙氧羰基乙烯基、2,2-二丙氧羰基乙烯基、2,2-二丁氧羰基乙烯基、2,2-二戊氧羰基乙烯基、2,2-二己氧羰基乙烯基和类似的2,2-二(C₁₋₆烷氧羰基)乙烯基基团。

30 苯基-低级烷基基团的实例包括苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、

3-苯基丙基、4-苯基丁基、5-苯基戊基、6-苯基己基和类似的苯基-C₁₋₆烷基基团。

除了上述苯基-低级烷基以外，在苯环上任选有1-3个低级烷氧基基团的苯基-低级烷基基团的实例包括5 2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、4-乙氧基苄基、4-丙氧基苄基、4-丁氧基苄基、4-戊氧基苄基、4-己氧基苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、2,5-二甲氧基苄基、2,6-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、2,3,4-三甲氧基苄基、2,3,5-三甲氧基苄基、2,4,5-三甲氧基苄基、10 3,4,5-三甲氧基苄基、3,4,5-三乙氧基苄基、1-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)乙基、3-(4-甲氧基苯基)丙基、4-(4-甲氧基苯基)丁基、5-(4-甲氧基苯基)戊基、6-(4-甲氧基苯基)己基、1-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙基、2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙基、3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙基、4-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁基、5-(3,4,5-三甲氧基苯基)戊基、6-(3,4,5-三甲氧基苯基)己基和类似的在苯环上任选有1-3个C₁₋₆烷氧基的苯基-C₁₋₆烷基基团。
15

除了上述未取代的苯基基团外，具有1-3个选自下述基团：卤原子、低级烷氧基、低级烷基、卤代低级烷基、亚甲基二氧基、羟基、20 2,2-二(低级烷氧羰基)乙基基团和2,2-二(低级烷氧羰基)乙烯基基团作为取代基的苯基基团的实例如下：2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-溴苯基、4-碘苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、4-丙氧基苯基、4-丁氧基苯基、4-戊氧基苯基、4-己氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、4-五氟乙基苯基、4-七氟丙基苯基、4-九氟丁基苯基、4-十一氟戊基苯基、4-十三氟己基苯基、2,3-亚甲基二氧基苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、2-羟基苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、2-(2,2-二甲氧羰基乙基)苯基、3-(2,2-二甲氧羰基乙基)苯基、4-(2,2-二甲氧羰基乙基)苯基、4-(2,2-二乙氧羰基乙基)苯基、4-(2,2-二丙氧羰基乙基)苯基、4-(2,2-二丁30 氧羰基乙基)苯基、4-(2,2-二戊氧羰基乙基)苯基、4-(2,2-二己氧羰基乙

基)苯基、2-(2,2-二甲氧羰基乙烯基)苯基、3-(2,2-二甲氧羰基乙烯基)苯基、4-(2,2-二甲氧羰基乙烯基)苯基、4-(2,2-二乙氧羰基乙烯基)苯基、4-(2,2-二丙氧羰基乙烯基)苯基、4-(2,2-二丁氧羰基乙烯基)苯基、4-(2,2-二戊氧羰基乙烯基)苯基、4-(2,2-二己氧羰基乙烯基)苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,4,6-三氯苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、2,3,4-三甲氧基苯基、2,3,5-三甲氧基苯基、2,4,5-三甲氧基苯基、3,4,5-三甲氧基苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2,3,4-三甲基苯基、2,3,5-三甲基苯基、2,4,5-三甲基苯基、3,4,5-三甲基苯基、2,3-二(三氟甲基)苯基、2,4-二(三氟甲基)苯基、2,5-二(三氟甲基)苯基、2,6-二(三氟甲基)苯基、3,4-二(三氟甲基)苯基、3,5-二(三氟甲基)苯基、2,4,6-三(三氟甲基)苯基、2,3,4-三(三氟甲基)苯基、2,3,5-三(三氟甲基)苯基、2,4,5-三(三氟甲基)苯基、3,4,5-三(三氟甲基)苯基、2,3-二羟基苯基、2,4-二羟基苯基、2,5-二羟基苯基、2,6-二羟基苯基、3,4-二羟基苯基、3,5-二羟基苯基、2,4,6-三羟基苯基、2,3,4-三羟基苯基、2,3,5-三羟基苯基、2,4,5-三羟基苯基、3,4,5-三羟基苯基、2,4-二(2,2-二戊氧基羰基乙基)苯基、3,5-二(2,2-二戊氧基羰基乙基)苯基、2,5-二(2,2-二戊氧基羰基乙基)苯基、2,6-二(2,2-二戊氧基羰基乙基)苯基、2,4,6-三(2,2-二戊氧基羰基乙基)苯基、2,4-二(2,2-二戊氧基羰基乙烯基)苯基、3,5-二(2,2-二戊氧基羰基乙烯基)苯基、2,5-二(2,2-二戊氧基羰基乙烯基)苯基、2,6-二(2,2-二戊氧基羰基乙烯基)苯基、2,4,6-三(2,2-二戊氧基羰基乙烯基)苯基、3,4-亚甲基二氧基-5-甲氧基苯基、2,3-亚甲基二氧基-4-甲氧基苯基、2,3-亚甲基二氧基-5-甲氧基苯基、5-羟基-3,4-亚甲基二氧基苯基、5-羟基-2,3-亚甲基二氧基苯基、4-羟基-2,3-亚甲基二氧基苯基、3-羟基-4,5-亚甲基二氧基苯基、4-羟基-3,5-亚甲基二氧基苯基、4-羟基-2,6-亚甲基二氧基苯基、3,5-二羟基-4-甲氧基苯基、2,6-二羟基-4-甲氧基苯基、4-羟基-3,5-二甲基苯基、4-甲氧基-3,5-二甲基苯基、4-羟基-3,5-二叔丁基苯基、4-

甲氧基-3,5-二叔丁基苯基、2-氯-4-甲氧基苯基、4-氯-2-甲氧基苯基、
 2-氯-4-甲基苯基、4-氯-2-甲基苯基、2-氯-4-三氟甲基苯基、4-氯-2-三
 氟甲基苯基、2-氯-4,5-亚甲基二氧基苯基、5-氯-2,3-亚甲基二氧基苯
 基、2-氯-4-羟基苯基、4-氯-2-羟基苯基、2-氯-4-(2,2-二甲氧羰基乙基)
 5 苯基、4-氯-2-(2,2-二甲氧羰基乙基)苯基、2-氯-4-(2,2-二甲氧羰基乙烯
 基)苯基、4-氯-2-(2,2-二甲氧羰基乙基)苯基、3-甲氧基-4-甲基苯基、
 4-甲氧基-3-甲基苯基、3-甲氧基-4-三氟甲基苯基、4-甲氧基-3-三氟甲
 基苯基、3-羟基-4-甲氧基苯基、4-羟基-3-甲氧基苯基、4-(2,2-二甲氧
 羰基乙基)-2-甲氧基苯基、2-(2,2-二甲氧羰基乙基)-4-甲氧基苯基、4-
 10 (2,2-二甲氧羰基乙基)-2-甲氧基苯基、2-(2,2-二甲氧羰基乙基)-4-
 甲氧基苯基、3-甲基-4-三氟甲基苯基、4-甲基-3-三氟甲基苯基、4-甲
 基-2,3-亚甲基二氧基苯基、2-甲基-3,4-亚甲基二氧基苯基、3-羟基-4-
 15 甲基苯基、4-羟基-3-甲基苯基、4-(2,2-二甲氧羰基乙基)-2-甲基苯基、
 2-(2,2-二甲氧羰基乙基)-4-甲基苯基、4-(2,2-二甲氧羰基乙基)-2-甲
 基苯基、2-(2,2-二甲氧羰基乙基)-4-甲基苯基、2,3-亚甲基二氧基-4-
 20 三氟甲基苯基、3,4-亚甲基二氧基-5-三氟甲基苯基、3-羟基-4-三氟甲
 基苯基、4-羟基-3-三氟甲基苯基、4-(2,2-二甲氧羰基乙基)-2-三氟甲
 基苯基、2-(2,2-二甲氧羰基乙基)-4-三氟甲基苯基、4-(2,2-二甲氧
 25 羰基乙基)-2-三氟甲基苯基、2-(2,2-二甲氧羰基乙基)-4-三氟甲基苯基、2,3-
 亚甲基二氧基-5-(2,2-二甲氧羰基乙基)苯基、2,3-亚甲基二氧基-5-(2,2-
 二甲氧羰基乙基)苯基、4-(2,2-二甲氧羰基乙基)-2-羟基苯基、2-(2,2-
 二甲氧羰基乙基)-4-羟基苯基、4-(2,2-二甲氧羰基乙基)-2-羟基苯基、
 2-(2,2-二甲氧羰基乙基)-4-羟基苯基、4-(2,2-二甲氧羰基乙基)-2-(2,2-
 二甲氧羰基乙基)苯基、2-(2,2-二甲氧羰基乙基)-4-(2,2-二甲氧
 羰基乙基)苯基等。

