

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D401/12

[12] 发明专利申请公开说明书

C07D413/12 C07D413/14

C07D417/14 A61K 31/44

[21] 申请号 97199650.4

[43]公开日 1999年12月1日

[11]公开号 CN 1237168A

[22]申请日 97.11.17 [21]申请号 97199650.4

[30]优先权

[32]96.11.15 [33]GB [31]9623860.5

[32]97.4.22 [33]GB [31]9708062.6

[86]国际申请 PCT/GB97/03154 97.11.17

[87]国际公布 WO98/22460 英 98.5.28

[85]进入国家阶段日期 99.5.12

[71]申请人 达尔文发现有限公司

地址 英国剑桥

[72]发明人 H·J·戴克 J·G·蒙塔那

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

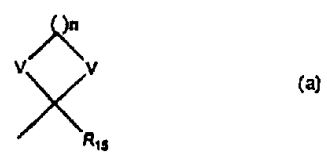
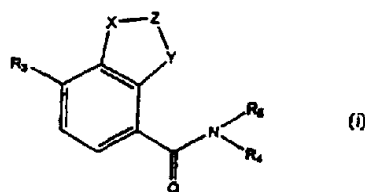
代理人 陈文平

权利要求书 5 页 说明书 27 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 双环芳基甲酰胺及其治疗应用

[57]摘要

通过抑制肿瘤坏死因子或磷酸二酯酶具有治疗活性的式(i)化合物,其中(1)X是N并且(a)Z是=CR₁-CR₂=以及Y是N,(b)Z=CR₁-以及Y是O、S或NR₄,或者(c)Z是=CR₁-N=以及Y是CR₂,或者(2)X是NR₄,Z是-CR₁=以及Y是N;Q是O或S;R₁和R₂相同或不同,分别是COR₆、C(=NOR₆)R₁₃、烷基-C(=NOR₆)R₁₃、NR₈R₉、CON(R₆)₂、卤素、CF₃、CN、CO₂H、CO₂R₁₀、R₆、CO-het,其中het是通过环上N原子相连的杂环(如吗啉或哌啶)并可任意地被一个或多个R₁₄取代,或者环状基团(a);R₃是OH、硫烷基,或者C₁₋₆烷氧基或环烷氧基,它们各自可任意地被一个或多个卤原子取代;R₄是H或烷基;R₅是芳基或杂芳基,它们各自可任意地被一个或多个选自下述的取代基取代:卤素、任意被卤素取代的烷基、羟基、任意被卤素取代的烷氧基、CO₂H、CO₂R₁₀、CONR₁₁R₁₂、COR₁₀、SO₂R₁₀、SO₂NR₁₁R₁₂、NR₈R₉和CN。

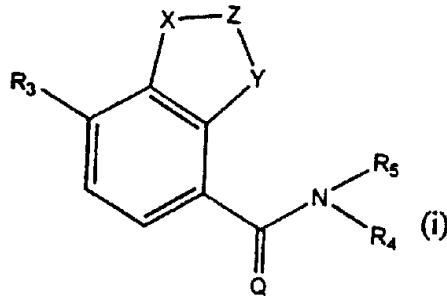


专利文献出版社出版

ISSN 1008-4274

权利要求书

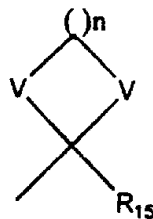
1、通式(i)的化合物及其可药用盐:



其中(1) X是N并且(a) Z是 $=CR_1-CR_2=$ 以及Y是N, (b) $Z=CR_1-$ 以及Y是O、S或 NR_4 , 或者(c) Z是 $=CR_1-N=$ 以及Y是 CR^2 , 或者(2) X是 NR_4 , Z是 $-CR_1=$ 以及Y是N;

Q是O或S;

R_1 和 R_2 相同或不同, 各自是 COR_6 、 $C(=NOR_6)R_{13}$ 、烷基- $C(=NOR_6)R_{13}$ 、 NR_8R_9 、 $CON(R_6)_2$ 、卤素、 CF_3 、CN、 CO_2H 、 CO_2R_{10} 、 R_6 、CO-het, 其中het是通过环上N原子相连的杂环(如吗啉或吡啶)并可任意地被一个或多个 R_{14} 取代, 或者



R_3 是OH、硫烷基, 或者 C_{1-6} 烷氧基或环烷氧基, 它们各自可任意地被一个或多个卤原子取代;

R_4 是H或烷基;

R_5 是芳基或杂芳基, 它们各自可任意地被一个或多个选自下述的取代基取代: 卤素、任意被卤素取代的烷基、羟基、任意被卤素取代的烷

氧基、 CO_2H 、 CO_2R_{10} 、 $\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 COR_{10} 、 SO_2R_{10} 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 NR_8R_9 和 CN ;

R_6 各自独立地是 H 或选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、芳烷基、杂芳烷基或杂环烷基的基团，这些基团可在任何位置被 R_7 取代;

R_7 是烷基、羟基、 OR_{10} 、 NR_8R_9 、 CN 、 CO_2H 、 CO_2R_{10} 、 $\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$ 或 COR_{10} ;

R_8 是 H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、芳烷基、杂芳烷基、杂环烷基、烷基羰基、烷氧羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、杂环羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基或杂环磺酰基; R_9 是 H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、芳烷基、杂芳烷基或杂环烷基; 或者 NR_8R_9 是任意被 R_{14} 取代的杂环(如吗啉或吡啶);

R_{10} 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、芳烷基、杂芳烷基或杂环烷基;

R_{11} 和 R_{12} 相同或不同，各自是 H 或 R_{10} ;

R_{13} 是任意被一个或多个 R_7 取代的 R_{10} ;

R_{14} 是烷基、芳烷基或杂芳烷基; 并且

R_{15} 是烷基，V 是 O 或 S，以及 n 是 2-4。

2、权利要求 1 的化合物，其中 R_3 是甲氧基。

3、权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R_4 是 H。

4、前述任一权利要求的化合物，其中 R_5 是任意被取代的 4-吡啶基或任意被取代的 4-吡啶基-N-氧化物。

5、前述任一权利要求的化合物，其中 X 是 N。

6、前述任一权利要求的化合物，其中 R_1 和 R_2 独立地是 COR_6 、 $\text{C}(=\text{NOR}_6)\text{R}_{13}$ 、 CF_3 、 CN 、 R_6 或所述的环形基团。

7、前述任一权利要求的化合物，其中 R_1 和 R_2 相同或不同，各自是 COR_6 、 $\text{C}(=\text{NOR}_6)\text{R}_{13}$ 、烷基- $\text{C}(=\text{NOR}_6)\text{R}_{13}$ 、 NR_8R_9 、 $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ 、卤素、 CF_3 、 CN 、 CO_2H 、 CO_2R_{10} 或 R_6 ;

R_3 是 OH、硫烷基，或者任意被取代的烷氧基;

R_5 是芳基或杂芳基，它们各自可任意地被一个或多个选自下述的取代基取代: 卤素、烷基、羟基、烷氧基、 CO_2H 、 CO_2R_{10} 、 $\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 COR_{10} 、

SO_2R_{10} 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 NR_8R_9 和 CN ;

R_7 不是烷基; 并且

R_8 和 R_9 彼此独立。

8、权利要求 7 的化合物, 其中

Q 是 O ;

R_1 和 R_2 相同或不同, 各自是 COR_{13} 、 $\text{C}(=\text{NOR}_{10})\text{R}_{13}$ 、 CN 、 CO_2H 、 CO_2R_{10} 、 $\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$ 或 R_6 ;

R_3 是可任意地被一个或多个卤原子取代的 C_{1-6} 烷氧基;

R_6 是 H 或选自烷基、芳基、杂芳基、杂环、芳烷基、杂芳烷基或杂环烷基的基团, 这些基团可在任意位置被 R_7 取代;

R_{10} 是烷基、芳基、杂芳基、杂环、芳烷基、杂芳烷基或杂环烷基;

并且

R_{11} 和 R_{12} 相同或不同, 各自是 H 或 R_{10} 。

9、权利要求 1 的化合物, 它是

8-甲氧基喹喔啉-5-[N-(2,6-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺。

10、权利要求 1 的化合物, 其选自

2-三氟甲基-3-甲基-7-甲氧基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺;

2-乙基-4-甲氧基苯并咪唑-7-[N-(4-吡啶基)]甲酰胺; 和

2-乙基-7-甲氧基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺。

11、权利要求 1 的化合物, 其选自

2-乙酰基-7-甲氧基-3-甲基苯并咪唑-4-[N-(吡啶-4-基)]甲酰胺,

7-甲氧基-3-丙基-2-三氟甲基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺,

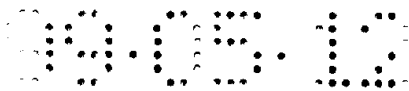
2-乙酰基-7-甲氧基-3-甲基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]

甲酰胺,

2-乙基-4-甲氧基苯并咪唑-7-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺,

2-乙基-7-甲氧基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基-N-氧化物)]

甲酰胺



4-甲氧基苯并噁唑-7-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺,

7-甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-2-三氟甲基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺,

2-(2-甲基-[1,3]-二氧戊环-2-基)-4-甲氧基苯并噁唑-7-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酸酯,

N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-7-甲氧基-2-三氟甲基苯并咪唑-4-甲酰胺,

2-(1-羟基亚氨基)乙基-7-甲氧基-3-甲基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶基)]甲酰胺,

