

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94191713.4

C07D471/04
C07D409/06
C07D495/04 C07D487/04
C07D401/14 C07D487/14
C07D213/61 C07D407/14
C07D491/04 A61K 31/44

[45]授权公告日 2000年11月15日

[11]授权公告号 CN 1058495C

[22]申请日 1994.4.4 [24]颁证日 2000.8.12

[21]申请号 94191713.4

[30]优先权

[32]1993.4.8 [33]US [31]08/044,012

[32]1994.3.28 [33]US [31]08/216,881

[86]国际申请 PCT/US94/03673 1994.4.4

[87]国际公布 WO94/24131 英 1994.10.27

[85]进入国家阶段日期 1995.10.6

[73]专利权人 杜邦药品公司

地址 美国特拉华州

[72]发明人 C·A·特利哈 W·W·韦克森

R·A·厄尔

[56]参考文献

EP311010 1989.4.12 C07D401/14

GB1052346 1966.12.21 C07D31/24

WO92/21660 1992.12.10 C07D221/12

BIOORGANIC MEDICINAL CHEMISTRY LETTER
VOL 2, NO. 8 1992. 1. 1 RICHARD A. EARL ET
AL

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 卢新华 姜建成

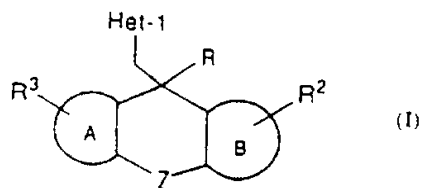
审查员 吴顺华

权利要求书 8 页 说明书 100 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 在治疗识别障碍中用作神经递质释放增强剂的多环体系类化合物及其衍生物和含有它们的药物组合物及其用途

[57]摘要

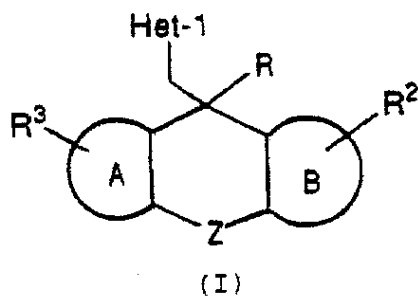
式(I)化合物已被证明具有提高神经递质乙酰胆碱释放的能力,因而可用于体内这种神经化学物质低于正常水平的人的疾病的治疗,如用于治疗阿尔茨海默病以及涉及认知和记忆的病症。本发明描述了化合物,药物组合物以及包括式(I)化合物的治疗方法。



ISSN 1008-4274

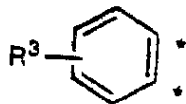
权利要求书

1. 式(I)化合物或其可药用盐或前药:

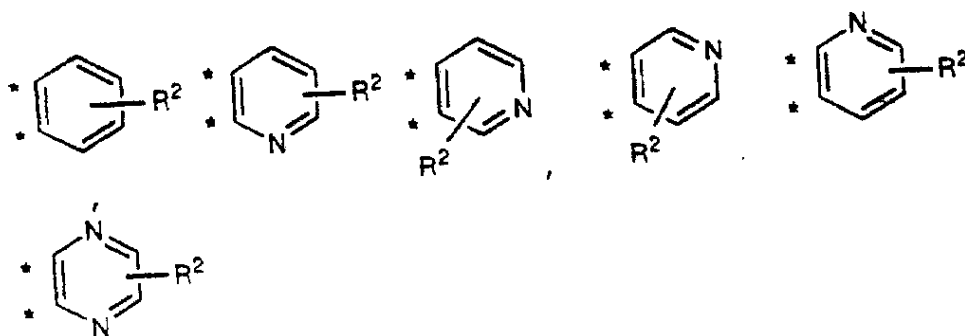


其中:

A 为下面的芳环:



B 为选自下面的芳环或杂芳环:



以及

Z 为一条键、 $-C(=O)-$ 、 $-NP-$;

P 为 H、苯基、C₁-C₄ 烷基或苄基;

R² 和 R³ 独立地为 H, F, Cl, Br, I, CF₃, OH, R⁴,

-(CH₂)_nC≡CR⁵, -OR⁴, NR⁶R^{6a}, -CO₂R⁴, -COR⁴, -CONH₂, -CONHR⁴,

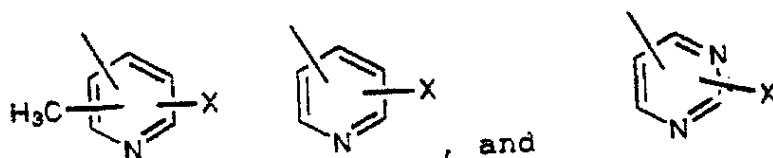
-CONR⁴R^{4a}, -(CH₂)_nNR⁶COR⁴ 或 -S(O)_mR⁴;

R^{2a} 为 H、C₁-C₄ 烷基或苯基;

m 为 0、1 或 2;

R⁴ 和 R^{4a} 独立为 C₁-C₄ 烷基;

Het-1 和 Het-2 各自独立地选自下面的杂环:



X 各自独立为 H, F, Cl, Br, I, CF₃, OR⁴,

NR⁶R^{6a}, NO₂, 或 CN

R 选自:

-CH₂-Phe-W, -CH₂-(Het-2), -(CH₂)_n-O-COR⁵, -(CH₂)_n-CH=CH-R⁵, -(CH₂)_n-C≡C-R⁵, -(CH₂)_n-Y;

W 为 H, F, Cl, Br, -CN, CO₂R⁵, R⁴, OR⁴, S(O)_m-R⁴;

Y 为 -OR⁶, NHR⁶, NR⁶R^{6a}, NHCOR⁶, NHCO₂R⁶, CO₂R⁶, -CN, CONHR⁶, CONR⁶R^{6a}, -COR⁶, -CH₂-CH=CHCO₂R⁶, -OCOR⁶, 或 CO₂Bz; 和

n 为 1-5;

R⁵, R⁶ 和 R^{6a} 独立为 H 或 C₁-C₆ 烷基,

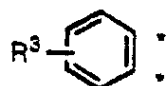
其条件是当 A 为 6 元芳环时, Het-1 和 Het-2 不同时选自下列基团



其中 X 为氢。

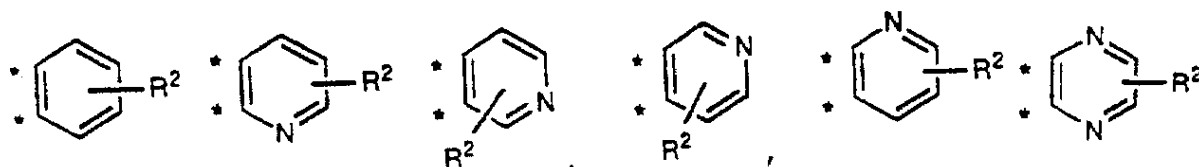
2. 权利要求 1 的化合物, 其中:

A 为下面的芳环:



3. 权利要求 1 的化合物, 其中:

B 为选自下面的芳环或杂芳环:

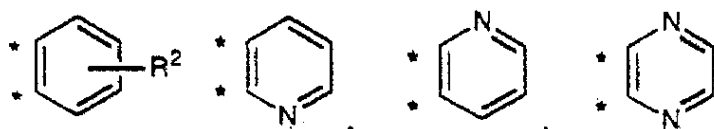


4. 权利要求 1 的化合物, 其中:

R 选自: 3-氟基苄基, $-\text{CH}_2\text{-(Het-2)}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{-CO}_2\text{Et}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-CO}_2\text{Et}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-OCOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-CONH}_2$, 苄基, $-(\text{CH}_2)_4\text{-OH}$ 和 $-(\text{CH}_2)_4\text{-CN}$ 。

5. 权利要求 2 的化合物, 其中:

B 为选自下面的芳环或杂芳环:



6. 权利要求 5 的化合物, 其中:

R^2 为 H, I, R^4 , $-C\equiv CH$, $-OR^4$, $-NR^6R^{6a}$, $-CO_2R^4$, 或 $-(CH_2)_nNR^6COR^4$;

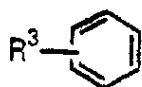
R^3 为 H;

P 为 H、苯基或苄基; 以及

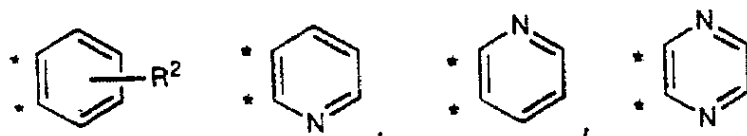
R 选自: 3-氟基苄基-, $-(CH_2)-(Het-2)$, $-(CH_2)_1-CO_2Et$, $-(CH_2)_3-CO_2Et$, $-(CH_2)_4-OCOCH_3$, $-(CH_2)_4-CONH_2$, 苄基, $-(CH_2)_4-OH$, 和 $-(CH_2)_4-CN$.

7. 权利要求 1 的化合物, 其中:

A 为选自下面的六元芳环:



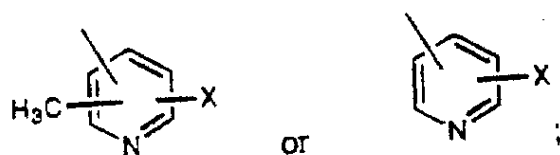
B 为选自下面的芳环或杂芳环:



R^2 为 H, I, R^4 , $-C\equiv CH$, $-OR^4$, $-NR^6R^{6a}$, $-CO_2R^4$, 或 $-(CH_2)_nNR^6COR^4$;

R^3 为 H;

Het-1 和 Het-2 独立地为



X 为 H、F、Cl、Br 或 OR⁴;

R 选自:

3-氟苄基, $-\text{CH}_2-(\text{Het-2})$, $-(\text{CH}_2)_1-\text{CO}_2\text{Et}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{Et}$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{OCOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{CONH}_2$, 苄基, $-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$, 和 $-(\text{CH}_2)_4-\text{CN}$ 。

8. 权利要求 1 的化合物, 选自:

- (k) 1,4-二氢-1-(苄基甲基)-4,4-双(4-吡啶基甲基)茚并[1,2-C]吡啶;
- (m) 9,9-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-2-羟基-9H-茚;
- (n) 5-(2-氟-4-吡啶基)甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-茚并[1,2-b]吡啶;
- (o) 5-(2-氟-4-吡啶基)甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-茚并[2,1-b]吡啶;
- (p) 10,10-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-9(10H)-蒽酮;
- (q) 9-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-9-(4-吡啶基甲基)-9H-咕吨;
- (r) 10-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-10-(4-吡啶基甲基)-9(10H)-蒽酮;
- (s) 9,9-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-4-氮杂咕吨;
- (t) 5,5-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5H-茚并[1,2-b]吡啶;
- (v) 9-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-9-(4-吡啶基甲基)-4-氮杂咕吨;
- (w) 9,9-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-2-甲氧基茚;
- (x) 9,9-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-7-甲氧基-4-氮杂咕吨;
- (y) 10,10-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-3-羟基-9(10H)-蒽酮;
- (z) 10,10-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-2,6-二甲氧基-9(10H)-蒽酮;
- (aa) 9,9-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)环戊并[1,2-b:3,4-b']二吡啶;

- (bb) 5,5-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-2-苯基-5H-茚并[1,2-d]嘧啶;
- (cc) 10,10-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-3-甲氧基-9(10H)-蒽酮;
- (dd) 9,9-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-9H-茚并[2,1-b]吡啶;
- (ee) 5,5-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-7-(乙炔基)-5H-茚并[1,2-b]吡啶;
- (ff) 9,9-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-9H-茚并[1,2-b]吡嗪;
- (gg) 5,5-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5H-茚并[1,2-d]嘧啶;
- (hh) 5,5-双((2-溴-4-吡啶基)甲基)-5H-茚并[1,2-b]吡啶;
- (ii) 9,9-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-2-((N-甲基氨基)甲基)苄;
- (jj) 9,9-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-2-((N-甲基-N-甲氧基羰基氨基)甲基)苄;
- (kk) 9,9-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-2-((N-甲基-N-乙酰氨基)甲基)苄;
- (ll) 10,10-双((2-溴-4-吡啶基)甲基)-9(10H)-蒽酮;
- (mm) 5,5-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5H-茚并[1,2-b]吡啶;
- (nn) 5,5-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-2-甲基-5H-茚并[1,2-b]嘧啶;
- (oo) 5,5-双((2-甲氧基-4-吡啶基)甲基)-5H-茚并[1,2-b]吡啶;
- (pp) 5,5-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-7-(乙基)-5H-茚并[1,2-b]吡啶;
- (qq) 5,5-双((2-氟-6-甲基-4-吡啶基)甲基)-5H-茚并[1,2-b]吡啶;
- (rr) 5,5-双((2-甲基-4-吡啶基)甲基)-5H-茚并[1,2-b]吡啶;
- (ss) 5,5-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-7-(碘代)-5H-茚并[1,2-b]吡啶;
- (tt) 9,9-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-9H-苄-1-甲酸甲酯;
- (uu) 9-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-9-(4-吡啶基甲基)-9H-苄-1-甲酸甲酯, 外消旋体;
- (vv) 9,9-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-9H-苄-1-胺;
- (ww) 5,5-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5H-环戊并[2,1-b:3,4-b']二吡啶;
- (xx) 5-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-环戊并[2,1-b:

- 3,4-b']二吡啶-4-甲酸甲酯二盐酸盐(外消旋体);
- (yy) 5-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-环戊并[2,1-b: 3,4-b']二吡啶-4-甲酸甲酯盐酸盐, (-)-异构体;
- (zz) 5-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-环戊并[2,1-b: 3,4-b']二吡啶-4-甲酸甲酯盐酸盐, (+)-异构体;
- (ab) 5,5-双((6-氟-3-吡啶基)甲基)-5H-环戊并[2,1-b: 3,4-b']二吡啶;
- (ac) 5-((6-氟-2-吡啶基)甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-环戊并[2,1-b: 3,4-b']二吡啶;
- (ad) 5,5-双((6-氟-2-吡啶基)甲基)-5H-环戊并[2,1-b: 3,4-b']二吡啶;
- (ae) 5,5-双((3-甲基-4-吡啶基)甲基)-5H-环戊并[2,1-b: 3,4-b']二吡啶三盐酸盐;
- (af) 2-氟-4-((9-(4-吡啶基甲基)-9H-芴-9-基)甲基)吡啶盐酸盐;
- (ag) 5-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-环戊并[2,1-b: 3,4-b']二吡啶;
- (aj) 2,6-二甲基-4-((9-(4-吡啶基甲基)-9H-芴-9-基)甲基)吡啶二盐酸盐;
- (ak) 5-((2,6-二甲基-4-吡啶基)甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-环戊并[2,1-b: 3,4-b']二吡啶;
- (al) 5,5-双((2,6-二甲基-4-吡啶基)甲基)-5H-环戊并[2,1-b: 3,4-b']二吡啶, E-2-丁烯二酸盐。

9. 药物组合物, 包括合适的药物载体和治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

10. 按照权利要求 9 的药物组合物, 包括合适的药物载体和治疗有效量的权利要求 2 的化合物。

11. 按照权利要求 9 的药物组合物, 包括合适的药物载体和治疗有效量的权利要求 3 的化合物。

12. 按照权利要求 9 的药物组合物, 包括合适的药物载体和治疗有效量的权利要求 4 的化合物。

13. 按照权利要求 9 的药物组合物, 包括合适的药物载体和治疗有效量的权利要求 5 的化合物。

14. 按照权利要求 9 的药物组合物, 包括合适的药物载体和治疗有效量的权利要求 6 的化合物。

15. 按照权利要求 9 的药物组合物, 包括合适的药物载体和治疗有效量的权利要求 7 的化合物。

16. 按照权利要求 9 的药物组合物, 包括合适的药物载体和治疗有效量的权利要求 8 的化合物。

17. 权利要求 1-8 中任何一项所述的化合物在制备用于治疗识别或神经缺陷的药物方面的用途。

说明书

在治疗识别障碍中用作神经递质释放增强剂的多环体系类化合物及其衍生物和含有它们的药物组合物及其用途

本发明的领域

本发明涉及二取代的多环化合物及其衍生物、药物组合物和用于哺乳动物治疗识别障碍和/或神经系统机能障碍和/或情绪失调例如但不局限于神经系统变性疾病的方法。另外，这些化合物可用作研究基于这些疾病的神经递质的生化机理的试剂。

本发明的背景

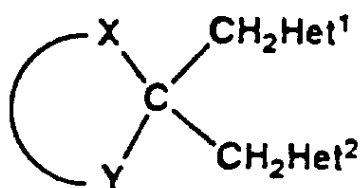
目前人们越来越需要对神经系统疾病和神经系统缺陷进行有效的治疗。许多这类疾病与年龄的增长有关，主要是由于神经系统的变性变化。虽然在一些疾病的早期阶段，某些系统会受到颇为特殊的影响（例如阿尔茨海默病和重症肌无力的胆碱能系统，帕金森病的多巴胺系统等），但多数的神经递质系统缺陷（乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素、血清素）一般都是在如老年性痴呆、多梗塞性痴呆、亨廷顿舞蹈病、精神发育迟缓等疾病的后期阶段被发现。这一点解释了一般观察到的多种疾病的复合症状包括识别的神经系统的和显著的/精神病的组员（参见 Gottfries, Psychopharmacol, 1985, 86, 245）。大脑中乙酰胆碱的合成和释放的短缺一般被认为与识别损伤有关（参见 Francis 等, New England J. Med., 1985, 7, 313），而神经系统缺陷

(如帕金森病的症状)和情绪/精神的改变可能分别与多巴胺能和血清素能系统的损伤有关。其它的中枢神经系统缺陷(例如重症肌无力)与末梢神经系统中的胆碱能缺陷有关。

以前使用的治疗对策包括作用于血管的药物,如长春胺和己酮可可碱;代谢促进剂,如 ergoloid 甲磺酸盐, 氧吡咯烷乙酰胺和萘呋胺酯;神经递质前体,如 1-DOPA, 胆碱和 5-羟色胺;传递质代谢酶抑制剂,如毒扁豆碱;和神经肽,如促肾上腺皮质激素和加压素有关的肽。除了 1-DOPA 治疗帕金森病和胆碱酯酶抑制剂治疗重症肌无力外,这些治疗策略通常都没能通过增强神经递质的刺激诱发释放而提高所影响的系统的剩余机能。理论上,这种提高能够改善信息的化学传递过程中的信噪比,从而降低与识别力、神经系统功能和情绪调整有关的过程中的缺陷。

DeNoble 等人, *Pharmacol. Biochem. Behavior* (1990) 36:957; Cook 等人, *Pharmacol. Biochem. Behavior* (1990) 19:301; Nickolson 等人, *Pharmacol. Biochem. Behavior* (1990) 19:285; 和美国专利 4,760,083 (1988) 都通过体外试验证明化合物 3, 3-二(4-吡啶基甲基)-1-苯基二氢吲哚-2-酮可用于治疗识别机能障碍。

1992 年 10 月 22 日颁布的美国专利 5,173,489 公开了下面通式的 α, α -二取代的芳族或杂芳族化合物或其盐:

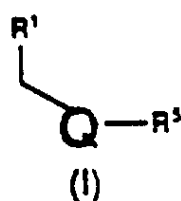


其中 X 和 Y 连起来形成一个饱和或不饱和的碳环或杂环的第一个环，该环中所示的碳是稠合到第一个环上的至少一个另外的芳族环或杂芳族环中的一员，Het¹ 和 Het² 中的一个是 2, 3 或 4-吡啶基或 2, 4 或 5-嘧啶基；另一个选自：

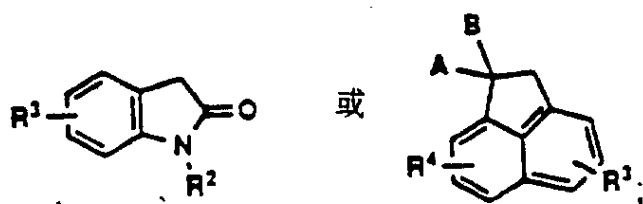
- (a) 2, 3 或 4-吡啶基；
- (b) 2, 4 或 5-嘧啶基；
- (c) 2-吡嗪基；
- (d) 3 或 4-哒嗪基；
- (e) 3 或 4-吡唑基；
- (f) 2 或 3-四氢咪喃基；和
- (g) 3-噻吩基，

