[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[6]
C07D213/30
C07D213/64
C07D213/89 C07D237/14
C07D405/06 C07D413/06

[12]发明专利说明书

[21]ZL 专利号 93102013.1

[45]授权公告日 1999年10月6日

[11]授权公告号 CN 1045435C

[22]申请日 93.2.20 [24]颁证日 99.5.26
[21]申请号 93102013.1
[30]优先权
[32]92.2.20 [33]JP [31]85118/92
[73]专利权人 田边制药株式会社
地址 日本大阪
[72]发明人 岩崎为雄 近藤一彦 池沢一郎
吉川日出雄 山县伸介
[56]参考文献
EP347027 1989.12.20 C07D213/85
US4661596 1987. 4.28 C07D215/00
BULL.CHEM .SOC JAPAU VOL.41, 1968. 1. 1 A.Sakurai et al"the eyelization of ethyl acetoacetate and ketones by ammon
TETRAHEDRON,VOL.30.WO.15,1974 1974. 1. 1 D.N. REINHOUDT ETAL. "Novel route for the syuthesis of ben20(b)thiepius"
审查员 李 越

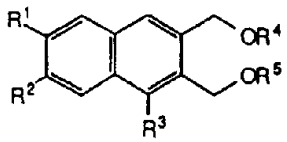
[74]专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 张恒康

权利要求书7页 说明书63页 附图页数0页

[54]发明名称 萘衍生物、其制备方法及其合成中间体

[57]摘要

式(Ⅰ)的萘衍生物：



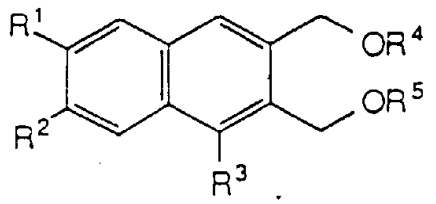
[I]

其中R^1和R^2是相同或不同的，是氢原子，羟基基团，环低级烷氧基，取代或非取代的低级环氧基，或两者相互连结形成低级亚烷基二氧基，R^3是取代的或非取代的含氮六元杂环基团，式$-OR^4$和$-OR^5$是相同或不 同的，是保护的或未保护的羟基，其制备方法，和其合成中间体，这些化合物 具有优异的支气管扩张活性，并可用于预防和治疗哮喘。

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1.一种式〔 I 〕的萘衍生物或者其药学上可接受的盐:

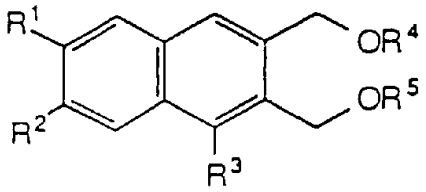


[I]

其特征在于，其中 R^1 和 R^2 相同或不同，是(1)氢原子，(2)环状-低级烷氧基，(3)可任意地被选自羟基，低级烷氧基，低级烷氧基-低级烷氧基，低级烷氧基羰基和苯基的基团所取代的低级烷氧基，或(4)两者相互连接形成一个低级亚烷基二氧基，和 R^3 为吡啶基， N-氧基吡啶基， 2(1H)-吡啶酮基， 4,5-二氢-3(2H)-哒嗪酮基或 3(2H)-哒嗪酮基，它们可任意地被卤原子取代，或是 2-烷氧基吡啶基或N-烷基-2(1H)-吡啶酮基，其中这些烷氧基和烷基为含 1-8 个碳原子并可任意地被选自羟基，低级烷氧基，低级烷氧基-低级烷氧基，低级烷硫基，低级链烯基，氰基，羧基，低级烷氧羰基，氨基甲酰基，二低级烷氨基，苯基，呋喃基，四氢呋喃基和噁唑基的基团所取代，而式: $-OR^4$ 和 OR^5 可相同或者不同，是可任意地被选自低级烷基和低级烷酰基的基团保护的羟基。

2.如权利要求 1 的化合物，其特征在于，其中 R^1 和 R^2 可相同或不同并且是低级烷氧基，而 R^3 是吡啶基， N-烷基2(1H)-吡啶酮基，其中烷基含 1-8 个碳原子，或 N-(低级烷氧基-低级烷基)-2(1H)吡啶酮基，式$-OR^4$ 的基团是可任意被低级烷酰基保护的羟基，以及式 OR^5 的基团是羟基。

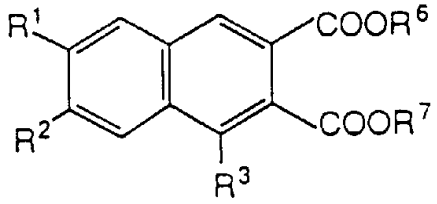
3.一种制备式〔 I 〕化合物或其药学上可接受的盐的方法，



[I]

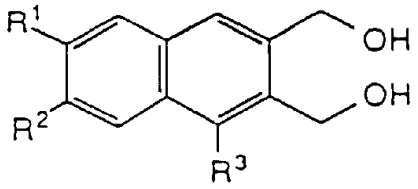
其中 R^1 和 R^2 可相同或不同，是(1)氢原子，(2)环状-低级烷氧基，(3)可任意地被选自羟基，低级烷氧基，低级烷氧基-低级烷氧基，低级烷氧基羰基和苯基的基团所取代的低级烷氧基，或(4)两者相互连接形成一个低级亚烷基二氧基，和式-OR^4 和-OR^5 的基团可相同或不同，并且是任意地被选自低级烷基和低级烷酰基的基团保护的羟基，

a)当 R_3 为吡啶基，N-氧基吡啶基，2(1H)-吡啶酮基，4,5-二氢-3(2H)-哒嗪酮基或 3(2H)-哒嗪酮基，它们可任意地被卤原子取代，或是 2-烷氧基吡啶基或 N-烷基-2(1H)-吡啶酮基，其中这些烷氧基和烷基为含 1-8 个碳原子并可任意地被选自羟基，低级烷氧基，低级烷氧基-低级烷氧基，低级烷硫基，低级链烯基，氰基，羧基，低级烷氧羰基，氨基甲酰基，二低级烷氨基，苯基，呋喃基，四氢呋喃基和噁唑基的基团所取代时，所述方法包括将式[II]的化合物：



[II]

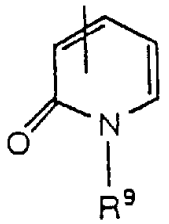
其中式-$COOR^6$ 和-$COOR^7$ 的基团是游离或酯化的羧基，其它符号如上所述，还原得到式〔 I -a 〕的化合物：



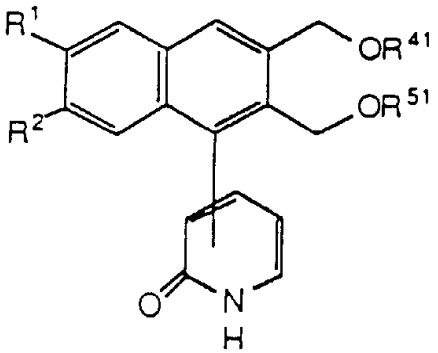
[I-a]

其中符号如上所述，如果需要，然后再将式〔 I -a 〕化合物的 2-和/或 3-位羟甲基部分用低级烷基或低级烷酰基保护起来，并且如果进一步需要，可将产物转化成其药学上可接受的盐；

b)当 R^3 为



时，其中 R^9 是可任意地被选自羟基，低级烷氧基，低级烷氧基低级烷氨基，低级烷硫基，低级链烯基，氰基，羧基，低级烷氧基羰基，氨基羰基，二低级烷氨基，低级烷酰基，苯基，呋喃基，四氢呋喃基和噁唑基的基团所取代的低级烷基，所述方法包括将式[I-b_1]的化合物：



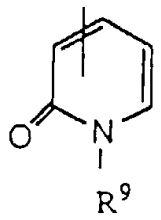
[I-b_1]

其中式:-OR^{41} 和 OR^{51} 基团是可任意地被选自低级烷基和低级烷酰基的基团保护的羟基，其它符号同前所述，与式[III]的化合物反应:

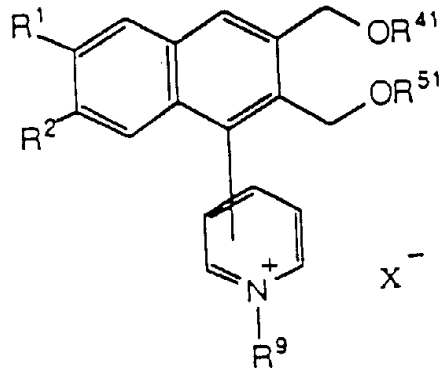
$$X\text{-}R^9 \qquad 〔\text{III}〕$$

其中 X 是卤原子，R^9 同前定义，当式-OR^{41} 和/或-OR^{51} 基团是被选自低级烷基和低级烷酰基的基团保护的羟基时，其后可除去所述羟基上的低级烷基或低级烷酰基，如果需要，可用低级烷基或低级烷酰基保护产物的 2-和/或 3-位羟甲基部分，如果再进一步需要，可将产物转化成其药学上可接受的盐;

c)当 R^3 为



时，其中 R^9 的定义如前，所述方法包括氧化式〔 I -e1 〕的化合物

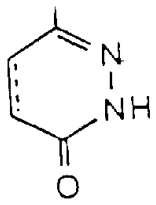


[I-e_1]

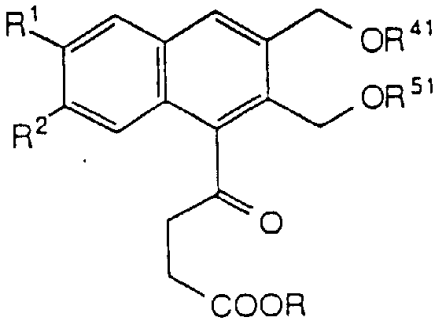
其中式-OR^{41} 和-OR^{51} 基团的定义如前，其它符号定义同前，而当式-OR^{41} 和/或-OR^{51} 基团是被选自低级烷基和低级烷酰基的基团保护

的羟基时，随后可除去所述羟基上的低级烷基或低级烷酰基，而且如果需要，再将产物的 2-和/或 3-位羟甲基部分用低级烷基或低级烷酰基保护起来，如果需要，将产物转化成其药学上可接受的盐；

d)当 R^3 为

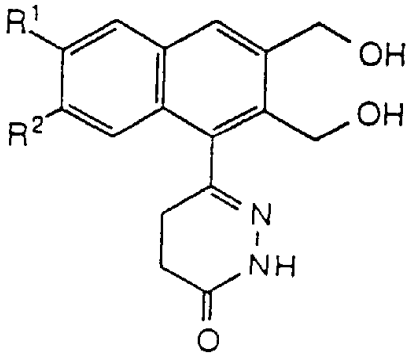


时，虚线表示单键或双键，所述方法包括将式〔IV〕的化合物：



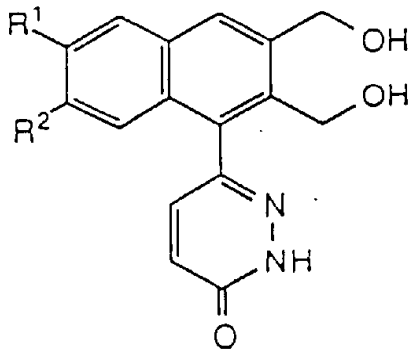
[IV]

其中式-OR^{41} 和OR^{51} 基团的定义如前，式-COOR 基团是游离的羧基或酯化的羧基，其它符号定义同前，与肼反应得到式[I-f]的化合物：



[I-f]

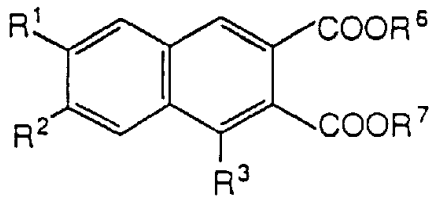
其中符号定义同前，如果需要可使化合物〔Ⅰ-f〕氧化得到化合物〔Ⅰ-g〕：



[I-g]

其中符号定义同前，如果需要，可用低级烷基或低级烷酰基保护产物的 2-和/或 3-位羟甲基部分，以及进一步转化成其药学上可接受的盐。

4.一种式〔Ⅱ〕的化合物或其盐：

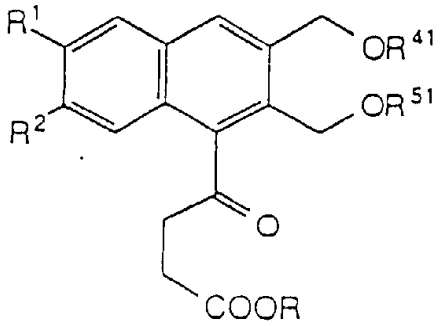


[II]

其中 R^1 和 R^2 是相同或不同的，是(1)氢原子，(2)环状低级烷氧基，(3)可任意地被选自羟基，低级烷氧基，低级烷氧基低级烷氧基，低级烷氧基羰基和苯基的基团所取代的低级烷氧基，或(4)两者相互连接形成一个低级亚烷基二氧基，和 R^3 为吡啶基，N-氧基吡啶基，2(1H)-吡啶酮基，4,5-二氢-3(2H)-哒嗪酮基或 3(2H)-哒嗪酮基，它们可任意地被卤原子取代，或是 2-烷氧基吡啶基或 N-烷基-2(1H)-吡啶