在本发明的二氮杂萘衍生物中下述定义(1)-(6)的一组化合物是优选的，在下文中该组化合物被称为本发明的A组化合物。

30 (1) 其中R³和R⁴之一是低级烷基时的通式(1)表示的二氮

杂萘衍生物。

(2) 通式(1)的二氮杂萘衍生物，其中R¹是氢原子。

5 (3) 上述第(2)项的二氮杂萘衍生物，其中R²是在苯环上任选具有1-3个低级烷氧基的苯基-低级烷基基团。

(4) 上述第(3)项的二氮杂萘衍生物，其中Z是单键。

10 (5) 上述第(4)项的二氮杂萘衍生物，其中R⁵是有1-3个低级烷氧基取代基苯基基团。

(6) 上述第(5)项的二氮杂萘衍生物，其中R²是在苯环上任选具有1-3个低级烷氧基的苄基基团。

15 在本发明的上述A组化合物中，(4)-(6)的化合物具有特别良好的药物活性。

20 在本发明的二氮杂萘衍生物中，另一组优选的化合物包括下述(7)-(9)定义的化合物，这一组化合物被称为本发明的B组化合物。

(7) 通式(1)表示的二氮杂萘衍生物，其中R³和R⁴之一是低级烷基和Z是单键。

25 (8) 上述第(7)项的二氮杂萘衍生物，其中R⁵是有3个低级烷氧基取代基苯基基团。

30 (9) 上述第(7)项的二氮杂萘衍生物，其中R⁵是3,4,5-三低级烷氧基-苯基基团。

本发明的上述B组化合物显示出良好的药物活性，且具有最小化的副作用。其中，(8)和(9)定义的化合物具有更好的药物活性。

5

按照其良好的药物活性和副作用，本发明优选的二氮杂萘衍生物所包括的具体化合物列于下述第(10)项：

10

(10) 1-(3,4,5-三甲氧基苄基)-3-[甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯氧基)乙基锍]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮-4-酚盐(olate)，1-苄基-3-[乙基-3-(3,4,5-三甲氧基苯氧基)丙基锍]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮-4-酚盐，1-甲基-3-[甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯氧基)乙基锍]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮-4-酚盐，1-苄基-3-[甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯氧基)丙基锍]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮-4-酚盐，和1-(4-甲氧基苄基)-3-[甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯氧基)丙基锍]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮-4-酚盐。

15

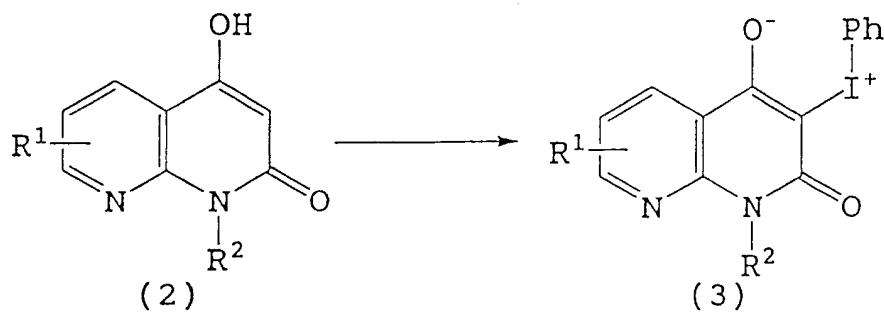
在这些化合物中，最优选的是1-苄基-3-[甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯氧基)丙基锍]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮-4-酚盐。

20

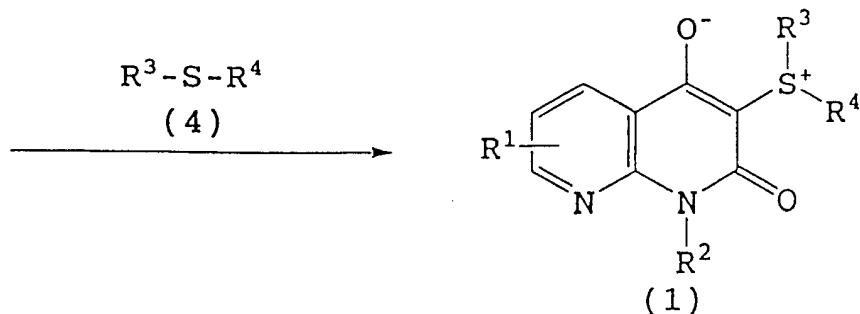
本发明的二氮杂萘衍生物可用各种方法制备。下面参照反应流程给出方法的实例。

[反应流程-1]

25



5



[其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上文定义，和 ph 表示苯基]。

在反应流程-1 中，使化合物（2）与碘代苯二乙酸酯在碱存在下进行反应，得到化合物（3）。反应中以水作为适当的溶剂。所用的碱包括例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠和碳酸氢钾。碱和碘代苯二乙酸酯各自优选以相对于原料化合物稍微过量的摩尔量使用。该反应在大约 0°C-室温左右进行，大约在 1-10 小时完成。

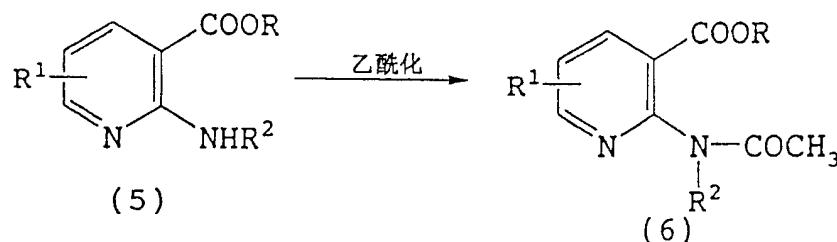
15

接着，所得到的化合物（3）与硫醚衍生物（4）反应，得到本发明的化合物（1）。该反应用低级醇，如甲醇、乙醇、三氟乙醇等作为溶剂进行，并加入适当量的酸催化剂，例如对甲苯磺酸、乙酸等。硫醚衍生物（4）优选的用量是每摩尔化合物（3）使用大约 1-10 摩尔。酸催化剂的使用量优选是每摩尔化合物（3）使用 0.005-0.5 摩尔。该反应在室温-回流温度范围内进行，大约在 10 分钟-24 小时完成。

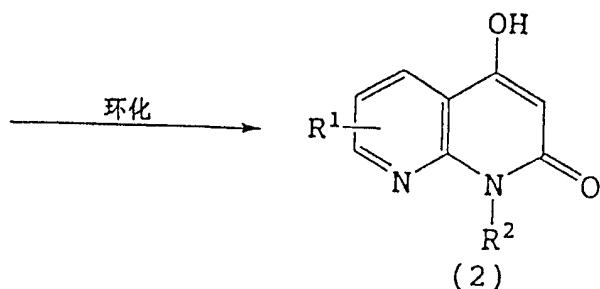
在上述方法中，用作原料的化合物（2）可按照例如下面的步骤制备。

[反应流程-2]

25



5



[其中 R^1 和 R^2 如上文定义，和 R 表示低级烷基]。

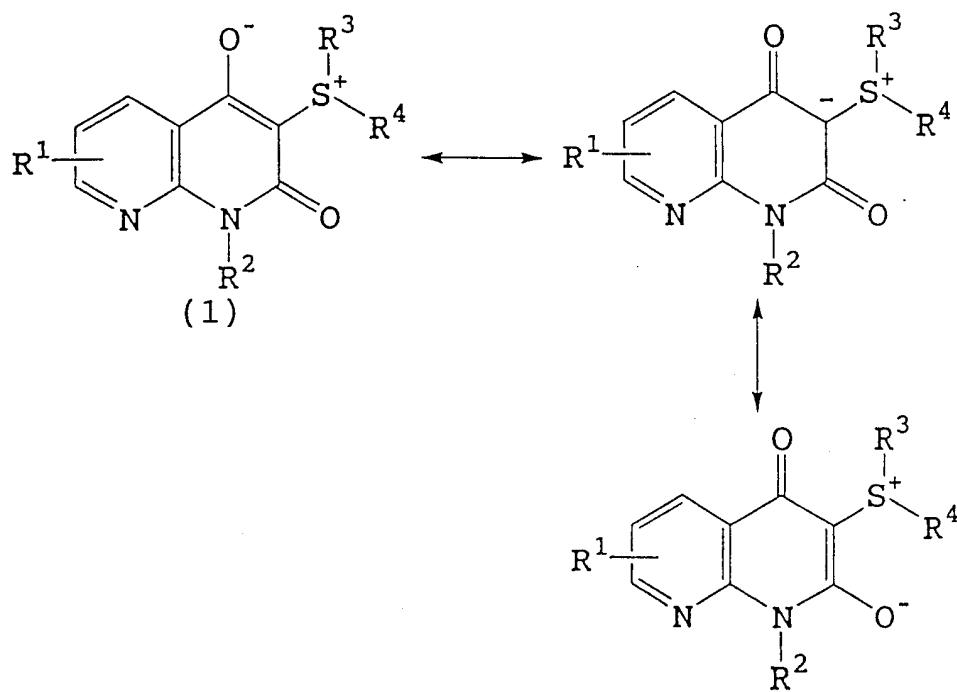
10

在反应流程-2 中，化合物 (5) 的乙酰化反应通过在 100°C-回流温度下于过量的乙酸酐中加热化合物 (5) 10-100 小时进行。此反应得到的乙酰胺衍生物 (6) 的环化反应通过在芳烃惰性溶剂如甲苯、二甲苯、三甲苯、异丙基苯和甲基·异丙基苯中，在碱如叔丁醇钾或甲醇钠存在下加热乙酰胺衍生物 (6) 来完成。优选的碱量是每摩尔原料化合物的 1-5 倍摩尔量。加热温度在 100°C-回流温度的温度范围内，加热时间在大约 0.5-5 小时范围内。

15

通过上述方法得到本发明的化合物 (1) 具有如下共振结构。因此，本发明的化合物可用下述结构式的任何一种表示。

50



本发明化合物很容易通过常规的分离和纯化方法进行分离和纯化。这些方法包括一般常用的吸附色谱、制备薄层色谱、重结晶和溶剂萃取等。

5 本发明的某些化合物具有硫和/或碳原子的不对称中心，因此具有光学异构体。本发明包括外消旋体和单一的光学活性形式，前者是这些光学异构体的混合物，后者是光学异构体。光学活性的异构体可以通过常规方法分离，例如用已知的光学拆分试剂。