这些化合物可用作识别增强剂。上述参考文献要求必须有二个活性的杂芳基侧基。

欧洲专利申请 W093/14085 (1993 年 7 月 22 日公开) 公开了
下式化合物：

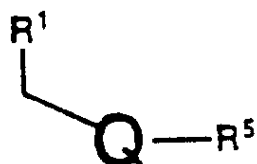


其中 Q 为



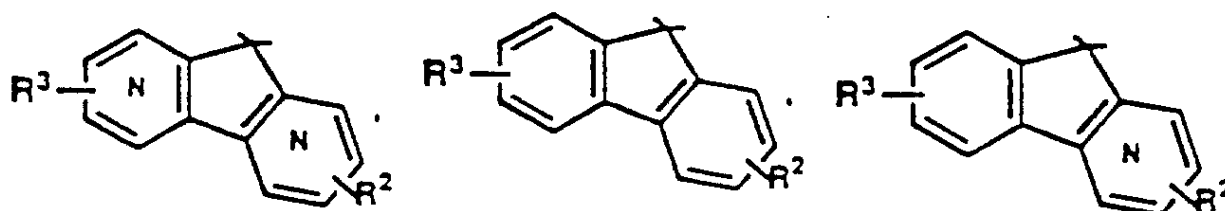
这些化合物可用作神经递质释放增强剂。

欧洲专利申请 W093/14092 (1993年7月22日公开) 公开了
下式化合物:



式 (I)

其中 Q 为



这些化合物可用作神经递质释放增强剂。

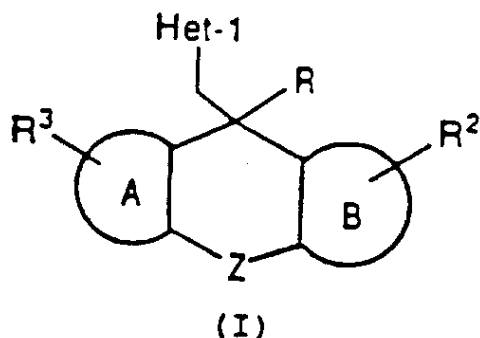
上述参考文献没有教授或提示具有可变的 6-5-5 稠合多环体系, 其中 A 为 6 元芳族体系; B 为 5 元杂环体系; C 为在环体系 A 和环体系 B 之间的 5 元环的本发明化合物。另外, 进一步证明了某

些本发明化合物特别是在多环体系上带有 2-氟吡啶基甲基作为取代基的化合物具有产生大脑中乙酰胆碱水平可测性增加的能力。所证明的这种产生大脑中乙酰胆碱水平直接可测增加的能力构成了比现有技术中以前描述的化合物明显而不可预测的优点。

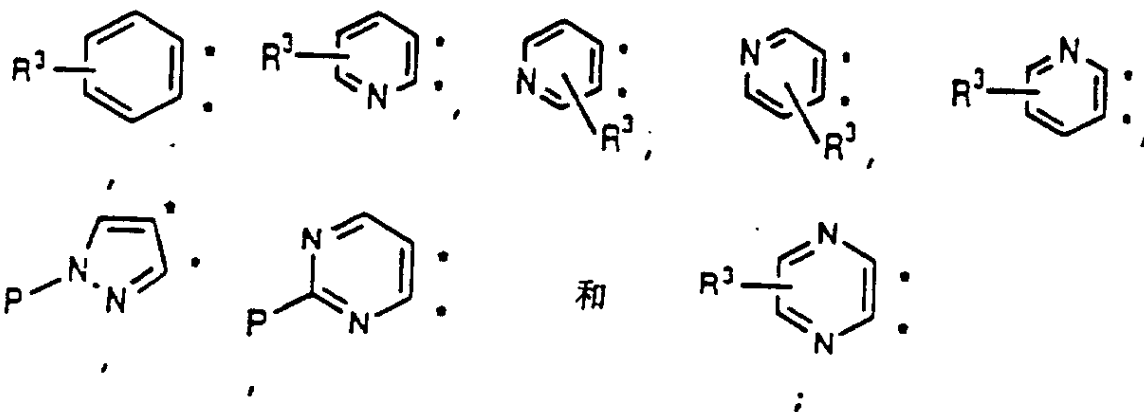
本发明的概述

现已发现某些多环化合物可提高神经组织中神经递质特别是乙酰胆碱的刺激诱导释放；从而改进涉及积极回避工作的学习和记忆的过程，这种作用的另一证明的特征在于大脑中神经递质乙酰胆碱水平的可测增加。

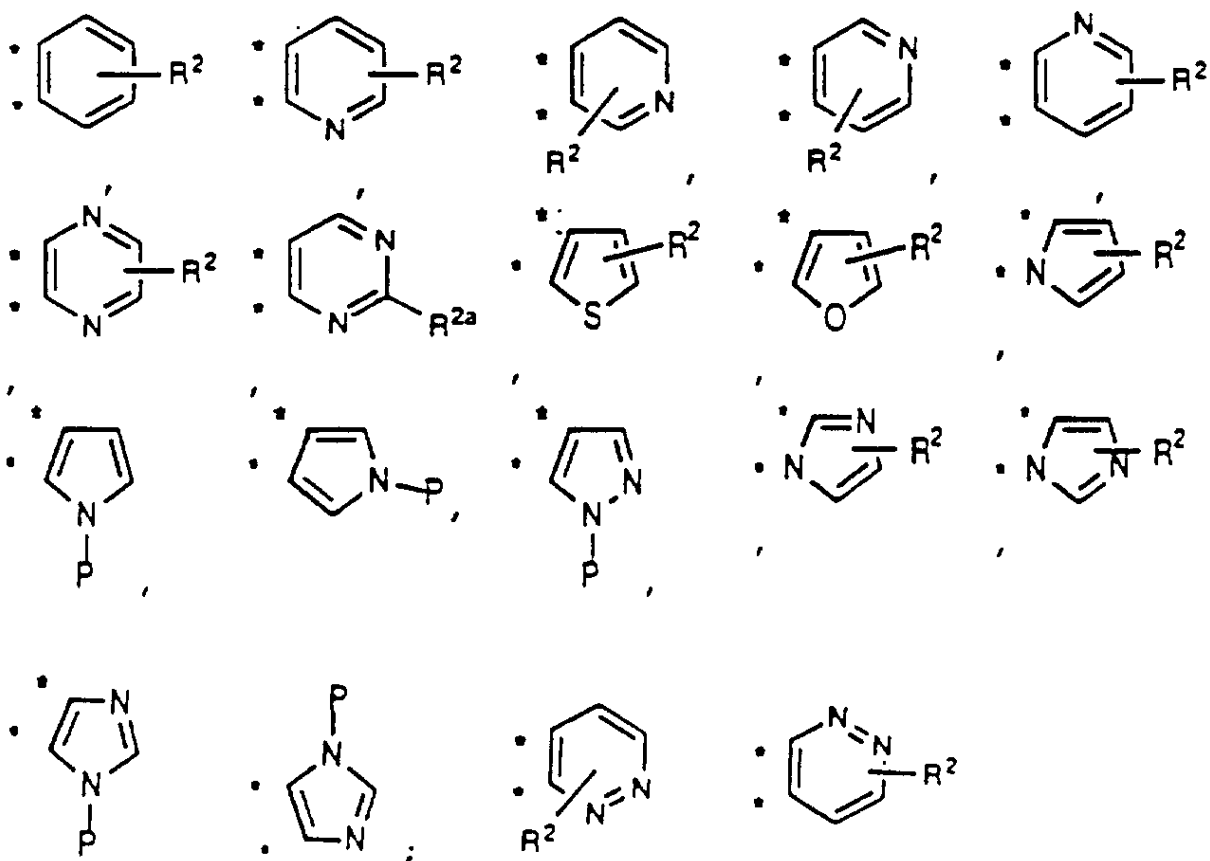
因此，本发明提供了一类新的如下式 (I) 表示的化合物或其可药用盐或前药：



A 为选自下面的芳环或杂芳环：



B 为选自下面的芳环或杂芳环：



以及

Z 为一条键、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NP-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-SO_2-$ ；

P 为 H、苯基、 C_1-C_4 烷基或苄基；

R^2 和 R^3 独立地为 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, R^4 ,

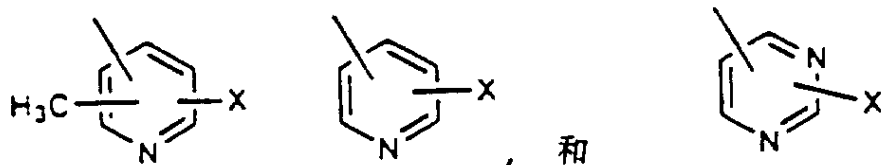
$-(CH_2)_n C \equiv CR^5$, $-OR^4$, NR^6R^{6a} , $-CO_2R^4$, $-COR^4$, $-CONH_2$,
 $-CONHR^4$, $-CONR^4R^{4a}$, $-(CH_2)_n NR^6COR^4$ 或 $-S(O)_m R^4$ ；

R^{2a} 为 H、 C_1-C_4 烷基或苯基；

m 为 0、1 或 2；

R' 和 R'' 独立为 C₁-C₄ 烷基;

Het-1 和 Het-2 各自独立为选自下面的杂环:



X 各自独立为 H, F, Cl, Br, I, CF₃, OR⁴, NR⁶R^{6a},
NO₂, 或 CN

R 选自: H, -CH₂-Phe-W, -CH₂-(Het-2), -(CH₂)_n-O-COR⁵, -(CH₂)_n-
CH=CH-R⁵, -(CH₂)_n-C≡C-R⁵, -(CH₂)_n-Y;

W 为 H, F, Cl, Br, -CN, CO₂R⁵, R⁴, OR⁴, S(O)_m-R⁴;

Y 为 -OR⁶, NHR⁶, NR⁶R^{6a}, NHCO₂R⁶, NHCO₂R⁶, CO₂R⁶, -CN,
CONHR⁶, CONR⁶R^{6a}, -COR⁶, -CH₂-CH=CHCO₂R⁶, -OCOR⁶, 或
CO₂Bz; 和

n 为 1-5;

R⁵、R⁶ 和 R^{6a} 独立为 H 或 C₁-C₄ 烷基。

其条件是当 A 为 6 元芳环或杂芳环时, Het-1 和 Het-2 不都为选自
下面的杂芳环

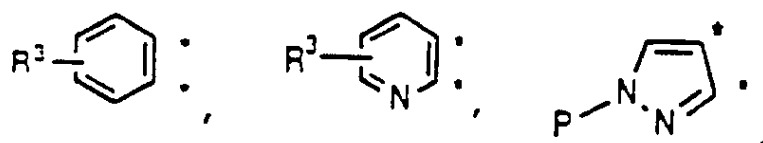


其中 X 为氢。

优选的本发明化合物为式 (I) 化合物或其可药用盐或前药,

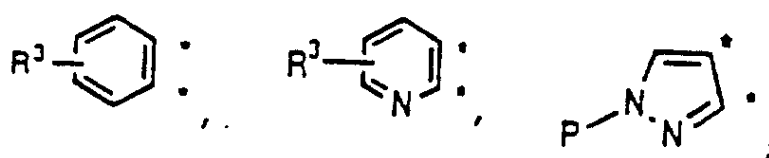
其中：

A 为选自下面的芳环或杂芳环：

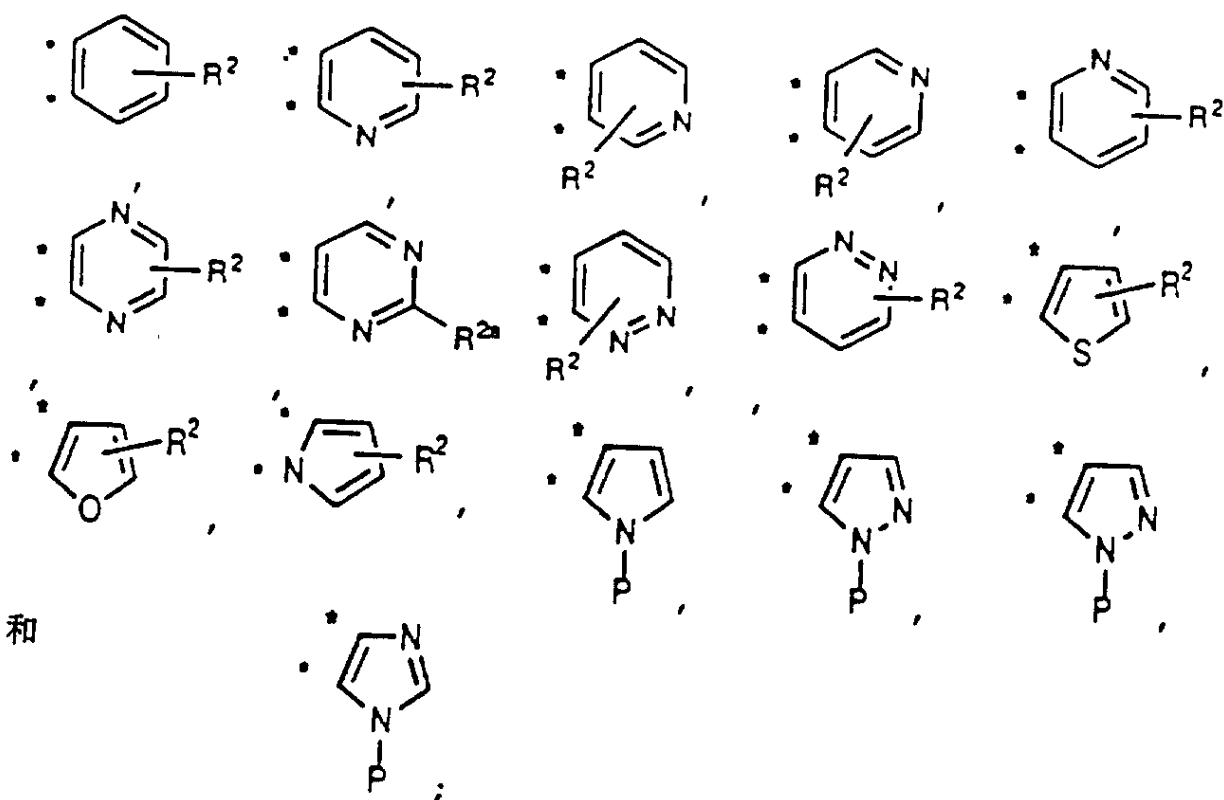


进一步优选的本发明化合物为式 (I) 化合物或其可药用盐或前药，其中

A 为选自下面的芳环或杂芳环：



B 为选自下面的芳环或杂芳环：

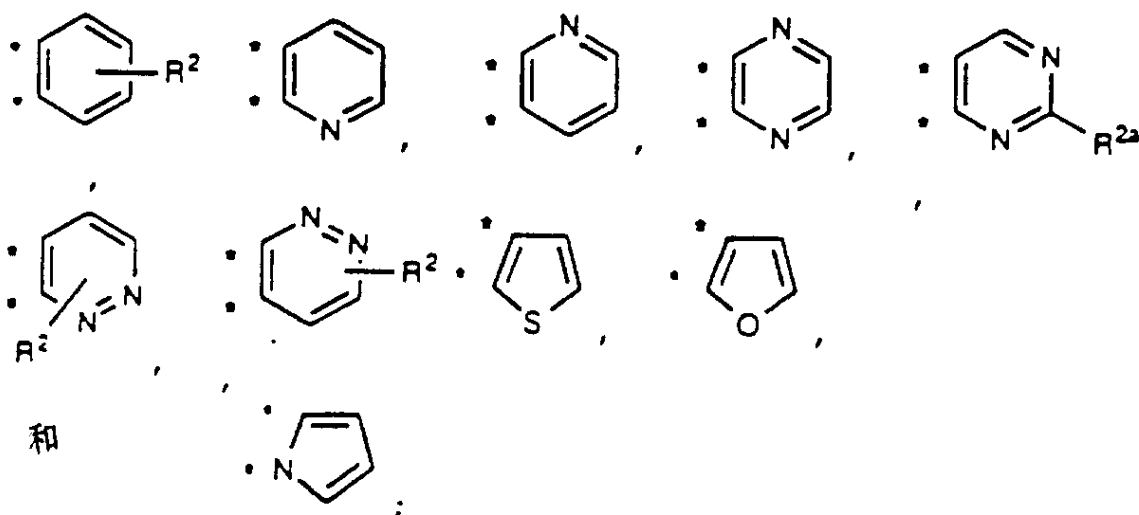


最优选的本发明化合物为式 (I) 化合物或其可药用盐或前药, 其中

A 为选自下面的六元芳环或杂芳环:



B 为选自下面的芳环或杂芳环:



R^2 为 H, I, R^4 , $-C\equiv CH$, $-OR^4$, $-NR^6R^{6a}$, $-CO_2R^4$, 或 $-(CH_2)_nNR^6COR^4$;

R^1 为 H;

Het-1 和 Het-2 独立地为



X 为 H、F、Cl、Br 或 OR⁴;

R 选自

H, 3-氟基苄基-, $-\text{CH}_2-(\text{Het}-2)$, $-(\text{CH}_2)_1-\text{CO}_2\text{Et}$,
 $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{Et}$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{OCOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{CONH}_2$, 苄基,
 $-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$, 和 $-(\text{CH}_2)_4-\text{CN}$;

特别优选的本发明化合物选自:

- (a) 4-(4-吡啶基甲基)-4H-茚并[1, 2-B]噻吩;
- (b) 4-(4-吡啶基甲基)-4H-茚并[1, 2-B]噻吩-4-戊腈氢溴化物水合物;
- (c) 4-(4-吡啶基甲基)-4H-茚并[1, 2-B]噻吩-4-乙酸乙酯盐酸盐;
- (d) 4-(4-吡啶基甲基)-4H-茚并[1, 2-B]噻吩-4-丁醇乙酸酯盐酸盐;
- (e) 4-(4-吡啶基甲基)-4H-茚并[1, 2-B]噻吩-4-戊酰胺盐酸盐水合物;
- (f) 2-氟-4-[4-(4-吡啶基甲基)-4H-茚并[1, 2-B]噻吩-4-基甲基]吡啶;
- (g) 4-[4-(苄基)-4H-茚并[1, 2-B]噻吩-4-基甲基]吡啶;
- (h) 4-(4-吡啶基甲基)-4H-茚并[1, 2-B]噻吩-4-丁醇;
- (i) 4-(4-吡啶基甲基)-4H-噻吩并[2', 3':3, 4]环戊并[1, 2-B]吡啶;
- (j) 4-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]-4-(4-吡啶基甲基)-4H-噻吩并[3', 2':4, 5]环戊并[1, 2-B]吡啶;
- (k) 1, 4-二氢-1-(苄基甲基)-4, 4-双(4-吡啶基甲基)

茛并[1, 2-C]吡啶;

(l) 2, 4-二氢-2-苯基-4, 4-双(4-吡啶基甲基)吡啶并[4, 3-B]吡咯嗪;

(m) 9, 9-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -2-羟基-9H-茛;

(n) 5-(2-氟-4-吡啶基) 甲基) -5-(4-吡啶基甲基) -5H-茛并[1, 2-b]吡啶;

(o) 5-(2-氟-4-吡啶基) 甲基) -5-(4-吡啶基甲基) -5H-茛并[2, 1-b]吡啶;

(p) 10, 10-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -9(10H) -蒽酮;

(q) 9-((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -9-(4-吡啶基甲基) -9H-占吨;

(r) 10-((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -10-(4-吡啶基甲基) -9(10H) -蒽酮;

(s) 9, 9-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -4-氮杂占吨;

(t) 5, 5-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -5H-茛并[1, 2-b]吡啶;

(u) 4, 4-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -4H-噻吩并[3', 2':4, 5]环戊并[1, 2-b]吡啶;

(v) 9-((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -9-(4-吡啶基甲基) -4-氮杂占吨;

(w) 9, 9-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -2-甲氧基茛;

(x) 9, 9-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -7-甲氧基-4-氮杂占吨;

(y) 10, 10-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -3-羟基-9(10H)

-蔥酮;

(z) 10 , 10-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -2 , 6-二甲氧基-9 (10H) -蔥酮;

(aa) 9 , 9-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) 环戊并 [1 , 2-b: 3 , 4-b'] 二吡啶;

(bb) 5 , 5-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -2-苯基-5H-茛并 [1 , 2-d] 嘧啶;

(cc) 10 , 10-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -3-甲氧基-9 (10H) -蔥酮;

(dd) 9 , 9-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -9H-茛并 [2 , 1-b] 吡啶;

(ee) 5 , 5-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -7-(乙炔基) -5H-茛并 [1 , 2-b] 吡啶;

(ff) 9 , 9-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -9H-茛并 [1 , 2-b] 吡啶;

(gg) 5 , 5-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -5H-茛并 [1 , 2-d] 嘧啶;

(hh) 5 , 5-双((2-溴-4-吡啶基) 甲基) -5H-茛并 [1 , 2-b] 吡啶;

(ii) 9 , 9-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -2-((N-甲基氨基) 甲基) 苄;

(jj) 9 , 9-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -2-((N-甲基-N-甲氧基羰基氨基) 甲基) 苄;

(kk) 9 , 9-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -2-((N-甲基-N-

乙酰氨基)甲基)苄;

(ll) 10, 10-双((2-溴-4-吡啶基)甲基)-9(10H)-蒽酮;

(mm) 5, 5-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5H-茚并[1, 2-b]吡啶;

(nn) 5, 5-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-2-甲基-5H-茚并[1, 2-d]咪啶;

(oo) 5, 5-双((2-甲氧基-4-吡啶基)甲基)-5H-茚并[1, 2-b]吡啶;