3-甲基-2-(1-(2-甲基噻唑-4-基甲氧基)亚氨基乙基)-7-甲氧基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺, 和

3-甲基-2-[1-(3-二甲氨基丙氧基)亚氨基乙基]-7-甲氧基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺。

12、前述任一权利要求的化合物, 它是对映异构体形式的。

13、治疗用的药物组合物, 其含有前述任一权利要求的化合物和可药用载体或赋形剂。

14、权利要求 1-12 任一项的化合物用于制备用于治疗可通过抑制磷酸二酯酶 IV 或肿瘤坏死因子得到调节的疾病, 或者与磷酸二酯酶 IV 的功能、嗜曙红细胞的累积或嗜曙红细胞的功能有关的疾病的药物的用途。

15、权利要求 14 的用途, 其中的疾病是炎症性疾病或自身免疫性疾病。

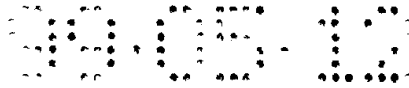
16、权利要求 14 的用途, 其中的疾病选自哮喘、慢性支气管炎、慢性肺部炎症、慢性阻塞性呼吸道疾病、变应性皮炎、变态反应性鼻炎、牛皮癣、关节炎、类风湿关节炎、关节炎、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、变应性湿疹、中风、骨吸收性疾病、多发性硬化症和炎症肠疾病。

17、权利要求 14 的用途, 其中的疾病选自荨麻疹、变态反应性结膜炎、青春期结膜炎、眼部炎症、眼部变态反应、嗜酸性肉芽肿、痛风性关节炎和其它关节炎适应症, 成年人呼吸窘迫综合症、糖尿病、角化病、脑衰老、多发性梗塞性痴呆、老年性痴呆、与帕金森氏病有关的记忆损伤、抑郁、心搏停止、间歇性跛行、类风湿脊椎炎、骨关节炎、脓毒症、脓

毒性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性菌脓毒症、中毒性休克综合症、脑疟疾、矽肺、肺肉样瘤病、再灌注损伤、移植物对受体的反应、同种移植物排斥反应、与感染有关的发热或肌痛、疟疾、HIV、AIDS、ARC、恶病质、瘢痕瘤形成、痂样组织形成、发热(pyresis)、系统性红斑狼疮、I型糖尿病、别赫捷列夫氏病、变态反应性紫癜性肾炎、慢性肾小球性肾炎、白血病、迟发性运动障碍、酵母或真菌感染、需胃保护的适应症和与刺激和疼痛有关的神经原的炎性疾病。

18、权利要求 14 的用途，其中的疾病是哮喘。

19、权利要求 14 的用途，其中的疾病是慢性阻塞性呼吸道疾病、慢性支气管炎或慢性肺部炎性疾病。



说明书

双环芳基甲酰胺及其治疗应用

发明领域

本发明涉及新的杂环化合物及其可药用盐，它们的产生方法和制剂以及作为药物的应用。

发明背景

欧洲药物化学杂志(Eur. J. Med. Chem.), (1994)29:75 记载了具有抗凝集活性的 2-噻吩基苯并噁唑。

EP-A-0116938 和药物化学杂志(J. Med. Chem.), (1978) 30, 62 描述了作为脂肪分解抑制剂、用于治疗局部缺血性心脏病和血甘油三酯过多的杂芳氧基甲酰胺。

WO-A-9406783 和 WO-A-9406782 描述了具有杀昆虫、杀线虫、杀螨和杀真菌活性的杂芳基磺酰胺类化合物。

WO-A-9604251 记载了作为缓激肽抑制剂的杂芳基化合物的芳氧基衍生物。

在 WO-A-9408962 中记载了作为纤维蛋白原拮抗剂的杂芳基化合物。

EP-A-0498722 描述了杂芳基化合物的酰胺衍生物。

在 EP-A-0456067 中公开了作为动物行为促进剂的喹啉类。

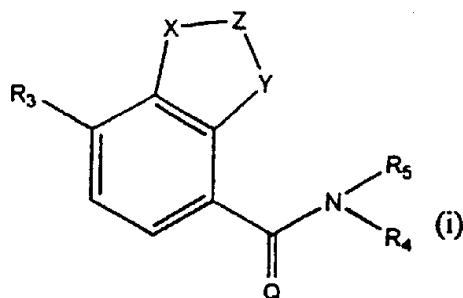
WO-A-9422839 描述了作为多巴胺拮抗剂的苯并咪唑类化合物。

DE-A-4237617 公开了作为抗寄生虫药物的咪唑类化合物。

磷酸二酯酶(PDE)和肿瘤坏死因子(TNF)、它们的作用方式和作为抑制剂的治疗用途记载于 WO-A-9720833 和 PCT/GB97/01361 中，这些文献均引入本文以供参考。这两篇文献还公开了具有作为 PDE 和 TNF 抑制剂用途的羧酰胺类化合物。

发明概述

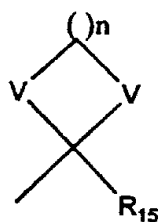
本发明涉及下面的式(i)化合物通过抑制肿瘤坏死因子和/或通过抑制磷酸二酯酶 IV 治疗疾病, 例如与介导细胞活动的蛋白有关的疾病的药物用途。依据本发明, 新化合物是式(i)化合物及其可药用盐:



其中(1) X是N并且(a) Z是 $=CR_1-CR_2=$ 以及Y是N, (b) Z $=CR_1-$ 以及Y是O、S或 NR_4 , 或者(c) Z是 $=CR_1-N=$ 以及Y是 CR_2 , 或者(2) X是 NR_4 , Z是 $-CR_1=$ 以及Y是N;

Q是O或S;

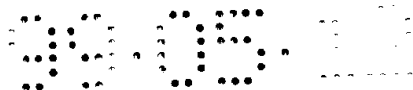
R_1 和 R_2 相同或不同, 各自是 COR_6 、 $C(=NOR_6)R_{13}$ 、烷基- $C(=NOR_6)R_{13}$ 、 NR_8R_9 、 $CON(R_6)_2$ 、卤素、 CF_3 、CN、 CO_2H 、 CO_2R_{10} 、 R_6 、CO-het, 其中het是通过环上N原子相连的杂环(如吗啉或吡啶)并可任意地被一个或多个 R_{14} 取代, 或者



R_3 是OH、硫烷基, 或者 C_{1-6} 烷氧基或环烷氧基, 它们各自可任意地被一个或多个卤原子取代;

R_4 是H或烷基;

R_5 是芳基或杂芳基, 它们各自可任意地被一个或多个选自下述的取代基取代: 卤素、任意被卤素取代的烷基、羟基、任意被卤素取代的烷



氧基、 CO_2H 、 CO_2R_{10} 、 $\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 COR_{10} 、 SO_2R_{10} 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 NR_8R_9 和 CN ;

R_6 各自独立地是 H 或选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、芳烷基、杂芳烷基或杂环烷基的基团，这些基团可在任何位置被 R_7 取代;

R_7 是烷基、羟基、 OR_{10} 、 NR_8R_9 、 CN 、 CO_2H 、 CO_2R_{10} 、 $\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$ 或 COR_{10} ;

R_8 是 H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、芳烷基、杂芳烷基、杂环烷基、烷基羰基、烷氧羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、杂环羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基或杂环磺酰基; R_9 是 H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、芳烷基、杂芳烷基或杂环烷基; 或者 NR_8R_9 是任意被 R_{14} 取代的杂环(如吗啉或吡啶);

R_{10} 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、芳烷基、杂芳烷基或杂环烷基;

R_{11} 和 R_{12} 相同或不同，各自是 H 或 R_{10} ;

R_{13} 是任意被一个或多个 R_7 取代的 R_{10} ;

R_{14} 是烷基、芳烷基或杂芳烷基; 并且

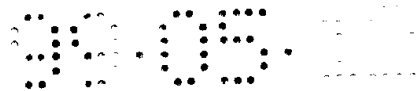
R_{15} 是烷基，V 是 O 或 S，以及 n 是 2-4。

本发明的化合物具有双环的芳核。依据 X、Y 和 Z 的定义，它们是 (1a) 喹啉，(1b) 苯并噁唑、苯并噻唑或苯并咪唑，(1c) 喹唑啉或 (2) 苯并咪唑类(由 1b 化合物经不同取代的产物)。优选的化合物是从属权利要求中限定的化合物。

发明描述

适宜的可药用盐是可药用的碱盐和可药用的酸加成盐。带有酸基的某些式 (i) 化合物形成碱盐。适宜的可药用碱盐包括金属盐，如碱金属盐，例如钠盐; 或者如用乙二胺得到的有机胺盐。

带有氨基的某些式 (i) 化合物形成酸加成盐。适宜的酸加成盐包括可药用的无机盐，如硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、硼酸盐、盐酸盐和氢溴酸盐以及可药用有机酸加成盐，如乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、甲磺酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -

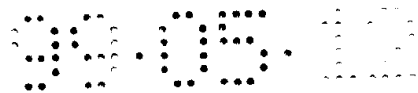


甘油磷酸盐和葡萄糖-1-磷酸盐。式(i)化合物的可药用盐可采用常规方法制备。

本领域专业技术人员会认识到，某些式(i)化合物可以一种以上的互变异构形式存在。因此，本发明涉及到所有的互变异构形式。显然，本发明的化合物可包含一个或多个不对称取代的碳原子。式(i)化合物中的一个或多个不对称中心的存在可导致立体异构体，故在各种情况下，应理解本发明涉及所有这些立体异构体，包括对映异构体、非对映异构体和它们的包括外消旋混合物的混合物。

本文采用的术语烷基当单独使用或作为另一个基团的一部分使用时，包括含至多6个原子的直链或支链烷基。烷氧基表示烷基-O-基，其中的烷基如前所述。环烷基包括约3-10个碳原子的非芳香单环或多环系。环烷基可任意地是部分不饱和的。环烷氧基是指环烷基-O-基，其中环烷基如上所定义。芳基是指含约6-10个碳原子的芳香单环或多环碳环。芳烷基是指芳基-烷基-，其中的芳基和烷基如本文所定义。杂芳烷基是指杂芳基-烷基，杂环烷基是指杂环-烷基。烷基羰基是指烷基-CO-，其中的烷基如前所述。芳基羰基是指芳基-CO-，其中的芳基如前所述。杂芳基羰基是指杂芳基-CO-，杂环羰基是指杂环-CO-。芳基磺酰基是指芳基-SO₂-，其中的芳基如前所述。杂芳基磺酰基是指杂芳基-SO₂-，杂环磺酰基是指杂环-SO₂-。烷氧羰基是指烷氧基-CO-，其中的烷氧基如前所述。烷基磺酰基是指烷基-SO₂-，其中的烷基如前所述。杂环是指约5-约10元的单环或多环系(它可以是饱和的或部分不饱和的)，其中的一个或多个环原子不是碳原子，而是选自氮、氧或硫的原子。杂芳基是指约5-约10元的芳香单环或多环烃环系，其中的一个或多个环原子不是碳原子，而是选自氮、氧或硫的原子；如果合适，N原子可以是N-氧化物形式的。杂环是指约5-约10元的饱和或部分饱和的单环或多环烃环系，其中的一个或多个环原子不是碳原子，而是选自氮、氧或硫的原子。卤素是指氟、氯、溴或碘。

“TNF介导的疾病或症状”是指任何其中通过TNF本身的产生或TNF引起另一种细胞因子的释放，例如但不限于IL-1或IL-6，TNF从而起作



用的疾病症状。其中例如 IL-1 是一种应答 TNF 而作用增强和分泌增加的主要成分的病症被认为是通过 TNF 介导的病症。由于 TNF- β (还称为淋巴细胞毒素) 与 TNF- α (还称为恶液质素) 有着相近的结构同源性, 还由于它们都引发类似的生物反应并与相同的细胞受体结合, TNF- α 和 TNF- β 又都被本发明的化合物抑制, 因此除非另外说明, 本文将这些统称为“TNF”。

本发明涉及一种在有需要的哺乳动物中介导或抑制 PDE IV 的酶活性或催化活性的方法和在有需要的哺乳动物中抑制 TNF 产生的方法, 所述方法包括给所述哺乳动物施用有效量的式 (i) 化合物或其可药用盐。

PDE IV 抑制剂用于治疗各种变态反应和炎症疾病, 包括: 哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性呼吸道疾病、慢性肺部炎症、变应性皮炎、变应性湿疹、荨麻疹、变态反应性鼻炎、变态反应性结膜炎、青春期结膜炎、眼部炎症、眼部变态反应、嗜酸性肉芽肿、牛皮癣、别赫捷列夫氏病、红斑、变态反应性紫癜性肾炎、关节炎、关节炎、类风湿关节炎和其它关节炎适应症, 如类风湿脊椎炎和骨关节炎, 脓毒性休克、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、心肌和脑部的再灌注损伤、慢性肾小球性肾炎、内毒素性休克和成年人呼吸窘迫综合症。此外, PDE IV 抑制剂可用于治疗糖尿病和与脑代谢抑制有关的适应症, 例如脑衰老、老年性痴呆(阿尔茨海默氏症)、与帕金森氏病有关的记忆损伤、抑郁和多发性梗塞性痴呆。PDE IV 抑制剂还可用于治疗通过神经保护活性得到改善的适应症, 如心搏停止、中风和间歇性跛行。另外, PDE IV 抑制剂可用作胃保护剂。本发明治疗方法的优选实施方案是治疗哮喘。

本文中认为可治疗的病毒是那些感染结果产生了 TNF 或那些通过直接或间接地减少复制而对式 (i) TNF 抑制剂抑制作用敏感的病毒。这些病毒包括, 但不限于 HIV-1、HIV-2 和 HIV-3, 巨细胞病毒(CMV), 流感病毒, 腺病毒和疱疹病毒, 例如但不限于带状疱疹和单纯性疱疹病毒。

更具体地说, 本发明涉及一种治疗受人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的哺乳动物的方法, 包括向该哺乳动物施用 TNF 有效抑制量的式 (i) 化合物或其可药用盐。

本发明的化合物还可用于除人以外的需抑制 TNF 产生的动物的相关

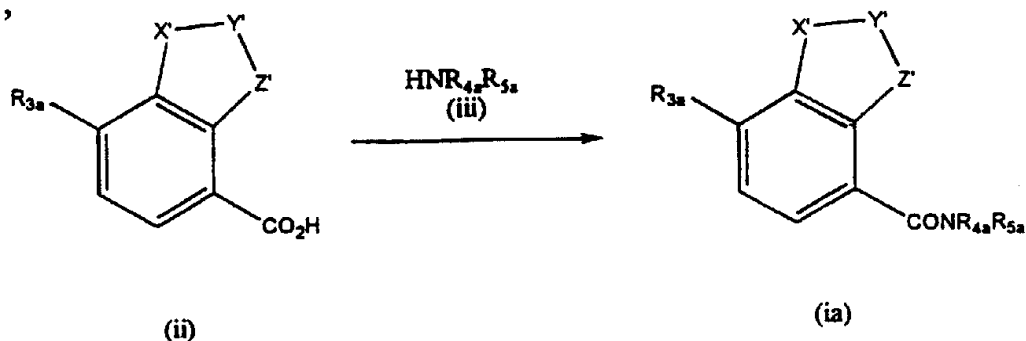
性兽医治疗。可治疗或预防的 TNF 介导的动物疾病包括例如上面所述的那些，尤其是病毒性感染。这类病毒的实例包括，但不限于猫免疫缺陷病毒 (FIV) 或其它逆转录病毒感染，如马感染性贫血病毒、山羊关节炎病毒、绵羊髓鞘脱落病毒、呼吸困难病毒和其它慢病毒属病毒。

本发明的化合物还可用于治疗寄生虫、酵母和真菌感染，其中的这类酵母和真菌对通过 TNF 的上调节作用敏感或在体外引起 TNF 的产生。优选治疗的病症为真菌性脑膜炎。

式 (i) 化合物优选是可药用形式的。可药用形式特别是指排除一般药用添加剂如稀释剂和载体外，其具有可药用水平的纯度，但不包含在正常剂量水平被认为有毒性的物质。可药用水平的纯度将是至少 50% (不包括常用的药物添加剂)，优选 75%，更优选 90%，最优选 95%。

本发明还提供了一种制备式 (i) 化合物的方法，其中 $R_1 - R_{15}$ 及 Q、X、Y 和 Z 如上所定义。显然，在上述各种化合物中存在和仍需保留的功能基，如氨基、羟基或羧基在任何反应开始之前，需加以保护。例如，保护基的除去可发生在各反应的最后一步。对这类功能基的适宜保护基是本领域专业人员十分清楚的。具体参见《有机合成中的保护基》(Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley Interscience, TW Greene)。制备其中 R_1 包含 -OH 的式 (i) 化合物的方法包括使其中 R_3 包含适宜的 -OP (其中 P 表示适宜的保护基，如苄基) 基团的式 (i) 化合物脱保护 (例如通过氢解或水解)。

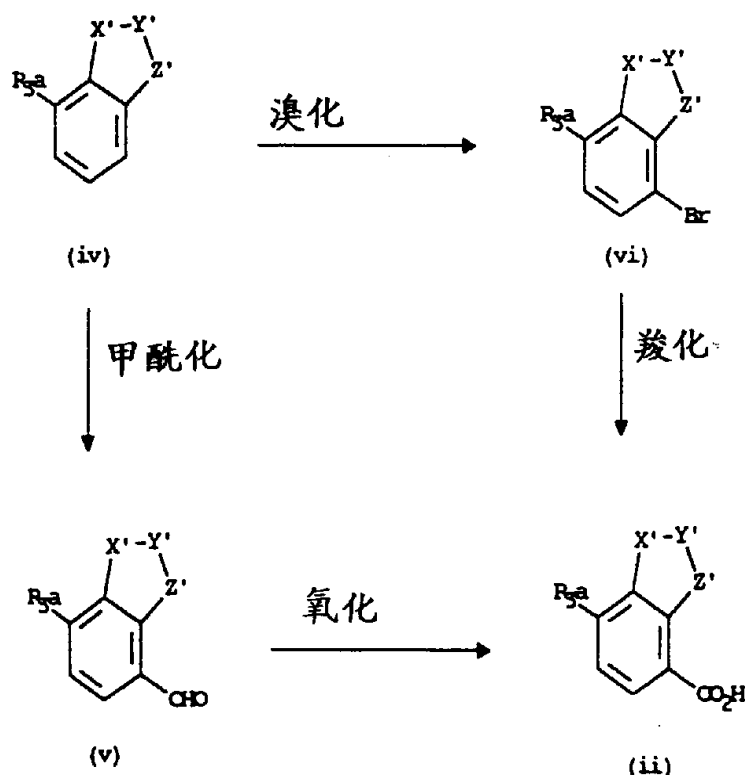
制备式 (i) 化合物的方法包括将适宜的式 (ii) 羧酸与适宜的式 (iii) 胺反应，