10 本发明通式（1）表示的化合物具有良好的止痛效果，因此可用作药物，特别是作为止痛剂。具体地说，该化合物能有效的缓解术后疼痛和癌症的疼痛。本发明化合物也可以用作糖尿病性神经病的治疗剂。本发明化合物的特征在于与本发明人以前开发的二氮杂萘衍生物相比其副作用例如甲状腺肥大的副作用最小。

15 本发明提供了含有上述通式（1）表示化合物作为活性成分的药物组合物。用本发明的化合物和药用载体可将本发明的药物组合物制成常规的药用制剂，然后用药。

20 在本发明药物组合物中使用的药用载体的实例包括常规的稀释剂或赋形剂，例如填充剂、混合剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、表面活性剂、润滑剂等，可根据所需要的单位剂量形式适当的进行选择和使用。

25 根据治疗目的可以在各种形式中适当选择单位剂量形式，典型的实例是片剂、丸剂、粉剂、溶液、悬浮剂、乳剂、颗粒剂、胶囊、栓剂、注射剂（溶液、悬浮液等）、膏剂等。

30 在生产片剂时，可使用的上述载体是赋形剂，如乳糖、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素、硅酸和

磷酸钾；粘合剂如水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖糖浆、淀粉溶液、明胶溶液、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮；崩解剂例如羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、低取代的羟丙基纤维素、干淀粉、藻酸钠、琼脂粉、海带多糖（laminaran）粉、碳酸氢钠和碳酸钙；表面活性剂例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠和硬脂酸单甘油酯；崩解抑制剂例如蔗糖、硬脂、可可脂和氢化油；吸收促进剂例如季铵碱和十二烷基硫酸钠；湿润剂例如甘油和淀粉；吸附剂例如淀粉、乳糖、高岭土、硼润土和胶体硅酸；以及润滑剂例如纯化的滑石、硬脂酸盐、硼酸粉和聚乙二醇。如果需要，可以把片剂制成包衣片剂，例如糖衣片、明胶包衣片、肠溶片、膜包衣片、双层片或多层片。

在制备丸剂时，可作为药用载体使用的是赋形剂如蔗糖、乳糖、淀粉、可可脂、氢化植物油、高岭土和滑石；粘合剂如阿拉伯胶粉、黄蓍胶粉、明胶和乙醇；和崩解剂例如海带多糖和琼脂。

在制备栓剂时，可使用的药用载体是聚乙二醇、可可脂、高级醇或它们的酯、明胶、半合成的甘油酯等。

胶囊通常按照常规方法将本发明化合物与上文所列举的一种或多种药用载体混合，然后将该混合物填充在硬明胶胶囊、软明胶胶囊的壳等等之内。

当本发明的化合物以注射剂如溶液、乳剂或悬浮剂的形式提供时，所述的制剂优选是无菌的和与血液等渗的。在这些制剂中使用的稀释剂包括例如水、乙醇、macrogols、丙二醇、乙氧基化的异硬脂酰基醇、多氧化异硬脂酰基醇、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯等。在这种情况下，可将氯化钠、葡萄糖或甘油加入该药物组合物，其加入量足以使其得到等渗溶液。还可以向其中加入常用的增溶剂、缓冲剂、润滑剂等。

在制备糊、霜、胶体等形式的膏剂时，可使用的稀释剂是白色的矿脂、石蜡、甘油、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、硼润土等。

5 另外，如果需要，还可以在本发明的药物组合物中掺入着色剂、保鲜剂、芳香剂、香味剂、甜味剂或其它药物。

10 本发明药物组合物中本发明化合物（活性成分化合物）的比例不是关键，可以在很宽的范围选择。通常优选所述化合物的量是药物组合物的大约 0.5-大约 90wt%，优选大约 1-大约 85wt%。

15 对本发明药物组合物的用药方法没有特别的限制。因此，可以根据剂量形式、患者的年龄、性别和其它条件、疾病的严重程度等进行选择。例如，片剂、丸剂、溶液、悬浮剂、乳剂、颗粒剂和胶囊可口服使用。注射剂可单独给药或与葡萄糖、氨基酸等一起通过静脉内途径常规输液，或通过肌内、皮肤内、皮下或腹膜内途径注射，而栓剂是通过直肠内给药。

20 本发明药物制剂的剂量可根据其应用、患者的年龄、性别和其它条件、疾病的严重程度等适当的进行选择，但作为活性成分的本发明化合物的剂量对成人来说，优选每天每公斤体重大约是 0.5-20mg，更优选大约 1-10mg。该药物制剂可一天给药一次，或每天分成 2-4 次的剂量。

25 实施本发明的最佳方式

为了更详细地说明本发明，对用于制备本发明化合物的原料化合物的制备方法的实施例进行了描述，本发明化合物的制备方法也以实施例的方式进行了说明。

30 在各个实施例中，除非另有说明，¹H-NMR 光谱以二甲亚砜-d₆

(DMSO-d₆) 为溶剂, 以四甲基硅烷 (TMS) 为内标进行测定。

参考实施例 1

(1) 1-苄基-4-羟基-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备

在 400ml 乙酸酐中溶解 36.7g 2-苄氨基烟酸甲酯, 接着在 160℃ 搅拌 48 小时。在完成反应后, 减压除去乙酸酐, 残余物溶解于 400ml 乙醚, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤二次, 和用水洗涤一次, 用无水硫酸镁干燥和减压浓缩, 得到 39.0g 油状的 2-(N-乙酰基-N-苄基)氨基烟酸甲酯。

10

然后, 在室温下, 将上面得到的 22.5g 化合物溶解于 300ml 二甲苯, 向其中加入 21.3g 叔丁醇钾, 该混合物在 150℃ 搅拌 2 小时。冷却后, 混合物用 250ml 水萃取, 在水相中加入柠檬酸水溶液将水层的 pH 调节至 3。过滤沉淀的结晶, 并用甲醇洗涤, 得到 20.5g 1-苄基-4-羟基-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮。

15

熔点: 250-253℃

¹H-NMR(δ : ppm): 5.55(2H, s), 5.97(1H, s), 7.15-7.35(6H, m), 8.26(1H, d, J=7.7), 8.60(1H, d, J=4.7), 11.79(1H, brs)

20

(2) - (8) 下述化合物的制备

按照 (1) 所述的方法, 和使用相应的原料, 合成下述 (2) - (8) 的化合物。

(2) 4-羟基-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

25

熔点: 300℃以上

¹H-NMR(δ : ppm): 5.76(1H, s), 7.21(1H, dd, J=4.7, 7.7), 8.14(1H, d, J=7.7), 8.51(1H, d, J=4.7), 11.58(2H, brs)

(3) 1-(4-甲氧基苄基)-4-羟基-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

30

熔点: 256-259℃

5

$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm): 3.69(3H, s), 5.48(2H, s), 5.96 (1H, s),
6.81(2H, d, $J=8.7$), 7.23(2H, d, $J=8.7$), 7.28(1H, dd, $J=4.7$,
7.7), 8.25(1H, d, $J=7.7$), 8.62(1H, d, $J=4.7$), 11.76(1H,

10

(4) 1-(3,4,5-三甲氧基苄基)-4-羟基-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

熔点: 254-257°C

$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm): 3.60(3H, s), 3.67(6H, s), 5.47(2H, s),
5.96(1H, s), 6.60(2H, s), 7.30(1H, dd, $J=4.7$, 7.7), 8.26(1H,
d, $J=7.7$), 8.64(1H, d, $J=4.7$), 11.80(1H, brs)

15

(5) 1-苄基-4-羟基-7-甲基-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

熔点: 261-264°C

$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm): 2.49(3H, s), 5.49(2H, s), 5.87(1H, s),
7.10(1H, d, $J=7.9$), 7.12-7.29(5H, m), 8.09(1H, d, $J=7.9$),
11.78(1H, brs)

(6) 4-羟基-1-正丙基-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

熔点: 257-259°C

$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm): 0.89(3H, t, $J=7.4$), 1.51-1.68(2H, m),
4.26(2H, t, $J=7.4$), 5.89(1H, s), 7.28(1H, dd, $J=4.5$, 7.6),
8.23(1H, d, $J=7.6$), 8.64(1H, d, $J=4.5$), 11.70(1H, brs)

25

(7) 1-环己基-4-羟基-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

熔点: 265-268°C

$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm): 1.11-1.91(8H, m), 2.58-2.88(2H, m), 5.30-
5.67(1H, m), 5.85(1H, s), 7.26(1H, dd, $J=4.7$, 7.7), 8.21(1H,
d, $J=7.7$), 8.63(1H, d, $J=4.7$), 11.57(1H, brs)

30

(8) 4-羟基-1-苯基-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

熔点: 288-290°C

¹H-NMR(δ : ppm): 5.94(1H, s), 7.17-7.30(3H, m), 7.35-
7.52(3H, m), 8.26(1H, d, J=7.9), 8.39(1H, d, J=4.7),
11.51(1H, brs)

5

(9) 1-苄基-3-苯基碘鎓-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮-4-酚盐

将碳酸钠(3.1g)(29mmol)溶解于 200ml 水, 然后在其中溶解
7.0g(28mmol)化合物(1)。然后在室温下向其中加入 9.0g(28mmol)碘代
10 苯二乙酸酯, 搅拌 5 小时。反应完成后, 过滤收集沉淀的结晶, 依次
用水、甲醇和乙醚洗涤, 在室温减压干燥 20 小时, 得到 10.1g 标题
化合物。