(pp) 5, 5-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-7-(乙基)-5H-茚并[1, 2-b]吡啶;

(qq) 5, 5-双((2-氟-6-甲基-4-吡啶基)甲基)-5H-茚并[1, 2-b]吡啶;

(rr) 5, 5-双((2-甲基-4-吡啶基)甲基)-5H-茚并[1, 2-b]吡啶;

(ss) 5, 5-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-7-(碘代)-5H-茚并[1, 2-b]吡啶;

(tt) 9, 9-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-9H-苄-1-甲酸甲酯;

(uu) 9-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-9-(4-吡啶基甲基)-9H-苄-1-甲酸甲酯, 外消旋体;

(vv) 9, 9-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-9H-苄-1-胺;

(ww) 5, 5-双((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5H-环戊并[2, 1-b:3, 4-b']二吡啶;

(xx) 5-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-环戊并[2, 1-b:3, 4-b']二吡啶-4-甲酸甲酯二盐酸盐(外消旋

体)；

(yy) 5-((2-氟-4-吡啶基) 甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-环戊并[2, 1-b:3, 4-b']二吡啶-4-甲酸甲酯二盐酸盐, (-)-异构体；

(zz) 5-((2-氟-4-吡啶基) 甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-环戊并[2, 1-b:3, 4-b']二吡啶-4-甲酸甲酯二盐酸盐, (+)-异构体；

(ab) 5, 5-双((6-氟-3-吡啶基) 甲基)-5H-环戊并[2, 1-b:3, 4-b']二吡啶；

(ac) 5-((6-氟-2-吡啶基) 甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-环戊并[2, 1-b:3, 4-b']二吡啶；

(ad) 5, 5-双((6-氟-2-吡啶基) 甲基)-5H-环戊并[2, 1-b:3, 4-b']二吡啶；

(ae) 5, 5-双((3-甲基-4-吡啶基) 甲基)-5H-环戊并[2, 1-b:3, 4-b']二吡啶三盐酸盐；

(af) 2-氟-4-((9-(4-吡啶基甲基)-9H-芴-9-基) 甲基)吡啶盐酸盐；

(ag) 5-((2-氟-4-吡啶基) 甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-环戊并[2, 1-b:3, 4-b']二吡啶；

(ah) 5, 5-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基)噻吨-10, 10-二氧化物；

(ai) 5, 5-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基)噻吨-10-氧化物；

(aj) 2, 6-二甲基-4-((9-(4-吡啶基甲基)-9H-芴-9-基) 甲基)吡啶二盐酸盐；

(ak) 5-((2, 6-二甲基-4-吡啶基) 甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-环戊并[2, 1-b:3, 4-b']二吡啶;

(al) 5, 5-双((2, 6-二甲基-4-吡啶基) 甲基)-5H-环戊并[2, 1-b:3, 4-b']二吡啶, E-2-丁烯二酸盐;

本发明还提供了治疗患有神经系统疾病如阿尔茨海默病、帕金森病、老年性痴呆、多梗塞性痴呆、亨廷顿舞蹈病、精神发育迟缓、重症肌无力等疾病的病人的识别障碍和/或神经系统机能障碍和/或情绪和精神失调的方法,该方法通过给患有这些疾病的宿主施用治疗有效量的式(I)化合物。本发明还提供了药物组合物,包括治疗有效量的式(I)化合物。

本文描述的化合物可具有不对称中心,所有手性、非对映体和外消旋体都包括在本发明之中,烯烃、C=N双键的许多几何异构体等等存在于本文所述的化合物中,所有这些稳定的异构体包括在本发明之中。

当任何结构或式(I)或本文的任何其它通式中任何变化(例如, R¹-R⁶, m, n, P, W, A, B等等)发生多于一次时,每次发生变化的定义独立于每次另外发生变化的定义。也就是说,仅当这些组合导致稳定的化合物时,取代基和/或变化的组合才允许。

在本文和权利要求书中所用的“*”表示A环和B环的连接点,以便更清楚指明所指的区域异构体。

在本文和权利要求书中所用的“烷基”是指包括具有特定碳原子数的支链和直链饱和脂族烃基;“烷氧基”表示通过氧桥与指定数量的碳原子连接的烷基;“环烷基”是指包括饱和的环基,如环

丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基；以及“二环烷基”是指包括饱和二环基团如 [3.3.0] 二环辛烷、[4.3.0] 二环壬烷、[4.4.0] 二环癸烷（萘烷）、[2.2.2] 二环辛烷等等。“链烯基”是指包括直链或支链构型的烃链并且在链的任何稳定点可存在一条或多条不饱和碳-碳键，如乙烯基、丙烯基等等；以及“炔基”是指包括直链或支链构型的烃链并且在链的任何稳定点可存在一条或多条三价碳-碳键，如乙炔基、丙炔基等等；在本文和权利要求书中所用的“卤代”是指氟、氯、溴和碘代；所有的“抗衡离子”表示少量带负电的离子如氟、溴、氢氧根、乙酸根、硫酸根等等。

在本文和权利要求书中所用的“芳基”或“芳环”是指苯基或萘基；“碳环”是指任何稳定的 5-7 元单环或二环或 7-14 元二环或三环碳环，它们可以是饱和的、部分不饱和的或芳族的，例如 2, 3-二氢化茛基，萘基或四氢化萘基（1, 2, 3, 4-四氢化萘）。

在本文和权利要求书中所用的术语“杂芳环”和“杂芳体系”是指稳定的 5-6 元单环或 8-10 元二环杂环，它们可以是饱和的或不饱和的，并且由碳原子和 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子组成，其中氮和硫杂原子可被任意氧化，并且氮原子可被任意季铵化，它们还包括上面定义的杂环与苯环稠合的任何二环基团。杂环可与任何杂原子或碳原子上的侧基连接，产生稳定的结构。如果所得化合物是稳定的，那么本文所述的杂环在碳原子或氮原子上可被取代。这些杂环的实例包括但不局限于吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、吡啶基、假吡啶基、喹啉基、异喹啉基或苯并咪唑基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、吡咯啉基、四氢异喹啉基、

十氢喹啉基或八氢异喹啉基。

在本文和权利要求书中所用的术语“取代的”是指指定原子上的任何一个或多个氢被选自的指定基团替代，其条件是不超出指定的原子的正常价，并且这种取代可产生稳定的化合物。

本文的“稳定的化合物”或“稳定的结构”是指从反应混合物足以分离出有用纯度并且可配制成有效的治疗剂的化合物。

在本文和权利要求书中所用的“可药用盐和前药”是指所公开的化合物的衍生物，它们可通过制备酸或碱盐或修饰化合物中存在的官能团得到，用这些方法制得的变体在常规处理或在体内裂解为母体化合物。实例包括但不局限于碱性残余物如胺的无机或有机酸盐；酸性残余物如羧酸的碱或有机盐；醇和胺的乙酸酯，甲酸酯和苯甲酸酯衍生物等等。

本发明化合物的可药用盐的制备可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的合适的碱或酸在水或有机溶剂或两者的混合物中反应，一般为无水介质，优选乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。合适的盐的例子参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, (1985), p.1418, 此文献的内容在此引入作为参考。

在本文和权利要求书中所用的术语“药物组合物”是指包括化合物和药物载体的组合物，载体根据所选择的给药途径的要求和常规制药实践来选择。

在本文和权利要求书中所用的术语“治疗有效的”是指提高作用的系统的残余功能必须的式(I)化合物的量，它是通过提高神经递质的刺激诱导释放从而减少涉及识别、神经机能和情绪失调过

程中的缺陷。

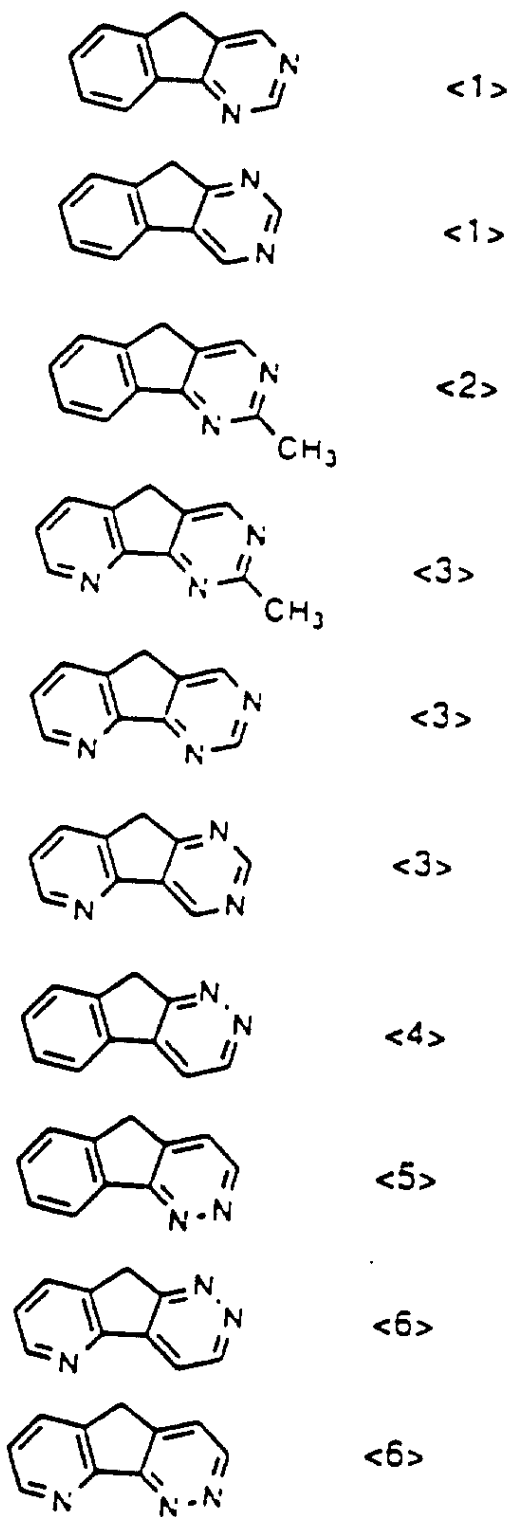
在本文和权利要求书中所用的术语“治疗有效量”是指用于治疗患有神经系统疾病如阿尔茨海默病、帕金森病、老年性痴呆、多梗塞性痴呆、亨廷顿舞蹈病、精神发育迟缓、重症肌无力等疾病的病人的识别障碍和/或神经系统机能障碍和/或情绪失调的量。另外，这些化合物可用作研究基于这些疾病的神经递质的生化机理的试剂。

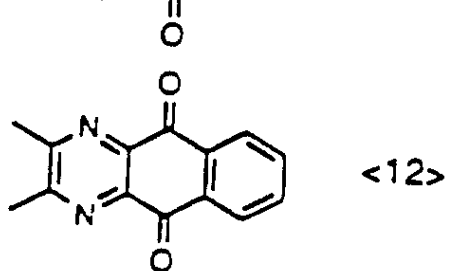
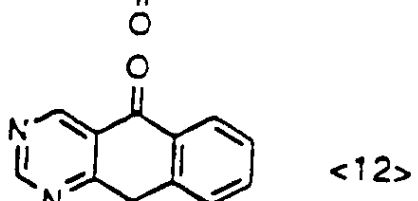
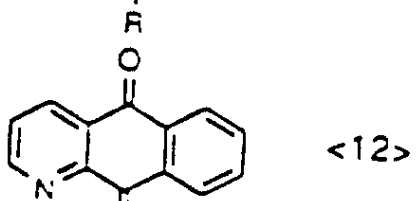
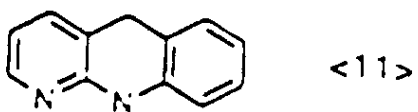
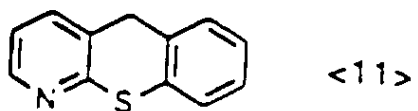
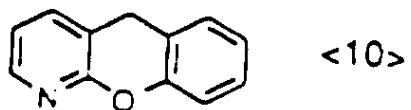
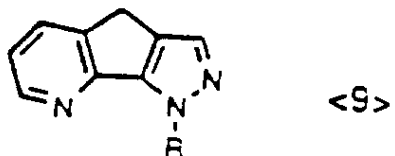
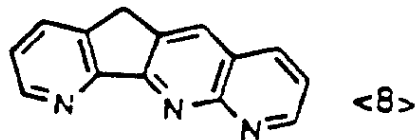
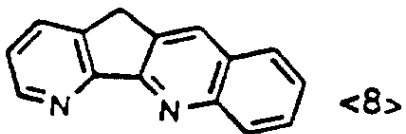
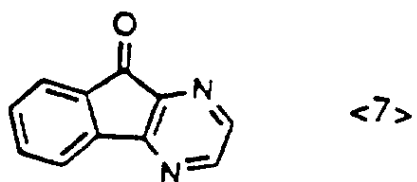
本发明的详细描述

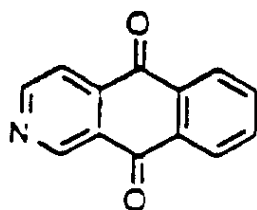
本发明的化合物可被描述为由两部分组成：‘核心基团’即由 A 和 B 以及中心的 5 和 6 元环 (C) 形成的三环体系；和 ‘母体基团’即由 ‘CH₂-Het-1’ 和 ‘R’ 组成的基团。

核心部分可用下面文献描述的方法来合成，此文献在此引入作为参考：
Laschtuvka, E. and Huisgen, R, *Chem. Ber.*, (1960) 93: 81; Mazzola, V. J., et al., *J. Org. Chem.*, (1967) 32: 486; Rault, S. et al., *Heterocycles*, (1983) 20: 477; Laduree, D. and Robba, M., *Heterocycles*, (1984) 22: 303; Massa, S. et al., *J. Heterocyclic Chem.*, (1990) 27: 1805; and Shen, J-K. and Katayama, H.; *Chem. Lett.*, (1992) 451.

另外用于合成本发明化合物的“核心基团”可按下面参考文献描述的方法或所报道的类似方法来制备：







<13>

<1> *Chem Ber* 1971, 104, 2975-83;

<2> *J Med Chem* 1978, 21, 623-8;

<3> 使用氮杂2, 3-二氢-1-茛酮而非2, 3-二氢-1-茛酮, 以类似于(2)制备。其它氮位置异构物也可使用。

<4> *Farmaco, Ed Sci* 1985, 40, 979-86;

<5> *Farmaco, Ed Sci* 1979, 34, 72-80;

<6> 使用氮杂2, 3-二氢-1-茛酮而非2, 3-二氢-1-茛酮, 以类似于(5)制备。其它氮位置异构物也可使用。

<7> *Rend Accad Sci Fis Mat, Naples* 1983, 50, 353-6;

<8> *Tetrahedron* 1991, 47, 6851-6886

<9> 使用氮杂2, 3-二氢-1-茛酮而非2, 3-二氢-1-茛酮, 以类似于上述方法制备。其它氮位置异构物也可使用。参见*Heterocycles* 1991, 32, 41-72;

<10> *J Med Chem* 1975, 18, 1-8 and *Yakugaku Zasshi* 1976, 96, 99-109;

<11> 按类似于(10)的方法制备;

<12> *J Org Chem* 1986, 51, 2011-21;

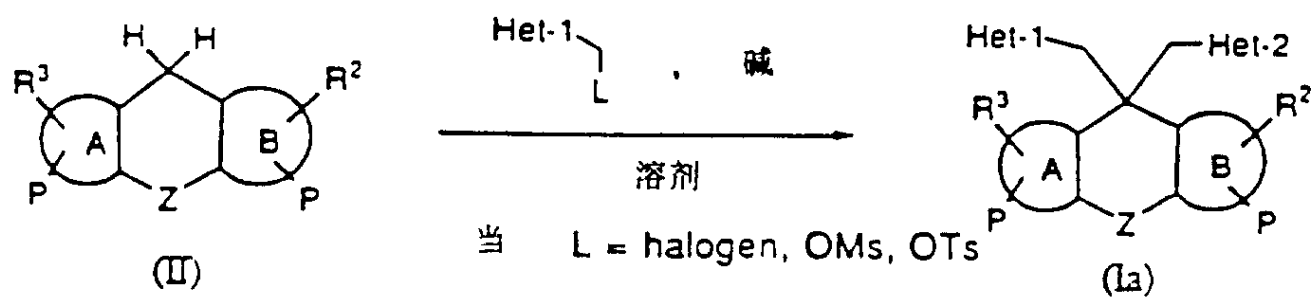
<13> *Heterocycles* 1988, 27, 2643-50;

使用在 J Chem Soc 1954, 274-8; J. Org Chem 1979, 44, 632-3 描述的连二硫酸钠或使用 J. Org Chem 1981, 46, 1552-7 描述的氢化铝锂将蒽醌还原为蒽酮。

合成

按流程 I 所示, 由合适的“核心基团”制备式 I 化合物其中 R 为 $-\text{CH}_2-$ (Het-2) 和 Het-1=Het-2。

流程图 I

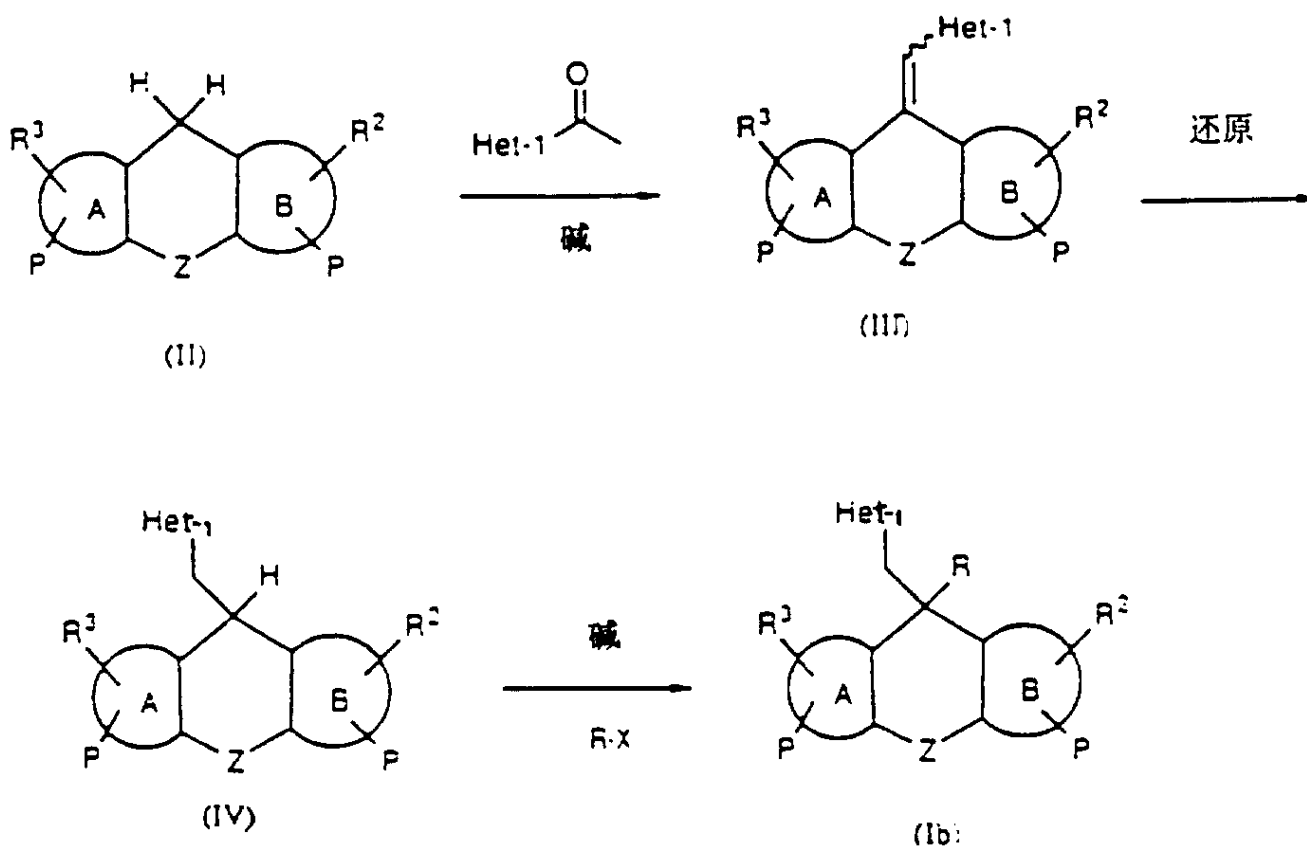


用于制备阴离子的合适的碱包括但不局限于氢氧化钠和钾、氨基钠、二异丙基氨基锂 (LDA)、氢化钠、叔丁醇钾、醇钠、醇钾、氢化钾、2, 2, 6, 6-四甲基哌啶化锂、丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂、六甲基二硅氮化锂、钠或钾。反应可在非质子传递溶剂中进行, 一般在醚如但不局限于四氢呋喃 (THF)、二氧六环、甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚或乙醚 (Et_2O); 或苯或甲苯中进行。另外, 反应可在二甲基甲酰胺 (DMF) 或二甲基乙酰胺 (DMAC) 中进行。然而, 如果反应物可溶于非极性溶剂中, 那么反应可在烃溶剂如己烷、庚烷、环己烷、甲基环己烷、苯或甲苯中进行。如果反应物可与水相溶, 那么反应可在含有水的溶剂体系和上述有机溶剂之外的