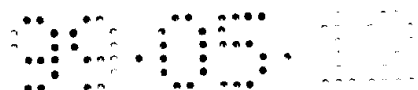
其中 R_{3a} 表示式 (i) 中定义的 R_3 或可转化为 R_3 的基团， R_{4a} 和 R_{5a} 类似地分别表示 R_4 和 R_5 或可分别转化为 R_4 和 R_5 的基团并且 X'、Y' 和 Z' 分别表

示 X、Y 或 Z 或者可分别转化为 X、Y 和 Z 的基团；之后，如果需要，将基团 R_{3a} 转化为 R_3 和/或 R_{4a} 转化为 R_4 和/或 R_{5a} 转化为 R_5 和/或 X' 转化为 X 和/或 Y' 转化为 Y 和/或 Z' 转化为 Z。式 (ii) 羧酸与式 (iii) 胺的反应可在本领域专业人员已知的任何适宜条件下进行。优选在与式 (iii) 的胺反应之前，将羧酸转化为酰氯，混合酸酐或其它活性中间体。与式 (iii) 胺的反应优选在有适宜碱，如胺（例如三乙胺）的存在下，优选在适宜的溶剂如二氯甲烷中进行。在某些情况下，需使用较强的碱，如氢氧化钠和极性溶剂，如二甲基甲酰胺。

式 (ii) 羧酸或是有市售的已有描述的化合物，或可使用本领域专业人员已知的标准条件制备。例如式 (ii) 羧酸可由式 (iv) 化合物方便地制备：通过甲酰化得到式 (v) 的醛，然后氧化得到式 (ii) 的酸；或者通过溴化得到式 (vi) 的溴化物，然后羧化，得到式 (ii) 的酸。



式 (iv) 化合物的甲酰化可在本领域专业技术人员已知的标准条件下进行，如在升高的温度下使用磷酰氯和二甲基甲酰胺。式 (v) 醛的氧化可采用本领域专业技术人员已知的适宜条件进行，例如使用亚氯酸钠和磷酸钠在水/叔丁醇中在酸清除剂如 2-甲基-2-丁烯的存在下进行。式 (iv) 化合物的溴化可采用标准条件，如使用溴在适宜的溶剂，如甲醇中进行。



式(vi)化合物的羧化可方便地使用有机金属催化剂, 如钯催化剂在有适宜碱的存在下在合适的溶剂中进行。

式(iv)化合物可以是市售的已有描述的化合物或可采用本领域专业技术人员已知的标准条件制备。例如 EP-A-0701907、EP-A-0116938、DE-A-4237417、药物化学杂志(J. Med. Chem.) (1978) 30 62、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1(1982) 357 和 J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1(1949) 3012、J. Chem. Soc. (1928) 2393 和 J. Chem. Soc. (1964) 4645 中记载的方法。

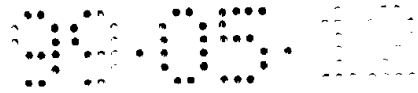
式(iii)胺是市售的已有描述的化合物或可采用本领域专业技术人员已知的标准条件制备。

式(i)化合物还可通过与其它式(i)化合物之间的相互转化制备。例如其中 R_1 包含醇功能基的化合物可通过还原其中 R_1 包含羰基功能基的化合物来制备。

还例如, 其中 R_1 和/或 R_2 包含肟的化合物可由其中 R_1 和/或 R_2 包含羰基的化合物制备。该转化可采用本领域专业技术人员已知的标准条件进行。其中 R_1 和/或 R_2 包含羰基的式(i)化合物可利用本领域专业技术人员已知的标准条件(在适宜的溶剂中使用硼氢化钠)还原为其中 R_1 和/或 R_2 包含醇基的化合物。其中 R_1 和/或 R_2 是烷基的化合物可采用本领域专业技术人员已知的标准条件(如在适宜碱的存在下在适宜的溶剂中使用水合肼)还原其中 R_1 和/或 R_2 是 CO-烷基的化合物来制备。其它转化可针对其中 R_1 和/或 R_2 包含羰基的式(i)化合物进行。这类转化包括, 但不限于还原胺化和烷基化。任何上述的转化均可在合成结束时或针对一合适的中间体进行。其中 Z 是 CS 的式(i)化合物可由其中 Z 是 CO 的式(i)化合物采用本领域专业技术人员已知的标准条件, 如使用 Lawesson 试剂进行。

显然, 当需要一种特定的式(i)立体异构体时, 可通过常规的拆分技术, 如高压液相色谱法或使用适宜的纯手性原料通过本文描述的合成方法获得。

式(i)化合物或其适宜的可药用盐和/或其可药用溶剂化物可以其自身形式给药或作为含有可药用载体的药物组合物形式给药。



因此，本发明提供含有式(i)化合物或其适宜的可药用盐和/或其可药用溶剂化物，以及可药用载体的药物组合物。

活性化合物可配制为经适宜途径给药的形式，优选的途径取决于需治疗的疾病，优选以单位剂量形式或以人类患者可以单次剂量形式自我施用的形式给药。有利的是，组合物适于口服、直肠、局部、非胃肠给药或通过呼吸道给药。可将制剂设计为缓慢释放活性成分的形式。

本文采用的术语非胃肠包括皮下注射、静脉内、肌内、胸骨内注射或输注技术。除治疗温血动物，如小鼠、大鼠、马、牛、羊、狗、猫等外，本发明的化合物对于人类的治疗也有效。

本发明的组合物可以是片剂、胶囊、扁囊剂、小瓶、粉末、颗粒、锭剂、栓剂、可重新配制的粉末剂或液体制剂，如口服或无菌非胃肠溶液或悬浮液形式的。如果合适，也可以是局部制剂。

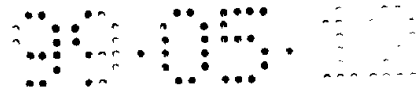
为了给药的一致性，本发明的组合物优选为单位剂量形式的。

供口服给药的单位剂量形式可以是片剂和胶囊，可含有常规的赋形剂，例如粘合剂，如糖浆、金合欢胶、明胶、山梨醇、黄原胶或聚乙烯吡咯烷酮；填充剂，如微晶纤维素、乳糖、蔗糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨醇或甘油；制片润滑剂，如硬脂酸镁；崩解剂，如淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉乙醇酸钠或微晶纤维素；或者可药用的润湿剂，如月桂基硫酸钠。

固体的口服组合物可采用常规的混合、填充或压片等方法制备。使用大量填充剂的重复混合操作有助于活性成分均匀分布在这些组合物中。

当然，这类操作是常规技术。片剂可按照制药技术中熟知的常规方法进行包衣，尤其是用肠衣包封。

口服液体制剂可以是乳液、糖浆或酏剂形式的，或者呈使用前可用水或其它适宜的载体重新配制的干品形式。这类液体制剂可包含常规的添加剂，例如悬浮剂，如山梨醇、糖浆、甲基纤维素、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝胶、氢化的可食用脂肪；乳化剂，如卵磷脂、脱水山梨醇单油酸酯或金合欢胶；非水载体(可包括可食用油)，



如杏仁油、馏制可可油、油性酯(如甘油、丙二醇或乙醇的酯); 防腐剂, 如对羟基苯甲酸的甲酯或丙酯或山梨酸; 并且如果需要还含有常用的芳香剂或着色剂。

组合物还可以适于呼吸道给药的形式存在, 可作为鼻吸药、气雾剂或用于喷雾器的溶液形式, 或供吸入的微粉形式单独或与惰性载体, 如乳糖混合存在。在这种情况下, 活性化合物的粒径适宜小于 50 微米, 例如为 0.1-50 微米, 优选小于 10 微米, 例如为 1-10 微米, 1-5 微米或 2-5 微米。如果合适, 可包括少量其它抗哮喘药和支气管扩张剂, 例如拟交感神经的胺类, 如异丙肾上腺素、新异丙肾上腺素、舒喘灵、苯肾上腺素和麻黄碱; 皮质类固醇, 如泼尼松龙和肾上腺兴奋剂(如 ACTH)。

对于非胃肠给药, 用化合物和无菌的载体制备液体单位剂量形式; 根据所使用的浓度, 可将化合物悬浮或溶于载体中。在溶液的制备中, 可将化合物溶于注射用水, 并在填充到适合的小瓶或安瓿和密封之前用过滤器过滤至无菌。

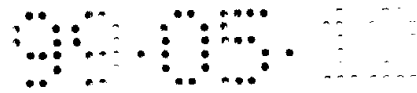
有益的是, 可将局麻剂、防腐剂和缓冲剂溶于载体中。为提高稳定性, 可将填充到小瓶中的组合物进行冷冻并在真空下除去水份。以基本类似的方式制备非胃肠悬浮液, 不同的是将化合物悬浮而不是溶于载体的, 并且灭菌不能通过过滤完成。化合物可在悬浮于无菌载体中之前通过与氧化乙烯接触灭菌。组合物中包括表面活性剂或润湿剂可有助于化合物的均匀分布。