酮基，其中这些烷氧基和烷基为含 1-8 个碳原子并可任意地被选自羟基，低级烷氧基，低级烷氧基-低级烷氧基，低级烷硫基，低级链烯基，氰基，羧基，低级烷氧羰基，氨基甲酰基，二低级烷氨基，苯基，呋喃基，四氢呋喃基和噁唑基的基团所取代，-$COOR^6$ 和-$COOR^7$ 基团是游离的羧基或酯化的羧基。

5.一种式〔Ⅳ〕的化合物或其盐:



[IV]

其中 R^1 和 R^2 相同或不同，是(1)氢原子，(2)环状-低级烷氧基，(3)可任意地被选自羟基，低级烷氧基，低级烷氧基-低级烷氧基，低级烷氧基羰基和苯基的基团所取代的低级烷氧基，或(4)两者相互连接形成一个低级亚烷基二氧基，式中-OR^{41} 和OR^{51} 基团是可任意地被选自低级烷基和低级烷酰基的基团保护的羟基，式-COOR 基团是游离的羧基或酯化的羧基。

说　明　书

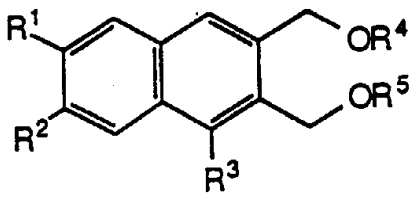
萘衍生物、其制备方法及其合成中间体

本发明涉及具有平喘活性的新型的萘衍生物、其制备方法及其合成中间体。

在1—位具有含氮的六元杂环的萘衍生物1—(4— 甲基—2(1H)— 吡啶酮—6— 基)萘虽已为人们所知〔参见，日本化学协会公报 (Bulletin of The Chamical Society of Japan)第41卷，165—167(1968)〕，但其药学上的用途和活性尚未被知晓。另一方面，许多平喘药已为人所知，但传统的平喘药具有多种缺陷，例如，它们不能有效地抑制支气管收缩，或者它们不能克服对心脏的严重的副作用，以及诸如此类的。

在这种情况下，本发明的发明人进行了深入细致的研究，并发现了具有平喘活性的新型的萘化合物，其结构不同于那些传统的具有平喘活性的化合物，从而完成了本发明。

本发明的一个目的是提供一种式〔I〕的新型萘衍生物：



[I]

其中 R^1 和 R^2 是相同或不同的，是氢原子，羟基，环形低级烷氧基，取代的或非取代的低级烷氧基，或者两者相互结合形成一个低级亚烷二氧基，R^3 是取代的或者非取代的含氮的六元杂环基团，而式：$-OR^4$ 和 $-OR^5$ 的基团是相同或者不同的，是被保护的或者未被保

护的羟基，或者其药学上可接受的盐。

本发明的另一目的是提供一种制备式〔Ⅰ〕化合物或其药学上可接受的盐的方法。

本发明的又一目的是提供其合成中间体。

本发明预期的化合物〔Ⅰ〕及其药学上可接受的盐具有强效的支气管扩张活性，并用作预防和治疗哮喘的药物。例如，预期的化合物〔Ⅰ〕显示出强有效的抑制支气管收缩的活性，例如比茶碱强 3 到 100 倍，且对心脏没有任何副作用。

本发明预期的化合物〔Ⅰ〕的适当的例子是式〔Ⅰ〕的化合物，其中 R^3 是吡啶基，N—氧基吡啶基，2(1H)— 吡啶酮基，4,5—二氢—3(2H)— 哒嗪酮基或 3(2H)—哒嗪酮基，它们可被卤原子取代(如氟原子等)，或者 2—烷氧基吡啶基或 N—烷基—2(1H)— 吡啶酮基，其中所述的烷氧基或烷基可以任意地被选自羟基，低级烷氧基，低级烷氧基— 低级烷氧基基团，低级烷硫基，低级链烯基，氰基，羧基，低级烷氧羰基，氨基甲酰基，双低级烷氨基，低级酰基(alkanoyl)，苯基，呋喃基，四氢呋喃基和噁唑基的基团所取代。

本发明预期的化合物〔Ⅰ〕的其它例子是式〔Ⅰ〕的化合物，其中 R^1 和 R^2 是(1) 氢原子，(2)羟基，(3)环形低级烷氧基，或者(4) 低级烷氧基，它可任意地被选自羟基，低级烷氧基，低级烷氧基— 低级烷氧基基团，低级烷氧基羰基和苯基的基团所取代，或者(5) 两者相互结合形成低级亚烷基二氧基(alkylenedioxy) 。

在药学上优选的化合物〔Ⅰ〕是式〔Ⅰ〕的化合物，其中 R^1 和 R^2 可相同或不同并且是低级烷基基团，而 R^3 是吡啶基，N— 烷基—2(1H)— 吡啶酮基或 N—(低级烷氧基— 低级烷基)—2(1H)—吡啶酮基基团。

在本发明预期的式〔Ⅰ〕化合物中，式：—OR^4和/ 或—OR^5 的基团都可以是羟基或者被任何药学上可接受的基团所保护的羟基。羟

基保护基团可以是任何能在生物体中通过水解等除去的基团，并不会产生任何有害副产物。被保护的羟基基团的适当的例子是被低级酰基或低级烷基保护的羟基基团。

本发明期望的化合物〔Ⅰ〕可以是游离态或其药学上可接受的盐的形式用作药物。例如，由于所预期的化合物〔Ⅰ〕在萘核的1—位上具有一个含氮六元杂环基团，因而，它们可以以其有机或无机酸加成盐的形式使用。而且，当所预期的化合物〔Ⅰ〕在含氮六元杂环基团上具有取代基如羧基基团时，则它们可以其碱式盐的形式使用。

药学上可接受的盐是，例如，与无机酸的盐（如盐酸盐，硫酸盐，氢溴酸盐，等等），与有机酸的盐（如乙酸盐，富马酸盐，草酸盐，等等），酸的碱金属盐（如钠盐，钾盐，等等）或者碱土金属盐（如钙盐，等等）。

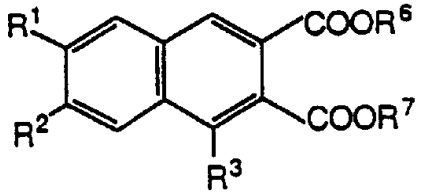
本发明所预期的化合物〔Ⅰ〕及其药学上可接受的盐可用口服或者肠胃外给药，并可以以常规的药物制剂形式给药，如片剂，颗粒剂，胶囊剂，粉剂，注射剂和吸入剂。

本发明预期的化合物及其药物上可接受的盐的剂量因给药途径，年龄，体重和病情而不同，但通常在约 0.01 到 30mg/kg/天的范围 内，较好是约 0.1 到 10mg/kg/天。

根据本发明，所预期的化合物〔Ⅰ〕可通过以下方法 A 到方法 D 的任何一法来制备。

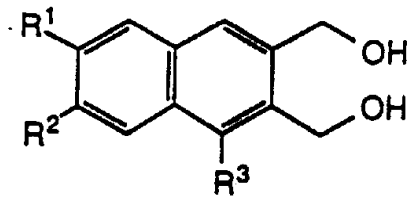
方法 A

本发明期望的化合物〔Ⅰ〕的制备可通过处理式〔Ⅱ〕的化合物：



[II]

其中 R^1 和 R^2 可相同或不同，是(1)氢原子，(2)环状低级烷氧基，(3)可任意地被选自羟基，低级烷氧基，低级烷氧基—低级烷氧基，低级烷氧基羰基和苯基的基团所取代的低级烷氧基，或者(4)两者相互连结形成低级亚烷二氧基基团，R^3 是吡啶基，N-氧基吡啶基，2(1H)—吡啶酮基，4,5—二氢-3(2H)—哒嗪酮基或3(2H)-哒嗪酮基，它们可任意地被卤原子取代，或是2—烷氧基吡啶基或N-烷基-2(1H)—吡啶酮基，其中这些烷氧基和烷基为含1—8个碳原子并可任意地被选自羟基，低级烷氧基，低级烷氧基—低级烷氧基，低级烷硫基，低级链烯基，氰基，羧基，低级烷氧羰基，氨基甲酰基，二低级烷氨基，苯基，呋喃基，四氢呋喃基和噁唑基的基团所取代，而式—$COOR^6$ 和 $COOR^7$ 的基团是游离的羧基或酯化的羧基，或者其内酐，以还原成式〔I—a〕的化合物：

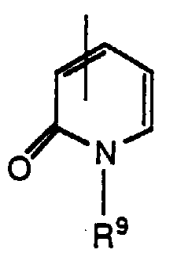


[I-a]

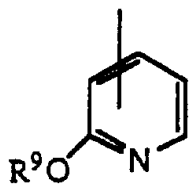
其中符号同上所述，如果需要，可再将2—和/或3—羟甲基部分保护。

方法B

在本发明预期的化合物〔I〕中，当 R^3 为

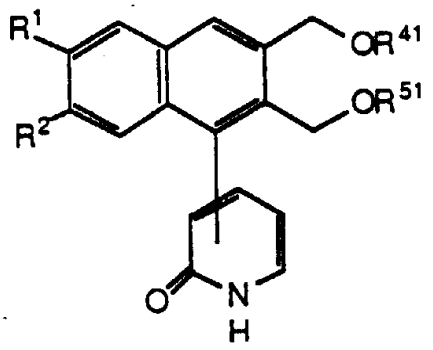


，



时的化合物的制备：

其中 R^9 是可任意地被选自羟基，低级烷氧基，低级烷氧基低级烷氧基，低级烷硫基，低级链烯基，氰基，羧基，低级烷氧基 羰基，氨基羰基，二低级烷氨基，低级烷酰基，苯基，呋喃基，四 氢呋喃基和噁唑基的基团所取代的低级烷基，可通过将式〔Ⅰ—b_1〕的化合物：

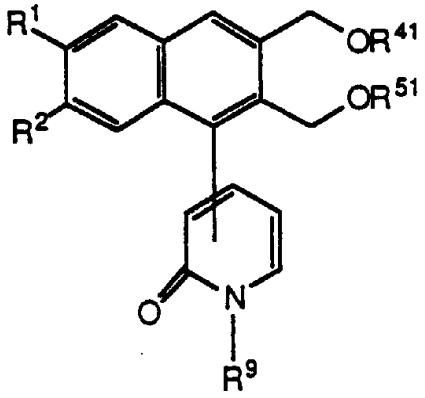


[I-b_1]

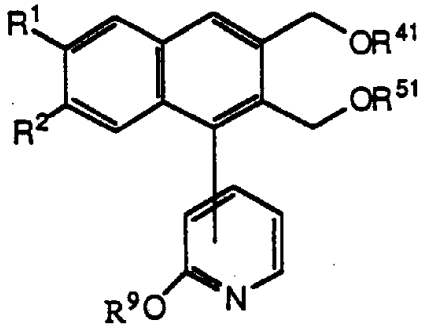
其中式：—OR^{41}和—OR^{51}基团是可任意地被选自低级烷基和低级烷酰基的基团保护的羟基，而其它符号同前所述，与式〔Ⅲ〕的化合物反应：

$$X—R^9 \qquad 〔Ⅲ〕$$

其中X是卤原子而 R^9 如前定义，而得到式〔Ⅰ—c_1〕和〔Ⅰ—d_1〕的化合物：



[I-c_1]

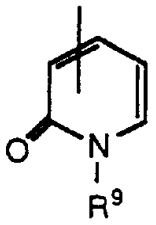


[I-d_1]

其中符号同前所述，而且当式—OR^{41}和/或—OR^{51}基团是被选自低级烷基和低级烷酰基的基团保护的羟基时，如果需要，然后可除去所述羟基基团的保护基团，并且如果进一步需要，可再将2—和/或3—羟甲基部分保护。

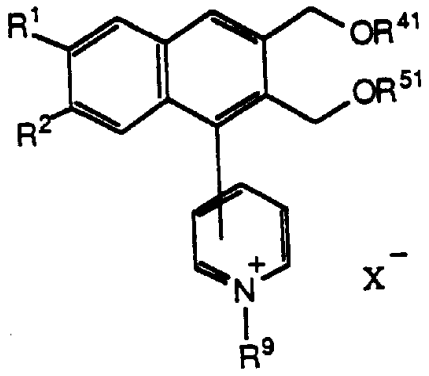
方法C

在预期的化合物〔I〕中，当R^3为



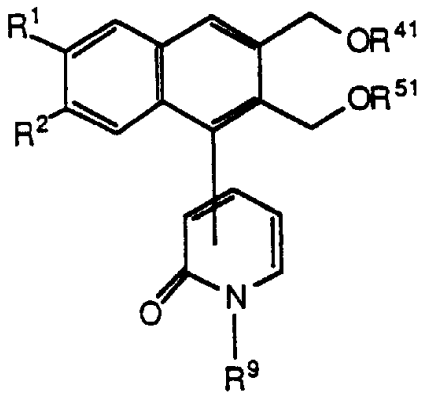
的化合物，

其中符号定义如前，其制备也可通过使式〔$I\text{-}e_1$〕的化合物：



[$I\text{-}e_1$]