任何有机溶剂中进行。根据碱性的强度，反应可在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至溶剂回流温度下进行。一般地，使化合物(II)在相转移条件(PTC)下反应将化合物(II)二烷基化得到化合物Ia。活化的亚甲基类化合物(II)悬于含有催化量的PTC-催化剂如碘化或溴化四丁基铵的50%氢氧化钠和甲苯的混合物内，滴加如4-吡啶甲基氯盐酸盐(2.2当量)水溶液混合物处理得到Ia。

另外，其中R代表除 $-\text{CH}_2-$ (Het-2)之外的基团或 $\text{Het-1}=\text{Het-2}$ 的通式I化合物可按下述流程图II中所示的反应步骤合成得到。

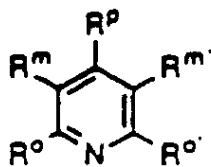
流程图 II



亚甲基化合物 (II) 与适宜的取代吡啶或嘧啶甲醛进行醛醇缩合得到 (III)，此化合物可被硼氢化钠， Pd/C 和甲酸， Pd/C 和氢气或溶解金属条件如溶在乙酸的锌还原得 (IV)。中间体 (IV) 溶于无水 THF 中，冷至 0 °C，用 1.1 当量六甲基二硅烷叠氮化钠或钾和冠醚处理，在惰性气体环境中搅拌 10-60 分钟，滴加烷基化基 X-R 的无水 THF 溶液，其中 X 为离去基团，如卤素， OSO₂Me 或甲苯磺酰基。反应混合物在冷却下搅拌一小时，并在环境温度下搅拌直至用色谱法检测不到原料为止。反应混合物减压浓缩，并将残余物分配于水和二氯甲烷间。有机相用水和盐水洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩。本发明化合物根据纯度可以油状，胶状，或无定型固体形式收集；或用适当溶剂体系重结晶；或进一步用色谱，升华，或蒸馏方法纯化。本发明化合物也可以“游离碱”或以由可药用的酸所形成的酸加成盐形式存在。另外，式 (I) 化合物也可以外消旋体，非对应体混合物，或它们的光学纯异构体形式存在。

另一方面，其中 X 代表除氢之外基团的本发明化合物可采用下述中间体之一来合成且并入本发明化合物中。采用前述方法，以及有机合成领域已知的方法，这些化合物可用于合成式 (I) 化合物。

以下所列的取代吡啶起始原料见文献中报道或由市场得到。



R^O	R^M	R^P	R^M'	R^O'	Ref.
Cl	CH ₂ Br	H	H	H	<1>
Cl	H	CH ₂ Br	H	H	<1>
Cl	H	H	CH ₂ Br	H	<1>
Cl	H	H	H	CH ₂ Br	<1>
Cl	CO ₂ Me	H	H	CH ₃	<2>
Cl	H	CO ₂ Me	H	CH ₃	<3>
Cl	H	H	CO ₂ Me	CH ₃	<4>
CH ₃	Cl	H	H	H	<5>
H	Cl	CH ₃	H	H	<6>
H	Cl	H	CH ₃	H	<7>
H	Cl	H	H	CH ₃	<8>
CH ₃	H	Cl	H	H	<9>
H	CH ₃	Cl	H	H	<10>
CH ₂ OH	H	Cl	H	H	<11>
F	CN	H	H	CH ₃	<12>
F	CH ₂ Br	H	H	H	<13>
F	H	CH ₂ Br	H	H	<13>
F	H	H	CH ₂ Br	H	<13>
F	H	H	H	CH ₂ Br	<13>
CH ₂ OH	F	H	H	H	<8>
H	F	CH ₃	H	H	<14>
H	F	H	CH ₂ OH	H	<15>
H	F	H	CH ₃	H	<15>
H	F	H	COCH ₃	H	<16>
H	F	H	H	CH ₂ OH	<8>
CH ₃	H	F	H	H	<17>

H	CH ₃	F	H	H	<17>
B-	H	CH ₂ Br	H	H	<17>
B-	H	H	CH ₂ Br	H	<1>
B-	H	H	H	CH ₂ Br	<1>
CH ₃	Br	H	H	H	<18>
H	Br	CH ₃	H	H	<19>
H	Br	H	CO ₂ Et	H	(商品)
H	Br	H	H	CH ₃	<8>
CH ₃	H	Br	H	H	<20>
H	CH ₃	Br	H	H	<21>
NH ₂	CO ₂ Me	H	H	CH ₃	<22>
H	NH ₂	H	CH ₃	H	<15>
NH ₂	CH ₃	H	H	H	商品
NH ₂	H	CH ₃	H	H	(商品)
NH ₂	H	H	CH ₃	H	(商品)
NH ₂	H	H	H	CH ₃	商品
NO ₂	H	H	H	CH ₂ CH	<20>
RO	R=	RO	R=	RO	Ref.
NO ₂	CO ₂ Me	H	H	CH ₃	<23>
NO ₂	H	COOH	H	CH ₃	<23>
NO ₂	H	H	CO ₂ Me	CH ₃	<23>
NO ₂	CH ₂ Br	H	H	H	<24>
NO ₂	H	H	H	CH ₂ Br	<25>
CH ₃	NO ₂	H	H	H	<26>
H	NO ₂	CH ₃	H	H	<27>
H	NO ₂	H	CH ₃	H	<28>
H	NO ₂	H	H	CH ₃	<29>
CH ₃	H	NO ₂	H	H	<20>
H	CH ₃	NO ₂	H	H	商品
NO ₂	H	CH ₃	H	H	<30>
NO ₂	H	H	CH ₃	H	<30>

CF ₃	CH ₂ OH	H	H	H	<20>
CF ₃	H	CH ₂ OH	H	H	<20>
CF ₃	H	H	H	CH ₂ CH	<20>
CF ₃	H	CO ₂ Et	H	CH ₃	<31>
CF ₃	H	H	CH ₂ Br	H	<32>
CH ₃	CF ₃	H	H	H	<20>
H	CF ₃	H	CH ₃	H	<30>
H	CF ₃	H	H	CH ₂ CH	<8>
CH ₃	H	CF ₃	H	H	<20>
CN	H	CH ₂ Cl	H	H	<33>
CN	H	H	CH ₂ Cl	H	<34>
CN	H	H	H	CH ₂ Cl	<35>
CN	CO ₂ Me	H	H	CH ₃	<36>
CN	H	H	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	<37>
CN	CH ₂ Br	H	H	H	<38>
CN	H	H	CO ₂ Me	CH ₃	<39>
CH ₂ Br	CN	H	H	H	<38>
H	CN	CH ₂ Br	H	H	<38>
H	CN	H	CH ₃	H	<40>
H	CN	H	H	CH ₃	<41>
CH ₂ CH	H	CN	H	H	<11>
H	CH ₂ Br	CN	H	H	<38>
CH ₃	CH ₂ Cl	H	H	H	<42>
CH ₃	H	CH ₂ Cl	H	H	<43>
CH ₃	H	H	CH ₂ Cl	H	<42>

R ^o	R ^{o'}	R ^p	R ^{p'}	R ^o	Ref.
CH ₃	CO ₂ Me	H	H	CH ₃	<3>
CH ₃	H	CH ₂ Cl	H	CH ₃	<44>
CH ₃	H	CH ₂ Br	H	H	<11>
CH ₃	H	H	H	CH ₂ Br	<45>
CH ₃	H	CH ₂ OH	H	CH ₃	<11>
CH ₃	CH ₂ OH	H	H	H	<46>
CH ₃	H	H	H	CH ₂ OH	<11>
CH ₂ OH	CH ₃	H	H	H	<8>
CH ₂ OH	H	CH ₃	H	H	<8>
CH ₂ CH	H	H	CH ₃	H	<8>
H	CH ₃	CO ₂ Me	H	H	<38>
H	CH ₂ Br	CH ₃	H	H	<42>
H	CH ₂ Br	H	CH ₃	H	<42>
H	CH ₂ OH	H	CH ₃	H	<15>
I	H	CO ₂ Me	H	CH ₃	<47>
H	I	H	H	CH ₂ OH	<8>

- <1> *J. Med. Chem.* 1971 14 557-e
 <2> U.S. Patent No. 4,215,123
 <3> *J. Am. Chem. Soc.* 1959 81 704-9
 <4> German Patent No. DE 2020762
 <5> *Pol. J. Chem.* 1991 65 289-95
 <6> *J. Organomet. Chem.* 1981 216 139-47
 <7> Europ. Pat. Application No. 284174
 <8> *J. Med. Chem.* 1970 13 1124-30
 <9> U.S. Patent No. 3,467,659
 <10> *J. Heterocycl. Chem.* 1988 25 81-7

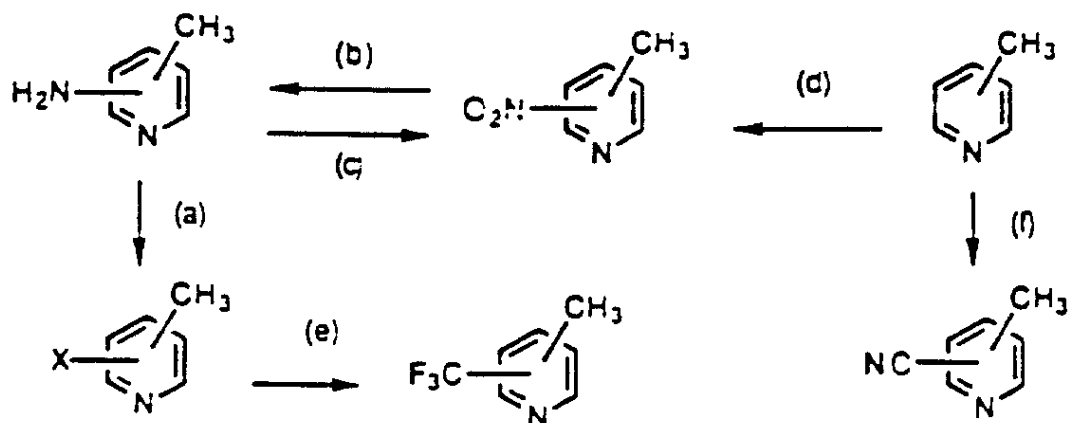
- <11> Synth. Commun. 1989 19 317-25
- <12> Acta Pol. Pharm. 1974 31 439
- <13> J. Med. Chem. 1971 14 211-4
- <14> Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. 1985 C41 785-8
- <15> J. Org. Chem. 1988 53 3513-21
- <16> J. Org. Chem. 1949 14 328
- <17> Recz. Chem. 1970 44 1249-53

- <18> J. Med. Chem. 1987 30 871-80
- <19> J. Heterocycl. Chem. 1973 10 711-14
- <20> Chem. Pharm. Bull. 1990 38 2446-58
- <21> Heterocycles 1992 34 1605-12
- <22> J. Med. Chem. 1987 30 2270-7
- <23> J. Med. Chem. 1978 21 194-9
- <24> J. Chem. Soc. C 1967 1564-8
- <25> Farmaco, Ed. Sci. 1982 37 398-410
- <26> J. Heterocycl. Chem. 1992 29 359-67
- <27> J. Org. Chem. 1957 22 138-40
- <28> Bull. Chem. Soc. Jpn. 1990 63 2820-7
- <29> Synth. Commun. 1990 20 2965-70
- <30> J. Am. Chem. Soc. 1951 73 494
- <31> J. Med. Chem. 1973 16 68-72

- <32> Europ. Pat. Application No. 212600
- <33> U.S. Patent No. 4,156,734
- <34> Europ. Pat. Application No. 539086
- <35> Europ. Pat. Application No. 417751
- <36> Aust. J. Chem. 1982 35 1451-62
- <37> J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1975 2102-4
- <38> J. Prakt. Chem. 1987 329 557-62
- <39> Japanese Patent No. 03181464
- <40> Europ. Pat. Application No. 2533660
- <41> Europ. Pat. Application No. 104876
- <42> J. Med. Chem. 1991 34 1028-36
- <43> Farmaco, Ed. Sci. 1980 35 621-35
- <44> Europ. Pat. Application No. 302389
- <45> J. Chem. Soc. 1958 3594-3603
- <46> J. Org. Chem. 1981 45 2059-65
- <47> Cesk. Farm. 1969 16 341-5

取代的甲基吡啶的制备见流程图 III 所述

流程图 III

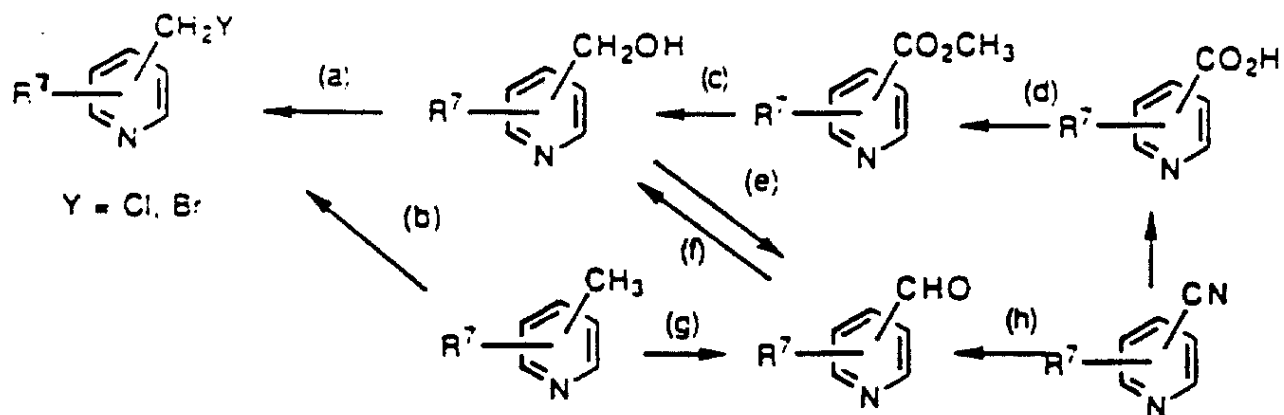


试剂:

(a) NaNC_2 , HX , CuX_2 ; (b) H_2 , Pd/C or SnCl_2 ; (c) H_2C_2 , H_2SO_4 ;
 (d) HNC_3 , H_2SO_4 ; (e) CF_3I , Cu , HXPT ; (f) 1) MCPBA , 2) KCN .

另外, 当制备文献中未描述的本发明取代的和未取代的卤代-亚甲基吡啶时, 由已知起始原料和中间体进行的转化见流程图 IV 所示。

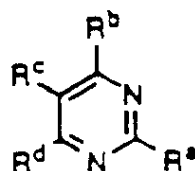
流程图 IV



试剂:

(a) CeCl_4 , PPh_3 ; (b) NCS or NBS ; (c) NaBH_4 , MeOH ; (d) 1) SOCl_2 , 2) MeCH_3 ; (e) FCC ; (f) NaBH_4 ; (g) I_2/DMSO ; (h) DIBAL-H .

其中 Het-1 或 Het-2 代表取代嘧啶的式 I 化合物由取代嘧啶起始原料制备, 其中所述起始原料或由市场得到或见文献报道, 如下列文献.



R^a	R^b	R^c	R^d	Ref.
F	CH_3	H	H	<1>
F	H	CH_3	H	<2>
Cl	CH_3	H	H	商品
Cl	H	CH_3	H	<3>
Br	CH_3	H	H	<4>
Br	H	CH_3	H	<5>
NH_2	CH_3	H	H	商品
NH_2	H	CH_3	H	<6>
CN	CH_3	H	H	<7>
CN	H	CH_3	H	<8>
CH_3	F	H	H	<1>
H	F	H	CH_3	<1>
CH_3	Cl	H	H	<9>

H	Cl	CH ₃	H	<10>
H	Cl	H	CH ₃	<11>
H	Br	H	CH ₃	<12>
CH ₃	NH ₂	H	H	<13>
H	NH ₂	CH ₃	H	<14>
H	NH ₂	H	CH ₃	<15>
CH ₃	CF ₃	H	H	<16>
CH ₃	CN	H	H	<7>
H	CN	CH ₃	H	<17>
H	CN	H	CH ₃	<18>
R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	Ref.
CH ₃	H	F	H	<19>
CH ₃	H	Cl	H	<20>
H	CH ₃	Cl	H	<17>
CH ₃	H	Br	H	<21>
H	CH ₃	Br	H	<17>
CH ₃	H	NH ₂	H	<22>
H	CH ₃	NH ₂	H	<15>
CH ₃	H	NO ₂	H	<23>
H	CH ₃	NO ₂	H	<24>
CH ₃	H	CN	H	<25>

- <1> J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1974 204-8
- <2> Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. Nauk 1977
106-9
- <3> Aust. J. Chem. 1977 30 2515-25
- <4> Helv. Chim. Acta 1992 75 1621-32
- <5> Japanese Patent No. 05085972
- <6> J. Am. Chem. Soc. 1990 112 7736-42
- <7> Synthesis 1984 681-3
- <8> Collect. Czech. Chem. Commun. 1972 37 1721-33
- <9> German Patent No. 3905364
- <10> J. Org. Chem. 1984 49 296-300
- <11> Chem. Ber. 1899 32 2921
- <12> RecJ. Trav. Chim. Pays-Bas 1979 98 5-8
- <13> J. Heterocycl. Chem. 1977 14 1413-14
- <14> J. Org. Chem. 1970 35 438-41
- <15> J. Chem. Soc. 1951 1004
- <16> Farmaco 1993 48 335-55
- <17> Chem. Pharm. Bull. 1987 35 3119-26
- <18> Liebigs Ann. Chem. 1981 333-41
- <19> Justus Liebigs Ann. Chem. 1975 470-83
- <20> Aust. J. Chem. 1974 27 2251-9
- <21> Collect. Czech. Chem. Commun. ^{Commun} 1949 14 223
- <22> J. Org. Chem. 1964 29 941
- <23> J. Org. Chem. 1982 47 1077-80
- <24> J. Org. Chem. 1986 51 67-71
- <25> J. Chem. Soc. C 1966 649

采用有机合成领域已知的标准方法，通过将本发明范围内化合物的官能团转化可制备更多的式 I 化合物。这类转化的一些实例见流程图 V 所示。

流程图 V



X_1	X_2	条件
Cl, Br	H	$H_2, Pd/C$
Cl, Br	OR^4	$NaOR^4$ or KOR^4 in R^4OH
Cl, Br	NH_2	$NH_4OH, CuSO_4$
Cl, Br	$NHR^6, N(R^6)_2$	$H_2NR^6, HN(R^6)_2$
NO_2	NH_2	$H_2, Pd/C$
NH_2	Cl	$NaNO_2, HCl, CuCl_2$
NH_2	Br	$NaNO_2, HCl, CuBr_2$
NH_2	I	$NaNO_2, HCl, KI$
NH_2	F	$NaNO_2, HBF_4$

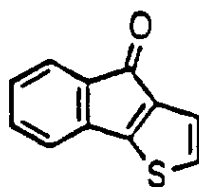
采用有机合成领域已知的公知方法，即将 R^1 ， R^2 或 Y-基团转化成其它官能团，可类似合成本发明其它代表性化合物。这种方法的一个实例是将酯 (CO_2R^3) 转化为相应的酸 (CO_2H)；或醇 (OH)，所述醇可进一步转化为醚 (OR^3) 或“反酯” ($O-COR^3$)。对于这种情况，酯可被皂化得到酸 (CO_2H)，酸被还原成醇。另外可将酯直接还原成醇。合成“反酯”化合物 ($-OC(=O)R^3$) 的另一方法是由酯开始，酯被还原成醇，醇随后用酰卤或酸酐酰化，或使用 N,N-二环己基碳代二亚酰胺，羰基二咪唑，或一些其它本专业已知的偶合剂将醇与酸偶合。

使用 Noller, Org. Syn, Coll. Vol. II: p586 所述方法将腈水解成相应的酰胺，

相同的酰胺可由相应的酯通过皂化，羧酸活化，以及与氨反应制备。通过用伯或仲胺替代氨，可制得本发明的其它酰胺。相应的胺可通过还原相应的酰胺得到。

本发明化合物及它们的合成可用下述实施例和制备进一步说明。所有温度均为摄氏温度。

制备 1



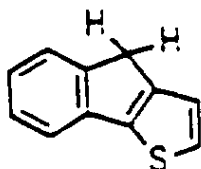
在 500ml 三颈园底烧瓶中放入氯化锌 (75ml , 1. 0MEt₂O 溶液)