根据给药方法, 组合物可含有 0.1%-99%(重量), 优选 10-60%(重量)的活性物质。

式(i)化合物, 或者如果合适其可药用盐和/或其可药用溶剂化物可与常规局部赋形剂结合作为局部制剂给药。

局部制剂可呈现为软膏、霜剂或洗剂、浸润敷料、凝胶、胶棒、喷雾剂或气雾剂形式, 软膏和霜剂中可含有适宜的常规添加剂, 如防腐剂、有助于药物渗透的溶剂和润肤剂。这些制剂可含有相容性的常规载体, 如霜剂或软膏基质, 洗剂可含有乙醇或油醇。

可用于本发明式(i)化合物或适当时其可药用盐的适宜霜剂、洗剂、



凝胶、胶棒、软膏、喷雾剂或气雾剂是如标准教科书(例如 Leonard Hill Books 出版的 Harry's Cosmeticology、Remington's Pharmaceutical Sciences 以及英国和美国药典)描述的本领域熟知的常规制剂。

式(i)化合物, 或者如果合适其可药用盐将占制剂重量的 0.5 - 20%, 有利地是占约 1 - 10%, 例如 2 - 5%。

用于本发明治疗方法的化合物的剂量一般依疾病的严重程度、患者体重和化合物的相对效力而变化。但一般的指导性的适宜单位剂量为 0.1 - 1000mg, 如 0.5 - 200, 0.5 - 100 或 0.5 - 10mg, 例如 0.5、1、2、3、4 或 5mg; 这种单位剂量每日可服用不只一次, 例如 2、3、4、5 或 6 次, 但优选每日 1 或 2 次, 这样对于体重为 70kg 的成人来说, 其日总剂量在约 0.1 - 1000mg, 在约 0.001 - 20 mg/kg/日, 如 0.007 - 3、0.007 - 1.4、0.007 - 0.14 或 0.01 - 0.5 mg/kg/日, 例如 0.01、0.02、0.04、0.05、0.06、0.08、0.1 或 0.2 mg/kg/日, 并且这类治疗可持续数周或数月。

本文中采用的术语“可药用”包括适于人和动物使用的物质。

下列实施例将说明本发明。

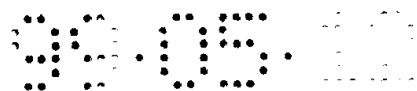
中间体 1 2-氨基-3-硝基茴香醚

在室温下, 将四丁基碘化铵(0.4g)、氢氧化钠(4.0g)的水(40ml)溶液和碘甲烷(3.4ml)加到溶于四氢呋喃(80ml)中的 2-氨基-3-硝基苯酚(4.0g)中。将该混合物搅拌过夜, 然后真空浓缩。倾入水(200ml)中后, 用乙酸乙酯萃取(2 x 200ml), 然后用碳酸氢钠水溶液(100ml)和饱和盐水(100ml)洗涤。溶液经无水硫酸镁干燥, 过滤并真空蒸发, 得到黑色固体的标题化合物(4.4g)。

TLC R_f 0.7 (50%乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 2 2,3-二氨基茴香醚

在室温、氢气气氛下, 将 2-氨基-3-硝基茴香醚(4.3g)在乙酸乙酯(200ml)中用 10%钨碳氢化。一旦反应完成, 将反应混合物滤过硅藻土, 将滤液真空蒸发, 得到棕色固体状的标题化合物(3.60g)。



TLC R_f 0.65 (乙酸乙酯)

中间体 3 5-甲氧基喹喔啉

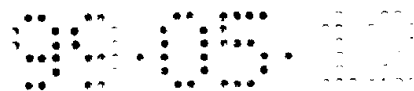
将乙二醛亚硫酸氢钠水合物(10.0g)的水(80ml)溶液温热到 60℃, 然后加入 2,3-二氨基茴香醚(3.40g)的乙醇(40ml)溶液。将该搅拌的混合物于 80℃加热 1 小时后, 加入浓盐酸(6 滴)。继续加热 1 小时。使其冷却过夜, 真空浓缩并倾入碳酸钾水溶液(40ml)。乙酸乙酯萃取液(3 x 100ml)用水(100ml)和饱和盐水(50ml)洗涤, 然后经无水硫酸镁干燥, 过滤并真空蒸发, 得到黄色固体状的标题化合物(3.07g)。

TLC R_f 0.40 (乙酸乙酯)

中间体 4 8-甲氧基喹喔啉-5-羧酸

在-20℃和惰性气氛下, 用 15 分钟将溴(0.76ml)的甲醇(10ml)溶液加到 5-甲氧基喹喔啉(2.3g)在甲醇(50ml)中的溶液中。将反应混合物搅拌 4 小时后, 在-20℃贮存过夜。倾入偏亚硫酸氢钠的水溶液(100ml)中, 用碳酸氢钠碱化并用乙酸乙酯萃取(3 x 100ml)。将这些萃取液用水(100ml)和饱和盐水(50ml)洗涤, 然后经无水硫酸镁干燥, 过滤并真空蒸发, 得到棕色固体(2.45g)。经柱层析用 50%乙酸乙酯的己烷液作为洗脱剂纯化, 得到灰白色的固体(0.46g)(5-溴和 5,6-二溴化产物的混合物)。将该固体、三苯膦(0.5g)、二(三苯膦)氯化钨(II)(1.0g)和三乙胺(6ml)溶于四氢呋喃(200ml), 在一氧化碳气氛下于 1380 kPa (200 psi)下在帕尔瓶中加热到 80℃。6 天后, 使混合物冷却到室温并真空浓缩。用 1M 氢氧化钠碱化到 pH 14, 用乙酸乙酯萃取(2 x 200ml)。这些萃取液用 1M 氢氧化钠溶液进行反萃取(2 x 100ml), 用冰醋酸将合并的水相酸化到 pH 5。该酸性水相的乙酸乙酯萃取液(2 x 200ml)用水(100ml)和饱和盐水(50ml)洗涤, 然后经无水硫酸镁干燥并过滤, 真空蒸发, 得到固体的标题化合物(0.19g)。

TLC R_f 0.20 (乙酸乙酯)



中间体 5 4-甲氧基-2-三氟甲基苯并咪唑

将 2,3-二氨基茴香醚(1.0g)在三氟乙酸(15ml)中回流 5 小时,然后在室温搅拌过夜。真空除去过量的三氟乙酸,将残余物分配到乙酸乙酯(50ml)和水(50ml)中。有机相用饱和碳酸氢钠溶液(50ml)和水(50ml)洗涤。经无水硫酸钠干燥并真空除去溶剂,得到棕色残留物。用 50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱经柱层析纯化,得到黄色固体状的标题化合物(1.4g)。

TLC R_f 0.64 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 6 2-(1-羟乙基)-4-甲氧基苯并咪唑

将 2,3-二氨基茴香醚(5.88g)和乳酸(5.6ml)合并,用浓盐酸(45ml)处理并于 100℃ 加热 18 小时。将反应冷却到 0℃,用氢氧化铵溶液中和,乙酸乙酯萃取(3 x 45ml)。合并的有机层经硫酸镁干燥,对滤液真空蒸发,残余物用乙酸乙酯洗脱经快速硅胶层析纯化,得到红棕色固体状的目的化合物(4.91g)。

TLC R_f 0.125 (乙酸乙酯)

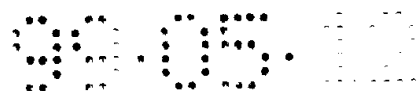
中间体 7 2-乙酰基-4-甲氧基苯并咪唑

将 2-(1-羟乙基)-4-甲氧基苯并咪唑(2.18g)的乙酸(8.5ml)溶液于 100℃ 加热并用三氧化铬(0.85g)的水(3ml)溶液处理。10 分钟后,将反应物倾入水(110ml)中,滤过硅藻土滤垫除去沉淀,用二氯甲烷萃取产物(3 x 100ml)。合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并真空蒸发,得到浅棕色固体的目的化合物(1.4g)。

TLC R_f 0.6 (乙酸乙酯)

中间体 8 7-甲氧基-3-甲基-2-三氟甲基苯并咪唑

在氮气氛下,往 4-甲氧基-2-三氟甲基苯并咪唑(1.4g)的四氢呋喃(40ml)溶液中加入氢氧化钠(0.32g; 60%油分散体)。该混合物在室温搅拌 20 分钟后,加入碘甲烷(1.35g)。继续搅拌过夜。加入水(10ml)使该反应停



止并真空除去溶剂。加入乙酸乙酯(50ml)，有机层用饱和碳酸氢钠溶液(20ml)、水(20ml)和盐水(20ml)洗涤。经无水硫酸镁干燥，然后真空除去溶剂，得到油状标题化合物(1.6g)，该化合物放置后固化。

TLC R_f 0.75 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

采用类似方法制备了下列化合物。

中间体 9 2-乙酰基-7-甲氧基-3-甲基苯并咪唑

由 2-乙酰基-7-甲氧基苯并咪唑(0.5g)制备。用 50%乙酸乙酯己烷溶液洗脱经快速硅胶层析纯化，得到白色固体的标题化合物(0.24g)。

TLC R_f 0.38 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 10 7-甲氧基-3-丙基-2-三氟甲基苯并咪唑