熔点: 147-149°C (分解)

¹H-NMR(δ : ppm): 5.56(2H, s), 7.11-7.26(6H, m), 7.33-
15 7.54(3H, m), 7.84(2H, d, J=7.4), 8.32(1H, d, J=7.4), 8.50(1H,
d, J=4.5)

(10) - (16) 下述化合物的制备

按照(9)所述的方法, 和使用相应的原料, 合成下述(10)-(16)
的化合物。

(10) 3-苯基碘鎓-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮-4-酚盐

熔点: 300°C以上

¹H-NMR(δ : ppm): 7.10(1H, dd, J=4.7, 7.7), 7.35-7.53(3H,
25 m), 7.81(2H, d, J=7.4), 8.20(1H, d, J=7.7), 8.42(1H, d,
J=4.7), 11.01(1H, s)

(11) 1-(4-甲氧基苄基)-3-苯基碘鎓-4-羟基-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮-4-
酚盐

熔点: 128-130°C

5 $^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm): 3.68(3H, s), 5.48(2H, s), 6.80(2H, d, J=8.9), 7.15(1H, dd, J=4.9, 7.9), 7.22(1H, d, J=8.9), 7.36-7.55(3H, m), 7.84(1H, d, J=7.4), 8.31(1H, d, J=7.9), 8.51(1H, d, J=4.9)

(12) 3-苯基碘鎓-1-(3,4,5-三甲氧基苄基)-1,8-二氮杂蔡-2(1H)-酮-4-酚盐

熔点: 132-134°C

10 $^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm): 3.58(3H, s), 3.60(3H, s), 5.48(2H, s), 6.56(2H, s), 7.16(1H, dd, J=4.7, 7.7), 7.35-7.55(3H, m), 7.86(2H, d, J=7.7), 8.33(1H, d, J=7.7), 8.52(1H, d, J=4.7)

(13) 1-苄基-7-甲基-3-苯基碘鎓-1,8-二氮杂蔡-2(1H)-酮-4-酚盐

熔点: 139-140°C

15 $^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm): 2.47(3H, s), 5.53(2H, s), 7.01(1H, d, J=7.9), 7.10-7.53(8H, m), 7.83(2H, d, J=8.4), 8.20(1H, d, J=7.9)

(14) 3-苯基碘鎓-1-正丙基-1,8-二氮杂蔡-2(1H)-酮-4-酚盐

20 熔点: 133-135°C

25 $^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm)[CDCl₃]: 0.91(3H, t, J=7.5), 1.45-1.61(2H, m), 4.20(2H, t, J=7.6), 7.04(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.32-7.50(3H, m), 7.94(2H, d, J=8.5), 8.38(1H, d, J=7.6), 8.47(1H, d, J=4.6)

(15) 1-环己基-3-苯基碘鎓-1,8-二氮杂蔡-2(1H)-酮-4-酚盐

熔点: 136-138°C

30 $^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm): 1.13-1.87(8H, m), 2.50-2.75(2H, m), 5.30-5.50(1H, m), 7.14(1H, dd, J=4.6, 7.7), 7.35-7.53(3H, m), 7.83(2H, d, J=8.2), 8.30(1H, d, J=7.7), 8.53(1H, d, J=4.6)

(16) 1-苯基-3-苯基碘鎓-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮-4-酚盐

熔点: 141-143°C

¹H-NMR (δ : ppm) [CDCl₃]: 7.07 (1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.22 (1H, d, J=7.3), 7.31-7.56 (6H, m), 8.01 (2H, d, J=7.6), 8.39 (1H, d, J=4.6), 8.49 (1H, d, J=7.6)

(17) - (20) 下述化合物的制备

按照 (1) 所述的方法, 和使用相应的原料, 合成下述 (17) 和 (18) 的化合物。按照 (9) 所述的方法, 和使用相应的原料, 合成下述 (19) 和 (20) 的化合物。

(17) 1-乙基-4-羟基-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

(18) 4-羟基-1-甲基-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

(19) 1-乙基-3-苯基碘鎓-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮-4-酚盐

(20) 1-甲基-3-苯基碘鎓-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮-4-酚盐

实施例 1

1-苯基-3-[甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯氧基)丙基锍]-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮-4-酚盐的制备

将 (9) 所得到的化合物 (2.3g, 5.1mmol)、1.7g (6.2mmol) 甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯氧基丙基) 硫化物和 30mg 对甲苯磺酸溶解在 20ml 三氟乙醇中, 室温下搅拌 30 分钟。反应完成后, 蒸出三氟乙醇, 残余物用硅胶柱色谱纯化 (展开溶剂: 甲醇: 氯仿=1: 25)。用甲醇洗涤所得到的结晶, 得到 2.4g 标题化合物。

25

实施例 2-38

具有下表 1-5 结构的本发明化合物按照实施例 1 的方法进行制备。下表中给出了这些化合物的熔点和 ¹H-NMR 分析数据。

表1

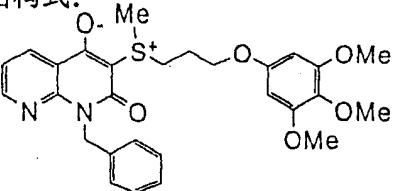
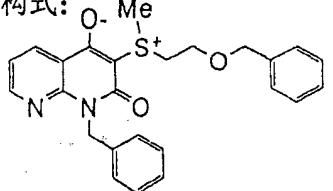
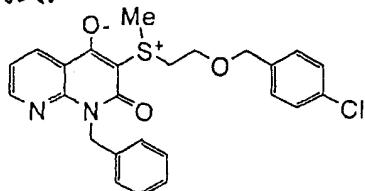
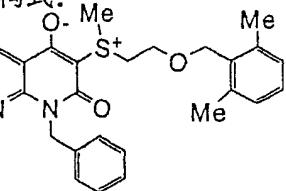
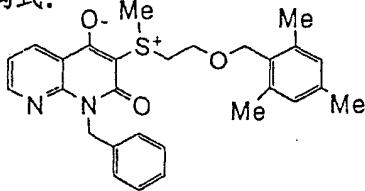
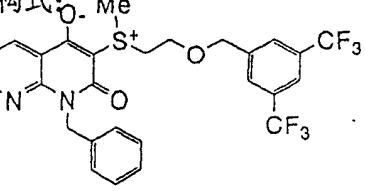
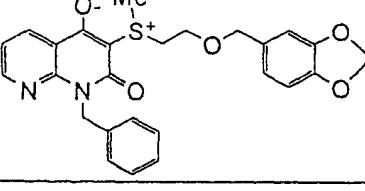
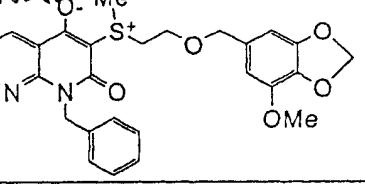
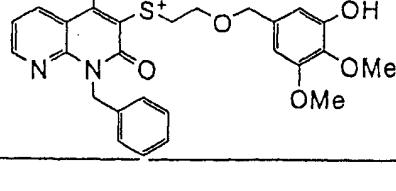
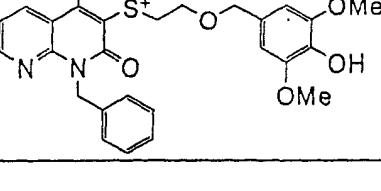
实施例1 结构式: 	实施例2 结构式: 
实施例3 结构式: 	实施例4 结构式: 
实施例5 结构式: 	实施例6 结构式: 
实施例7 结构式: 	实施例8 结构式: 
实施例9 结构式: 	实施例10 结构式: 

表2

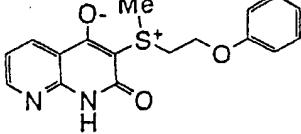
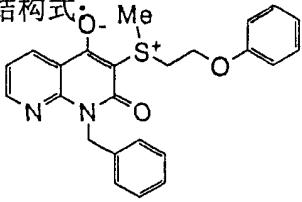
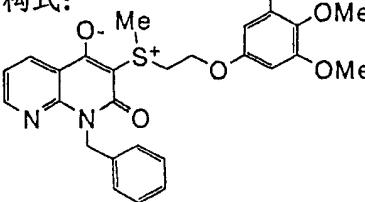
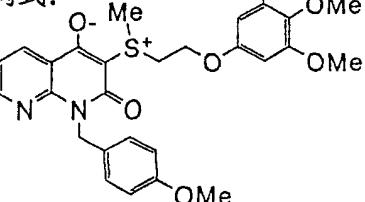
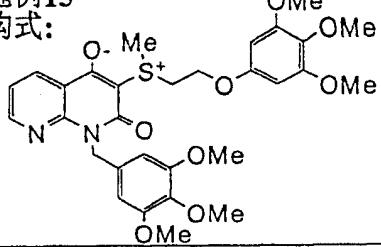
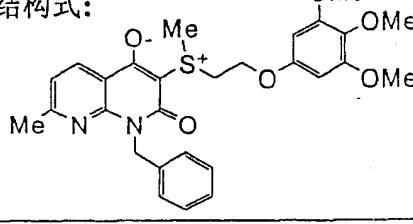
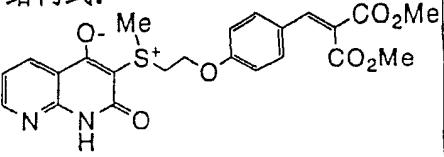
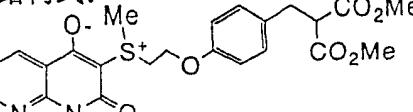
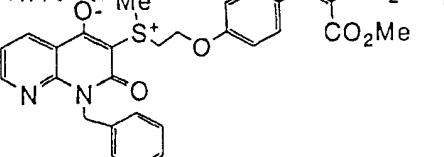
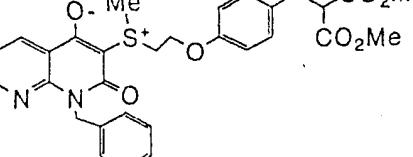
实施例11 结构式: 	实施例12 结构式: 
实施例13 结构式: 	实施例14 结构式: 
实施例15 结构式: 	实施例16 结构式: 
实施例17 结构式: 	实施例18 结构式: 
实施例19 结构式: 	实施例20 结构式: 