其中符号定义同前，氧化得到式〔$I\text{-}c_1$〕的化合物：

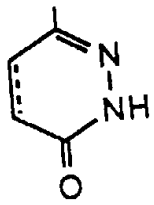


[I-c_1]

其中符号定义同前，当式—OR^{41}和—OR^{51}基团是被选自低级烷基和低级烷酰基的基团保护的羟基时，如果需要，可除去所述羟基的保护基团，而且如果进一步需要，可再将2—和/或3—羟甲基部分保护起来。

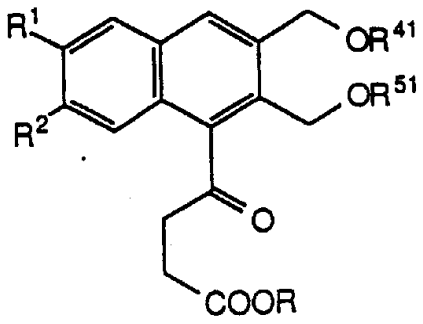
方法D

在预期的式〔I〕化合物中，当R^3为：



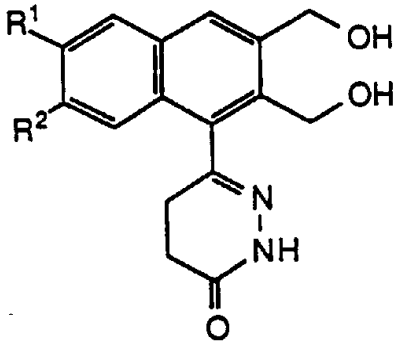
的化合物，

其中虚线表示单键或者双键，其它记号定义同前，可通过将式〔Ⅳ〕化合物：



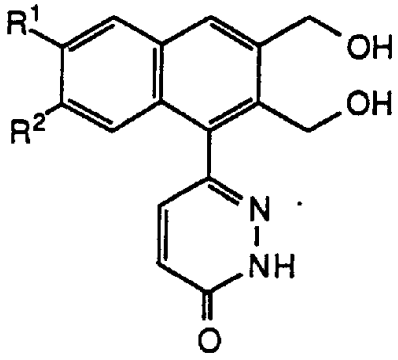
[IV]

其中式—COOR 的基团是游离的羧基或酯化的羧基，其它记号定义同前，与肼反应得到式〔I —f〕的化合物：



[I-f]

其中符号定义同前，如果需要，可将化合物〔I —f〕氧化成式〔I —g〕的化合物：



[I-g]

其中符号定义同前，如果需要，然后进一步保护化合物〔I —f〕或〔I —g〕的 2—和/ 或 3—羟甲基部分。

这些 A 到 D 的方法可如下实施。

方法 A

起始化合物〔Ⅱ〕或其内酐的还原反应可以使用适当的还原剂在适当的溶剂中进行。起始化合物〔Ⅱ〕的酯化的羧基基团可以是任何能通过还原反应转变成羟甲基的基团，并且包括，例如，低级烷氧羰基基团。还原剂可根据 R^6 和 R^7 的类型选择。例如，当 R^6 和/ 或 R^7 是酯残基时，还原剂是，例如，氢化铝锂，氢化双（甲氧基乙氧基）铝钠，硼氢化钠，其中氢化双（甲氧基乙氧基）铝钠是优选的。另一情况下，当 R^6 和/ 或 R^7 是氢原子时，用氢化铝锂作为还原剂为好。而且，化合物〔Ⅰ〕的内酐可由 R^6 和 R^7 是氢原子的化合物〔Ⅰ〕进行分子内脱水反应而制得。所述内酐化合物的还原反应是在与 R^6 和/ 或 R^7 是氢原子的化合物〔Ⅱ〕的还原反应的相同条件下进行的。这些还原反应可在适当的溶剂如醚类（如四氢呋喃，乙醚，二噁烷，等等）在冷却或加热下进行。

方法 B

化合物〔Ⅰ—b_1〕和〔Ⅲ〕间的缩合反应可在碱存在下在适当的溶剂中进行。该碱包括，例如如氢化钠，氢化锂，二异丙基酰胺锂，双（三甲基）酰胺锂，及类似物，溶剂包括，例如，DMF 及类似物。

在方法 B 中得到的期望的化合物〔Ⅰ—c〕和〔Ⅰ—d〕可用常规方法分离，例如层析法（如硅胶层析，等等）。

方法 C

化合物〔Ⅰ—e_1〕的氧化反应可用常规方法在适当的溶剂中进行。氧化剂包括，例如，二氯二氰醌，铁氰化钾及类似物，其中铁氰化钾是优选的。可用任何不影响反应的溶剂，包括，例如，二噁烷，水，甲醇，乙醇，及类似的。以在冷却或室温下进行为好。

方法 D

化合物〔Ⅳ〕和肼的反应可在适当的溶剂中进行。肼最好是水合

肼。可以用任何不影响反应的溶剂，包括，例如，甲醇，乙醇，四氢呋喃，二甲基甲酰胺，及类似物。反应最好在微温或加热下进行。当反应物是2—和/或3—位是被保护的羟基基团时，该羟基的保护基团会同时被除去。

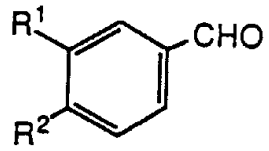
化合物〔I—f〕的氧化反应可采用氧化剂在适当的溶剂中进行。氧化剂较好是二氯基二氯醌，及类似物。溶剂可以是任何不影响反应的，例如，二噁烷，甲醇，乙醇，水，及类似的。反应在冷却或室温下进行为好。

在前述方法B和C中，当式$-OR^{41}$和/或$-OR^{51}$的基团是被保护的羟基基团时，从产物中除去所述保护基团可按常规方法进行，根据所要除去的保护基团的类型选择进行，例如，水解，酸处理，还原，及类似法。此外，在上述A—D的方法中，2—和/或3—羟甲基部分的保护可通过常规方法进行，例如，通过使OH—未保护的产物与相当于R^4和R^5的保护基团的活性衍生物进行缩合反应，如低级链烷酸酐，酰卤，低级烷基卤，等等。反应较好在碱性化合物(如三乙胺，吡啶，二甲基氨基吡啶，氢化钠，等等)存在或不存在下，在适当的溶剂（如，二氯甲烷等）中或没有溶剂下进行。由于3—羟甲基部分比2—羟甲基部分更活泼，当以对OH— 未保护的产物以等摩尔量使用保护基团的活性衍生物时，主要得到仅3—羟甲基部分被保护的产物。当保护基团的活性衍生物以对每摩尔OH—未保护的产物的两摩尔或者更多的量使用时，可得到2—位和3位都被保护的产物。

此外，本发明预期的化合物可互相转化，例如，在1—位具有N氧基吡啶基基团的化合物〔I〕，可由在1—位具有吡啶基基团的期望的化合物〔I〕经氧化反应制备。在1—位具有2(1H)—吡啶酮基基团的期望化合物〔I—d〕，可由在1—位具有N—氧基吡啶基基团的化合物〔I〕与酸酐反应，然后将产物用碱处理来制备。在1—位具

有N—取代吡啶基基团的化合物〔I—e〕可由在1—位具有吡啶基基团的化合物〔I〕的N—位上用常规方法引入相应的取代基来制备。

本发明的起始物质Ⅱ是一种新颖化合物，并可通过用卤素（如溴，等）处理式〔V〕的苯甲醛化合物来制备：



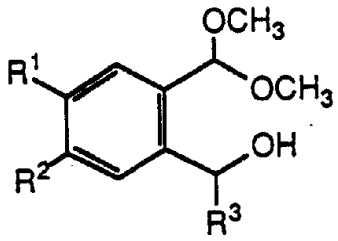
[V]

其中R^1和R^2定义同前，然后将得到的6—卤代苯甲醛化合物与原甲酸甲酯在酸催化剂（如强酸性树脂，等）存在下反应，并且进一步将产物与式〔Ⅵ〕的醛化合物反应：



〔Ⅵ〕

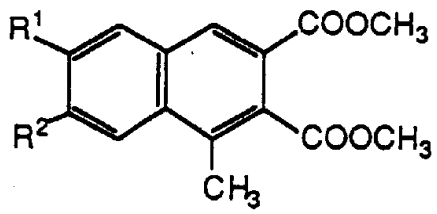
其中R^3定义同前，反应在碱性化合物（如正丁基锂，等）存在下进行，得到式〔Ⅶ〕的化合物：



[Ⅶ]

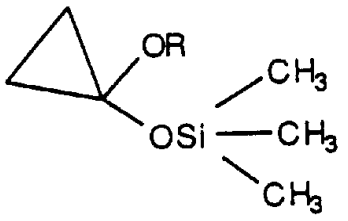
其中R^1,R^2和R^3定义同前，然后与马来酸二酯缩合，如果需要，可再将缩合产物除去酯基。

本发明的起始物质〔Ⅳ〕也是新颖化合物，其制备可通过用氢化铝锂等还原式〔ⅦⅠ〕的化合物：



[VIII]

其中 R^1 和 R^2 定义同前，它是按制备起始化合物〔Ⅱ〕的方法制备的，然后将所得的2,3—双（羟甲基）化合物的羟基保护，用常规方法氧化产物的1—甲基，使转变成醛基，将所得的醛化合物与式〔Ⅸ〕的化合物反应：



[IX]

其中 R 定义同前，最后用氧化剂如氯铬酸吡啶鎓等氧化该产物。

起始化合物〔Ⅱ〕或〔Ⅳ〕可相互转化。起始化合物〔Ⅱ〕的相互转化可以以期望化合物〔Ⅰ〕的互转化相同的方法进行。此外，在起始化合物〔Ⅱ〕和〔Ⅳ〕中，R^1 和/或 R^2 是苄氧基基团的化合物可通过常规的还原反应转变成 R^1 和/或 R^2 是羟基基团的化合物，它可通过用常规方法保护所述羟基而进一步转变为 R^1 和/或 R^2 是环低级烷氧基或取代的或未取代的低级烷氧基基团的化合物。

在全部说明书和权利要求书中，烷基基团和烷氧基基团分别具有1到10个碳原子，较好是1到8个碳原子，而低级烷基基团，低级烷氧基基团和低级链烯基基团分别具有1到6个碳原子，较好是

1 到 4 个碳原子。低级链酰基基团具有 2 到 6 个碳原子，较好是 2 到 5 个碳原子，以及环低级烷基基团具有 3 到 6 个碳原子，较好是 5 个碳原子。

通过下面的实施例和参考实施例更具体地阐述本发明，但不应当认为是对本发明的限制。

实施例 1

向四氢呋喃中(25ml)加入 3.4M 的氢化双（甲氧基乙氧基）铝钠的甲苯溶液(18.0ml)，并将混合物冷却至－10 ℃。在 15 分钟里向混合物滴加 1－(4－ 吡啶基)－2,3－双（甲氧基羰基)－6,7－二乙氧基萘(10.0g) 在四氢呋喃中(25ml)的悬浮液。让反应溶液升温并在冰冷却下搅拌 1.5 小时，并向其中加入 15% 的氢氧化钠水溶液(3.7ml)。反应混合物中加入水和二氯甲烷，并过滤除去不溶物质。滤液用二氯甲烷萃取，萃取物经洗涤，干燥，并浓缩得到 1－(4－ 吡啶基)－2，3－双（羟甲基)－6,7－二乙氧基萘(7.89g)。

产率 91.1%

熔点 159—161 ℃

实施例 2

将 1－(4－ 吡啶基)－2,3－双（甲氧基羰基)－6,7－二甲氧基萘(2.0g)在四氢呋喃(50ml)中的溶液滴加到－20 ℃的氢化铝锂(100mg)在四氢呋喃(20ml)中的悬浮液中。混合物在冰冷却下搅拌 1 小时，加入水(0.1ml) 和 15% 的氢氧化钠水溶液 (0.1ml)。十分钟后，反应混合物加入水(0.3ml)，并将混合物在室温搅拌 1 小时。用硅藻土滤去不溶 物质，并浓缩滤液。将残留物用乙酸乙酯与乙醚(1:1) 的混合溶剂 重结晶，得到 1－(4－ 吡啶基)－2,3－双（羟甲基)－6,7－二甲氧基萘(1 .35g)。