并冷却至 0 ℃。在 30 分钟内利用滴液漏斗滴加 2-噻吩基锂 (75ml, 1. 0MTHF 溶液)。两相溶液再搅拌一小时, 然后通过套管转移到 2-碘苯甲酸甲酯 (13. 1g, 0. 05mole), 四 (三苯膦) 钯 (2. 9g, 0. 0025mole) 的 THF (120ml) 溶液。反应物在室温搅拌过夜。加入水 (500ml), 所形成乳液通过硅藻土过滤, 分离有机相, 并将水相用 EtOAc (1 × 500ml, 2 × 250ml) 提取。合并的 EtOAc 提取液用盐水洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 然后再用 MgSO₄ 干燥。然后过滤并浓缩, 粗酯直接用 KOH (5. 61g, 0. 10mole), 水 (16. 5ml) 和 EtOH (65ml) 皂化回流一小时。反应物在 30 ℃ 下浓缩, 用水 (200ml) 稀释, 用 EtOAc (3 × 50ml), Et₂O (1 × 50ml) 洗涤并通过硅藻土过滤。含水相用浓盐酸酸化并用 EtOAc (3 × 100ml) 提取。有机层用盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩并用苯共沸。所形成的棕色油冷冻过夜, 定量得到酸 (10. 0g)。

将不纯酸溶于苯 (113ml) 中并在室温用草酰氯 (4. 7ml, 0. 053mole) 和微量 DMF 处理。继之搅拌 1 小时, 真空蒸发反应液。在 4 ℃ 下残余物再溶于苯 (113ml) 中并加入氯化锡 (IV) (5. 7ml, 0. 053mole)。反应物搅拌 15 分钟 (或搅拌至 TLC 检测反应完全为止), 加水和 1NHCl 使反应骤停直至均相为止并用乙醚提取。乙醚提取液按通常方式处理并将粗产物用硅胶色谱纯化, 用 5/1 己烷/乙醚洗脱, 得到标题化合物 (5. 8g), 产率 58%; mp 99-100 ℃。该方法的变体方法包括使用 2-噻吩三甲基锡替代 2-

噻吩基锂，并使用亚硫酰氯替代草酰氯形成酰卤。

制备 2



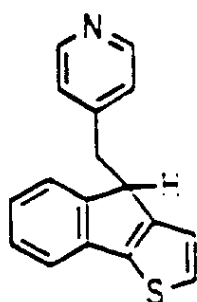
将制备 1 中的原料酮 (1. 28g) 的溶液在二甘醚中在 160 °C 加热，然后加入肼 (13. 9ml) 并升温至 200 °C 加热 40min。冷却后用水稀释，随后用乙醚提取分离，以定量产率分离到棕色固体； mp62-64 °C。

2-氟-4-氯甲基吡啶的制备

向配有磁力搅拌器，回流冷凝器，加热罩的 1000ml 单颈 RBF 内加入 2-氟-4-甲基吡啶 (13. 33g, 120ml) 和四氯化碳 (- 250ml)，N-氯代琥珀酰亚胺 (23. 98g, 180mmol, 1. 5eq) 和过氧化苯甲酰 (1. 5g)，反应物加热回流 6 小时，再加入过氧化苯甲酰 (1. 5g) 并维持加热过夜。TLC 检测 (1: 1 甲苯/二氯甲烷)。[较高浓度时，主要形成二-氯代产物。] 反应物按下述方式处理：冷却至室温或低于室温，通过硅藻土过滤，并将沉淀用较多的四氯化碳洗涤。有机溶液用饱和硫代硫酸钠 ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$)，饱和碳酸氢钠溶液，水，及盐水洗涤。随后用硫酸镁干燥，过滤并蒸发，得到油状物，用 NMR 检测产物比例。该物料可用于下步反应而不需

进一步纯化。[两批上述反应得到 32.94g 产物混合物, 其中为 60% 所要产物, 16%二-氯代产物, 以及 24%SM.]

实施例 1

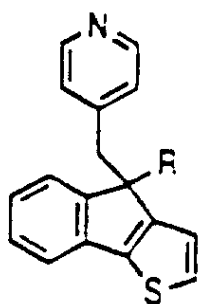


4-(4-吡啶基甲基)-4H-茚并[1,2-B]噻吩

将制备 2 的亚甲基化合物 (1.87g, 0.011mole) 的溶液与 4-吡啶甲醛 (1.05ml, 0.011mole), KO^tBu (1.35g, 0.012mole) 在 THF(40ml) 中反应 5min. 反应物用饱和氯化铵 (100ml) 骤冷并用二氯甲烷 (3 × 50ml) 提取. 合并的二氯甲烷提取物再用氯化铵洗涤, 硫酸镁干燥. 真空浓缩, 红色粗油在 AcOH(50ml) 中与锌 (11.0g) 反应. 常规中和并提取, 得到固体标题化合物, 产率 75%; mp91-93 °C (己烷/乙酸乙酯).

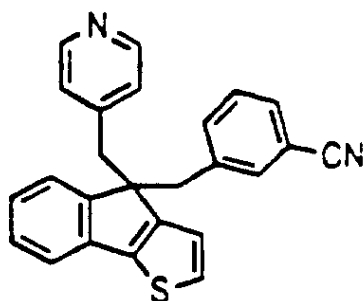
制备 3

一般烷基化方法



在 0 °C 向实施例 1 (1 当量) 和 18-冠-6 (0. 1 当量) 的 THF (每 2mmol 50ml) 溶液内加入六甲基二硅烷叠氮化钾 (1 当量) , 随后搅拌 45min . 加入亲电子试剂 (R-Br) [始终为溴] (1 当量) 的 THF (10ml) 溶液并将反应物室温搅拌过夜 . 反应物用三氯甲烷 / 饱和氯化铵 (各 50ml) 骤冷 . 随后用三氯甲烷进一步提取 , 合并的三氯甲烷提取液用盐水洗涤 , 硫酸镁干燥 , 过滤并浓缩 . 粗残余物用硅胶柱色谱纯化 , 用 MeOH / CHCl₃ 洗脱 , 得到游离碱 . 一般用无机酸盐 (HCl 或 Hbr) 表征 ; 然而 , 在某些情况下优选游离碱 .

实施例 2

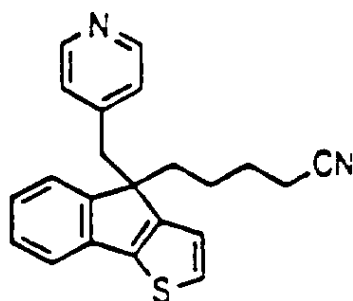


HBr · H₂O

3-[4-(4-吡啶基甲基)-4H-茚并[1,2-B]噻吩-4-基甲基-苄腈
氢溴酸盐水合物

通过在制备 3 中使用 3-氰基苄基溴，得到标题化合物
($C_{23}H_{18}N_2S \cdot HBr \cdot H_2O$)，产率 92%；mp 246-251 分解。

实施例 3

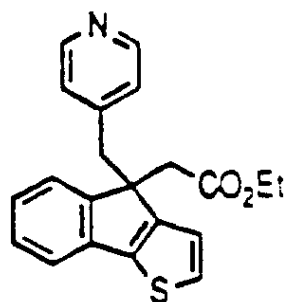


HBr · H₂O

4-(4-吡啶基甲基)-4H-茚并[1,2-B]噻吩-4-戊腈 氢溴酸盐水
合物

通过在制备 3 中使用 5-溴戊腈，得到标题化合物 ($C_{22}H_{16}N_2S$
 $HBr \cdot H_2O$)，产率 33%；mp 136 °C (分解)。

实施例 4

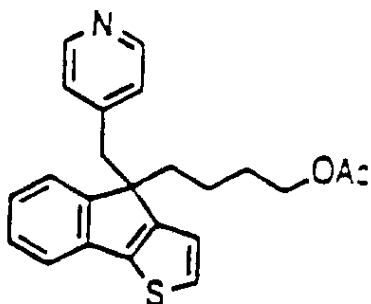


HCl

4-(4-吡啶基甲基)-4H-茛并[1,2-B]噻吩-4-乙酸乙酯盐酸盐

通过在制备 3 中使用 2-溴乙酸乙酯，得到标题化合物
($C_{21}H_{19}N_2OS \cdot HCl$)，产率 75%，mp183-187 °C。

实施例 5



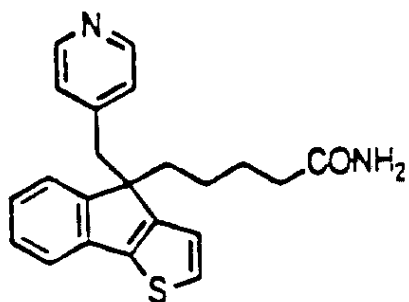
HCl

4-(4-吡啶基甲基)-4H-茛并[1,2-B]噻吩-4-丁醇乙酸酯盐酸盐

通过在制备 3 中使用乙酸 4-溴丁基酯，得到标题化合物

($C_{23}H_{23}NO_2SHCl$) , 产率 69% , mp186-190 °C .

实施例 6

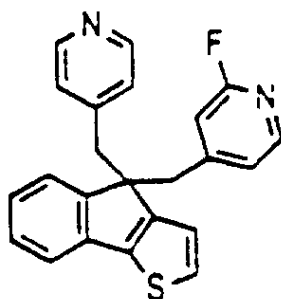


HCl · H₂O

4- (4-吡啶基甲基) -4H-茛并 [1 . 2-B] 噻吩-4-戊酰胺盐酸盐水合物

通过使用 Noller , Org. Syn. Coll. Vol. II , p586 中描述的方法 , 将实施例 3 中的腈转化成相应的酰胺 ($C_{23}H_{22}N_2OS \cdot HCl \cdot H_2O$) , 产率 65% , mp187-190 °C .

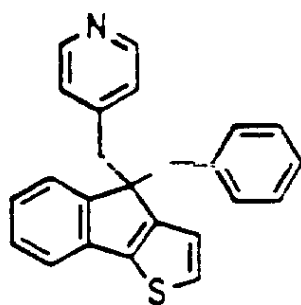
实施例 7



2-氟-4-[4-(4-吡啶基甲基)-4H-茚并[1,2-B]噻吩-4-基甲基]-吡啶

通过在制备 3 中使用 2-氟-4-吡啶甲基氯，得到标题化合物 ($C_{13}H_{17}FN_2S$)，产率 57%，mp117-119 °C。

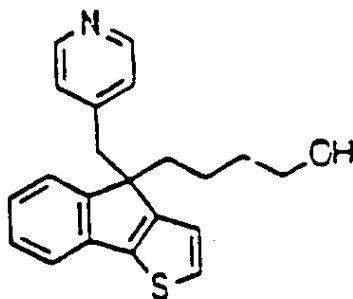
实施例 8



4-[4-(苯基)-4H-茚并[1,2-B]噻吩-4-基甲基]-吡啶

通过在制备 3 中使用苄溴，得到标题化合物 ($C_{14}H_{19}NS$)，产率 20%，mp88-92 °C。

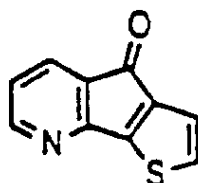
实施例 9



4-(4-吡啶基甲基)-4H-茚并[1,2-B]噻吩-4-丁醇

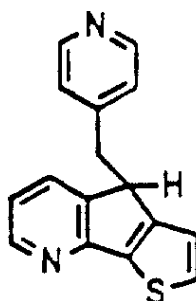
通过将实施例 5 的产物碱性水解，以定量产率分离到油状标题化合物； $C_{11}H_{11}NOS$ ， MW335.45， MS336 (M+1)。

制备 4



以类似于制备 1 所述的方法，并用 2-溴-烟酸甲酯替代，可制备标题化合物。

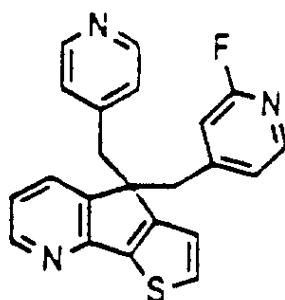
实施例 10



4-(4-吡啶基甲基)-4H-噻吩并[2', 3':3, 4]环戊并[1, 2-B]吡啶

用制备 4 的产物替代制备 2 和 3 的产物，以 45%的产率得到标题化合物 ($C_{16}H_{12}N_2S$)， mp178-181 °C。

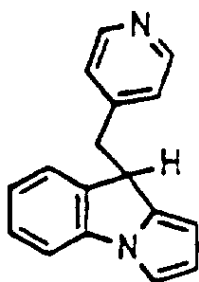
实施例 11



4-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]-4-(4-吡啶基甲基)-4H-噻吩并[3', 2':4, 5]环戊并[1, 2-B]吡啶

将实施例 10 的产物作为起始原料替代制备 3 的起始原料并使用 2-氟-4-吡啶甲基氯, 得到标题化合物 ($C_{22}H_{16}FN_3S$), 产率 92%, mp192-193 °C.

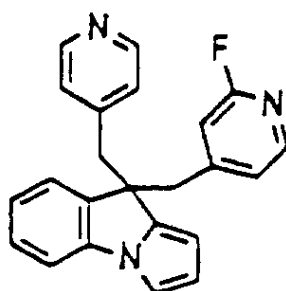
实施例 12



在实施例 1 所述的方法中使用 9H-吡咯并[1, 2a]吡啶

(按. Mazzola, V. J. et al.; J. Org. Chem., (1967) 32: 486 中所述方法制备), 可以得到所要的单-吡啶甲基产物.

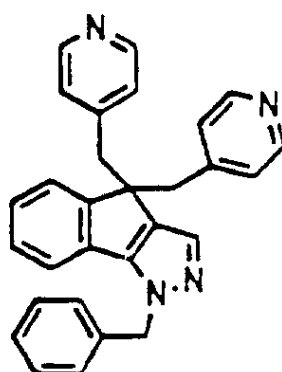
实施例 13



9-(4-吡啶基甲基)-9-(2-氟-4-吡啶基甲基)-9H-吡咯并
[1, 2-a]吲哚

通过用实施例 12 的产物替代实施例 11 制备中的起始原料, 得到标题化合物.

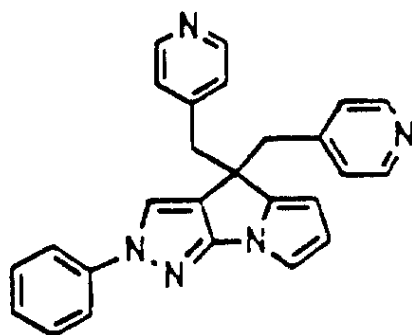
实施例 14



1, 4-二氢-1-(苯甲基)-4, 4-双(4-吡啶基甲基)-茚并[1, 2-C]吡啶

在 10 °C 及干燥氮气保护下向搅拌的 N-苄基吡啶并茚 (6.1 mmol) 的 10 ml DMSO 溶液内滴加叔丁醇钾 (1.44 g, 12.8 mmol) 的 20 ml DMSO/Et₂O (1:1) 混合物。混合物在 30 min 内滴加 4-吡啶甲基氯 (游离碱) (14.6 mmol) 的 30 ml 乙醚溶液。混合物在室温搅拌 16 小时然后倒入 100 ml 水中。混合物用 100 ml 乙醚提取。提取液用水和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 得到泡沫状物 (1.8 g)。泡沫状物通过硅胶柱色谱, 二氯甲烷作为流动相。合并适当的馏份并真空浓缩。残余物用乙酸乙酯/己烷重结晶, 得到标题化合物, 产率 74%; mp 154-155 °C; 元素分析 C₁₉H₁₄N₄: 计算值: C, 81.28; H, 5.65; N, 13.08。测定值: C, 80.73; H, 5.77; N, 12.82。MS m/e 429 (M+1)。

实施例 15

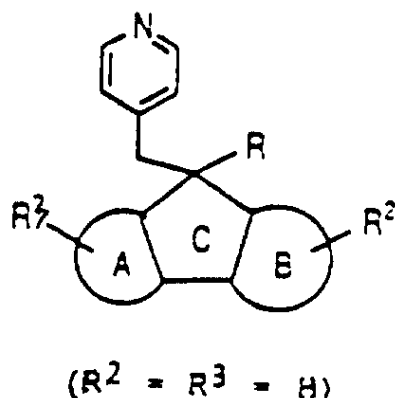


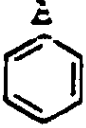
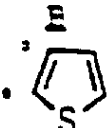
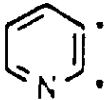
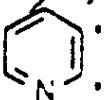
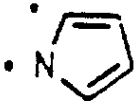

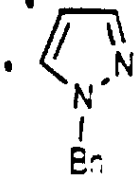
2, 4-二氢-2-苯基-4, 4-双(4-吡啶基甲基)-吡唑并[4, 3-B]吡咯嗪

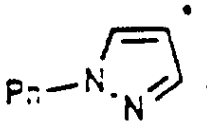
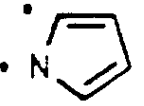

0 °C 向 2, 4-二氢-2-苯基-吡唑并[4, 3-B]吡咯嗪 (6.1 mmol) 和 18-冠-6 (6.1 mmol) 的 THF 溶液内加入六甲基二硅烷叠氮化钾, 随后加入 4-吡啶基甲基氯 (14.6 mmol, 溶于甲苯内的游离碱) 并将反应物温热至室温过夜。随后进行通常的提取和纯化, 分离得到固体标题化合物, 产率 4%; mp 169-170 °C, 元素分析 $C_{26}H_{21}N_5$: 计算值: C, 77.40; H, 5.25; N, 17.36. 测定值: C, 77.01; H, 5.12; N, 17.18. MS m/e 404 (M+1).


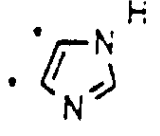
利用上述实施例所述的方法, 制备下表 I 内的化合物。

表 I



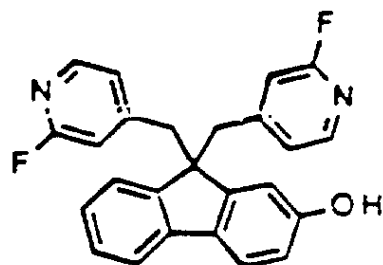
Ex	R	R	R	m.p. °C
1			H	91-93
	(Phe)	(2,3-Thi)		
2	Phe	2,3-Thi	-CH ₂ -3-CN-C ₆ H ₅	246-251
3	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₄ CN	136
4	Phe	2,3-Thi	-CH ₂ -CO ₂ Et	183-187
5	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₄ -OAc	186-190
6	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₄ -CONH ₂	187-190
7	Phe	2,3-Thi	-CH ₂ -2-F-(4-Pyr)	117-119
8	Phe	2,3-Thi	-CH ₂ -C ₆ H ₅	88-92
9	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₄ -CH	70
10		2,3-Thi	H	178-181
	(2,3-Pyr)			
11		2,3-Thi	-CH ₂ -2-F-4-Pyr	192-193
	(2,3-Pyr)			
12	Phe		H	
		(1,2-PYR)		
13	Phe		-CH ₂ -2-F-4-Pyr	
		(1,2-PYR)		
14	Phe		-CH ₂ -4-Pyr	154-155
		(N-Bn-4,5-Pyz)		

15		 (1,2-Pyz)	-CH ₂ -4-Pyz	169-170
16	Phe	N-Ph- 4,5-Pyz	-CH ₂ -4-Pyz	
17	Phe	N-Ph- 4,5-Pyz	-CH ₂ -2-F-4-Pyz	
18	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	
19	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	
20	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	
21	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₅ -CO ₂ Et	
22	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₂ -CN	
23	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₃ -CN	
24	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₆ -CN	
25	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₂ -CCOCH ₃	
26	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₃ -CCOCH ₃	
27	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₄ -CCOCH ₃	
28	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₅ -CCOCH ₃	
29	Phe	 (2,3-Fuz)	H	
30	Phe	2,3-Fuz	-CH ₂ -3-CN-C ₆ H ₅	
31	Phe	2,3-Fuz	-(CH ₂) ₄ CN	
32	Phe	2,3-Fuz	-CH ₂ -CO ₂ Et	
33	Phe	2,3-Fuz	-(CH ₂) ₄ -OAc	
34	Phe	2,3-Fuz	-(CH ₂) ₄ -CONH ₂	

35	Phe	2,3-Fur	-CH ₂ -2-F-(4-Pyr)
36	Phe	2,3-Fur	-CH ₂ -C ₆ H ₅
37	Phe	2,3-Fur	-(CH ₂) ₄ -OH
38	Phe	2,3-Fur	-CH ₂ CH=CH-CO ₂ Et
39	Phe	2,3-Fur	2-F-(4-Pyr)-CH ₂
40	Phe	2,3-Fur	-CH ₂ CH≡CH-CO ₂ Et
41	Phe	2,3-Fur	-CH ₂ -2-F-4-Pyr
42	Phe		H
		(1,5-Imi)	
43	Phe	1,5-Imi	-CH ₂ -3-CN-C ₆ H ₅
44	Phe	1,5-Imi	-(CH ₂) ₄ CN
45	Phe	1,5-Imi	-CH ₂ -CO ₂ Et
46	Phe	1,5-Imi	-(CH ₂) ₄ -OAc
47	Phe		-(CH ₂) ₄ -CONH ₂
		(4,5-Imi)	
48	Phe	4,5-Imi	-CH ₂ -2-F-(4-Pyr)
49	Phe	4,5-Imi	-CH ₂ -C ₆ H ₅
50	Phe	4,5-Imi	-(CH ₂) ₄ -OH
51	Phe	4,5-Imi	-CH ₂ CH=CH-CO ₂ Et
57	1,2-Pyr	4,5-Imi	-CH ₂ -2-F-4-Pyr
58	1,2-Pyr	N-Bn-	-CH ₂ -2-F-4-Pyr
		4,5-Pyr	
59	5,6-Pyr	N-Bn-	-CH ₂ -2-F-4-Pyr
		4,5-Pyr	
60	1,2-Pyr	1-Bn-	-CH ₂ -2-F-4-Pyr
		2,3-Pyr	

通过使用上述实施例所述的方法，还可制备下述化合物。

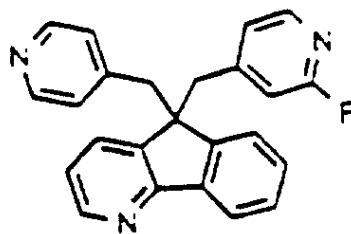
实施例 61



9, 9-双 ((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -2-羟基-9H-芴

m.p. 200-202 °C. MS (NH₃/CI) m/e 401 (M-H); 元素分析, 计算值
C₂₅H₁₈F₂N₂O · 0.25H₂O: C, 74.15; H, 4.61; N, 6.91; F, 9.33; 实测值 C, 73.91; H, 5.10; N, 6.39; F, 8.94.
49: 产率.