表3

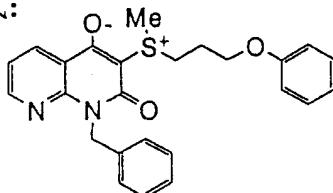
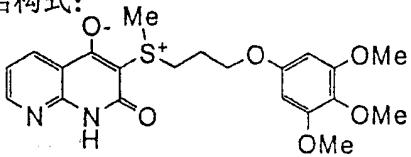
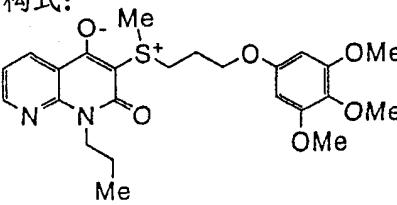
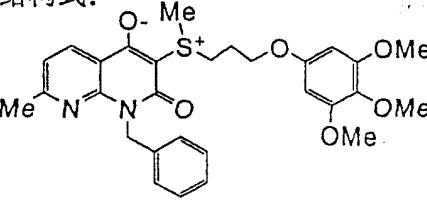
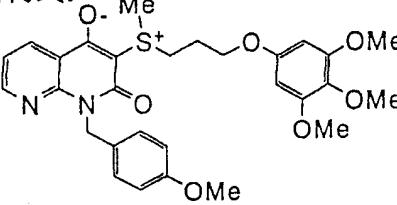
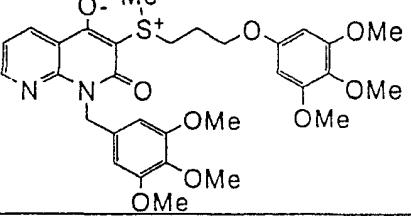
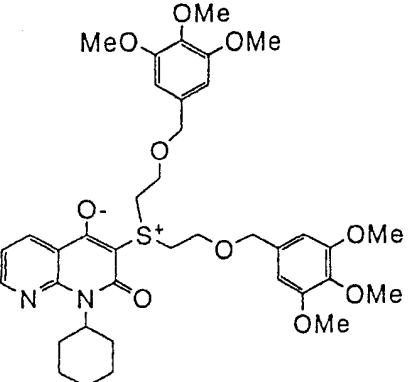
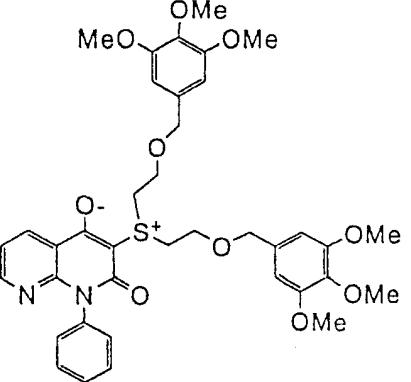
实施例21 结构式: 	实施例22 结构式: 
实施例23 结构式: 	实施例24 结构式: 
实施例25 结构式: 	实施例26 结构式: 
实施例27 结构式: 	实施例28 结构式: 

表4

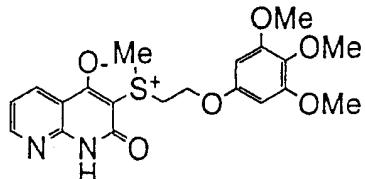
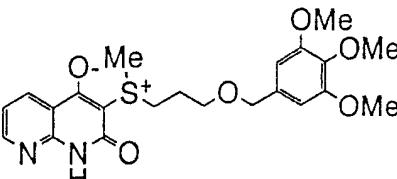
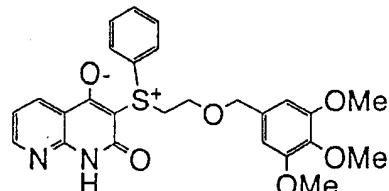
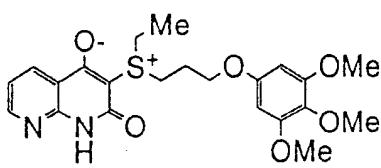
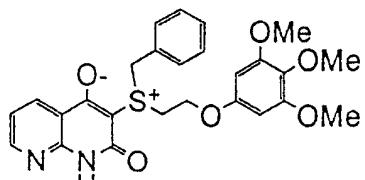
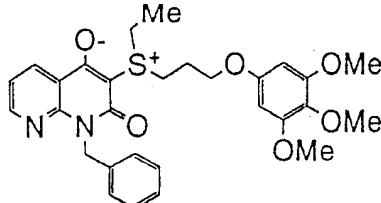
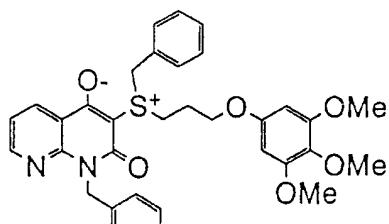
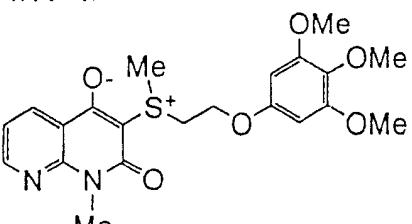
实施例29 结构式:		实施例30 结构式:	
实施例31 结构式:		实施例32 结构式:	
实施例33 结构式:		实施例34 结构式:	
实施例35 结构式:		实施例36 结构式:	

表5

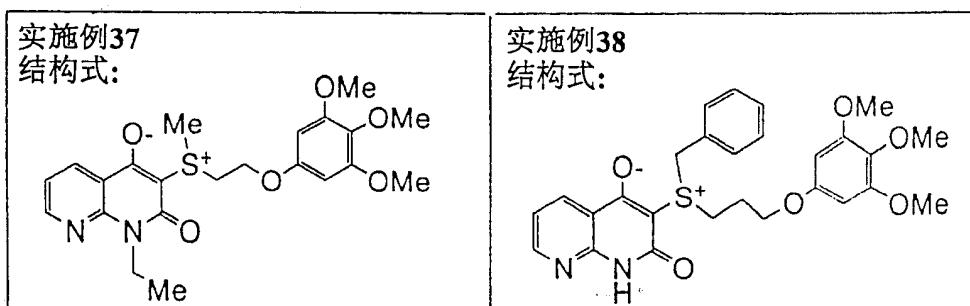


表6

实施 例编号	熔点 (°C)	实施 例编号	熔点 (°C)
1	147-149	2	130-132
3	145-147	4	161-163
5	165-167	6	157-159
7	124-126	8	84-87
9	132-134	10	121-123
11	158-160	12	120-122
13	100-102	14	165-167
15	135-137	16	114-116
17	203-205	18	183-186
19	151-153	20	123-124
21	101-103	22	126-128
23	84-86	24	123-124
25	136-138	26	100-102
27	89-91	28	156-157
29	220-222	30	161-163
31	203-205	32	120-122
33	182-184	34	96-98
35	110-113	36	186-188
37	157-159	38	164-166

表7

实施例编号	¹ H-NMR (δ : ppm)
1	1.95-2.10(2H, m), 3.18(3H, s), 3.43-3.55(1H, m), 3.56(3H,s), 3.70(6H, s), 4.02(2H, t, J=6.4), 4.07-4.20(1H, m), 5.45(2H, s), 6.19(2H, s), 7.16(1H, dd, J=4.5, 7.4), 7.19-7.25(5H, m), 8.28(1H, d, J=7.4), 8.48(1H, d, J=4.5)
2	3.13(3H, s), 3.53-3.62(1H, m), 3.66-3.83(2H, m), 4.13-4.24(1H, m), 4.45(2H, s), 5.47(2H, s), 7.10-7.30(11H, m), 8.30(1H, d, J=7.6), 8.50(1H, d, J=4.6)
3	3.12(3H, s), 3.50-3.59(1H, m), 3.65-3.82(2H, m), 4.13-4.26(1H, m), 4.43(2H, s), 5.46(2H, m), 7.14-7.30(10H, m), 8.29(1H, d, J=7.4), 8.50(1H, d, J=4.9)
4	2.27(6H, s), 3.60(3H, s), 3.52-3.65(1H, m), 3.66-3.86(2H,m), 4.08-4.20(1H, m), 4.45(2H, s), 5.47(2H, s), 6.92-7.09 (3H, m), 5.96 (1H, s), 7.17(1H, dd, J=4.8, 7.6), 8.27(1H,d, J=7.6), 8.49(1H, d, J=4.8)
5	2.16(3H, s), 2.22(3H, s), 3.08(3H, s), 3.46-3.61(1H, m), 3.64-3.83(2H, m), 4.08-4.19(1H, m), 4.41(2H, s), 5.46(2H,s), 6.77(2H, s), 7.17(1H, dd, J=4.5, 7.4), 7.18-7.29(5H, m), 8.27(1H, d, J=7.4), 8.49(1H, d, J=4.5)
6	3.16(3H, s), 3.59-3.80(2H, m), 3.87-3.97(1H, m), 4.18-4.29(1H, m), 4.58(2H, s), 5.45(2H, s), 7.08-7.24(6H, m), 7.95-8.05(3H, m), 8.27(1H, d, J=7.9), 8.49(1H, d, J=4.6)
7	3.12(3H, s), 3.45-3.58(1H, m), 3.65-3.79(2H, m), 4.10-4.19(1H, m), 4.32(2H, s), 5.47(2H, s), 5.94(2H, d, J=7.9), 6.74(2H, s), 6.87(1H, s), 7.10-7.24(6H, m), 8.29(1H, d, J=7.4), 8.49(1H, d, J=4.5)