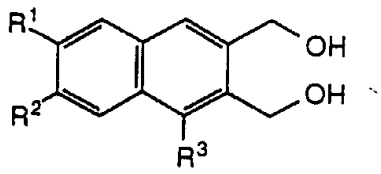
产率：80%

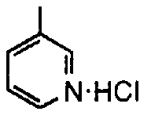
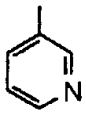
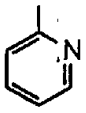
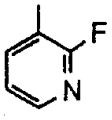
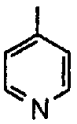
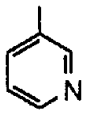
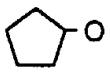
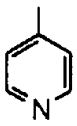
M.P. 118—120 ℃。

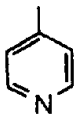
实施例 3

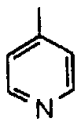
用与实施例 2 相同的方法处理相应的二羟酸甲酯，得到表 1 中各化合物。

表 1



实施例编号	R1	R2	R3	物理性质
3-(1)	H	H		M.p. 183-185°C
3-(2)	CH_3O	CH_3O		M.p. 155-157°C
3-(3)	CH_3O	CH_3O		M.p. 124-125°C
3-(4)	CH_3O	CH_3O		M.p. 173-175°C
3-(5)	CH_3CH_2O	CH_3O		M.p. 206-208°C
3-(6)	-O-CH_2-O-			M.p. 208-210°C
3-(7)	CH_3O			粉末

3-(8) CH_3CH_2O $CH_3(CH_2)_2O$  M.p. 131-133°C

3-(9) CH_3CH_2O $CH_3(CH_2)_4O$  M.p. 101-104°C

实施例 4

将1—(4— 吡啶基)—2,3—双（羟甲基)—6,7—二甲氧基萘(6.50g) 溶解在二氯甲烷(50ml)中，并在冰冷却下向其中滴加乙酐(6.12g)和三乙胺(6.06g)，并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物用二氯甲 烷稀释，并水洗，干燥和浓缩，所得残留物在乙酸乙酯和己烷的混合溶剂中重结晶，得到 1—(4— 吡啶基)—2,3—双（乙酰氧基甲基)—6，7—二甲氧基萘(7.45g）。

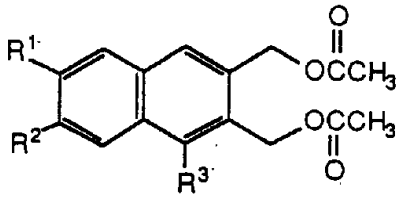
产率：93.6%

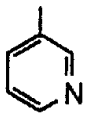
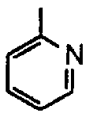
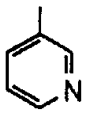
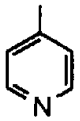
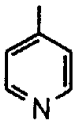
M.P. 161—163 ℃

实施例 5

用与实施例 4 相同的方法处理相应的双（羟甲基)型化合物，得到表 2 中的各化合物。

表 2



实施例编号	R1	R2	R3	物理性质
5-(1)	CH_3O	CH_3O		M.p. 112-114°C
5-(2)	CH_3O	CH_3O		油
5-(3)	-O-CH_2-O-			M.p. 130-132°C
5-(4)	CH_3CH_2O	CH_3O		M.p. 145-146°C
5-(5)	CH_3CH_2O	CH_3CH_2O		M.p. 115-116°C

实施例 6

向 1—(4— 吡啶基)—2,3—双 (乙氧基甲基)—6,7—二甲氧基萘(5.6 g)在二氯甲烷(150ml)中的溶液中在室温下加入间氯过氧苯甲酸(2 .3g),并将混合物搅拌过夜。用碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠溶液充分洗涤反应溶液，并用硫酸镁干燥,浓缩后所得残留物用乙醚中 重结晶得 1—(N— 氧基—4— 吡啶基)—2,3—双 (乙氧基甲基)—6,7—二甲 氧基萘(4.5g)。

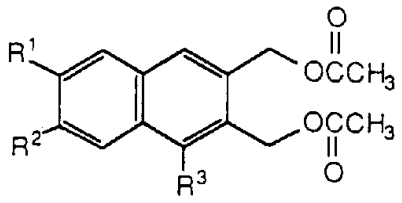
产率:78%

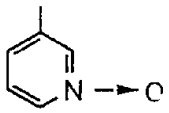
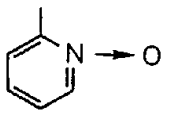
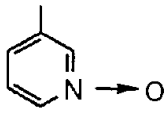
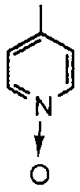
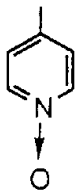
M.P. 210—212 ℃

实施例 7

用与实施例 6 相同的方法处理相应的吡啶基型化合物,得到表 3 中各化合物。

表 3



实施例编号	R1	R2	R3	物理性质
7-(1)	CH_3O	CH_3O		不必纯化，用于下一反应
7-(2)	CH_3O	CH_3O		M.p. 137-139°C
7-(3)	-O-CH_2-O-			不必纯化，用于下一反应
7-(4)	CH_3CH_2O	CH_3O		不必纯化，用于下一反应
7-(5)	CH_3CH_2O	CH_3CH_2O		M.p. 158-159°C

实施例 8

向 1—(N— 氧基—4— 吡啶基)—2,3—双（乙酰氧基甲基)—6,7—二甲 氧基萘(4.5g)中加入乙酐(20ml)，并将混合物回流 8 小时。浓缩反 应溶液，并将所得残余物溶于甲醇(15ml)，并在冰冷却下向其中加 入浓氨水溶液(0.8ml)。将混合物暖至室温，并搅拌 20 分钟。过滤 收集沉淀出的晶体，并用甲醇洗涤。得到 1—〔2(1H)—吡啶酮—4— 基〕—2,3— 双(乙酰氧基甲基)—6,7—二甲氧基萘(1.7g)。

产率：76%

M.P. 241—243 ℃

实施例 9

(a) 用与实施例 8 相同的方法处理 1—(N— 氧基—3— 吡啶基)—2，3—双（乙酰氧基甲基)—6,7—二甲氧基萘，所得产物过硅胶柱层析（洗脱液；氯仿：甲醇＝98:2)。

从先洗脱的部分得到 1—〔2(1H)—吡啶酮—3— 基〕—2,3—双(乙 酰氧基甲基)—6,7—二甲氧基萘。

(b) 从后洗脱的部分得到 1—〔2(1H)—吡啶酮—5— 基〕—2,3—双（乙酰氧基甲基)—6,7—二甲氧基萘。

实施例 10

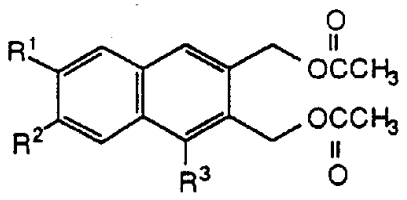
用与实施例 9 相同的方法处理 1—(N— 氧基— 吡啶基)—2,3—双(乙酰氧基甲基)—6,7—亚甲基二氧基萘，得到 1—〔2(1H)—吡啶酮—3— 基〕—2,3— 双（乙氧基甲基)—6,7—亚甲基二氧基萘和 1—〔2(1H)—吡 啶酮—5— 基〕—2,3— 双（乙酰氧基甲基)—6,7—亚甲二氧基萘。

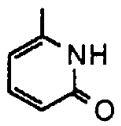
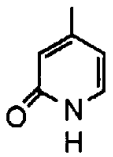
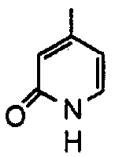
实施例 11

用与实施例 8 相同的方法处理相应的 N—氧基吡啶基—型化合

物，得到表 4 中的各化合物。

表 4



实施例编号	R1	R2	R3	物理性质
11-(1)	CH_3O	CH_3O		M.p. 238-240°C
11-(2)	CH_3CH_2O	CH_3O		M.p. 207-208°C
11-(3)	CH_3CH_2O	CH_3CH_2O		M.p. 213-214°C

实施例 12

(a) 将 1—〔2(1H)—吡啶酮—4— 基〕—2,3— 双(乙酰氧基甲基)-6,7—二甲氧基萘(1.9g)溶解于二甲基甲酰胺(20ml)中，并在冰冷却下向其中加入 63% 的氢化钠(0.17g)。混合物在室温下搅拌 30

分钟，并用冰冷却。向混合物加入碘甲烷(0.42ml)，并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发混合物除去溶剂，残留物中加入乙酸乙酯和水，分离混合物。干燥有机层，蒸发后得到油状产物(1.0g)。

所得油状产物过硅胶柱层析（洗脱；氯仿：丙酮＝9:1，然后，氯仿：甲醇＝9:1）。从先洗脱的部分得到1—(2— 甲氧基—4—吡啶基)—2,3—双（乙酰氧基甲基)—6,7—二甲氧基萘。

(b) 从后洗脱的部分得到 1—(N— 甲基—2(1H)— 吡啶酮—4—基)2,3—双（乙酰氧基甲基)—6,7—二甲氧基萘。

实施例 13

将 1—〔N—甲基—2(1H)— 吡啶酮—4— 基〕—2,3— 双(乙酰氧基甲 基)—6,7—二甲氧基萘(0.5g)溶解在氨在甲醇(20ml)中的10% 的溶液 中，并将混合物在室温下静置两天。蒸发混合物除去溶剂，所得残留物用硅胶柱色谱纯化（洗脱剂；氯仿：甲醇＝95:5)，得到 1—〔N—甲基—2(1H)— 吡啶酮—4— 基〕—2,3— 双（羟甲基)—6,7—二甲氧基萘（0.25g）。

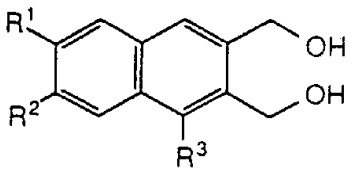
产率：63%

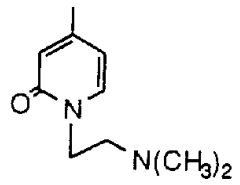
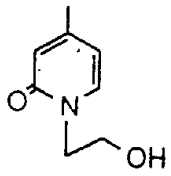
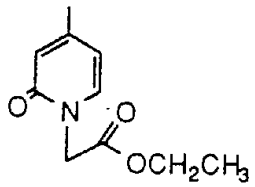
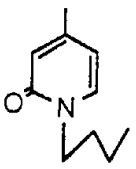
M.P. 176—178 ℃（乙醇中重结晶）。

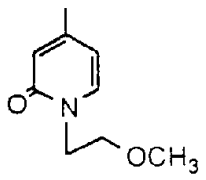
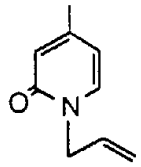
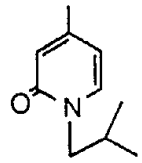
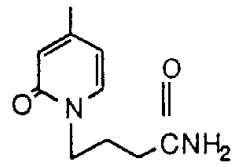
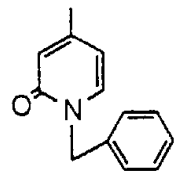
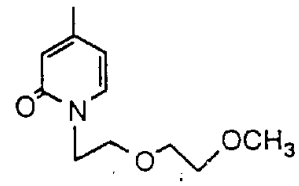
实施例 14

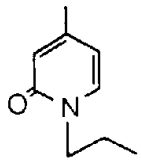
用与实施例 12 相同的方法处理相应的吡啶酮一型化合物和相应 的烷基化试剂，所得相应的 N—烷— 吡啶酮一型化合物进一步用与实 施例 13 相同的方法处理，得到表 5 的化合物。

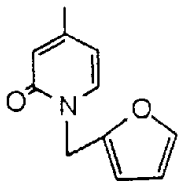
表 5

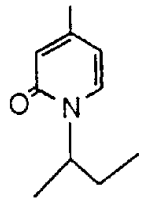


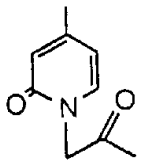
实施例编号	R1	R2	R3	物理性质
14-(1)	CH_3O	CH_3O		M.p. 140-142°C
14-(2)	CH_3O	CH_3O		M.p. 178-180°C
14-(3)	CH_3O	CH_3O		M.p. 158-160°C
14-(4)	CH_3O	CH_3O		M.p. 159-161°C

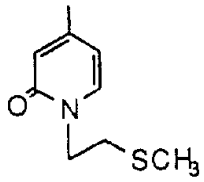
14-(5)	CH_3O	CH_3O		M.p. 124-126°C
14-(6)	CH_3O	CH_3O		M.p. 157-159°C
14-(7)	CH_3O	CH_3O		M.p. 188-189°C
14-(8)	CH_3O	CH_3O		M.p. 135-145°C
14-(9)	CH_3O	CH_3O		M.p. 226-227°C
14-(10)	CH_3O	CH_3O		M.p. 125-126°C