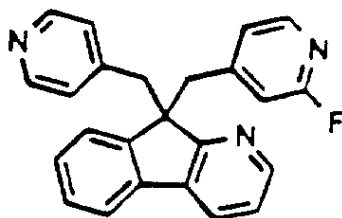
实施例 62



5-(2-氟-4-吡啶基甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-茚并[1,2-b]吡啶

mp 164-5 °C. MS (NH₃/CI) m/e 368 (M-H). 元素分析, 计算值
C₂₄H₁₈FN₃·0.25 H₂O: C, 77.50; H, 5.01; N, 11.30.
实测值: C, 77.63; H, 4.85; N, 11.20. 22% 产率

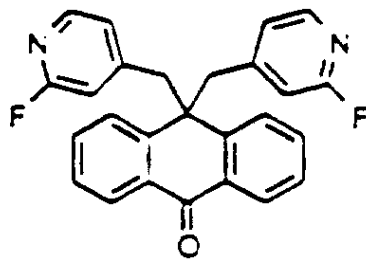
实施例 63



5-(2-氟-4-吡啶基甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-茚并[2,1-b]吡啶

mp 163-4 °C. MS (NH₃/CI) m/e 368 (M-H). 元素分析, 计算值
C₂₄H₁₈FN₃: C, 78.44; H, 4.94; N, 11.11. 实测值: C, 78.10; H, 4.78; N, 11.36. 22% yield.

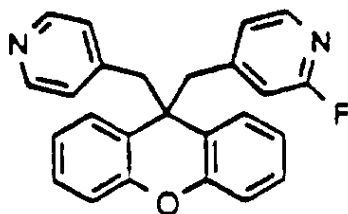
实施例 64



10, 10-双((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -9 (10H) -蒽酮

m.p. 156-157 °C. MS (NH₃/CI) m/e 413 (M+H). 元素分析, 计算值
 $C_{26}H_{16}F_2N_2O \cdot 0.25 H_2O$: C, 75.72; H, 4.40; N, 6.70; F, 9.21; 实测值 C, 75.54; H, 4.38; N, 6.76; F, 9.27.
 44% 产率.

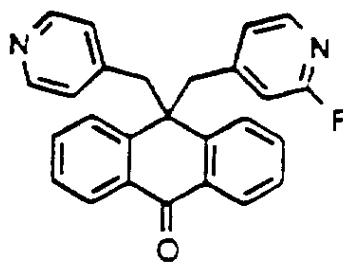
实施例 65



9- ((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -9 - (4-吡啶基甲基) -9H-占吨

m.p. 180-1 °C. MS (NH₃-CI) m/e 383 (M+H). 元素分析, 计算值:
 $C_{25}H_{19}FN_2O \cdot 0.25H_2O$: C, 77.60; H, 5.02; N, 7.24;
 实测值: C, 77.94; H, 4.97; N, 7.25. 3% 产率.

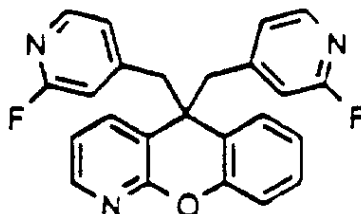
实施例 66



9-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-9-(4-吡啶基甲基)-9H-占吨

m.p. 199-201 °C. MS (NH₃-Cl) m/e 395 (M+H). 元素分析, 计算值
 C₂₆H₁₇FN₂O: C, 79.17; H, 4.86; N, 7.10; 实测值
 C, 78.84; H, 4.80; N, 7.13. 12% 产率。

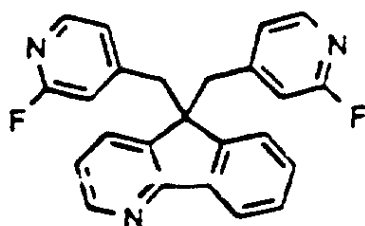
实施例 67



9,9-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-4-氮杂占吨

m.p. 185-189 °C. MS (NH₃-Cl) m/e 402 (M+H). 元素分析,
 (计算值) C₂₄H₁₇N₃F₂O: C, 71.81; H, 4.27; N, 10.47;
 实测值 C, 71.50; H, 4.25; N, 10.28. 10% 产率。

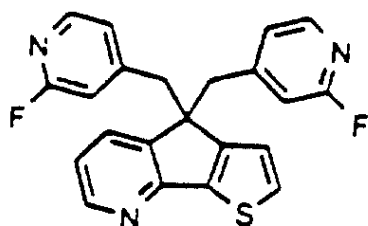
实施例 68



5, 5-双 ((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -5H-茛并 [1, 2-b] 吡啶

m.p. 137-40 °C. MS (CI/NH₃) m/e 388 (M+H). 元素分析,
计算值 C₂₄H₁₇N₃F₂: C, 74.79; H, 4.45; N, 10.90; F, 9.86; 实测值: C, 74.33; H, 4.51; N, 10.91; F, 9.91. 46%
产率

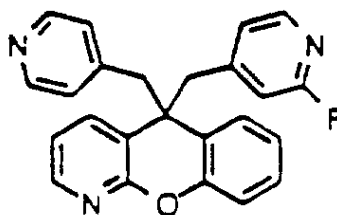
实施例 69



4, 4-双 ((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -4H-噻吩并 [3', 2':4, 5]
环戊并 [1, 2-b] 吡啶

m.p. 157-9 °C. MS (CI/NH₃) m/e 392 (M+H). 元素分析, 计算值
C₂₂H₁₅F₂N₃S: C, 67.50; H, 3.86; N, 10.73; S, 8.19;
实测值 C, 67.11; H, 3.88; N, 10.69; S, 8.34. 55% 产率 .

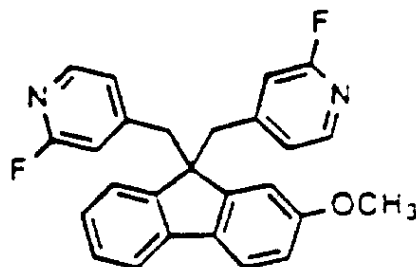
实施例 70



9-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-9-(4-吡啶基甲基)-4-氮杂占吨

m.p. 206-208 °C. MS (NH₃-CI) m/e 384 (M+H). 元素分析,
计算值 C₂₄H₁₈FN₃O · 0.25H₂O: C, 74.31; H, 4.81; N,
10.83; 实测值 C, 74.17; H, 4.69; N, 10.67. 12% 产率.

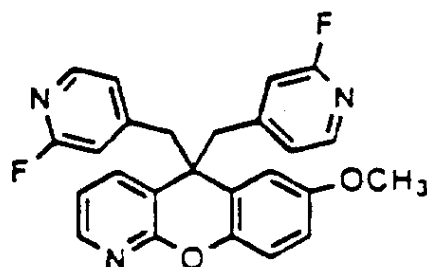
实施例 71



9, 9-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-2-甲氧基茚

m.p. 143-146 °C. MS (NH₃-Cl) m/e 415 (M-H). 元素分析,
计算值 C₂₆H₂₀F₂N₂O: C, 75.35; H, 4.86; N, 6.76; 实测值
C, 75.33; H, 4.78; N, 6.67. 54% 产率.

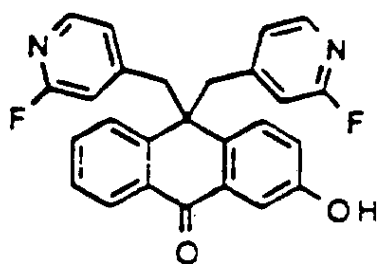
实施例 72



9, 9-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-7-甲氧基-4-氮杂占吨

m.p. 196-197 °C. MS (NH₃-Cl) m/e 432 (M-H). 元素分析,
计算值 : C₂₅H₁₉F₂N₃O₂: C, 69.60; H, 4.44; N, 9.74;
实测值 : C, 69.55; H, 4.37; N, 9.74. 85% 产率.

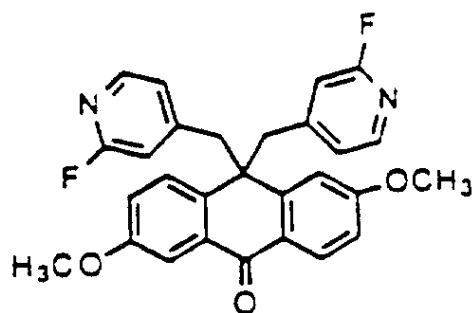
实施例 73



10, 10-双-((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -3-羟基-9 (10H) 蒽酮

m.p. 219-221 °C. MS (NH₃-Cl) m/e 429 (M-H); 元素分析,
 (计算值 C₂₆H₁₈F₂N₂O₂: C, 72.83; H, 4.23; N, 6.54;
 实测值 C, 72.97; H, 4.19; N, 6.49. 26% 产率 .

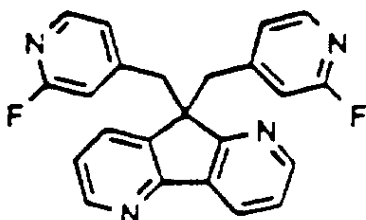
实施例 74



10, 10-双-((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -2, 6-二甲氧基-9 (10H)
 -蒽酮

m.p. 151-2 °C. MS (CI/NH₃) m/e 473 (M+H). 元素分析,
 计算值 C₂₃H₂₂F₂N₂O₂: C, 71.27; H, 4.69; N, 5.93; F, 8.04;
 实测值 : C, 70.76; H, 4.66; N, 5.90; F, 7.91. 10% 产率

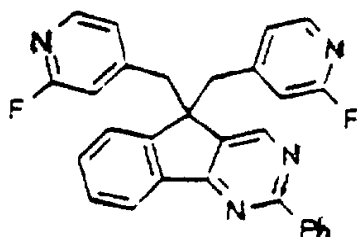
实施例 75



9, 9-双-((2-氟-4-吡啶基) 甲基)-环戊并 [1, 2-b:3, 4-b']
 二吡啶

m.p. 134-5 °C. MS (CI/NH₃) m/e 387 (M+H). 元素分析, 计算值
 C₂₃H₁₆F₂N₄: C, 71.49; H, 4.17; N, 14.50; F, 9.83;
 实测值 : C, 71.08; H, 4.00; N, 14.29; F, 9.96. 27% 产率

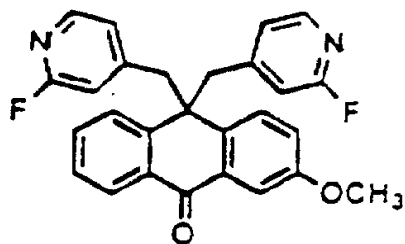
实施例 76



5, 5-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-2-苯基-5H-茚并[1, 2-d]吡啶

m. p. 213—5°C. MS(CI/NH₃) m/e 463 (M+H). 元素分析, 计算值
C₂₉H₂₀F₂N₄: C, 75. 31; H, 4. 36; N, 12. 11; F, 8. 22;
实测值: C, 74. 98; H, 4. 31; N, 12. 01; F, 8. 36. 30% 产率.

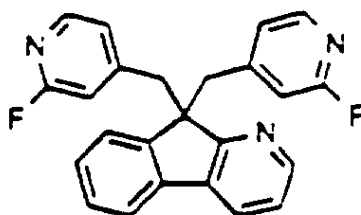
实施例 77



10, 10-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-3-甲氧基-9(10H)-
蒽酮

m.p. 155-7 °C. MS (CI/NH₃) m/e 443 (M-H). 元素分析, 计算值
C₂₇H₂₀F₂N₂O₂: C, 73.29; H, 4.55; N, 6.33; F, 8.59;
实测值 : C, 72.90; H, 4.54; N, 6.24; F, 8.55. 27% 产率 .

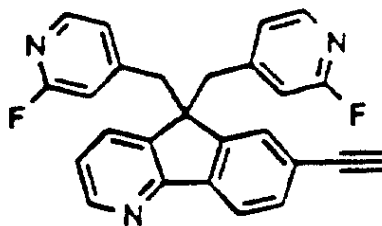
实施例 78



9, 9-双 - ((2-氟-4-吡啶基) 甲基) -9H-茛并 [2, 1-b]吡啶

m.p. 126-30 °C. MS (CI/NH₃) m/e 386 (M+H). 元素分析,
计算值 C₂₄H₁₇F₂N₃: C, 74.79; H, 4.45; N, 10.90; F,
9.86; 实测值 C, 74.50; H, 4.24; N, 10.75; F, 9.87. 35%
产率

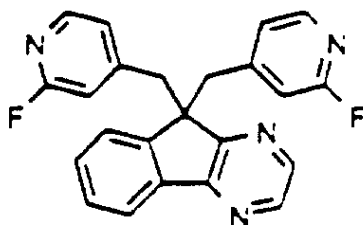
实施例 79



5, 5-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-7-(乙炔基)-5H-茚并[1, 2-b]吡啶

m.p. 139-40 °C. MS (CI/NH₃) m/e 410 (M+H). 元素分析,
计算值 C₂₆H₁₇F₂N₃: C, 76.27; H, 4.19; N, 10.26; F, 9.26;
实测值 C, 75.95; H, 4.14; N, 10.09; F, 9.16. 43%
产率.

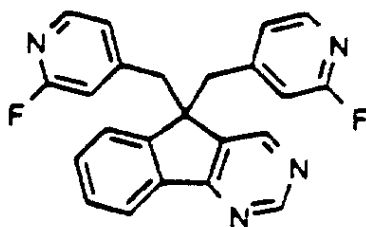
实施例 80



9, 9-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-9H-茚并[2, 1-b]吡嗪

m.p. 119-20 °C. MS (CI/NH₃) m/e 387 (M+H); 元素分析, 计算值
C₂₃H₁₆F₂N₂: C, 71.49; H, 4.17; N, 14.50; F, 9.83;
实测值 C, 71.29; H, 4.12; N, 14.47; F, 9.73. 68% 产率

实施例 81



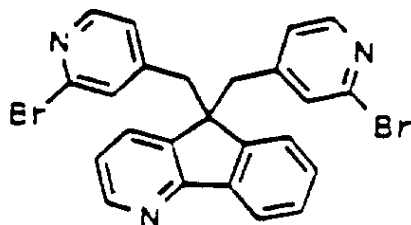
5, 5-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5H-茚并[1, 2-d]吡啶

m.p. 171-4 °C. MS (CI/NH₃) m/e 367 (M+H). 元素分析, 计算值

C₂₃H₁₆F₂N₄: C, 71.49; H, 4.17; N, 14.50; F, 9.83;

实测值 C, 71.30; H, 4.09; N, 14.40; F, 9.96. 64% 产率.

实施例 82



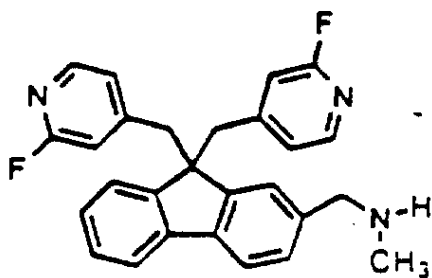
5, 5-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5H-茚并[1, 2-d]吡啶

m.p. 191 °C. MS (CI/NH₃) m/e 508 (M+H). 元素分析, 计算值

C₂₄H₁₇F₂N₃: C, 56.83; H, 3.36; N, 8.26; F, 31.51;

实测值: C, 57.20; H, 3.43; N, 8.20; F, 31.12. 63% 产率.

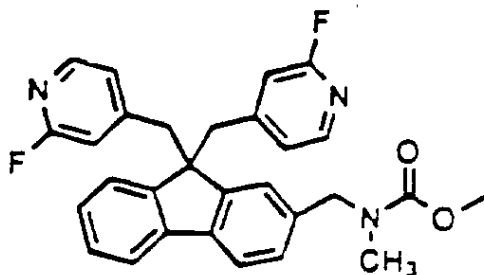
实施例 83



9, 9-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-2-((N-甲基氨基)甲基)茚

m.p. 130-4 °C. MS (CI/NH₃) m/e 428 (M-H). 92% 产率

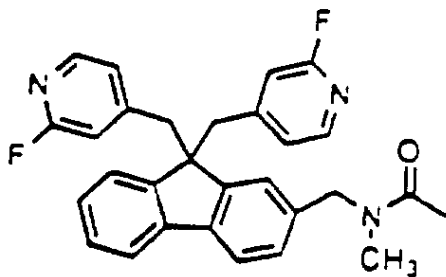
实施例 84



9, 9-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-2-((N-甲基-N-甲氧基氨基)甲基)茚

lit. MS (CI/NH₃) m/e 486 (M-H). 元素分析, 计算值
C₂₉H₂₈F₂N₃O₂ · 0.5 H₂O: C, 70.43; H, 5.30; N, 8.50; 实测值
C, 70.63; H, 5.03; N, 8.53. 85% 产率.

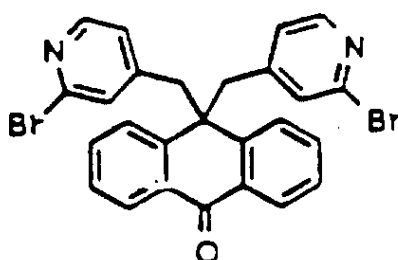
实施例 85



9, 9-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-2-((N-甲基-N-乙酰基氨基)甲基)茚

m.p. 136-7 °C. MS (CI/NH₃) m/e 470 (M+H); 元素分析, 计算值
C₂₉H₂₅F₂N₃O·0.25H₂O: C, 73.48; H, 5.42; N, 8.86;
实测值: C, 73.30; H, 5.34; N, 8.67. 79% 产率

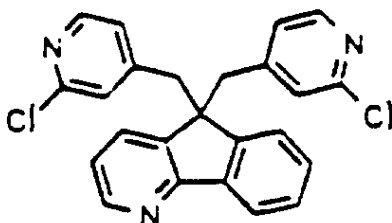
实施例 86



10, 10-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-9(10H)-蒽酮

m.p. 182-3 °C. MS (CI/NH₃) m/e 535 (M+H). 元素分析, 计算值
C₂₆H₁₈F₂N₂O: C, 58.45; H, 3.40; N, 5.24; F, 29.91;
实测值: C, 58.69; H, 3.26; N, 5.22; F, 29.68. 54% 产率.

实施例 87



5, 5-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5H-茚并[1, 2-d]吡啶

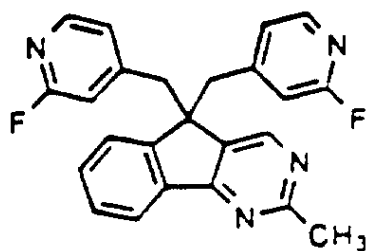
m.p. 188-90 °C. MS (CI/NH₃) m/e 418 (M+H). 元素分析,

计算值 C₂₄H₁₇Cl₂N₃: C, 68.91; H, 4.10; N, 10.04; Cl, 1

6.95; 实测值 C, 68.70; H, 3.99; N, 9.95; Cl, 16.76. 48%

产率

实施例 88



5, 5-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-2-甲基-5H-茚并[1, 2-d]

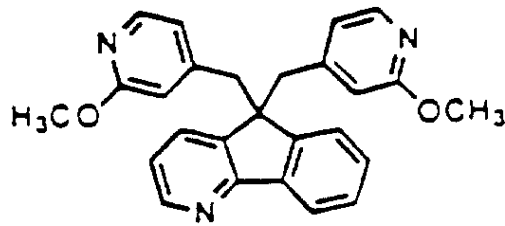
吡啶

m.p. 114-5 °C. MS (CI/NH₃) m/e 401 (M+H). 元素分析, 计算值

for C₂₄H₁₈F₂N₄: C, 71.99; H, 4.53; N, 13.99; F, 9.49;

实测值 C, 71.88; H, 4.52; N, 13; F, 9.87. 31% 产率.