表8

实施例编号	¹ H-NMR(δ : ppm)
8	3.12(3H, s), 3.45-3.60(1H, m), 3.65-3.77(2H, m), 3.78(3H, s), 4.11-4.20(1H, m), 4.32(2H, s), 5.47(2H, s), 5.91(2H, d, J=6.4), 6.54(1H, s), 6.60(1H, s), 7.12-7.23(6H, m), 8.26(1H, d, J=7.9), 8.48(1H, d, J=4.5)
9	3.13(3H, s), 3.50-3.61(1H, m), 3.62(3H, s), 3.72(3H, s), 3.73-3.84(2H, m), 4.07-4.18(1H, m), 4.30(2H, s), 5.48(2H, s), 6.42(1H, s), 6.45(1H, s), 7.17(1H, dd, J=4.9, 7.9), 7.18-7.26(5H, m), 8.29(1H, d, J=7.9), 8.49(1H, d, J=4.9)
10	3.12(3H, s), 3.47-3.61(1H, m), 3.71(3H, s), 3.75-3.82(2H, m), 4.08-4.17(1H, m), 4.31(2H, s), 5.48(2H, s), 6.58(2H, s), 7.17(1H, dd, J=4.5, 7.9), 7.18-7.27(5H, m), 8.25(1H, d, J=7.9), 8.49(1H, d, J=4.5)
11	3.16(3H, s), 3.84-3.96(1H, m), 4.07-4.18(1H, m), 4.31-4.43(2H, m), 6.90-6.99(3H, m), 7.09(1H, dd, J=4.7, 7.9), 7.23-7.33(2H, m), 8.14(1H, d, J=7.9), 8.41(1H, d, J=4.7), 10.84(1H, brs)
12	3.20(3H, s), 3.85-3.96(1H, m), 4.08-4.19(1H, m), 4.31-4.44(2H, m), 5.45(2H, s), 6.87-6.97(3H, m), 7.18-7.29(8H, m), 8.27(1H, d, J=7.4), 8.48(1H, d, J=4.5)
13	3.10(3H, s), 3.45(3H, s), 3.55(3H, s), 3.80-3.90(1H, m), 4.10-4.21(1H, m), 4.30-4.41(2H, m), 5.35(2H, s), 6.09(2H, s), 7.11-7.24(6H, m), 8.27(1H, d, J=7.4), 8.48(1H, d, J=4.9)
14	3.18(3H, s), 3.56(3H, s), 3.70(9H, s), 3.80-3.94(1H, m), 4.09-4.18(1H, m), 4.31-4.45(1H, m), 5.45(2H, s), 6.19(2H, s), 6.83(2H, d, J=8.9), 7.12-7.20(3H, m), 8.27(1H, d, J=7.6), 8.48(1H, d, J=4.6)

表9

实施例编号	¹ H-NMR(δ : ppm)
15	3.20(3H, s), 3.55(3H, s), 3.57(6H, s), 3.61(6H, s), 3.64(6H, s), 3.79-3.91(1H, m), 4.11-4.20(1H, m), 4.32-4.46(2H,m), 5.40(2H, s), 6.18(2H, s), 6.59(2H, s), 7.17(1H, dd,J=4.5, 7.4), 8.27(1H, d, J=7.4), 8.53(1H, d, J=4.5)
16	2.45(3H, s), 3.18(3H, s), 3.55(3H, s), 3.65(6H, s), 3.80-3.94(1H, m), 4.08-4.18(1H, m), 4.30-4.43(2H, m), 5.43(2H,s), 6.18(2H, s), 7.02(1H, d, J=7.9), 7.13-7.29(5H, m), 8.13(1H, d, J=7.9)
17	3.16(3H, s), 3.76(3H, s), 3.79(3H, s), 3.83-3.95(1H, m), 4.15-4.23(1H, m), 4.30-4.49(2H, m), 7.01(2H, d, J=8.9), 7.08(1H, dd, J=4.5, 7.4), 7.42(2H, d, J=8.9), 7.68(1H,s), 8.11(1H, d, J=7.4), 8.41(1H, d, J=4.5), 10.84(1H, brs)
18	3.00(2H, d, J=7.9), 3.15(3H, s), 3.59(6H, s), 3.77-3.94(2H,m), 4.02-4.15(1H, m), 4.25-4.37(2H, m), 6.83(2H, d, J=8.9), 7.05-7.15(3H, m), 7.42(2H, d, J=8.9), 8.13(1H, d,J=7.9), 8.41(1H, d, J=4.9), 10.83(1H, brs)
19	3.21(3H, s), 3.77(3H, s), 3.79(3H, s), 3.82-3.95(1H, m), 4.15-4.27(1H, m), 4.34-4.51(2H, m), 5.43(2H, s), 6.97(2H, d, J=8.9), 7.10-7.19(6H, m), 7.40(2H, d, J=8.9), 7.67(1H, s), 8.25(1H, d, J=7.4), 8.48(1H, d, J=4.8)
20	3.00(2H, d, J=8.1), 3.19(3H, s), 3.59(6H, s), 3.75-3.82(1H,m), 3.83-3.94(1H, m), 4.05-4.17(1H, m), 4.27-4.40(2H,m), 5.45(2H, s), 6.80(2H, d, J=8.1), 7.07(2H, d, J=8.1), 7.11-7.24(6H, m), 8.26(1H,d, J=7.4), 8.47(1H, d, J=4.8)

表10

实施例编号	¹ H-NMR(δ : ppm)
21	1.93-2.10(2H, m), 3.17(3H, s), 4.04(2H, t, J=6.3), 4.06-4.17(1H, m), 5.46(2H, s), 6.83-6.92(3H, m), 7.16(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.17-7.28(7H, m), 8.27(1H, d, J=7.6), 8.49(1H,d, J=4.6)
22	1.92-2.08(2H, m), 3.14(3H, s), 3.39-3.55(1H, m), 3.56(3H, s), 3.73(6H, s), 3.96-4.15(3H, m), 6.21(2H, s), 7.09(1H, dd, J=4.5, 7.9), 8.15(1H, d, J=7.9), 8.41(1H, d, J=4.5), 10.86(1H, brs)
23	0.88(3H, t, J=7.4), 1.50-1.69(2H, m), 1.91-2.08(2H, m), 3.16(3H, s), 3.40-3.54(1H, m), 3.56(3H, s), 3.71(6H, s), 4.01(2H, t, J=5.9), 4.08-4.22(3H, s), 6.18(2H, s), 7.15(1H, dd, J=4.5, 7.9), 8.26(1H, d, J=7.9), 8.54(1H, d, J=4.5)
24	1.94-2.07(2H, m), 2.45(3H, s), 3.16(3H, s), 3.40-3.55(1H, m), 3.56(3H, s), 3.70(6H, s), 3.97-4.05(2H, m), 4.06-4.19(1H, m), 5.43(2H, s), 6.18(2H, s), 7.02(1H, d, J=7.9), 7.13-7.31(6H, m), 8.14(1H, d, J=7.9)
25	1.93-2.08(2H, m), 3.17(3H, s), 3.43-3.54(1H, m), 3.56(3H, s), 3.66(3H, s), 3.70(6H, s), 3.95-4.03(2H, m), 4.04-4.20(1H, m), 5.37(2H, s), 6.19(2H, s), 6.78(2H, d, J=8.6), 7.16(1H, dd, J=4.5, 7.6), 7.21(2H, d, J=8.6), 8.27(1H, d, J=7.6), 8.50(1H, d, J=4.6)
26	1.91-2.09(2H, m), 3.18(3H, s), 3.40-3.55(1H, m), 3.56(3H, s), 3.65(3H, s), 3.70(6H, s), 3.97-4.08(2H, m), 4.09-4.22(1H, m), 5.40(2H, s), 6.19(2H, s), 6.58(2H, s), 7.17(1H, dd, J=4.5, 7.9), 8.28(1H, d, J=7.9), 8.52(1H, d, J=4.5)