由 4-甲氧基-2-三氟甲基苯并咪唑(2.4g)和溴丙烷(3.02ml)制备。用 15%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱经快速硅胶层析纯化，得到白色固体的标题化合物(2.03g)。

TLC R_f 0.4 (20% 乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 11 4-溴-7-甲氧基-3-甲基-2-三氟甲基苯并咪唑

在氮气氛下，往 7-甲氧基-3-甲基-2-三氟甲基苯并咪唑(1.4g)的氯仿(50ml)溶液中加入 N-溴代琥珀酰亚胺(1.2g)。将该混合物搅拌 20 分钟后，加入 5%偏亚硫酸氢钠溶液(50ml)使反应停止，过滤有机层。用水(50ml)洗涤，经无水硫酸镁干燥并真空除去溶剂，得到橙色的油。用 50%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱经快速层析纯化，得到橙色固体状的标题化合物(1.73g)。

TLC R_f 0.79 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

采用类似方法制备了下列化合物。

中间体 12 2-乙酰基-4-溴-7-甲氧基-3-甲基苯并咪唑

由 2-乙酰基-7-甲氧基-3-甲基苯并咪唑(0.24g)制备。用 50%乙酸乙

酯的己烷溶液洗脱经快速硅胶层析纯化，得到白色固体的目的化合物 (0.23g)。

TLC R_f 0.5 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 13 4-溴-7-甲氧基-3-丙基-2-三氟甲基苯并咪唑

由 7-甲氧基-3-丙基-2-三氟甲基苯并咪唑 (2.03g) 制备。用 15% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱经快速硅胶层析纯化，得到白色固体的标题化合物 (0.69g)。

TLC R_f 0.4 (20% 乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 14 7-甲氧基-3-甲基-2-三氟甲基苯并咪唑-4-羧酸

将 4-溴-7-甲氧基-3-甲基-2-三氟甲基苯并咪唑 (1.7g)、二(三苯膦)氯化钨(II) (0.26g)、三苯膦 (0.48g) 和三乙胺 (7.7ml) 在四氢呋喃 (30ml) 和水 (10ml) 中的混合物在帕尔瓶中在一氧化碳气氛下于 1240 kPa (180 psi) 压力下加热至 80℃。3 天后，使该混合物冷却到室温并真空浓缩。用 1M 氢氧化钠溶液碱化到 pH 14，用乙酸乙酯萃取 (2 x 50ml)。水相用冰醋酸酸化到 pH 5。滤出所得沉淀，用水洗涤，得到白色固体状的标题化合物 (0.81g)。

TLC R_f 0.37 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

采用类似方法制备了下列化合物。

中间体 15 2-乙酰基-7-甲氧基-3-甲基苯并咪唑-4-羧酸

由 2-乙酰基-4-溴-7-甲氧基-3-甲基苯并咪唑制备。用 50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱经快速硅胶层析纯化，得到白色固体的标题化合物 (1.38g)。

TLC R_f 0.75 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 16 7-甲氧基-3-丙基-2-三氟甲基苯并咪唑-4-羧酸

由 4-溴-7-甲氧基-3-丙基-2-三氟甲基苯并咪唑 (0.69g) 制备。用叔

丁基甲基醚研制，得到白色固体的标题化合物 (0.29g)。

TLC R_f 0.4 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 17 4-溴-7-甲氧基-2-三氟甲基苯并咪唑

将 7-甲氧基-2-三氟甲基苯并咪唑 (5.0g) 的氯仿 (100ml) 溶液冷却到 0℃，加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (4.5g)。将该混合物搅拌 2 小时。然后用 5% 偏亚硫酸氢钠 (50ml) 洗涤，经硫酸镁干燥并真空蒸发，用 25% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱经快速层析纯化，得到白色固体状的标题化合物 (1.0g)。

TLC R_f 0.29 (20% 乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 18 4-溴-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-2-三氟甲基苯并咪唑

将氢氧化钠 (0.16g; 60% 油分散体) 加到 4-溴-7-甲氧基-2-三氟甲基苯并咪唑 (1.0g) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (20ml) 溶液中。该混合物在室温搅拌 10 分钟后，加入 4-甲氧基苄基氯 (0.56ml) 和催化量的四丁基碘化铵。该反应物于 90℃ 加热 6 小时后，倾入水 (100ml) 中，用乙酸乙酯 (2x 100ml) 萃取。合并的有机相用水 (100ml) 和盐水 (50ml) 洗涤，经硫酸镁干燥，真空蒸发，和用 33% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱经快速层析纯化，得到白色固体状的标题化合物 (0.52g)。

TLC R_f 0.31 (20% 乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 19 7-甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-2-三氟甲基苯并咪唑-4-羧酸

将 4-溴-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-2-三氟甲基苯并咪唑 (520mg)、二(三苯膦)氯化钨(II) (90mg)、三苯膦 (110mg) 和三乙胺 (1.8ml) 在四氢呋喃 (50ml) 和水 (15ml) 中的混合物在帕尔瓶中在一氧化碳气氛下于 1240 kPa (180 psi) 压力下于 80℃ 加热。5 天后，使该混合物冷却到室温并真空浓缩。用 1M 氢氧化钠溶液碱化，乙酸乙酯萃取 (2 x 50ml)。水相用冰醋酸调至 pH 6，用乙酸乙酯萃取 (2 x 75ml)。合并的萃取液经硫酸镁干燥并真空蒸发，得到乳状固体的标题化合物 (310mg)。

TLC R_f 0.12 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 20 2-乙基-4-羟基苯并噁唑

将 2-氨基间苯二酚盐酸盐 (5.0g) 和原丙酸三乙酯 (13.7ml) 的混合物于 150℃ 加热 2 小时后, 倾入水 (140ml) 和乙醇 (35ml) 的混合液中。将该混合物在室温剧烈搅拌 30 分钟。滤出所得沉淀并干燥, 得到米色固体的标题化合物 (4.11g)。

TLC R_f 0.40 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 21 4-羟基苯并噁唑

将 2-氨基间苯二酚盐酸盐 (2g) 和原甲酸三乙酯 (4.5ml) 在氮气氛围中加热回流 3 小时。冷却到室温后, 将该反应混合物倾入水 (70ml) 和乙醇 (20ml) 的混合液中。将该混合物剧烈搅拌 30 分钟, 然后在室温放置过夜。过滤收集形成的米色沉淀并经与甲苯共沸干燥, 得到米色固体的标题化合物 (1.2g)。

中间体 22 2-乙基-4-甲氧基苯并噁唑

在室温下, 将 2-乙基-4-羟基苯并噁唑 (4.17g) 溶于四氢呋喃 (73ml)。加入四丁基碘化铵 (0.4g) 后, 然后加入氢氧化钠 (3.89g) 的水 (40ml) 溶液。将该混合物搅拌 10 分钟后, 加入碘甲烷 (3.13ml)。然后继续搅拌过夜。该粗品混合物于硅胶上蒸发, 用 25%, 然后用 50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱经快速层析纯化, 得到草本色液体的标题化合物 (3.05g)。

TLC R_f 0.50 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

采用类似方法制备了下列化合物。

中间体 23 4-甲氧基苯并噁唑

由 4-羟基苯并噁唑制备, 得到棕色的该标题化合物 (90mg)。

TLC R_f 0.41 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 24 2-(1-羟乙基)-4-甲氧基苯并噁唑

将 4-甲氧基苯并噁唑 (6.0g) 溶于四氢呋喃 (225ml) 并在氮气氛下冷却到 -78°C 。加入正丁基锂 (26.5ml 1.6M 己烷溶液)，该混合物在 -78°C 搅拌 30 分钟后，加入溴化镁的乙醚化物 (11.5g)。所得非均相混合物于 -45°C 搅拌 15 分钟，然后冷却到 -78°C 。用预冷的注射器加入乙醛溶液 (2.3ml)。该混合物于 -78°C 搅拌 3 小时，然后温热到室温并搅拌过夜。用碳酸氢钠水溶液 (50ml，逐渐加入) 使反应停止，真空蒸发四氢呋喃。残余物用二氯甲烷萃取 (3 x 150ml)。合并的有机相经硫酸镁干燥，真空蒸发，并用 30% - 50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱经快速层析纯化，得到棕色固体状的标题化合物 (6.25g)。

TLC R_f 0.14 (30% 乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 25 2-乙酰基-4-甲氧基苯并噁唑

在氮气氛下，将草酰氯 (0.25ml) 的二氯甲烷 (6.5ml) 溶液冷却到 -55°C 。滴加二甲亚砜 (0.44ml) 的二氯甲烷 (1.3ml) 溶液，该混合物在 -55°C 下搅拌 5 分钟后，加入 2-(1-羟乙基)-4-甲氧基苯并噁唑 (0.5g) 的二氯甲烷 (2.5ml) 溶液。继续在 -55°C 搅拌 15 分钟，然后加入三乙胺 (1.8ml)。该混合物在 -55°C 搅拌 5 分钟后，使之温热到室温。倾入水 (25ml) 中分层。水相用二氯甲烷 (20ml) 萃取。合并的有机相用硫酸镁干燥，真空蒸发并用 30% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱经快速层析纯化，得到白色固体状的标题化合物 (350mg)。

TLC R_f 0.45 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 26 4-甲氧基-2-(2-甲基-[1,3]-二氧戊环-2-基)苯并噁唑