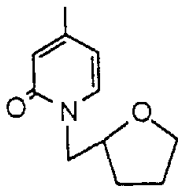
14-(11) CH_3O CH_3O  M.p. 193-194°C

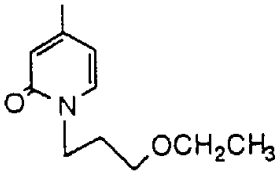
14-(12) CH_3O CH_3O  M.p. 195-196°C

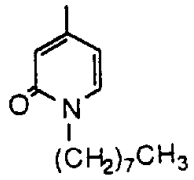
14-(13) CH_3O CH_3O  M.p. 136-137°C

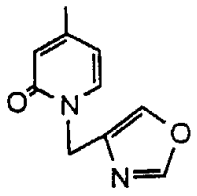
14-(14) CH_3O CH_3O  M.p. 100-102°C

14-(15) CH_3O CH_3O  M.p. 113-115°C

14-(16) CH_3O CH_3O  M.p. 185-187°C

14-(17) CH_3O CH_3O  M.p. 191-192°C

14-(18) CH_3O CH_3O  M.p. 110-112°C

14-(19) CH_3O CH_3O  M.p. 174-176°C

实施例 15

(a) 用与实施例 12 相同的方法处理 1—〔2(1H)—吡啶酮—4—基)2,3—双（乙酰氧甲基)—6,7—甲氧基萘和溴代乙酸乙酯，得到 1—〔N-乙氧羰基甲基—2(1H)— 吡啶酮—4— 基)—2,3—双（乙酰氧甲基)—6,7-二甲氧基萘。

(b)在室温下向上述产物(2.0g)的乙醇溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液，并将混合物搅拌 3 小时。蒸发混合物以除去乙醇，并向残留物中加水，用氯仿洗涤混合物。收集水层，用 10%的盐酸调节至 pH3，减压浓缩混合物，得到 1—〔N—羧甲基—2(1H)—吡啶酮—4— 基〕—2,3— 双（羧甲基)—6,7—二甲氧基萘(1.2g)。

产率：64%

M.P. ＞300 ℃。

用碳酸氢钠水溶液处理上述产物，得其钠盐。

钠盐：M.P. 170—195 ℃（分解）

而且，用在甲醇中的浓氨水处理上述产物，得到 1—〔N—氨基甲 酰基甲基—2(1H)— 吡啶酮—4— 基〕—2,3— 双（羟甲基)—6,

7—二甲氧 基萘，为无色针状物。

M.P. 171—173 ℃（甲醇中重结晶）

实施例 16

向 1—(2(1H)— 吡啶酮—4— 基)—2,3—双（乙酰氧甲基)—6,7—二甲 氧基萘(1.0g)和丙烯腈(3ml)的甲醇溶液中加入氢氧化钠(20mg)，将混合物在 80℃加热 3 分钟。浓缩反应混合物，过硅胶柱层析（洗 脱液；氯仿：丙酮＝10:1，然后，5:1)，从所需的部分得到 1—〔N—(2 —氰基乙基)—2(1H)—吡啶酮—4— 基〕—2,3— 双(乙酰氧基甲基)—6,7—二甲氧基萘(1.1g)，为淡黄色油状物。

产率：98%

实施例 17

在室温下向 1—〔N—(2— 氰基乙基)—2(1H)—吡啶酮—4—基〕—2,3 — 双（乙酰氧基甲基）—6,7—二甲氧基萘(60mg)的甲醇溶液中加入 甲基钠(4mg)。将混合物搅拌 30 分钟，向其中加入乙酸(4mg)，并将混合物浓缩。用硅胶柱色谱纯化残留物（洗脱；氯仿：甲醇＝10:1），得到 1—〔N—(2— 氰基乙基)—2(1H)—吡啶酮—4—基〕—2,3— 双（羟 甲基)—6,7—二甲氧基萘(45mg)，为无色晶体。

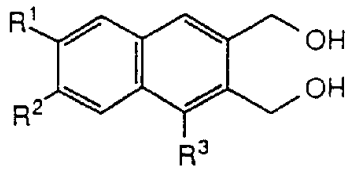
产率：91%

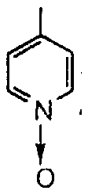
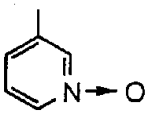
M.P. 198—200 ℃

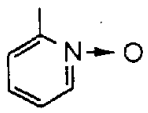
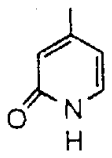
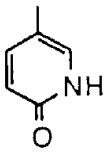
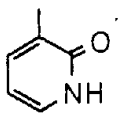
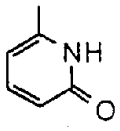
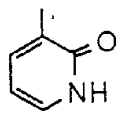
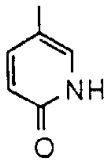
实施例 18

用与实施例 13 相同的方法处理相应的双（乙酰氧基甲基)—型化 合物，得到表 6 中的各化合物。

表 6



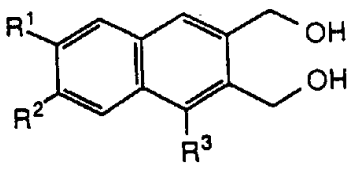
实施例编号	R1	R2	R3	物理性质
18-(1)	CH_3O	CH_3O		M.p. 218-220°C
18-(2)	CH_3O	CH_3O		M.p. 153-155°C

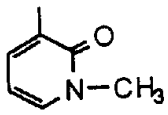
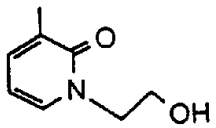
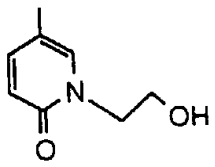
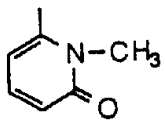
18-(3)	CH_3O	CH_3O		M.p. 215-216°C
18-(4)	CH_3O	CH_3O		M.p. 242-244°C
18-(5)	CH_3O	CH_3O		M.p. 260-261°C
18-(6)	CH_3O	CH_3O		M.p. 248-250°C
18-(7)	CH_3O	CH_3O		M.p. 198-200°C
18-(8)		$-O-CH_2-O-$		M.p. >268°C
18-(9)		$-O-CH_2-O-$		M.p. 168-175°C

实施例 19

用与实施例 12 相同的方法用相应的烷基化试剂处理相应的吡啶酮一 型化合物，所得 N一烷基吡啶一型化合物进一步用与实施例 13 相 同的方法处理，得到表 7 的化合物。

表 7



实施例编号	R^1	R^2	R^3	物理性质
19-(1)	CH_3O	CH_3O		M.p. 200-201°C
19-(2)	CH_3O	CH_3O		油
19-(3)	CH_3O	CH_3O		M.p. 123-125°C
19-(4)	CH_3O	CH_3O		M.p. 177-178°C

实施例 20

(a) 用与实施例 12 相同的方法，用甲基碘处理 1—〔2(1H)—吡啶酮—5— 基〕—2,3— 双（乙酰氧基甲基)—6,7—二甲氧基萘。所得产物 过硅胶柱色谱（洗脱；氯仿：丙酮＝9:1，然后，氯仿：甲醇＝9:1）。

(b) 从先洗脱部分得到 1—(2— 甲氧基—5— 吡啶基)—2,3—双(乙 酰氧甲基)—6,7—二甲氧基萘。从后洗脱的部分得到 1—〔N—甲基—2(1 H)— 吡啶酮—5— 基〕—2,3— 双（乙酰氧基甲基)—6,7—二甲氧基萘。

实施例 21

用与实施例 13 相同的方法处理 1—(2— 甲氧基—5— 吡啶基)—2,3—双（乙酰氧基甲基)—6,7—二甲氧基萘，得到 1—(2— 甲氧基—5— 吡啶基)—2,3—双（羧甲基)—6,7—二甲氧基萘。

M.P. 181—182℃。

实施例 22

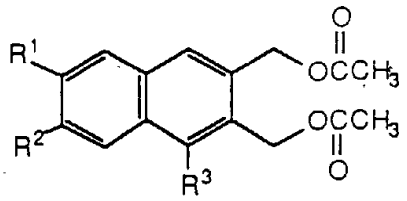
用与实施例 13 相同的方法处理 1—〔N—甲基—2(1H)— 吡啶酮—5—基)—2,3—双(乙酰氧基甲基)—6,7—二甲氧基萘，得到 1—〔N—甲基—2(1H)— 吡啶酮—5— 基)—2,3—双(羟甲基)—6,7—二甲氧基萘。

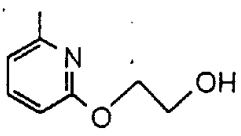
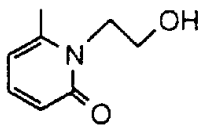
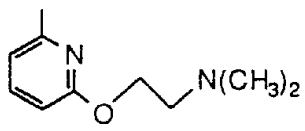
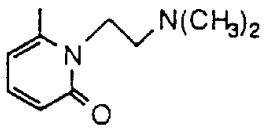
M.P.212 —214 ℃

实施例 23

用与实施例 20 相同的方法，用相应的烷基化试剂处理相应的吡啶酮— 型化合物，得到表 8 的化合物。

表 8

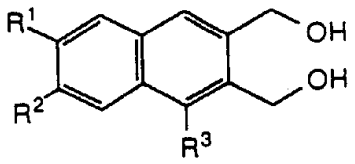


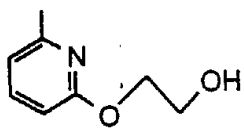
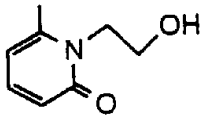
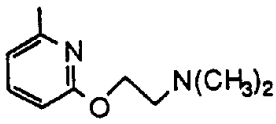
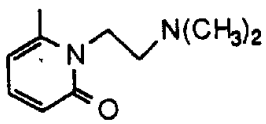
实施例编号	R1	R2	R3	物理性质
23-(1)-(a)	CH_3O	CH_3O		用于下步反应，无需纯化
23-(1)-(b)	CH_3O	CH_3O		用于下步反应，无需纯化
23-(2)-(a)	CH_3O	CH_3O		用于下步反应，无需纯化
23-(2)-(b)	CH_3O	CH_3O		用于下步反应，无需纯化

实施例 24

用与实施例 13 相同的方法处理相应的双（乙酰氧基甲基）一型化合物，得到表 9 的化合物。

表 9



实施例编号	R1	R2	R3	物理性质
24-(1)	CH_3O	CH_3O		M.p. 156-158°C
24-(2)	CH_3O	CH_3O		M.p. 90-92°C
24-(3)	CH_3O	CH_3O		油
24-(4)	CH_3O	CH_3O		油

实施例 25

向 1—〔N—丁基—2(1H)— 吡啶酮—4— 基)—2,3—双（甲氧基羰基)6,7—二甲氧基萘(226mg) 在四氢呋喃(2ml) 中的溶液中加入硼氢化钠(100mg)，将混合物回流。在 20 分钟里向反应溶液滴加甲醇(0.4ml)。1 小时后，使反应溶液冷却，用 10% 盐酸中和。用

氯仿萃取混合物，氯仿层经水洗，干燥并浓缩。所得残留物过硅胶柱色谱（洗脱；氯仿：甲醇＝20：1），从需要的部分浓缩得到1—〔N—丁基—2(1H)—吡啶酮—4—基)—2,3—双(羟甲基)—6,7—二甲氧基萘(165mg)，为晶体。

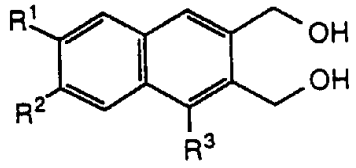
产率：83%

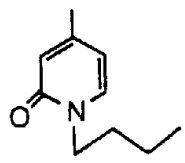
M.P. 159—161 ℃

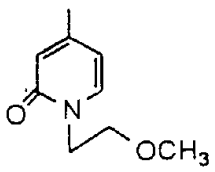
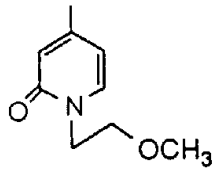
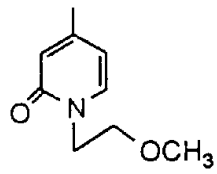
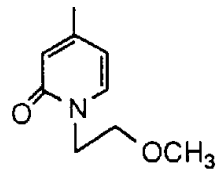
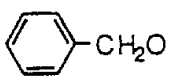
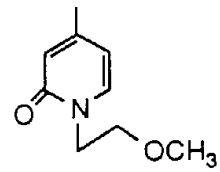
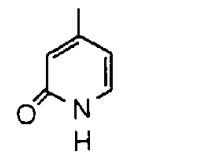
实施例 26

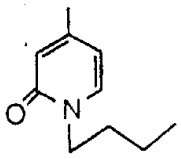
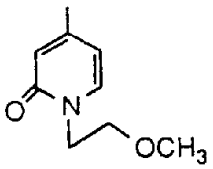
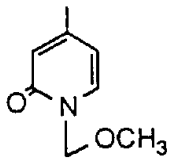
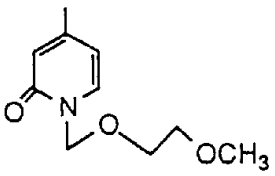
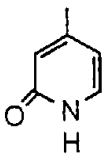
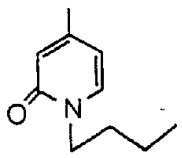
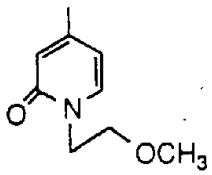
用与实施例 20 相同的方法处理相应的二羧酸酯一型起始化合物，得到表 10 中各化合物。