表11

实施例编号	¹ H-NMR(δ : ppm)
27	1.10-1.83(8H, m), 2.52-2.75(2H, m), 3.61(6H, s), 3.75-3.90(6H, m), 4.10-4.21(2H, m), 4.35(4H, s), 5.23-5.47(1H, m), 6.62(4H, s), 7.15(1H, dd, J=4.7, 7.7), 8.25(1H, d, J=7.7), 8.53(1H, d, J=4.7)
28	3.60(6H, s), 3.67(12H, m), 3.68-3.89(6H, m), 4.10-4.20(2H, m), 4.37(4H, s), 6.61(4H, s), 7.10-7.18(3H, m), 7.37-7.49(3H, m), 8.25-8.37(2H, m)
29	3.16(3H, s), 3.55(3H, s), 3.70(6H, s), 3.71-3.88(1H, m), 4.06-4.18(1H, m), 4.28-4.45(2H, m), 6.22(2H, s), 7.10(1H, dd, J=4.7, 7.7), 8.14(1H, d, J=7.7), 8.40(1H, d, J=4.7), 10.85(1H, brs)
30	1.75-1.93(2H, m), 3.12(3H, s), 3.40-3.55(3H, m), 3.63(3H, s), 3.76(6H, s), 3.90-4.05(1H, m), 4.36(2H, s), 6.61(2H, s), 7.09(1H, dd, J=4.9, 7.9), 8.13(1H, d, J=7.9), 8.41(1H, d, J=4.9), 10.84(1H, brs)
31	3.61(3H, s), 3.65-3.90(8H, m), 4.25-4.35(1H, m), 4.41(2H, s), 4.65-4.75(1H, m), 6.63(2H, s), 7.12(1H, dd, J=4.7, 7.7), 7.51-7.61(3H, m), 7.81-7.90(2H, m), 8.17(1H, d, J=7.7), 8.45(1H, d, J=4.7), 11.00(1H, brs)
32	1.18(3H, t, J=7.4), 1.91-2.08(2H, m), 3.30-3.50(2H, m), 3.56(3H, s), 3.72(6H, s), 3.95-4.15(4H, m), 6.20(2H, s), 7.09(1H, dd, J=4.9, 7.9), 8.13(1H, d, J=7.9), 8.41(1H, d, J=4.9), 10.85(1H, brs)

表12

实施例编号	¹ H-NMR(δ : ppm)
33	3.54(3H, s), 3.68(3H, s), 3.77-3.86(1H, m), 4.05-4.17(1H, m), 4.33-4.40(1H, m), 4.48-4.57(1H, m), 4.76(1H, d, J=12.0), 5.39(1H, d, J=12.0), 6.20(2H, s), 7.08(1H, dd, J=4.4, 7.2), 8.11(1H, d, J=7.2), 8.40(1H, d, J=4.4)
34	1.20(3H, t, J=7.4), 1.95-2.11(2H, m), 3.35-3.52(2H, m), 3.56(3H, s), 3.69(6H, s), 3.95-4.05(3H, m), 4.05-4.20(1H, m), 5.46(2H, s), 6.18(2H, s), 7.11-7.26(6H, m), 8.27(1H, d, J=7.9), 8.48(1H, d, J=5.0)
35	1.97-2.17(2H, m), 3.56(3H, s), 3.57-3.68(1H, m), 3.69(6H, s), 4.03(2H, t, J=6.4), 4.21-4.35(1H, m), 4.75(1H, d, J=11.4), 5.33-5.43(3H, m), 6.17(2H, s), 7.03-7.35(1H, m), 8.23(1H, d, J=7.4), 8.44(1H, d, J=5.0)
36	3.17(3H, s), 3.50(3H, s), 3.55(3H, s), 3.69(6H, s), 3.80-3.88(1H, s), 4.10-4.18(1H, m), 4.31-4.42(2H, m), 6.20(2H, s), 7.17(1H, dd, J=4.8, 7.6), 8.25(1H, d, J=7.6), 8.55(1H, d, J=4.8)
37	1.12(3H, t, J=6.8), 3.18(3H, s), 3.54(3H, s), 3.68(6H, s), 3.80-3.89(1H, m), 4.08-4.18(1H, m), 4.27(2H, q, J=6.8), 4.30-4.41(2H, m), 6.19(2H, s), 7.16(1H, dd, J=4.8, 7.6), 8.25(1H, d, J=7.6), 8.55(1H, d, J=4.8)
38	1.91-2.13(2H, m), 3.47-3.50(1H, m), 3.54(3H, s), 3.72(6H, s), 4.02(2H, t, J=5.6), 4.74(1H, d, J=11.6), 5.39(1H, d, J=11.6), 6.19(2H, s), 7.07(1H, dd, J=4.4, 7.6), 7.31(5H, s), 8.11(1H, d, J=7.6), 8.39(1H, d, J=4.4), 10.80(1H, brs)

药物试验 1

对糖尿病性神经病的治疗效果

通过给 8 周龄的 S.D. 大鼠静脉内注射溶解于 0.01M 柠檬酸盐缓冲
5 溶液中的 50mg/kg 链脲霉素 (STZ)，得到试验模型组。在给药之后，
每个笼子放入并保持 5 只大鼠。

STZ 用药 3 周后，通过挤压刺激每只大鼠左后爪的疼痛阈值用
Randall-Selitto Test [Randall,L. O. 和 Selitto,J. J., Arch. Int.
'0 Pharmacodyn., 111, 409-419(1957)] 测量。如此得到的数值称作“前
值”。

选择前值为 30mmHg 或更小的大鼠，并分成三组，每组 8-10 只
大鼠 ($n=8-10$)。

15 将含有试验化合物的 5% 阿拉伯胶溶液的试验样品口服给试验动物，在上述三组中有一组进行此试验（试验组），所述试验化合物的每一剂量是 30mg/kg，用药的溶液量是 10ml/kg，一天一次，连续 21 天。另一组定为对照组，这一组的试验动物只给 5% 阿拉伯胶溶液的试验样品，每一剂量是 10ml/kg，一天一次，连续 21 天。最后的第三组不给试验动物任何试验样品（未处理组）。

在第 14 和第 21 天，在给药后测量试验动物左后爪的疼痛阈值 3 小时。疼痛阈值的回收率用下式计算：

25 回收率(%) = $[(T - C)/(N - C)] \times 100$

(其中 T 是试验组的平均值，C 是对照组的平均值，和 N 是未处理组的平均值)。

下表 13 给出了结果。

表 13

试验化合物	回收率 (%)	
	第 14 天	第 21 天
实施例 1	46.2	56.7

表 13 的结果清楚地表明，本发明的化合物用于治疗糖尿病性神经病时显示出优异的效果。

5

药物试验 2

腺苷增强效应

实施例 1 和 34 的化合物作为试验化合物，以二甲亚砜溶液的形式使用。

10

作为试验动物，使用 Hartley 雄性豚鼠（购自 CHARLES RIVER JAPAN, INC.）（至少在购买后 6 天处于良好的身体状况）。所述的动物关在有空调的笼子内，温度调节至 20-26°C（实际测量值：22.1-22.9 °C），湿度 40-70%（实际测量值：50.3-51.5%），以及每天光照 12 小时（7:00-19:00）。所述动物随意摄取食物（固体饲料，产品名称 Labo G Standard, Nosan Corporation 产品）和自来水。

15

下面的试验用试验动物（试验时的体重：316-388g）的切段的回肠（n=2）进行。将试验动物放血和宰杀。其回肠经过萃取和悬浮在张力为 0.5g 的浴（器官浴）中，其中充满了营养液（Krebs-Henseleit 溶液，用量=10ml，溶液温度=32°C），该营养液用 95% 氧气+5% 二氧化碳的混合气体充气。用电刺激器（NIHON KOHDEN CORPORATION 产品，SEN-3301）和 4 通道导电条驱动放大器（NIHON KOHDEN CORPORATION 的产品，SEN-3104），通过环形铂电极，应用矩形波电刺激（频率：0.1Hz，周期：5msec，电压：次级最大电压（V））诱导透壁的电刺激收缩。样品的收缩反应由墨水书写记录仪（GRAPHTEC, SR-6211, SR-6221），通过等张转换器（NIHON KOHDEN CORPORATION 产品，TD-112S）记录。

20

25

大约每隔 20 分钟交换一次营养液，样品在营养液中放置 30-60 分钟，然后对其进行电刺激。当收缩稳定时，腺苷（Wako Pure Chemical Industries, Ltd 的产品）由 10^{-6} M 累积加到 10^{-5} M。按照如下方法检测 5 收缩反应的降低。

这就是说，营养液要交换，在营养液交换后 对样品电刺激 15 分钟，和当收缩稳定时，腺苷由 10^{-6} M 累积加到 10^{-5} M。得到腺苷的剂量响应曲线，可计算出 ED_{50} 值。

10

然后交换营养液，并再次对样品电刺激 15 分钟。当收缩稳定时，试验化合物的最后浓度被加到 10^{-7} M、 10^{-6} M 和 10^{-5} M，反应 5 分钟。然后，将腺苷由 10^{-6} M 累积加到 10^{-5} M，得到腺苷的剂量响应曲线，可计算出试验化合物存在下腺苷的 ED_{50} 值 ($ED_{50}(+)$)。

15

然后以 ED_{50} 值与没有试验化合物时的 ED_{50} 值 [$ED_{50}(-)$]之比，即 ($ED_{50}(-)/ED_{50}(+)$) 测定腺苷的增强效应。

所得到的结果如表 14 所示。

20

表 14

试验化合物	浓度(M)	腺苷增强效应 ($ED_{50}(-)/ED_{50}(+)$)
实施例 1	10^{-6}	11.11
实施例 34	10^{-5}	14.00

由表 14 的结果清楚地看出，本发明的化合物显示出优异的腺苷增强效应。

25

药物试验 3

评价止痛效果的试验

使用二组大鼠(试验组和对照组)进行试验,每组由6周龄的S.D.大鼠组成(每组7只),每只大鼠的左后爪的疼痛阈值使用Analgesymeter(Unicom的产品),按照Randall-Selitto方法[Randall,L.O.和Selitto,J.J.,Arch.Int.Pharmacodyn.,111,409-419(1957)]测量。如此
5 得到的数值称作“前值”。