将 2-乙酰基-4-甲氧基苯并噁唑 (200mg)、对甲苯磺酸 (239mg)、乙二醇 (0.29ml) 和甲苯 (10ml) 在 Dean-Stark 条件下回流 2 小时。冷却到室温后，蒸发甲苯，将残余物分配到水 (20ml) 和乙酸乙酯 (20ml) 中。水相用乙酸乙酯萃取 (20ml)。合并的有机相用水 (40ml)、碳酸氢钠水溶液 (2 x 40ml) 和水 (40ml) 洗涤，经硫酸镁干燥，真空蒸发和用 30% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱快速层析纯化，得到白色固体状的标题化合物 (129mg)。

TLC R_f 0.32 (30% 乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 27 7-溴-2-乙基-4-甲氧基苯并噁唑

在氮气气氛下，将 2-乙基-4-甲氧基苯并噁唑 (2.81g) 溶于甲醇 (80ml) 并将该溶液冷却到 -78°C 。滴加溴液 (0.73ml)。使该混合物逐渐温热到室温并搅拌 3.5 小时。真空蒸发甲醇，残余物分配到乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液中。合并的有机层用 5% 偏亚硫酸氢钠水溶液洗涤，在硅胶上蒸发，用 25%-50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱经快速层析纯化，得到浅黄色液体状的标题化合物和 2-乙基-4-甲氧基苯并噁唑的混合物 (2.28g)。

TLC R_f 0.50 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 28 2-乙基-4-甲氧基苯并噁唑-7-羧酸

将 7-溴-2-乙基-4-甲氧基苯并噁唑 (0.7g)、三苯膦 (0.273)、二(三苯膦)氯化钨 (0.125g) 和三乙胺 (3.9ml) 在四氢呋喃 (19ml) 和水 (6.2ml) 中的混合物在帕尔瓶中在一氧化碳气氛下于 140psi 下在 80°C 加热 3 天。然后使该混合物冷却到室温并真空浓缩。用 1M 氢氧化钠溶液碱化到 pH 14，用乙酸乙酯萃取 (2 x 50ml)。水相用冰醋酸酸化到 pH 5，用二氯甲烷萃取。合并的二氯甲烷萃取液用硫酸镁干燥并真空蒸发，得到米色的标题化合物 (0.40g)。

TLC R_f 0.30 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 29 7-溴-4-甲氧基-2-(2-甲基-[1,3]-二氧戊环-2-基)苯并噁唑

将 4-甲氧基-2-(2-甲基-[1,3]-二氧戊环-2-基)苯并噁唑 (129mg)、N-溴代琥珀酰亚胺 (107mg) 和乙腈 (5ml) 混合并在室温在氮气气氛下搅拌 4 小时。将该化合物分配到水 (20ml) 和乙酸乙酯 (20ml) 中。水相用乙酸乙酯萃取 (20ml)。合并的有机相用水洗涤 (2 x 50ml)，经硫酸镁干燥，真空蒸发，用 30% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱经快速层析纯化，得到白色固体状的标题化合物 (95mg)。

TLC R_f 0.41 (30% 乙酸乙酯的己烷溶液)

采用类似方法制备了下列化合物。

中间体 30 7-溴-4-甲氧基苯并噁唑

由 4-甲氧基苯并噁唑制备，得到标题化合物 (635mg)。

TLC R_f 0.51 (30% 乙酸乙酯的己烷溶液)

中间体 31 4-甲氧基-2-(2-甲基-[1,3]-二氧戊环-2-基)苯并噁唑-7-羧酸

将 7-溴-4-甲氧基-2-(2-甲基-[1,3]-二氧戊环-2-基)苯并噁唑 (480mg)、乙酸钨 (34mg)、1,3-二(二苯基膦)丙烷 (126mg)、三乙胺 (0.21ml)、水 (15ml) 和四氢呋喃 (30ml) 混合并在帕尔瓶中在 1035 kPa (150 psi) 的一氧化碳压力下于 90℃ 加热 3 天。冷却到室温后，真空蒸发四氢呋喃。残余物分配到乙酸乙酯 (50ml) 和水 (50ml) 中。水层用乙酸乙酯萃取 (50ml)。合并的有机萃取液经硫酸镁干燥，真空蒸发，用乙酸乙酯洗脱经快速层析纯化，得到白色固体状的标题化合物 (190mg)。

TLC R_f 0.51 (乙酸乙酯)

中间体 32 4-甲氧基苯并噁唑-7-羧酸

将 7-溴-4-甲氧基苯并噁唑 (630mg)、三乙胺 (3.85ml)、三苯膦 (290mg)、二(三苯基膦)氯化钨 (88mg)、水 (20ml) 和四氢呋喃 (40ml) 混合并在帕尔瓶中在 1035 kPa (150 psi) 的一氧化碳压力下于 90℃ 加热 3 天。冷却到室温后，真空蒸发四氢呋喃。残余物分配到乙酸乙酯 (50ml) 和水 (50ml) 中。水相用乙酸酸化到 pH 4，分层。水相用乙酸乙酯萃取 (2 x 30ml)，然后用二氯甲烷萃取 (2 x 30ml)。合并的有机萃取液经硫酸镁干燥，真空蒸发，用乙酸乙酯洗脱经快速层析并用乙醚研制纯化，得到白色固体状的标题化合物 (125mg)。放置后，过滤出水层中的白色固体沉淀，于 45℃ 真空干燥 1 小时，得到另一部分标题化合物 (49mg)。

TLC R_f 0.50 (乙酸乙酯)

实施例 1 8-甲氧基喹喔啉-5-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺

在氮气氛下，将溶于二氯甲烷(16ml)的 8-甲氧基喹喔啉-5-羧酸(0.19g)用草酰氯(0.3ml)处理，然后加入 2 滴 N,N-二甲基甲酰胺并在室温搅拌过夜。将该反应混合物真空蒸发并与无水甲苯(2 x 15ml))共沸，得到棕色固体的酰氯二盐酸盐(0.3g)。将该固体的无水 N,N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液于 60℃下加到已在室温搅拌了 1 小时的 4-氨基-3,5-二氯吡啶(0.16g)、氯化钠(0.15g; 60%油分散体)和 N,N-二甲基甲酰胺(10ml)的混合物中。2 小时后，使该混合物冷却过夜并真空蒸发。将残余物用热乙酸乙酯滤过硅藻土滤垫，将滤液蒸发，得到另一种残余物。该残余物用 10%甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱经柱层析纯化，得到灰白色固体的标题化合物(0.09g)。

TLC R_f 0.65 (10% 甲醇的乙酸乙酯溶液)

熔点 205 - 208℃

采用类似方法制备了下列化合物。

实施例 2 2-乙酰基-7-甲氧基-3-甲基苯并咪唑-4-[N-(吡啶-4-基)]甲酰胺

由 2-乙酰基-7-甲氧基-3-甲基苯并咪唑-4-羧酸(0.50g)和 4-氨基吡啶(0.18g)制备。经快速硅胶层析，用 10% 甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱纯化，得到灰白色固体状的标题化合物(0.10g)。

TLC R_f 0.31 (10% 甲醇的乙酸乙酯溶液)

熔点 274 - 275℃

实施例 3 7-甲氧基-3-甲基-2-三氟甲基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺

在氮气氛下，将溶于二氯甲烷(20ml)的 7-甲氧基-3-甲基-2-三氟甲基苯并咪唑-4-羧酸(0.40g)用草酰氯(0.28ml)处理，然后加入 2 滴 N,N-二甲基甲酰胺并在室温搅拌过夜。将该反应混合物真空蒸发得到棕色固体的酰氯盐酸盐。将该固体在无水 N,N-二甲基甲酰胺(10ml)中的溶液在

室温下加到已在室温搅拌了 1 小时的 4-氨基-3,5-二氯吡啶(0.29g)、氯化钠(0.30g; 60%油分散体)和 N,N-二甲基甲酰胺(10ml) 的混合物中。2 小时后, 使该混合物冷却过夜并真空蒸发。该残余物用 50%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱经柱层析纯化, 得到白色固体的标题化合物(0.16g)。

TLC R_f 0.34 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

熔点: 228 - 229°C

采用类似方法制备了下列化合物。

实施例 4 7-甲氧基-3-丙基-2-三氟甲基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺

由 7-甲氧基-3-丙基-2-三氟甲基苯并咪唑-4-羧酸(0.28g)和 4-氨基-3,5-二氯吡啶(0.18g)制备。经快速硅胶层析, 用 40%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱纯化, 得到白色固体状的标题化合物(0.006g)。

TLC R_f 0.21 (40% 乙酸乙酯的己烷溶液)

熔点: 246 - 247°C

实施例 5 2-乙酰基-7-甲氧基-3-甲基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺

由 2-乙酰基-7-甲氧基-3-甲基苯并咪唑-4-羧酸(1.38g)制备。经快速层析, 用 10% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱纯化, 得到米色固体状的标题化合物(0.75g)。

TLC R_f 0.5 (10% 甲醇的二氯甲烷溶液)