表 10

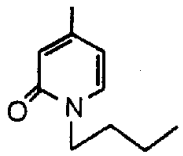


实施例编号	R1	R2	R3	物理性质
26-(1)	CH_3O	CH_3CH_2O		M.p. 164-166°C

26-(2)	CH_3O	CH_3CH_2O		M.p. 168 - 170°C
26-(3)	CH_3O	$HOCH_2CH_2O$		M.p. 154 - 155°c
26-(4)	CH_3O	CH_3O- CH_2CH_2O		M.p. 170 - 172°C
26-(5)	CH_3O	CH_3OCH_2 - CH_2OCH_2O		M.P. 108 - 109°C
26-(6)	CH_3O			M.p. 143 - 144°C
26-(7)	CH_3CH_2O	CH_3O		M.p. 158 - 159°C

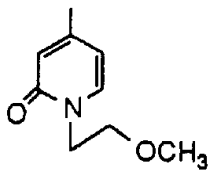
26-(8)	CH_3CH_2O	CH_3O		M.p. 173 - 175°C
26-(9)	CH_3CH_2O	CH_3O		M.p. 162 - 164°C
26-(10)	CH_3CH_2O	CH_3O		M.p. 159 - 160°C
26-(11)	CH_3CH_2O	CH_3O		M.p. 93 - 94°C
26-(12)	CH_3CH_2O	CH_3CH_2O		M.p. 247 - 248°C
26-(13)	CH_3CH_2O	CH_3CH_2O		M.p. 149 - 150°C
26-(14)	CH_3CH_2O	CH_3CH_2O		M.p. 126 - 127°C

26-(15) $HOCH_2CH_2O$ CH_3O



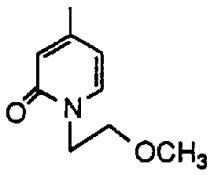
M.p. 162 - 164°C

26-(16) $HOCH_2CH_2O$ CH_3O



M.p. 169 - 171°C

26-(17) $HOCH_2CH_2O$ CH_3O



M.p. 133 - 135°C

实施例 27

(a) 向 1—(4— 吡啶)—2,3—双(羟甲基)—6,7—二甲氧基萘(7.0g)在干的 DMF(14ml) 中的悬浮液中加入 2—甲氧基乙基碘，并将混合物在 80℃搅拌过夜。冷却混合物，向其中加入乙酸乙酯。过滤收集沉淀出的晶体，得到碘化 4—〔2,3—双(羟甲基)—6,7—二乙氧基—1— 萘基〕—N—(2—甲氧基乙基) 吡啶鎓(8.50g)。

产率:79.8%

M.P.174 —176 ℃(在丙酮中重结晶)

(b) 在 10℃搅拌下于 1 小时里向上述产物(2.0g)在水(5ml) 和甲醇(10ml)的混合物中同时滴加铁氰化钾(4.8g)的在水(10ml)中的溶液和 2N 的氢氧化钠水溶液(15.2ml)。将混合物暖至室温，并搅拌 5 小时。蒸发混合物以除去甲醇，并将残留物用二氯甲烷萃取。萃取物经洗涤，干燥和浓缩。所得残留物用乙酸乙酯重结晶得到 1—〔N—(2— 甲氧基乙基)— 2(1H)— 吡啶酮—4— 基〕— 2,3—双(羟甲基)—6,7—二乙氧基萘(1.82g)。

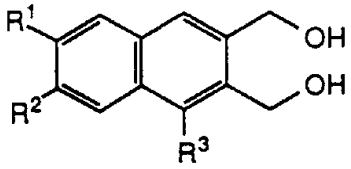
产率:60.1%

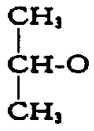
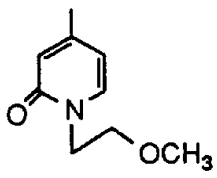
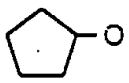
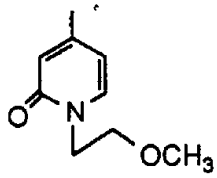
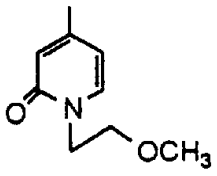
M.P.126 —127 ℃

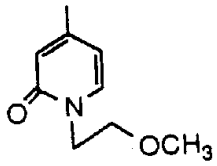
实施例 28

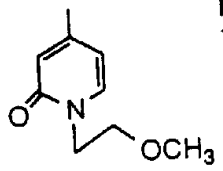
用与实施例 27 相同的方法处理相应的化合物，得到表 11 的化合物。

表 11



实施例编号	R1	R2	R3	物理性质
28-(1)	CH_3O			M.p. 184 - 185°C
28-(2)	CH_3O			M.p. 216 - 217℃
28-(3)	CH_3CH_2O	CH_3O		M.p. 162 - 164°C

28-(4) CH_3CH_2O $CH_3(CH_2)_2O$  M.p. 119 - 121°C

28-(5) CH_3CH_2O $CH_3(CH_2)_4O$  M.p. 118 - 120°C

实施例 29

向 1—(1— 氧代—3— 乙氧基羰基丙基)—2,3—双(乙酰氧基甲基)—6,7—二甲氧基萘(340mg) 在乙醇(40 ml) 中的溶液加入水合肼(1ml),混合物回流过夜。将反应溶液冷却，并浓缩。向所得残留物中加水，用氯仿萃取混合物。氯仿层经水洗，干燥，并浓缩得到 1—(4，5— 二氢—3(2H)— 哒嗪酮—6—基)—2,3—双(羟甲基) —6,7—二甲氧基萘(170mg),为晶体。

产率:67%

M.P. 210 —212 ℃

实施例 30

(a) 向 1—(4,5— 二氢—3(2H)— 哒嗪酮—6—基)—2,3—双(羟甲基)—6,7—二甲氧基萘(344mg) 在二氯甲烷(10ml)中的溶液中加入三乙胺(1.24ml)和二甲基氨基吡啶(20mg)。在室温下向混合物加入乙酐(896mg),搅拌混合物 4 天。反应溶液经水洗，硫酸镁干燥并浓缩。所得残留物用硅胶柱色谱纯化(洗脱；氯仿 ：丙酮＝5：1)。将所需部分浓缩，并在乙醚中结晶残留物，得 1—(4,5— 二氢—3(2H)—哒嗪酮—6—基)—2,3—双(乙酰氧基甲基)—6,7—二甲氧基萘(255mg) 。

产率:60%

M.P. 184 —186 ℃

(b) 向上述产物(200mg)在二噁烷(5ml)中的溶液中加入二氯基二氯醌(427mg),回流混合物2小时。让混合物冷却,并浓缩,所得残留物中加氯仿。过滤除去不溶物质,滤液经水洗,干燥并浓缩。所得残留物用硅胶柱色谱纯化(洗脱;氯仿:丙酮=5:1),浓缩所需部分得1—(3(2H)—哒嗪酮—6—基)—2,3—双(乙酰氧基甲基)—6,7—二甲氧基萘(150mg),为油状产物。

产率:75%

(c) 在室温下向上述产物(100mg)在甲醇(5ml)中的溶液中加入甲基钠(30mg)。搅拌1小时后,混合物中加入乙酸(34mg),浓缩混合物。残留物用硅胶柱色谱纯化(洗脱;氯仿:甲醇=10:1),并浓缩所需部分。残留物在乙醚中重结晶得到1—((3—(2H)—哒嗪酮—6—基)—2,3—双(羟甲基)—6,7—二甲氧基萘(40mg)。

产率:51%

M.P.228—229℃

实施例31

在室温下,向1—(N—丁基—2(1H)—吡啶酮—4—基)—2,3—双(羟甲基)—6,7—二甲氧基萘(1.5g)在二氯甲烷(10ml)中的溶液中加入过量的三乙胺(1.3ml),二甲基氨基吡啶(300mg)和乙酐(853mg)。在室温搅拌过夜后,用水洗涤反应溶液,将二氯甲烷层干燥并浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化(洗脱;氯仿:甲醇=20:1),将需要的部分浓缩。过滤收集沉淀出的晶体,得1—(N—丁基—2(1H)—吡啶酮—4—基)—2,3—双(乙酰氧基甲基)—6,7—二甲氧基萘(1.40g)。

产率:77%

M.P.134—135℃

实施例32

在冰冷却下向1—〔N—(2—甲氧基)—2(1H)—吡啶酮—4—

基〕2,3—双(羟甲基)—6—乙氧基—7— 甲氧基萘在吡啶中的悬浮液中加入新戊酰氯(2.86ml)。混合物加温至室温，搅拌过夜。蒸发混合物除去吡啶，向残留物加水和乙酸乙酯，并分离。乙酸乙酯层经洗涤，干燥并浓缩，所得残留物过硅胶柱色谱纯化(洗脱；氯仿：丙酮＝5：1，然后，氯仿：甲醇＝20：1)。浓缩所需部分，所得残留物在乙醚中结晶，得到1—〔N—(2— 甲氧基乙基) —2(1H)— 吡啶酮—4— 基〕2—羟甲基—3— 新戊酰氧基甲基—6— 乙氧基—7— 甲氧基萘(5.3g)。

产率：55%

M.P.134 —135 ℃

实施例 33

在冰冷却下，向氢化钠在六甲基磷酸三酰胺(40ml)中的悬浮液中加入1—(3— 吡啶基)—2,3—双(羟甲基)—6,7—二甲氧基萘在六甲基磷酸三酰胺(10ml)中的溶液。混合物暖至室温，然后搅拌30分钟。向反应溶液加入甲苯磺酸新戊酯(3.67g)，混合物在100 ℃反应30分钟。让混合物冷却，向其中加入水，用乙酸乙酯萃取混合物。萃取物经水洗，干燥，和浓缩。所得残留物过硅胶柱色谱(洗脱；氯仿：丙酮＝5：1)，浓缩所需部分得到1—(3— 吡啶基)—2—羟甲基—3— 新戊基氧基甲基—6,7— 二甲氧基萘(1.5g)，为油状产物。

用氯化氢在甲醇中的溶液处理上述产物在氯仿中的溶液，得到上述产物的盐酸盐。

盐酸盐：M.P.135—145 ℃(乙醚中重结晶)

参考实施例 1

(a) 将3,4 — 二甲氧基苯甲醛(398.8g)溶解于乙酸(1.8升)中，在室温下在4小时里向其中滴加溴(136ml)。搅拌过夜后，向混合物逐渐滴加溴(60ml)，并将混合物搅拌过夜。向反应溶液中加水

(7升),过滤收集沉淀出的晶体,经水洗得到结晶产品,将其溶于氯仿中(2升)。相继用水,硫代硫酸钠水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤混合物。干燥氯仿层并浓缩,用二异丙醚重结晶得到6—溴—3,4—二甲氧基苯甲醛(470g),为无色晶体。

产率:79.9%

M.P.144—146℃

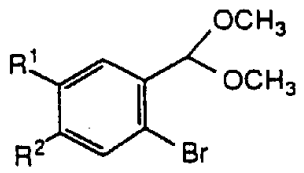
(b)6—溴—3,4—二甲氧基苯甲酰(470g)悬浮于甲醇(600ml)中,向其中加入原甲酸甲酯(1025ml)和IRA—120(H^+—型)(10g),并回流混合物1小时。混合物冷至室温,过滤除去不溶物质。减压浓缩滤液,所得残留物溶于乙醚中。混合物洗涤,干燥,并浓缩除去乙醚。残留物减压蒸馏得到主馏分(133—138℃/1托)6—溴—3,4—二甲氧基苯甲醛二甲基乙缩醛(522g)。

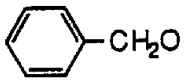
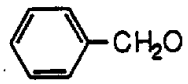
产率:93.9%

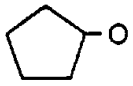
参考实施例2

用与参考实施例1相同的方法处理相应的醛类起始化合物,得到表12的化合物。

表 12



参考实施例编号	R1	R2	物理性质
2-(1)	H	H	油
2-(2)	CH_3O	CH_3O	b.p. 133-138°C/1 托
2-(3)	CH_3CH_2O	CH_3O	b.p. 170-175°C/3 托
2-(4)	CH_3O	CH_3CH_2O	b.p. 160-162°C/2 托
2-(5)	-O-CH_2-O-		油
2-(6)	CH_3CH_2O	CH_3CH_2O	b.p. 145-150℃/1 托
2-(7)	CH_3O		油
2-(8)		CH_3O	油
2-(9)	CH_3CH_2O	$CH_3(CH_2)_2O$	油
2-(10)	CH_3CH_2O	$CH_3(CH_2)_4O$	油