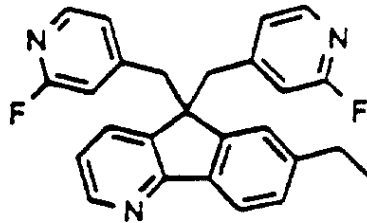
实施例 89



5, 5-双-((2-甲氧基-4-吡啶基)甲基)-5H-茚并[1, 2-b]吡啶

m.p. 138-40 °C. MS (CI/NH₃) m/e 410 (M-H); 元素分析, 计算值
 for C₂₆H₂₃N₃O₂: C, 76.26; H, 5.66; N, 10.26; 实测值 C,
 75.64; H, 5.54; N, 10.14. 50% 产率.

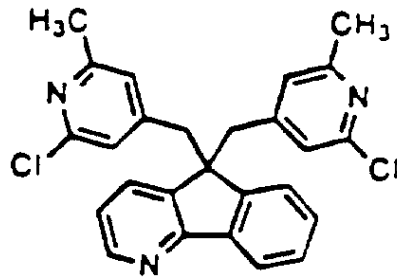
实施例 90



5, 5-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-7-(乙基)-5H-茚并[1, 2-b]吡啶

Oil. MS (CI/NH₃) m/e 414 (M-H). 元素分析, 计算值
 C₂₈H₂₅F₂N₃: C, 75.53; H, 5.12; N, 10.16; 实测值 C, 75; H,
 5.36; N, 9.93. 90% 产率.

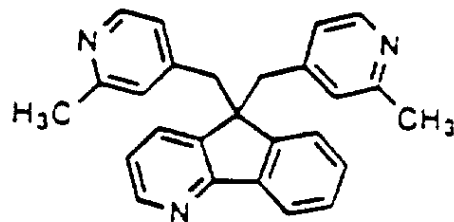
实施例 91



5, 5-双-((2-氯-6-甲基-4-吡啶基)甲基)-5H-茚并[1, 2-b]吡啶

m.p. 155-60 °C. MS (CI/NH₃) m/e 446 (M+H). 元素分析,
 计算值 C₂₆H₂₁Cl₂N₃: C, 69.96; 4.74, 4.68; N, 9.41; Cl,
 15.83; 实测值 C, 70.00; 4.74, ; N, 9.31; Cl, 15.82. 14%
 产率

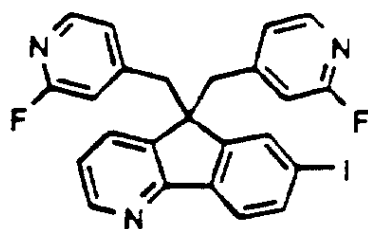
实施例 92



5, 5-双-((2-甲基-4-吡啶基)甲基)-5H-茚并[1, 2-b]吡啶

m.p. 177-9 °C. MS (CI/NH₃) m/e 378 (M+H); 元素分析, 计算值,
 C₂₆H₂₃N₃: C, 82.73; H, 6.14; N, 11.13; 实测值 C,
 82.54; H, 6.12; N, 11.10. 90% 产率.

实施例 93



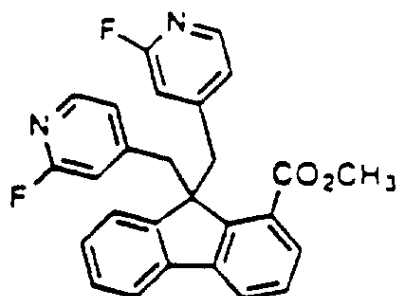
5, 5-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-7-(碘代)-5H-茚并[1, 2-b]吡啶

m.p. 158-61 °C. MS (CI/NH₃) m/e 512 (M-H); 元素分析, 计算值

C₂₄H₁₆F₂I₁N₃: C, 56.38; H, 3.15; F, 7.43; N, 8.22;

实测值 C, 56.83; H, 3.17; F, 7.58; N, 8.17. 25% 产率.

实施例 94



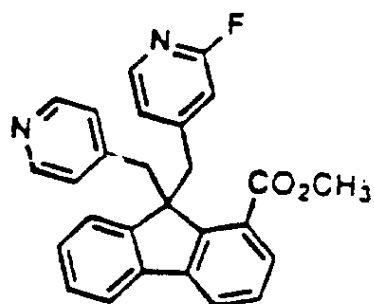
9, 9-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-9H-芴-1-甲酸甲酯

m.p. 126-127°C. MS (NH₃/CI) m/e 443 (M-H); 元素分析, 计算值

C₂₇H₂₀F₂N₂O₂: C, 73.29; H, 4.56; N, 6.33; F, 8.59;

实测值: C, 72.99; H, 4.56; N, 6.24; F, 8.59. 49% 产率.

实施例 95

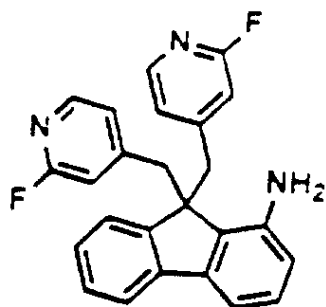


9-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-9-((4-吡啶基甲基)-9H-芴-1-甲酸甲酯, 外消旋

mp 144-6°C. MS (NH₃/CI) m/e 425 (M + H).

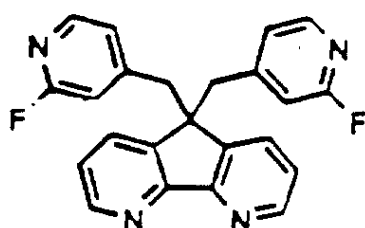
元素分析, 计算值 C₂₇H₂₁FN₂O₂·0.25 H₂O: C, 75.60; H, 5.05; N, 6.53; F, 4.43. 实测值 C, 75.69; H, 4.85; N, 6.42; F, 4.26. 55% 产率

实施例 96



9, 9-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-9H-茚-1-胺
 mp 182-4°C. MS (NH₃/CI) m/e 400 (M+H). 元素分析, 计算值
 C₂₅H₁₉F₂N₃·0.25 H₂O: C, 74.34; H, 4.87; N, 10.40; F, 9.41. 实测值 C, 74.43; H, 4.68; N, 10.37; F, 9.39. 25%
 产率.

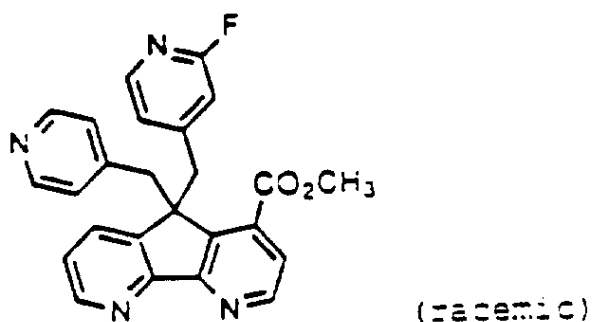
实施例 97



5, 5-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5H-环戊并[2, 1-b; 3, 4-b']二吡啶

mp. 239-241°C. MS (NH₃/CI) m/e 387 (M+H). Anal. 计算值 for C₂₃H₁₆F₂N₄·0.25 H₂O: C, 70.67; H, 4.25; N, 14.33; F, 9.72; 实测值 C, 70.95; H, 4.05; N, 14.24; F, 9.37. 44% 产率.

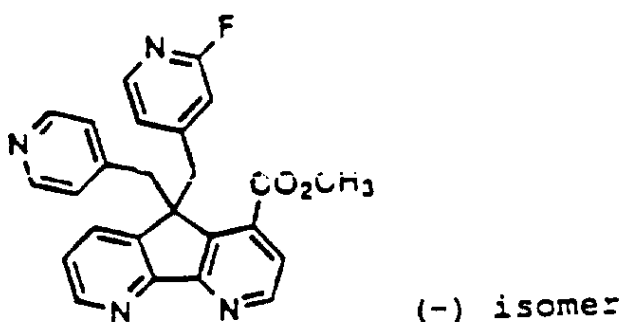
实施例 98



5-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-环戊并
[2,1-b;3,4-b']二吡啶-4-甲酸甲酯, 二盐酸盐 (外消旋)

m.p. 181-9°C. MS (NH₃-CI) m/e 427 (M+H). 元素分析, 计算值:
for C₂₅H₁₉FN₄O₂·2HCl·H₂O: C, 58.04; H, 4.48; N, 10.83; Cl,
13.70; 实测值: C, 58.45; H, 4.30; N, 10.76; Cl, 13.73. 79%
产率..

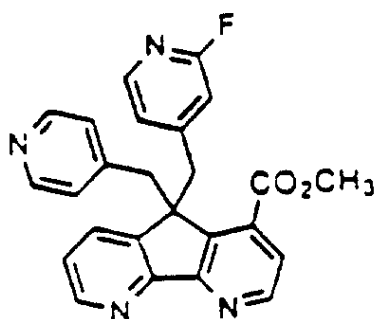
实施例 99



5-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-环戊并
[2,1-b;3,4-b']二吡啶-4-甲酸甲酯, 盐酸盐, (-)-异构体

m.p.-hygroscopic. $[\alpha]_D^{25} = -14.95^\circ$ (c=0.6, CHCl₃). MS (NH₃-Cl) m/e 427 (M+H). 元素分析, 计算值 C₂₅H₁₉FN₄O₂·HCl·0.5 H₂O: C, 63.63; H, 4.49; N, 11.87; Cl, 7.51; 实测值 C, 63.47; H, 4.06; N, 11.73; Cl, 7.26. 73% 产率

实施例 100

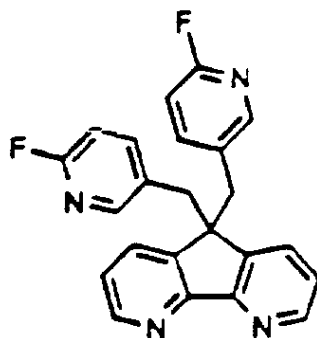


(-) isomer

5-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-环戊并[2,1-b:3,4-b']二吡啶-4-羧酸甲酯, 盐酸盐, (+)-异构体

m.p.-hygroscopic. $[\alpha]_D^{25} = +14.29^\circ$ (c=0.6, CHCl₃). MS (NH₃-Cl) m/e 427 (M+H). 元素分析, 计算值 C₂₅H₁₉FN₄O₂·HCl·0.5 H₂O: C, 63.63; H, 4.49; N, 11.87; Cl, 7.51; 实测值 C, 63.60; H, 4.03; N, 11.80; Cl, 7.01. 90% 产率

实施例 101

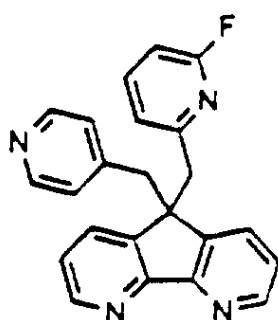


5-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-环戊并
[2,1-b;3,4-b']二吡啶-4-甲酸甲酯, 盐酸盐, (-)-异构体

m.p. 237-238°C. MS (NH₃-Cl) m/e 387 (M-H). 元素分析,

计算值 C₂₃H₁₆N₄F₂·0.25 H₂O: C, 70.67; H, 4.25; N, 14.33; F, 9.72; 实测值 C, 70.81; H, 4.408; N, 14.26; F, 9.70. 88% 产率.

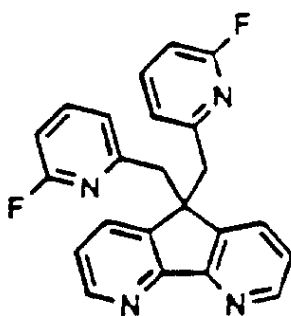
实施例 102



5-((6-氟-2-吡啶基)甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-环戊并
[2,1-b;3,4-b']二吡啶

m.p. 180-182°C. MS (NH₃-CI) m/e 369 (M-H). 元素分析,
 计算值 C₂₃H₁₇N₄F·0.25 H₂O: C, 74.08; H, 4.73; N,
 15.02; F, 5.09; 实测值 C, 73.94; H, 4.53; N, 14.93; F,
 4.84. 81% 产率.

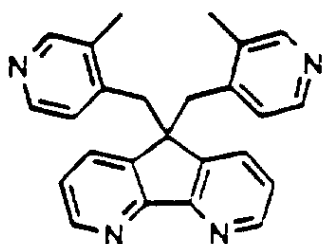
实施例 103



5, 5-双-((6-氟-2-吡啶基) 甲基) -5H-环戊并 [2 , 1-b ; 3 ,
 4-b'] 二吡啶

m.p. 221-225°C. MS (NH₃-CI) m/e 387 (M+H). 元素分析,
 计算值 C₂₃H₁₆N₄F₂·0.33 H₂O: C, 70.40; H, 4.28; N,
 14.28; F, 9.68; 实测值 C, 70.71; H, 4.04; N, 14.30; F,
 9.53. 81% 产率

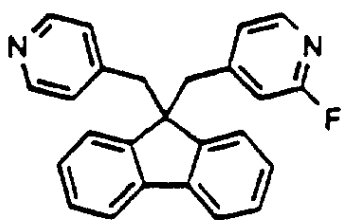
实施例 104



5, 5-双-((3-甲基-4-吡啶基) 甲基)-5H-环戊并 [2, 1-b ; 3, 4-b'] 二吡啶, 三盐酸盐

m.p. 301°C (dec). MS (NH₃-Cl) m/e 379 (M-H). 元素分析,
 计算值 C₂₅H₂₂N₄·3 HCl·2 H₂O: C, 57.32; H, 5.58; N,
 10.69; Cl, 20.30; 实测值 C, 57.68; H, 5.42; N, 9.96; Cl,
 20.76. 71% 产率 .

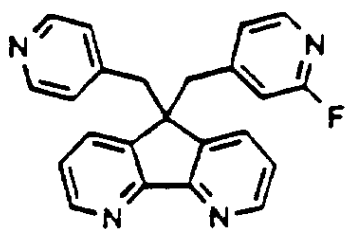
实施例 105



2-氟-4-((9-(4-吡啶基甲基) -9H-芴-9-基) 甲基) 吡啶, 盐
 酸盐

m.p. >220°C. MS (Cl/NH₃) m/e 386 (M+H). 元素分析, 计算值
 for C₂₅H₂₁N₂F·1.2 HCl·0.5 H₂O: C, 71.63; H, 5.10; N, 6.68;
 F, 4.53; Cl, 10.15; 实测值 C, 71.40; H, 4.86; N, 6.54; F,
 4.14; Cl, 10.55. 13% 产率 .

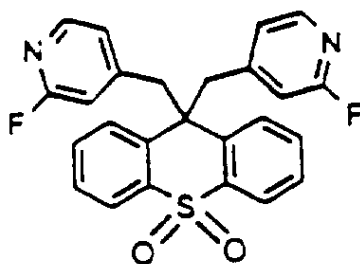
实施例 106



5-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5-(4-吡啶基甲基)-5H-环戊并
[2,1-b;3,4-b']二吡啶

m.p. 228-230°C. MS (CI/NH₃) m/e 369 (M-H). 元素分析,
计算值 %: C₂₃H₁₇N₄·0.25 H₂O: C, 74.08; H, 4.73; N,
15.00; 实测值 C, 74.25; H, 4.53; N, 15.11. 69% 产率.

实施例 107



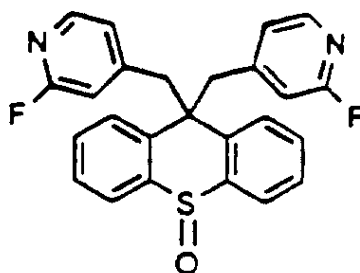
5,5-双-(2-氟吡啶-4-基甲基)噻吨-10,10-二氧化物

将噻吨-10,10-二氧化物 (1.00g, 4.3mmol), 4-氟甲
基-2-氟吡啶 (1.45g, 9.6mmol), 氯化苄基三乙基铵 (90mg,
0.4mmol), 以及 50%NaOH 溶液 (2.5ml) 在甲苯 (60ml) 中

的混合物于 50-60 °C (内温) 搅拌 18 小时。待冷却至室温后, 将反应混合物倒入水 (100ml) 内并用乙酸乙酯提取三次。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。柱色谱纯化 (乙醚: 己烷: 1: 1), 得到标题化合物 (0.68g, Rf 0.2)。

mp >200° C; NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.3 (d, 2H, J=7), 7.9 (d, 2H, J = 7), 7.6 (t, 2H, J = 7), 7.45 (t, 2H, J = 7), 7.25 (d, 2H, J = 7) 6.45-6.35 (m, 2H), 6.2 (s, 2H), 3.8 (s, 4H); CI-HRMS: 计算值 C₂₅H₁₈F₂N₂O₂S: 449.1135 (M + H); 实测值 449.1150.

实施例 108



5,5-双-(2-氟吡啶基-4-基甲基)噻吨-10-氧化物

将噻吨-10-氧化物 (1.00g, 4.7mmol), 4-氯甲基-2-氟吡啶 (1.73g, 10.3mmol), 氯化苄基三乙基铵 (90mg, 0.4mmol), 以及 50%NaOH 溶液 (2.5ml) 在甲苯 (60ml) 中的混合物于 50-60 °C (内温) 搅拌 18 小时。待冷却至室温后, 将反应混合物倾入水 (100ml) 中并用乙酸乙酯提取三次。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。柱色谱纯化 (乙醚: 己烷:

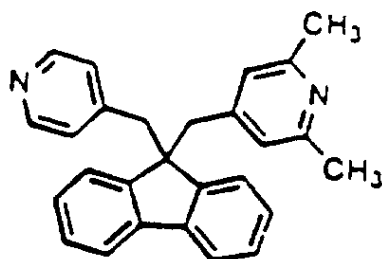
1: 1), 随后用制备型 TLC 纯化, 得到标题化合物 (混有 5, 5-双-(2-氟吡啶基-4-基甲基)-噻吨-10, 10-二氧化物) (0.12g, R_f 0.1).

mp >200°C; NMR (300 MHz,

CDCl₃): δ

8.3 (d, 1H, J=7), 8.2 (d, 2H, J=7), 7.9 (d, 1H, J = 7), 7.88 (d, 2H, J = 7), 7.6 (t, 2H, J = 7), 7.5 (t, 1H, J = 7), 7.45 (t, 1H, J = 7), 7.35 (t, 2H, J = 7), 7.25 (d, 1H, J = 7), 7.15 (d, 2H, J = 7), 6.45-6.35 (m, 2H), 6.2 (s, 2H), 3.9 (s, 2H), 3.8 (s, 2H), 3.15 (s, 2H); CI-MS: 433 (M + H).

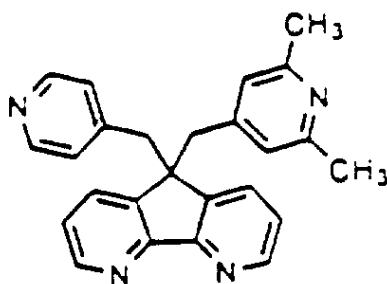
实施例 109



2, 6-二甲基-4-((9-(4-吡啶基甲基)-9H-芴-9-基)甲基)吡啶, 二盐酸盐

m.p. 180°C.. MS (CI/NH₃) m/e 372 (M+H for free base). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.05 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.30 (m, 4H), 6.45 (d, 2H), 6.20 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.20 (s, 6H). 91% yield (for free base).

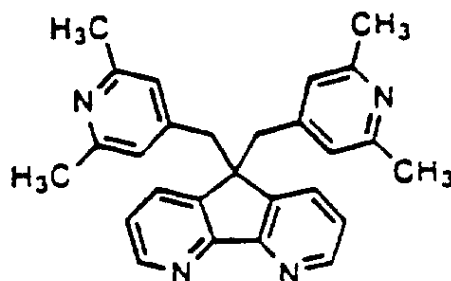
实施例 110



5-((2 , 6-二甲基-4-吡啶基) 甲基) -5-(4-吡啶基甲基) -5H-
环戊并 [2 , 1-b ; 3 , 4-b'] 二吡啶

m.p. >240°C. MS (CI/NH₃) m/e 378 (M+H). 元素分析, 计算值
for C₂₅H₂₂N₄·0.25 H₂O: C, 78.40; H, 5.92; N, 14.63;
实测值 C, 78.05; H, 5.58; N, 14.32. 73% 产率

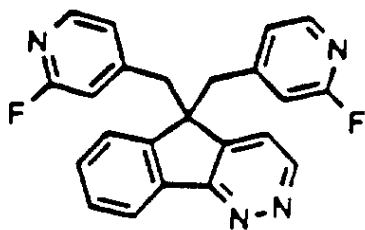
实施例 111



5, 5-双-((2, 6-二甲基-4-吡啶基)甲基)-5H-环戊并[2, 1-b; 3, 4-b¹]二吡啶, E-2-丁烯二酸盐

m.p. 98-101°C (dec). MS (NH₃-CI) m/e 407 (M+H). 元素分析, 计算值 C₂₇H₂₆N₄·C₄H₄O₄·1.2 H₂O: C, 67.74; H, 6.05; N, 10.19; 实测值 C, 67.64; H, 6.48; N, 8.71. 50% 产率.