在测量前值1小时之后,将含有本发明化合物的5%阿拉伯胶悬浮液口服给试验组大鼠,用量是10ml/kg,而对照组只给大鼠口服5%的阿拉伯胶悬浮液(不含本发明化合物),用量是10ml/kg。

10

口服1小时后,将含有物质P(Substance P)的生理盐水溶液经皮下给每只大鼠左后爪注射。

15

在注射物质P之后,按预定的时间间隔以与上述同样的方式测定每只大鼠左后爪的疼痛阈值。如此得到的数值称作“后值”。

通过试验组和对照组的前值和后值,用下式计算疼痛阈值的回收率:

20

$$\text{疼痛阈值的回收率}(\%) = \frac{[(\text{试验组平均后值}) - (\text{对照组平均后值})]}{[(\text{对照组平均前值}) - (\text{对照组平均后值})]} \times 100$$

下表15给出了结果(最大回收率)。

表 15

试验化合物	回收率(%)	测量点(注射后的分钟数)
实施例 1	46	60
实施例 15	39	60
实施例 36	111	60

25

表15的结果清楚地表明,本发明实施例1、15和36得到的化合物显示出优异的止痛效果。

另外,下表 16 和 17 中的化合物也可按照上述实施例相同的方式制备。这些化合物属于本发明上述的第(8)组。用这些化合物进行上述药物试验, 可达到基本上与表 13-15 相同的效果。

表16

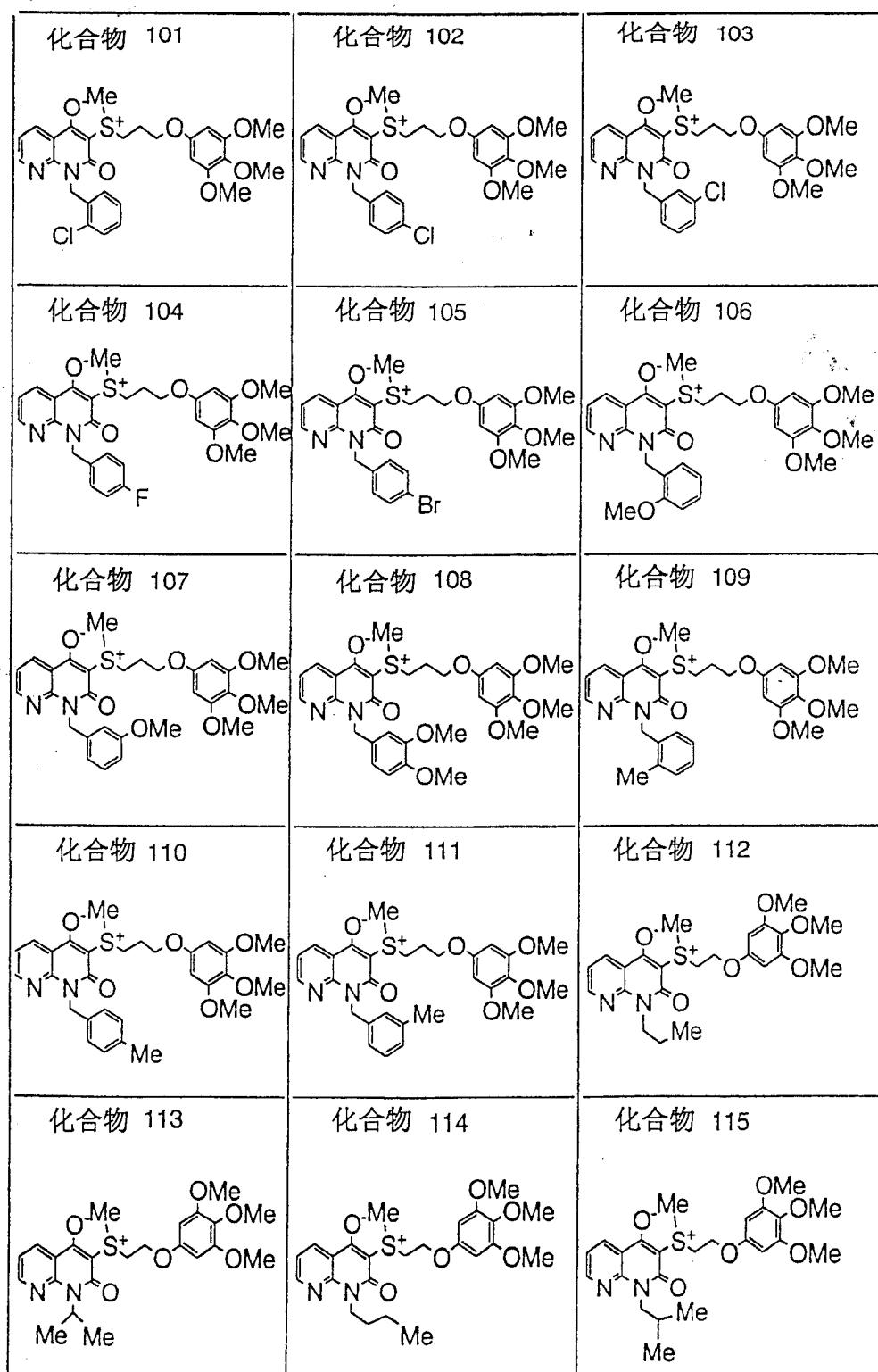
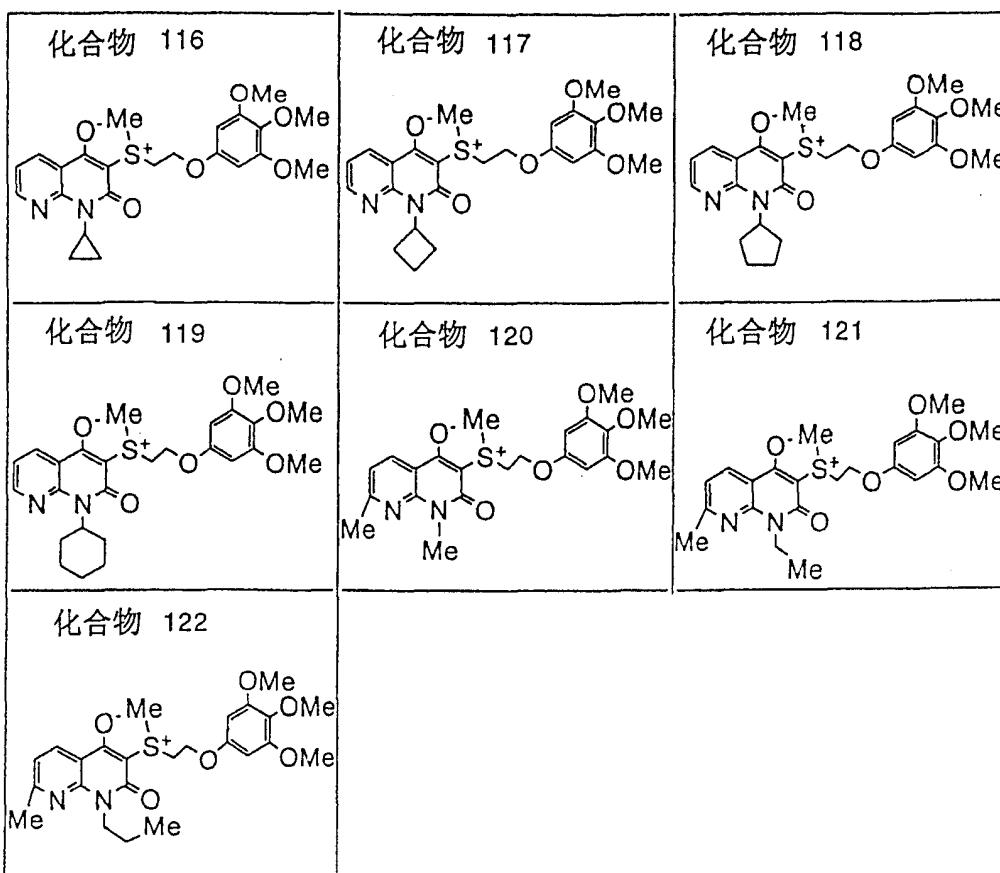


表17



制剂实施例 1

片剂（2000 片），每片含有作为活性成分的本发明实施例 1 化合物 300mg，按照下述制剂制备：

本发明实施例 1 化合物	600g
乳糖 (Japanese pharmacopoeia)	67g
玉米淀粉 (Japanese pharmacopoeia)	33g
羧甲基纤维素钙 (Japanese pharmacopoeia)	25g
甲基纤维素 (Japanese pharmacopoeia)	12g
硬脂酸镁 (Japanese pharmacopoeia)	3g

更具体地，将本发明实施例 1 得到的化合物、乳糖、玉米淀粉和羧甲基纤维素钙均匀混合，用甲基纤维素水溶液造粒。将颗粒状的混合物过 24 目的筛，将筛以下的颗粒与硬脂酸镁混合，模压成所需的

片剂。

制剂实施例 2

硬明胶胶囊剂（2000 粒胶囊），每个胶囊含有作为活性成分的
本发明实施例 25 的化合物 200mg，按照下述制剂制备：

本发明实施例 25 化合物	400g
结晶纤维素（Japanese pharmacopoeia）	60g
玉米淀粉（Japanese pharmacopoeia）	34g
滑石（Japanese pharmacopoeia）	4g
硬脂酸镁（Japanese pharmacopoeia）	2g

更具体地，将上述组分研磨成粉，并混合成均匀的混合物。将该混合物装入用于口服的适当大小的明胶胶囊壳内，得到所需的胶囊。