2-(11) CH_3O  b.p. 150-155°C/1 托

参考实施例 3

将 6—溴—3,4— 二甲氧基苯甲醛二甲基乙缩醛化合物(20g)在四氢呋喃(100ml)中的溶液冷却到—60 ℃，并在氮气氛下于 20 分钟里向其中滴加正丁基锂在己烷中的溶液(1.6M,45.1ml)。反应溶液在同样温度下反应 30 分钟，并在 20 分钟里向其中滴加异烟醛(isonicotinic aldehyde)(7.36g)在四氢呋喃(50ml)中的溶液。反应 1 小时后，向反应溶液加水和乙酸乙酯(200ml)，并分离混合物。用饱和氯化钠溶液洗涤乙酸乙酯层，用硫酸镁干燥，蒸发除去乙酸乙酯得 3，4—二甲氧基—6—(4—吡啶基)羟甲基苯甲醛二甲基乙缩醛(15.4g)。

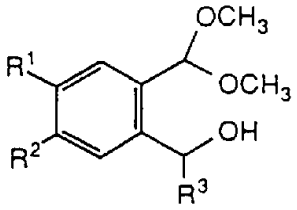
产率：70%

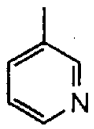
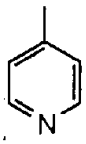
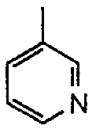
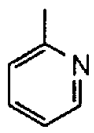
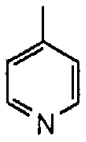
M.P. 120 —125 ℃

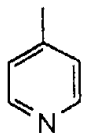
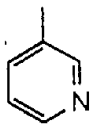
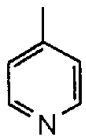
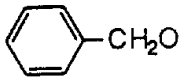
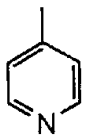
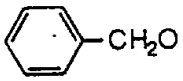
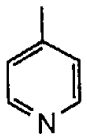
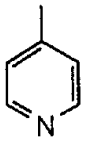
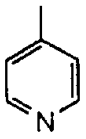
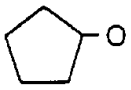
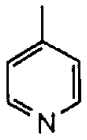
参考实施例 4

用与参考实施例 3 相同的方法处理相应的化合物，得到表 13 的化合物。

表 13



参考实施例编号	R1	R2	R3	物理性质
4-(1)	H	H		油
4-(2)	CH_3O	CH_3O		油
4-(3)	CH_3O	CH_3O		油
4-(4)	CH_3O	CH_3O		油
4-(5)	CH_3O	CH_3O	CH_3	油
4-(6)	CH_3CH_2O	CH_3O		M.p. 114-115°C

4-(7)	CH_3O	CH_3CH_2O		M.p. 116-118°C
4-(8)	-O-CH_2-O-			油
4-(9)	CH_3CH_2O	CH_3CH_2O		M.p. 108-109°C
4-(10)	CH_3O			油
4-(11)		CH_3O		油
4-(12)	CH_3CH_2O	$CH_3(CH_2)_2O$		M.p. 110-112°C
4-(13)	CH_3CH_2O	$CH_3(CH_2)_4O$		M.p. 106-109°C
4-(14)	CH_3O			油

参考实施例 5

3,4—二甲氧基—6—(4—吡啶基)羟甲基苯甲醛二甲基乙缩醛(15g)在甲醇(200ml)和乙酸(30ml)的混合物中回流 3 小时。将混合物蒸发至 1/4 体积，并用氯仿和碳酸氢钠水溶液的混合物分离。收集有机层，干燥，并浓缩得 1—甲氧基—3—(4—吡啶基)—5,6—二甲氧基酞烷(phthalane)(13.1g)，为油状物，它用于以后的反应，无需纯化。

产率:94%

参考实施例 6

在—70 ℃向二异丙基酰胺锂(18.4g)在四氢呋喃(300ml)中的溶液中滴加 1—甲氧基—3—(4—吡啶基)—5,6—二甲氧基酞烷(phthal ane)(13.1g)在四氢呋喃(100ml)中的溶液，并搅拌混合物。向混合物中相继滴加乙酸(10.9g)和马来酸二甲酯(13.1g)，混合物在室温搅拌过夜。用乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液分离反应混合物。收集有机层，水洗，干燥，并浓缩。残留物过硅胶柱色谱(洗脱；正己烷：乙酸乙酯=1：1)，得 1—(4— 吡啶基)—2,3—双(甲氧基羰基)—6,7—二甲氧基—1,4— 环氧—1,4— 二氢萘(3.5g)。

参实施例 7

1—(4— 吡啶基)—2,3—双(甲氧基羰基)—6,7—二甲氧基—1,4— 环 氧—1,4— 二氢萘(3.0g)和三氟硼烷二乙基醚(1.95g)加入到丙烯腈(100ml)中，混合物回流 2 小时。用氯仿(300ml)和碳酸氢钠水溶液(50ml)的混合物分离反应溶液，有机层进一步用碳酸氢钠水溶液洗涤，干燥，并浓缩。所得残留物用少量乙醚洗涤得 1—(4— 吡啶基)—2,3—双(甲氧基羰基)—6,7—二甲氧基萘(2.1g)，为晶体。

产率:73%

M. P. 196 —198 ℃

参考实施例 8

向 3,4—二甲氧基—6—(4—吡啶基)羟甲基苯甲醛二甲基乙缩醛(18.4g)在乙酸(50ml)和甲苯(50ml)的混合物中的溶液中加入马来酸二甲酯(8.64ml)，混合物回流 1 小时。向混合物加入甲磺酸(9.33ml)，回流混合物 8 小时，同时用 Deak—Stalk 分水器除去所产生的水。混合物冷却至室温，并浓缩。残留物溶于氯仿，用碳酸钾水溶液调节至 pH8 。混合物用氯仿萃取两次(2×100ml)，萃取液用饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸镁干燥，并浓缩。在乙醚中结晶所得残留物，得到期望的化合物，1—(4—吡啶基)—2,3—双(甲氧基羰基)—6,7—二甲氧基萘(13.5g) 。

产率：62.2%

M. P. 196 —198 ℃

参考实施例 9

1—(4— 吡啶基)—2,3—双(甲氧基羰基)—6—苯甲氧基—7—甲氧基 萘(2.3g)溶于乙酸(50ml)中，向其中加入 10% 的钯—碳。采用中等 压力还原设备(Parr)在振摇下使混合物氢化 3 小时。过滤除去钯— 碳，并浓缩滤液。用乙醚洗涤沉淀出的晶体，得到 1—(4—吡啶基)—2,3—双(甲氧基羰基)—6—羟基—7— 甲氧基萘(1.8g)。

产率：98%

M. P. 210 —212 ℃

参考实施例 10

在冰冷却下，向 1—(4— 吡啶)—2,3—双(甲氧基羰基)—6—羟基—7 — 甲氧基萘(17g) 在 DMF(50ml)中的溶液逐渐加入氢化钠(60%分散 物—型)，混合物在室温搅拌 30 分钟。用冰冷却混合物，并向其中加入 2—甲氧基乙基碘(10.3g) 。混合物在室温搅拌 2 小时，并加热至 80℃。1 小时后，使反应液冷却，并浓缩。所得残

留物溶于乙酸乙酯中，水洗，干燥，并浓缩。用乙醚洗涤沉淀出的晶体得到1—(4— 吡啶基)—2,3—双(甲氧基羰基)—6—(2— 甲氧基乙氧基)—7—甲氧基萘 (8.5g)。

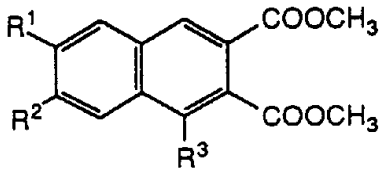
产率：43%

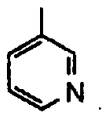
M.P.156 —158 ℃

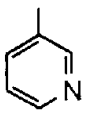
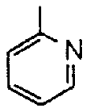
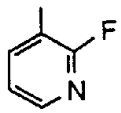
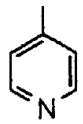
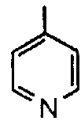
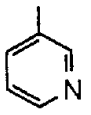
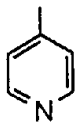
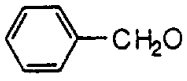
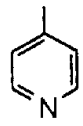
参考实施例 11

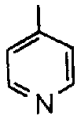
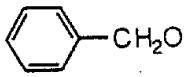
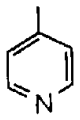
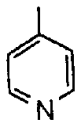
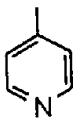
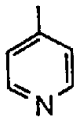
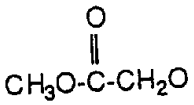
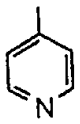
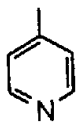
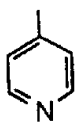
用与参考实施例 1 —8 相同的方法处理相应的化合物，如果需要，所得的产物进一步按与参考实施例 9,10 相同的方法处理，得到表 14 的二羧酸酯一 型化合物。

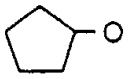
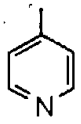
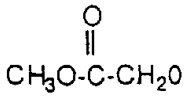
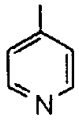
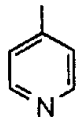
表 14



参考实施例编号	R1	R2	R3	物理性质
11-(1)	H	H		油

11-(2)	CH_3O	CH_3O		油
11-(3)	CH_3O	CH_3O		M.p. 163 - 165°C
11-(4)	CH_3O	CH_3O	CH_3	M.p. 142 - 144°C
11-(5)	CH_3O	CH_3O		Powder
11-(6)	CH_3CH_2O	CH_3O		M.p. 186 - 187°C
11-(7)	CH_3O	CH_3CH_2O		M.p. 179 - 181°C
11-(8)	-O-CH_2-O-			M.p. 156 - 157°C
11-(9)	CH_3CH_2O	CH_3CH_2O		M.p. 149 - 150°C
11-(10)	CH_3O			M.p. 202 - 203°C

11-(11)	CH_3O	HO		M.p. 261 - 262°C
11-(12)		CH_3O		M.p. 236 - 238°C
11-(13)	HO	CH_3O		M.p. 210 - 212°C
11-(14)	CH_3CH_2O	$CH_3(CH_2)_2O$		M.p. 159 - 161°C
11-(15)	CH_3CH_2O	$CH_3(CH_2)_4O$		M.p. 147 - 149°C
11-(16)	CH_3O			M.p. 176 - 178°C
11-(17)	CH_3O	$CH_3OCH_2CH_2O$		M.p. 156 - 157°C
11-(18)	CH_3O	$CH_3OCH_2CH_2OCH_2O$		M.p. 90-92°C

11-(19)	CH_3O			M.p. 150-152°C
11-(20)		CH_3O		M.p. 214-215°C
11-(21)	$CH_3OCH_2CH_2O$	CH_3O		M.p. 156-158°C

参考实施例 12

在冰冷却下，向 1—(4— 吡啶基)—2,3—双(甲氧基羰基)—6,7—二 甲氧基萘(5g)在二氯甲烷(300ml)中的溶液中加入间氯过氧苯甲酸 (8.1g)，混合物暖至室温，并搅拌过夜。反应溶液相继用 10% 亚硫 酸氢钠水溶液，碳酸钾水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。干燥混合物 ，浓缩得到 1—(N— 氧基—4— 吡啶基)—2,3—双(甲氧基羰基)—6,7—二甲氧基萘(15.0g)，为晶体。

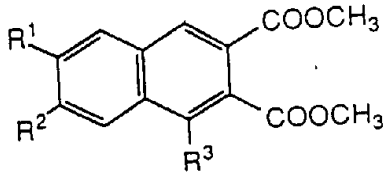
产率：96%

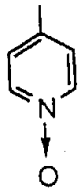
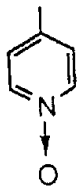
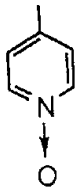
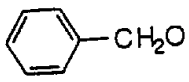
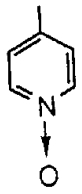
M.P. 224 —226 ℃

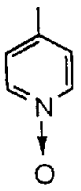
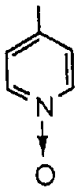
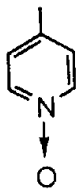
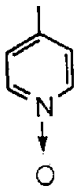
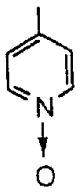
参考实施例 13

用与参考实施例 12 相同的方法处理相应的吡啶一型起始化合物 得到表 15 的化合物。

表 15



参考实施例编号	R1	R2	R3	物理性质
13-(1)	CH_3CH_2O	CH_3O		M.p. 190 - 197°C
13-(2)	CH_3O	CH_3CH_2O		M.p. 220 - 230°C
13-(3)	CH_3CH_2O	CH_3CH_2O		M.p. 177 - 178°C
13-(4)	CH_3O			用于下步反应，无需纯化

13-(5)	CH_3O	$CH_3OCH_2CH_2O$		M.p. 188 - 189°C
13-(6)	CH_3O	$CH_3O\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}CH_2O$		用于下步反应，无需纯化
13-(7)	$CH_3O\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}CH_2O$	CH_3O		M.p. 227 - 228°C
13-(8)	$CH_3OCH_2CH_2O$	CH_3O		M.p. 161 - 163°C
13-(9)	CH_3O	$CH_3OCH_2CH_2\text{-}OC_2H_5$		——