熔点: 290 - 291°C

实施例 6 2-乙基-4-甲氧基苯并咪唑-7-[N-(4-吡啶基)]甲酰胺

在室温和氮气气氛下, 将草酰氯(0.32ml)加到 2-乙基-4-甲氧基苯并咪唑-7-甲酸(0.40g)的二氯甲烷(20ml)溶液中。搅拌 10 分钟后, 加入 2 滴无水 N,N-二甲基甲酰胺。继续搅拌过夜, 得到黄色溶液, 将其真空蒸发至干。残余物溶于二氯甲烷(20ml)。加入三乙胺(0.53ml), 然后加入 4-

氨基吡啶 (0.20g), 将该混合物在室温搅拌过夜。在硅胶上蒸发, 用二氯甲烷洗脱, 然后用 10% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱经快速层析纯化, 得到褐色固体状的标题混合物 (0.08g)。

TLC R_f 0.45 (10% 甲醇的乙酸乙酯溶液)

熔点 140 - 142°C

实施例 7 2-乙基-4-甲氧基苯并噁唑-7-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺

将 2-乙基-4-甲氧基苯并噁唑-7-甲酸 (1.24g)、4-二甲氨基吡啶 (催化量的)、4-硝基苯酚 (1.17g) 和 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (1.6g) 在二氯甲烷 (60ml) 中在室温搅拌 48 小时。该混合物在硅胶上蒸发并进行层析, 用 50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到 2-乙基-4-甲氧基苯并噁唑-7-甲酸 4-硝基苯基酯。在室温和氮气气氛下, 将 4-氨基-3,5-二氯吡啶 (0.57g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20ml)。加入氢氧化钠 (0.20g; 60% 分散体), 该混合物搅拌 5 小时后, 加入 4-硝基苯酯 (1.2g) 并再搅拌 18 小时。该反应混合物在硅胶上蒸发并经快速层析用 50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱纯化, 得到白色固体状的标题化合物 (0.44g)。

TLC R_f 0.20 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

观察到质谱 (CI) $[M+H]^+$

实施例 8 2-乙基-4-甲氧基苯并噁唑-7-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基-N-氧化物)]甲酰胺

将 2-乙基-4-甲氧基苯并噁唑-7-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺 (0.05g) 的氯仿 (10ml) 溶液用 36-40% 过乙酸的乙酸溶液 (0.03ml) 处理并在室温搅拌 14 天。将该反应混合物分配到二氯甲烷 (20ml) 和水 (20ml) 中。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空蒸发。用 10% 甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱经快速硅胶层析纯化, 得到白色固体状的目的化合物 (0.018g)。

TLC R_f 0.38 (10% 甲醇的乙酸乙酯溶液)

熔点 201 - 203°C

实施例 9 4-甲氧基苯并噁唑-7-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺

将 4-甲氧基苯并噁唑-7-羧酸 (0.16g)、二甲氨基吡啶 (催化量的)、4-硝基苯酚 (0.17g) 和 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (0.17g) 的二氯甲烷 (30ml) 中的混合物在室温和氮气氛下搅拌过夜。该混合物用二氯甲烷 (20ml) 稀释并用水洗涤 (2 x 50ml)。合并的有机相经硫酸镁干燥并真空蒸发, 得到 4-甲氧基苯并噁唑-7-甲酸 4-硝基苯基酯。在室温和氮气氛下, 将 4-氨基-3,5-二氯吡啶 (0.15g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml)。加入氯化钠 (40mg; 60%油分散体), 将该混合物搅拌 1 小时后, 加入 4-硝基苯酯 (0.26g) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (20ml) 溶液。搅拌 60 小时后, 真空蒸发 N,N-二甲基甲酰胺, 残余物分配到乙酸乙酯 (40ml) 和水 (40ml) 中。合并的有机相用水洗涤 (2 x 40ml), 经硫酸镁干燥, 在硅胶上蒸发并经快速层析用 50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱纯化, 得到白色固体状的标题化合物 (51mg)。

TLC R_f 0.19 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

熔点 193 - 194.5°C

采用类似方法制备了下列化合物。

实施例 10 7-甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-2-三氟甲基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺

由 7-甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-2-三氟甲基苯并咪唑-4-羧酸制备, 得到白色固体状的标题化合物 (140mg)。

TLC R_f 0.35 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

熔点 184.5 - 186°C

实施例 11 2-(2-甲基-[1,3]-二氧戊环-2-基)-4-甲氧基苯并噁唑-7-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酸酯

由 2-(2-甲基-[1,3]-二氧戊环-2-基)-4-甲氧基苯并噁唑-7-羧酸制备, 得到白色固体状的标题化合物 (58mg)。

TLC R_f 0.61 (乙酸乙酯)

熔点 155 - 157°C

实施例 12 N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-7-甲氧基-2-三氟甲基苯并咪唑-4-甲酰胺

在室温下, 将 7-甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-2-三氟甲基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺 (50mg) 在三氟乙酸 (3ml) 中搅拌 2 小时。真空除去过量的三氟乙酸, 残余物分配到乙酸乙酯 (25ml) 和碳酸氢钠水溶液 (25ml) 中。水相用乙酸乙酯 (25ml) 萃取。合并的有机相经硫酸镁干燥并真空蒸发, 得到固体, 用乙醚研制, 得到乳状固体的标题化合物 (19mg)。

TLC R_f 0.30 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液)

熔点 300 - 301°C

实施例 13 2-(1-羟基亚氨基)乙基-7-甲氧基-3-甲基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶基)]甲酰胺

将 2-乙酰基-7-甲氧基-3-甲基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺 (0.60g)、羟胺盐酸盐 (1.05g) 和吡啶 (1.22ml) 在甲苯 (40ml) 中在 Dean-Stark 条件下加热回流 21 小时。真空蒸发溶剂, 残余物用水研制并过滤。真空干燥沉淀, 得到米色固体状的标题化合物 (0.57g)。

熔点 272 - 273°C

观测到质谱 $[M+H]^+$

实施例 14 3-甲基-2-(1-(2-甲基噻唑-4-基甲氧基)亚氨基乙基)-7-甲氧基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺

在室温和氮气气氛下, 将氯化钠 (60%, 43mg) 加到 2-(1-羟基亚氨基)乙基-7-甲氧基-3-甲基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶基)]甲酰胺 (200mg) 的二甲基甲酰胺 (20ml) 溶液中。1 小时后, 加入 4-氯甲基-2-甲基噻唑 (217mg) 和二甲基甲酰胺 (5ml) 并在室温继续搅拌 18 小时。加入水 (25ml)

使该反应停止，用乙酸乙酯萃取 (3 x 25ml)。合并的有机相经硫酸镁干燥，过滤并在硅胶上蒸发。用乙酸乙酯洗脱经快速层析纯化，得到白色固体状的标题化合物 (28mg)。

熔点 220 - 221°C

观测到质谱 [M+H]⁺

采用类似方法制备了下列化合物。

实施例 15 3-甲基-2-[1-(3-二甲氨基丙氧基)亚氨基乙基]-7-甲氧基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶-4-基)]甲酰胺

用 2-(1-羟基亚氨基)乙基-7-甲氧基-3-甲基苯并咪唑-4-[N-(3,5-二氯吡啶基)]甲酰胺 (330mg) 和 N,N-二甲基氨基丙基氯盐酸盐 (383mg) 制备。经类似层析用 20% 甲醇的二氯甲烷洗脱经快速层析纯化，得到灰白色固体状的标题化合物 (96mg)。

TLC R_f 0.25 (20% 甲醇的二氯甲烷溶液)

熔点 186 - 187°C

分析方法

用于证实本发明式 (i) 化合物的磷酸二酯酶 IV 抑制活性的分析方法是 Schilling 等在《分析生物化学》(Anal. Biochem.) 216:154(1994), Thompson 和 Strada 在 Adv. Cycl. Nucl. Res. 8:119(1979) 以及 Gristwood 和 Owen 在《英国药理学杂志》(Br. J. Pharmacol.) 87:91p(1986) 中公开的标准分析方法。

与在那些分析中据信可用于治疗磷酸二酯酶 IV 相关的疾病的那些物质相同水平的式 (i) 化合物表现出活性。

如下测定式 (i) 化合物抑制人的单核细胞中 TNF 生产的能力。采用标准方法从新鲜采集的血液中制备外周血单核细胞。将细胞平铺在有或没有抑制剂存在下的 RPMI11640 + 1% 胎牛血清中。加入 LPS (100 ng/ml) 并将培养物在 95% 空气/5% 二氧化碳气氛中于 37°C 保温 22 小时。用市售试剂盒通过 ELISA 测试上清液中的 TNF α 。

采用 Hellewell 等, 《英国药理学杂志》(Br. J. Pharmacol.) 111:811(1994)和《英国药理学杂志》(Br. J. Pharmacol.) 110:416(1993)描述的方法在嗜曙红细胞增多性皮肤模型中测定体内活性。用 Kallos 和 Kallos, Int. Archs. Allergy Appl. Immunol. 73:77(1984)和 Sanjar 等, 《英国药理学杂志》(Br. J. Pharmacol.) 99:679(1990)描述的方法测定在肺模型中的活性。

另一种 Broadley 等在《肺药理学》(Pulmonary Pharmacol.) 7:311(1994), 《免疫学方法杂志》(J. Immunological Methods) 190:51(1996)和《英国药理学杂志》(Br. J. Pharmacol.) 116:2351(1995)描述的肺模型, 它可测定对早期和晚期哮喘反应的抑制作用, 还可测定对呼吸道过度反应性的抑制作用。在该模型中, 本发明的化合物也表现出了活性。