参考实施例 14

向 1—(N— 氧基—4— 吡啶基)—2,3—双(甲氧基羰基)—6,7—二甲氧 基萘(10g) 在 DMF(75ml) 中的溶液中加入乙酐(24ml)，混合物在 15 0 ℃搅拌 8 小时。冷却反应溶液，并浓缩。所得残留物溶于甲醇(2 0ml)中，在室温向其中加入饱和氨水，混合物搅拌 30 分钟。过滤收集沉淀的晶体得到 1—(2(1H)— 吡啶酮—4— 基)—2,3—双(甲氧基羰基)—6,7—二甲氧基萘(8.6g) 。

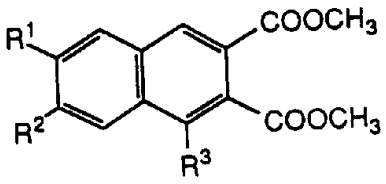
产率:86%

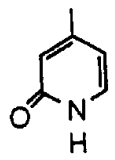
M.P. ＞250 ℃

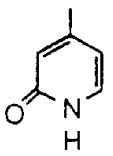
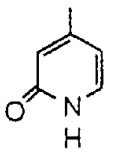
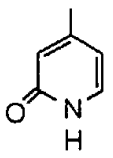
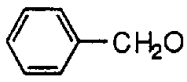
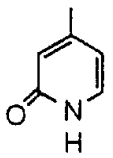
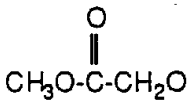
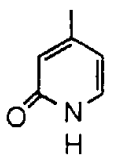
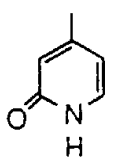
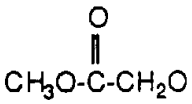
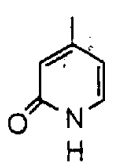
参考实施例 15

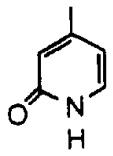
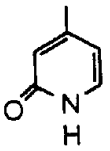
用与参考实施例 14 相同的方法处理相应的 N—氧基吡啶—型起始 化合物，得到表 16 的化合物。

表 16



参考实施例编号	R1	R2	R3	物理性质
16-(1)	CH_3O	CH_3O		M.p. >250°C

16-(2)	CH_3CH_2O	CH_3O		M.p. >235°C
16-(3)	CH_3O	CH_3CH_2O		M.p. 225 - 228°C
16-(4)	CH_3CH_2O	CH_3CH_2O		M.p. 234 - 235°C
16-(5)	CH_3O			M.p. 251 - 252°C
16-(6)	CH_3O			M.p. 148 - 149°C
16-(7)	CH_3O	$CH_3OCH_2CH_2O$		油
16-(8)		CH_3O		M.p. 225 - 228°C

16-(9)	$CH_3OCH_2CH_2O$	CH_3O		M.p. 207-206°C
16-(10)	CH_3O	$CH_3OCH_2CH_2OCH_2O$		用于下步反应，无需纯化

参考实施例 16

在冰冷却下向 1—(2(1H)— 吡啶酮—4— 基)—2,3—双(甲氧基羰基)—6,7—二甲氧基萘(4.0g)在 DMF(15ml)中的溶液中加入氢化钠(60% 分散物— 型)(404mg),混合物暖至室温。反应混合物搅拌 30 分钟,再用冰冷却。向反应溶液加入正丁基锂(2.2g),将混合物暖至室温 并搅拌过夜。浓缩反应溶液,残留物过硅胶柱色谱(洗脱液; 己烷 ：乙酸乙酯＝3：1),浓缩需要的部分，得到 1—(N— 丁基—2(1H)— 吡 啶酮—4— 基)—2,3—双(甲氧基羰基)—6,7—二甲氧基萘(2.5g)，为晶 体。

产率:55%

M.P.144 —146 ℃

同时得到副产物 1—(2— 丁氧基—4 —吡啶基)—2,3—双(甲氧基羰 基)—6,7—二甲氧基萘(1.4g)。

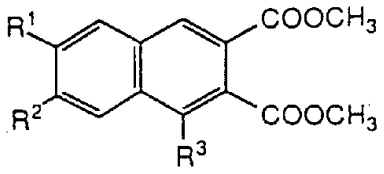
产率:31%

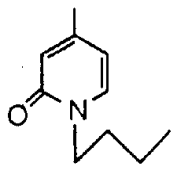
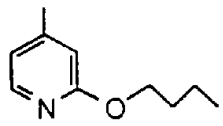
M.P.112 —113 ℃(从乙醇结晶出)

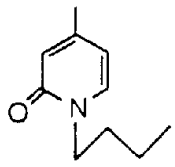
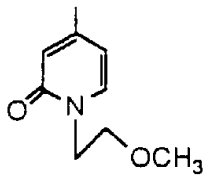
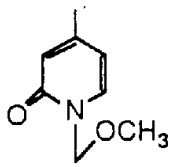
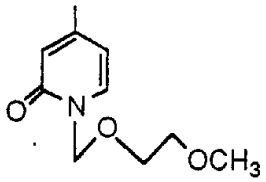
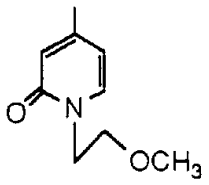
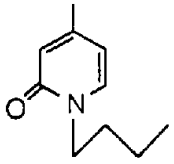
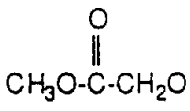
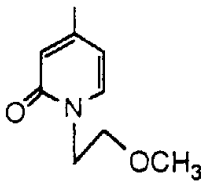
参考实施例 17

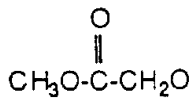
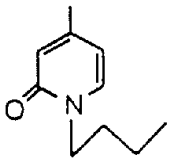
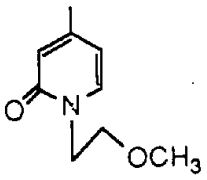
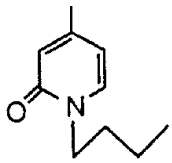
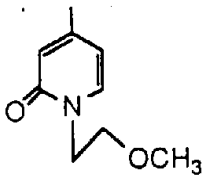
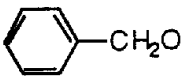
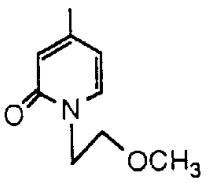
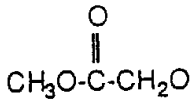
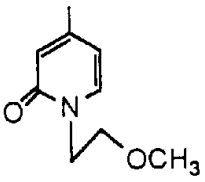
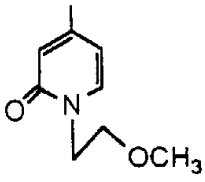
用与参考实施例 16 相同的方法处理相应的吡啶酮—型起始化合 物，得到表 17 的化合物。

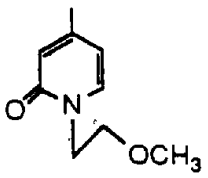
表 17



参考实施例编号	R1	R2	R3	物理性质
17-(1)	CH_3O	CH_3O		M.p. 144 - 146°C
17-(2)	CH_3O	CH_3O		M.p. 112 - 113°C

17-(3)	CH_3CH_2O	CH_3O		M.p. 129 - 131°C
17-(4)	CH_3CH_2O	CH_3O		M.p. 147 - 149°C
17-(5)	CH_3CH_2O	CH_3O		M.p. 124 - 125°C
17-(6)	CH_3CH_2O	CH_3O		油
17-(7)	CH_3CH_2O	CH_3CH_2O		M.p. 103 - 104°C
17-(8)	CH_3CH_2O	CH_3CH_2O		M.p. 98 - 99°C
17-(9)		CH_3O		M.p. 171 - 173°C

17-(10)		CH_3O		M.p. 120 - 122°C
17-(11)	$CH_3OCH_2CH_2O$	CH_3O		M.p. 124 - 126°C
17-(12)	CH_3O	CH_3CH_2O		M.p. 131 - 132°C
17-(13)	CH_3O	CH_3CH_2O		M.p. 167 - 168°C
17-(14)	CH_3O			油
17-(15)	CH_3O			油
17-(16)	CH_3O	$CH_3OCH_2CH_2O$		油

17-(17)	CH_3O	CH_3OCH_2- CH_2OCH_2O		油

参考实施例 18

(a) 用与参考实施例 3 相同的方法处理 6—溴—3,4—二甲氧基苯甲醛二甲基乙缩醛和乙醛得到 3,4—二甲氧基—6—(1—羟乙基)—苯甲醛 二甲基乙缩醛，为油状。

(b) 用与参考实施例 8 相同的方法处理上述产物得到 1—甲基—2,3— 双(甲氧基羰基)—6,7—二甲氧基萘。

M.P. 142 —144 ℃

(c) 用与实施例 1 相同的方法处理 1—甲基—2,3—双(甲氧基羰基)—6,7—二甲氧基萘，得到 1—甲基—2,3—双(羟甲基)—6,7—二甲氧基萘。

M.P. 180 —182 ℃

(d) 用与实施例 4 相同的方法处理上述产物，得到 1—甲基—2,3— 双(乙酸基甲基)—6,7—二甲氧基萘。

M.P. 130 —131 ℃

(e) 向 1—甲基—2,3— 双(乙酰氧甲基)—6,7—二甲氧基萘(5.0g) 在四氯化碳(100ml)中的溶液中加入 N—溴琥珀酰亚胺(2.8g)和过氧化苯甲酰(150mg)，混合物回流 2 小时。冷却混合物，滤去不溶物质，减压浓缩滤液得 1—溴甲基—2,3— 双(乙酰氧基甲基)—6,7—二甲氧基萘(5.1g)，为晶体。

产率：83%

M.P. 182 —183 ℃

(f) 向上述产物(4.0g)在氯仿(70ml)中的溶液中加入重铬酸四丁基铵(8.8g)，混合物回流 2 小时。冷却混合物，然后浓缩。所得残留物用硅胶柱色谱纯化(洗脱；己烷：乙酸乙酯＝2：1)，浓缩含所

需化合物的部分，得1—甲酰基—2,3— 双(乙酰氧甲基)—6,7—二甲 氧基萘(1.4g)，为晶体。

产率：41%

M.P.154 —155 ℃

(g) 在—70 ℃在氮气氛下，向上述产物(5.0g)在二氯甲烷(30ml)中的溶液中滴加氯化钛(1.7ml) 和 1—乙氧基—1—三甲基硅基氧基 环丙烷(2.9g)。反应溶液逐渐升温，在0℃搅拌1小时，然后加入 饱和氯化钠溶液。用氯仿萃取混合物，用水洗氯仿层，用硫酸镁干 燥。浓缩混合物，所得残留物过硅胶柱色谱(洗脱；己烷：氯仿： 乙酸乙酯＝5：5：2，然后，己烷：乙酸乙酯＝1：1)，得到1—(1— 羟 基—3—乙氧基羰基丙基)—2,3—双(乙酰氧基甲基)—6,7—二甲氧基萘(4.0g)，为油状。

产率：62%

(h) 在冰冷却下，向氯化铬酸吡啶镒(794mg)在二氯甲烷(10ml)中的悬浮液中滴加上述产物(462mg)在二氯甲烷(5ml) 中的溶液 。混合物暖至室温，反应3小时。向混合物加入乙醚，倾滗分离混合物。所得残留物用乙醚倾滗两次，再用氯仿倾滗两次。合并有机 层，并过滤。浓缩滤液，所得残留物用硅胶柱色谱纯化(洗脱；己烷：氯仿：乙酸乙酯＝5：5 ：2)。浓缩需要的部分得到1—(1—氧代 —3— 乙氧基羰基丙基)—2,3—双(乙酸基甲基)—6,7—二甲氧基萘(400 mg)，为晶体。

产率：87%

M.P.85—87℃

本发明期望的化合物〔I〕及其药学上可接受的盐具有优异的 支气管扩张活性，并用作预防和治疗哮喘的药物。即，本发明所期 望的化合物〔I〕可有效地抑制各种致痉物或抗原始组胺，U—46619 ，白三烯(leukotriene)D_4等引起支气管收缩。例如，所期望的化合物〔I

]，其中 R^1 和 R^2 是低级烷氧基基团，R^3 是吡啶基 基团，N— 烷基—2(1H)— 吡啶酮基基团或 N—(低级烷氧基—低级烷基)—2(1H)—吡啶酮基，式—OR^4 的基团是羟基基团或低级烷酰氧基基 团，式—OR^5 的基团是羟基基团，该化合物对于组胺引起的支气管收缩的抑制活性是茶碱的 3 到 100 倍。

而且，本发明期望的化合物及其药学上可接受的盐几乎没有显示出对心脏的副作用，并且它们显示出选择性支管扩张活性和低毒性，因而这些化合物作为药物有力地显示了高度安全性。众所周知，茶碱具有对心脏严重的副作用，例如低血压、心悸等等，但是本发明所期望的化合物〔I〕及其药学上可接受的盐并不显示出这些 副作用，相反却具有优秀的平喘活性。