实施例 112



5, 5-双-((2-氟-4-吡啶基)甲基)-5H-茛并[1, 2-c]喹啶

m.p. 219-20 °C. (dec.). MS (CI/NH₃) m/e 387 (M-H), 278 (M-H-C₆H₄NF), 169 (M-H)-2(C₆H₄NF); 元素分析, 计算值 C₂₃H₁₆F₂N₄: C, 71.49; H, 4.17; F, 9.83; N, 14.50; 实测值 C, 71.21; H, 4.13; F, 9.80; N, 14.45. 22% 产率.

虽然本发明用了一些具体实施例进行描述, 但这些具体实施例不能认为是限制性的。只要在不违背本发明的精神和范围下, 本专业人员进行的任何等同变化, 修改和改进都应当认为是本发明的等

同部分。

本发明式 (I) 化合物具有神经递质释放活性并能有效减轻所造成的记忆障碍。因而，本发明化合物可用于治疗患有神经系统疾病如阿尔茨海默病，帕金森病，老年性痴呆，多梗塞性痴呆，亨廷顿舞蹈病，精神发育迟缓，重症肌无力，等等的病人的识别障碍和/活神经系统机能缺陷和/或情绪和精神失调。

本发明化合物的神经递质释放活性使用常规生化试验方法，例如如下所述的神经递质释放试验测定。本发明化合物有效减轻记忆障碍的能力用常规行为试验方法，如用如下的大鼠被动回避 (PA) 缺氧诱导的遗忘模型测定。

神经递质释放试验

按照 Nickolson 等， Drug Development Research (1990) ， 19: 285-300 中报道的方法或 Mulder 等， Brain Res. , (1974) ， 70 : 372 描述的方法的改进方法测定本发明化合物的神经递质释放活性。

使用体重 175-200g 雄性 Wistar 鼠 (Charles River) 。将鼠断头处死立即解剖大脑。制备壁皮质片 (厚 0. 3mm) (湿重大约 100mg) 并将它们在 10ml Krebs-Ringer 培养基 (KR) 中培养，该培养基含有 NaCl (116mM) ， KCl (3mM) ， CaCl₂ (1. 3mM) ， MgCl₂ (1. 2mM) ， KH₂PO₄ (1. 2mM) ， Na₂SO₄ (1. 2mM) ， NaHCO₃ (25. 0mM) ， 和葡萄糖 (11. 0mM) ， 向其中加入 10uCi H-胆碱 (特异活性大约 35Ci/mM ; NEN) ; 和 10ml 未标记的胆碱至最终

浓度为 1 微摩尔。在 37 °C 下，及 95% 氧气 / 5% 二氧化碳的稳定流速下，将大脑制品培养 30 分钟。在这些条件下，制品借带的部分放射性胆碱被突触泡中储存的胆碱能神经末梢转化成放射性的乙酰胆碱 (ACh)，并通过在培养基中的高浓度的钾离子 (K⁺) 的解聚作用而被释放。

对 ACh 积聚物标记后，用非放射性的 KR 培养基将大脑片洗涤三遍，并转移到一过冷装置中测定药物对 ACh 释放的影响。该过冷装置是由 10 根 5mm 的直径的恒温玻璃柱组成的。每根柱子内装有 GE/F 玻璃纤维过滤器以支撑大脑片 (大约 10mg 组织 / 柱)。过冷是在含有 10mM 半胆碱-3 (HC-3) 的 KR 培养基 (0. 3ml/min) 中进行的 HC-3 阻止过冷过程中由磷脂形成的胆碱的再吸收并释放 ACh，其被转化成未标记的 ACh，并再先形成的标记 ACh 之前被释放。培养基用一个 25-通道蠕动泵 (Ismatec by Brinkman) 送入，在进入过冷柱前先在一恒温的不锈钢旋管中温热至 37 °C。每根柱子装有一个 4-通游标阀 (Beckmann Instruments)，它能迅速改变 KR-培养基的由低到高的 K⁺ 浓度，每根柱子还装有两个 10-通道 3-通阀，它们被用来改变从无药物到含药物的 K⁺/KR 培养基。洗去非特异性结合的放射性 15 分钟后，开始收集 4 分钟的馏份。收集 3 份 4 分钟的馏份后，最初的培养基换为其中的 KCl 浓度已提高到 25mM (高 K⁺培养基) 的 KR-培养基 (S1)。被高 K⁺/KR-培养基解聚作用引起的刺激释放持续 4 分钟。然后用含有药物和载体的低和高 -K⁺/KR-培养基替代无药物的低和高 K⁺/KR-培养基，并继续进行

过冷，收集低 K⁺/KR-培养基的三个 4 分钟馏份，高 K⁺/KR-培养基的一个 4 分钟馏份（S2），以及低 K⁺/KR-培养基的两个 4 分钟馏份。

将适当浓度药物（在 0.9% 盐水中）的 100 倍稀释液加到具有低或高-K⁺/KR-培养基的介质中。为了比较，还进行 linopirdine。

将全部过冷馏份收集到液体闪烁计数管形瓶内。过冷后，从过冷柱中取出脑制品片，用 1.0ml 0.1NHCl 提取。将 Liquiscint（NEN）计数液体（12ml）加到过冷馏份和提取液中，用 Packard Tricarb Liquid Scintillation Counter 对试样进行计数。由于淬灭未做校准。

S2/S1 至之比（与对照组的比较，对照组是 S2 过程中不存在药物）是对药物提高或降低刺激诱发的乙酰胆碱释放的能力的检测。

本发明代表性化合物在神经递质释放试验中被试验并发现它们在促使药物诱导的神经递质释放方面是有效的。结果以药物诱导 ACh 释放的百分增长率表示，见表 II 所示。

小鼠被动回避（PA）缺氧诱发的遗忘症：

用下述步骤在 PA 装置中训练体重 165-210g 之间的未禁食的雄性 CD 小鼠：将小鼠放入分为两格室的箱子的亮的一边，令其用 90 秒钟进入暗格。进入暗格后 10 秒钟，对栅极地板施用 3 秒钟的足电击（1.0mA），然后间隔 10 秒钟，再施用 3 秒钟的足电击。4 小时后测试记忆力。令小鼠用 300 秒钟进入暗格部分，计算时间。进行被动回避训练前，使小鼠暴露于含 6.5% 氧气，其余为氮气

的气体混合物共 30 分钟，引起记忆破坏。相对于 PA 训练的时间，确定施用试验化合物的剂量（0.1 ml/100g SC.）。

在小鼠被动回避（PA）缺氧诱发的遗忘模型中测试本发明代表性化合物并发现它们能有效减轻由缺氧引起的记忆障碍（明显不同于赋形剂，采用 Mann-Whitney U 试验）。结果，平均保留潜伏期，见表 II 和表 III 所示。

微量渗析（Microdialysis）方法

麻醉雄性 Wistar 鼠并将导管定向插入大脑的背侧海马水平面上。在 72 小时最短恢复期后，通过导管将渗析探针（0.5mm 直径）插入海马中，以 2 μ l/min 的速率向探针内灌注含 100 μ M 毒扁豆碱硫酸盐（胆碱酯酶抑制剂）人造脑脊髓液。在样品收集前将小鼠适应 2 小时。每 20 分钟收集微量渗析样品（40 μ l）并立即注入到装有乙酰胆碱（ACh）且配有电化学检测器的高效液相色谱内（HPLC-EC）。收集 3 组基线样品后，给用 0.01 ml/g 体重的药物或赋形剂对照物并在 3 小时内收集 3h 微量渗析样品。将药物给用前的 3 组样品的 ACh 峰高度一起平均测定基线 ACh 水平。测定药物给用后的 ACh 峰高度并用于确定超过基线 ACh 水平的百分变化。在实验结尾，有机地校验探针位置。

HPLC-EC ACh 试验

通过反相色谱（Hamilton PRP-1 柱 150 \times 4.5mm）分离 ACh 并在固定的酶反应器柱（BAS）上转化成乙酸酯，甜菜碱和过氧化氢。然后电化学检测过氧化氢。色谱的流动相的组成为

0. 2MNa₂HPO₄, 0. 1mMEDTA, 0. 5mMSOS, 0. 9mMTMA. Cl, 磷酸调节 pH 值为 8. 0, 并向每升流动相内加入 50mlKathonCG (ESA) 延缓细菌生长.

结果

附图 A 和 B 显示了蕙酮和单杂芬系列母核的未定基团为氟取代基时对化合物体内增加小鼠海马内的 ACh 水平能力的影响. 除实施例 64 的化合物以 1mg/kg 被给用外, 所有化合物以 5mg/kg 剂量试验. 化合物被口服给药, 但美国专利 5, 137, 489 的实施例 611 化合物除外, 该化合物腹膜内给药. 在给用赋形剂后观察到美国专利 5, 137, 489 的实施例 611 化合物对 ACh 水平没有影响 (附图 A). 即使通过比口服途径能引起更大生物利用度的途径 (腹膜内) 给用化合物也观察不到. 另一方面, 为美国专利 5, 137, 489 的实施例 611 的双-氟代类似物的实施例 68 的化合物却能引起 2 倍的 ACh 水平增长并能维持超过 1 小时 (附图 A). 给用 5mg/kg 的美国专利 5, 137, 489 实施例 440 的蕙酮化合物能引起超过基线 72% 的峰 ACh 水平 (附图 B). 施用 1mg/kg 为美国专利 5, 137, 489 实施例 440 的双-氟代类似物的本发明实施例 64 的化合物导致达到超出基线上 100% 的峰的 ACh 水平的延迟增加 (附图 B). 与所观察到的美国专利 5, 137, 489 实施例 440 的效果相反, 给用本发明实施例 64 的化合物后的 ACh 水平增加能维持全部试验持续时间 (3 小时). 所有微量渗析试验的表列数据见表 IV 所示.

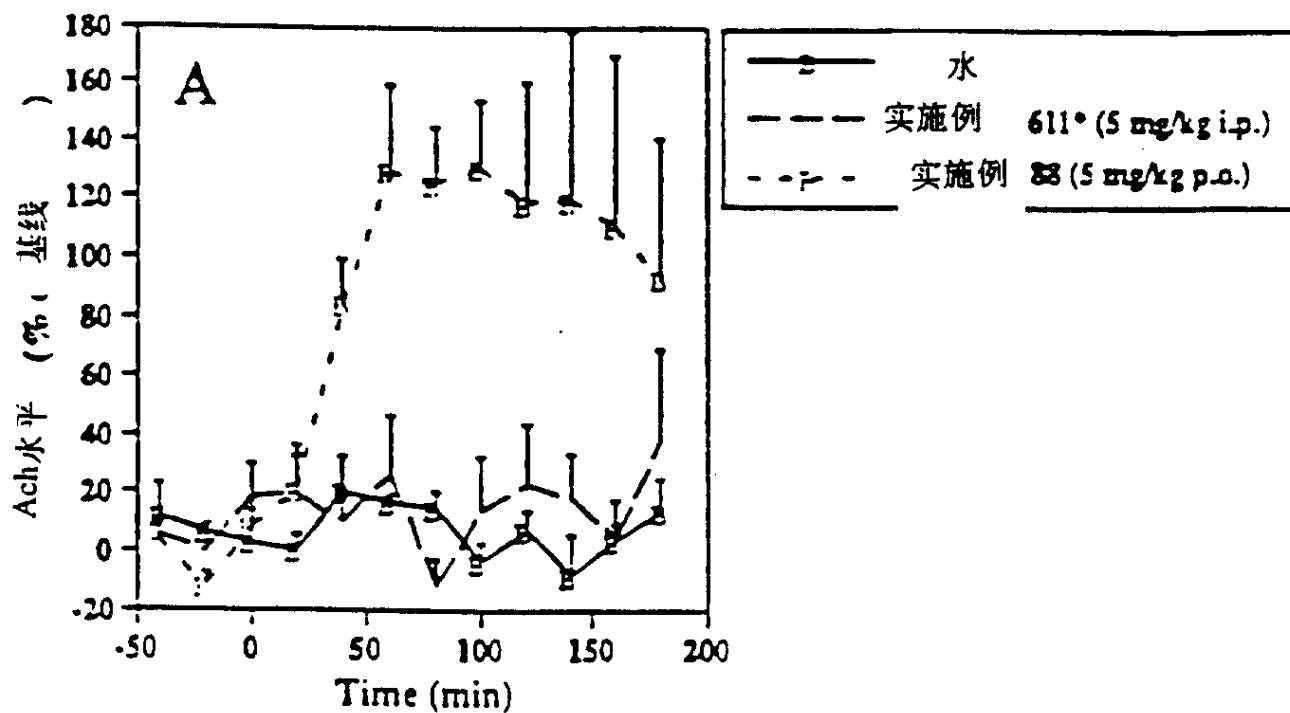


图1: 美国专利5, 137, 489的实施例611与本发明实施例体外对鼠海马中ACh水平的作用的比较。按所述方法进行试验, 在各处理类型中由至少4只动物得到数据。

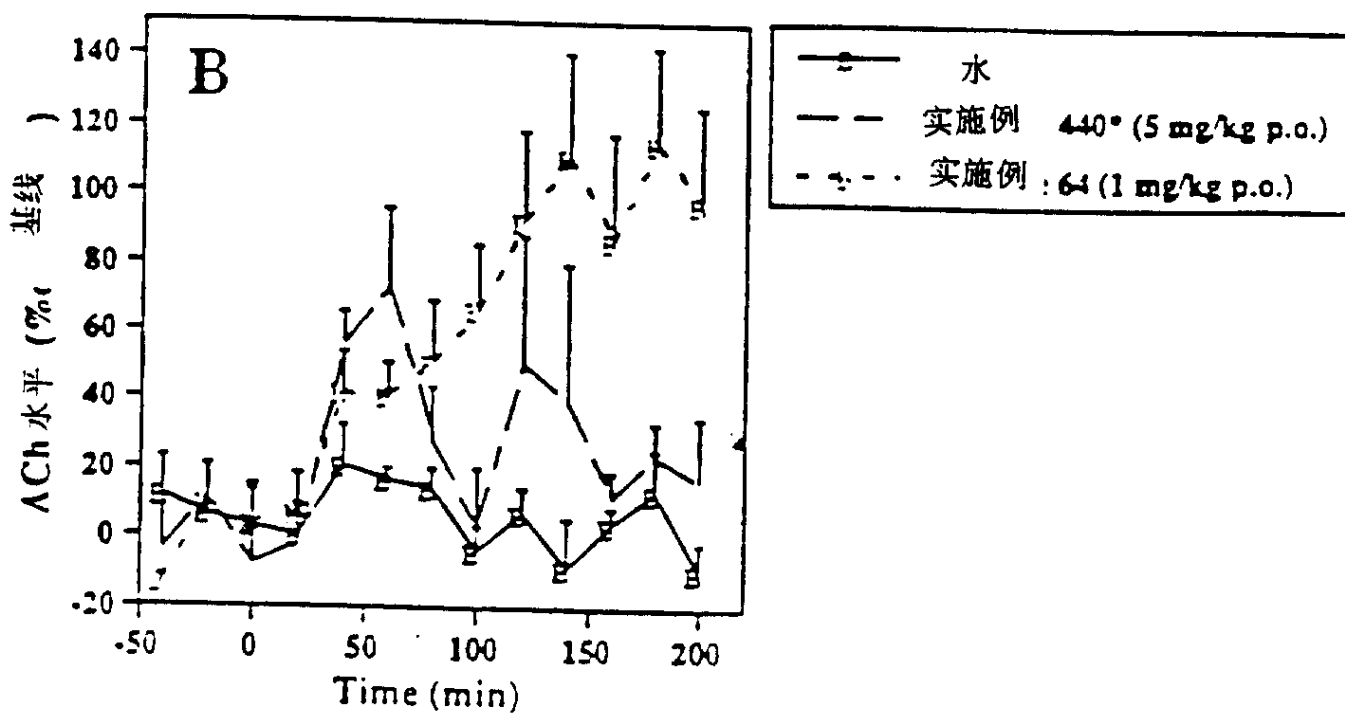


图2: 美国专利5, 137, 489的实施例440与本发明实施例体外对鼠海马中ACh水平的作用的比较。按所述方法进行试验, 在各处理类型中由至少4只动物得到数据。

表 II.

实施例	ACh 释放 % @ 10 μ M	PA 缺氧
1	92	
2	220	
3	145	
4	146	
5	224	
6	163	
7	439	
8	130	
10	118	
11	757	
14	533	有活性
15	348	
lanopiridine (ExNo 4 of US Patent No)	408	有活性

表 III

实施例号	ACH 释放 10 μ M	%ACH e (cor.)	EC ₅₀ (μ M)
62	317	138	0.3
63	253	40	
65	202	39	
64	268	65	
64	287	111	0.66
65	300	100	0.82
63	127	14	
65	466	167	0.76
69	423	140	0.65
66	320	116	0.31
67	403	139	0.64
70	706	223	0.35
71	285	102	1.24
72	338	111	0.85
61	473	174	
73	328	118	
74	476	207	0.88
75	200	50	1.21
76	239	74	0.66
77	258	90	0.66
65	292	99	
82	227	66	
79	328	102	2.65
80	323	165	2.33
81	283	105	0.64

实施例号	ACh 释放 10 μ M	%ACh (cor.)	EC ₅₀ (μ M)
94	318	60	
95	409	193	
96	550	132	0.57
97	290	176	2.62
98	313	104	
99	383	139	
100	343	119	
101	172	35	
102	338		
103	312		
104	342		
105	276	138	
106	278	118	
107	502	176	
108	981	385	
109	434		
110	273		
111	135		

使用如下公式 $(\%ACh_{\text{试验}} - 100\%) / (\text{pos.对照} - 100\%) \times 100\%$
 计算%ACh (cor)；由至少三个试验点 (浓度0.3 μ M-10 μ M)
 的剂量-应答曲线的斜率计算EC₅₀。

表IV

实施例号	剂量 mg/kg (no. tests)	载体	AUC	峰值	持续时间
	(7)	水	36 ± 25	24 ± 9 @ 40	20
	(14)	甲基纤维素	16 ± 7	23 ± 10 @ 60	NSP
Ex. 4 CS4.760.083	5 (5)	水	83 ± 73	50 ± 16 @ 40	20
	10 (9)	水	191 ± 68	55 ± 7 @ 40	60
	20 (6)	水	315 ± 105	65 ± 25 @ 100	100
	20 (10)	甲基纤维素	212 ± 61	62 ± 15 @ 40	100
	20 (3)	甲基纤维素	600 ± 7	117 ± 36 @ 40	140
Ex 440 CS5.137.489	5 (4)	水	44 ± 34	15 ± 15 @ 20	NSP
	10 (10)	水	705 ± 110	127 ± 31 @ 60	100
64	0.5 (6)	甲基纤维素	253 ± 155	40 ± 21 @ 40	NSP
	1 (4)	甲基纤维素	711 ± 155	115 ± 27 @ 150	>
73	5 (3)	甲基纤维素	170 ± 125	36 ± 12 @ 20	NSP
Ex 456 CS5.137.489	5 (4)	水	79 ± 45	36 ± 15 @ 20	NSP
	10 (4)	水	157 ± 105	72 ± 30 @ 40	40
71	5 (3)	甲基纤维素	126 ± 74	34 ± 16 @ 60	NSP
61	5 (3)	甲基纤维素	95 ± 61	45 ± 22 @ 20	40
62	5 (3)	水	160 ± 157	47 ± 32 @ 40	NSP
	10 (4)	水	221 ± 85	52 ± 10 @ 20	>40
65	2 (5)	水	240 ± 82	47 ± 12 @ 40	

实施例号	剂量 mg/kg (no. tests)	载体	AUC	峰值	持续时间
	5 (5)	水	871 ± 272	121 ± 25 @ 100	120
	1 (7)	甲基纤维素	304 ± 88	74 ± 29 @ 100	120
	5 (3)	甲基纤维素	942 ± 324	201 ± 68 @ 80	>80
73	5 (3)	甲基纤维素	432 ± 106	86 ± 42 @ 60	80
67	1 (4)	甲基纤维素	666 ± 212	123 ± 62 @ 200	>
	5 (3)	甲基纤维素	1423 ± 595	199 ± 80 @ 160	>
107	5 (5)	甲基纤维素	281 ± 226	41 ± 10 @ 20	NSP
108	1 (5)	甲基纤维素	184 ± 124	34 ± 19 @ 100	NSP
	5 (5)	甲基纤维素	799 ± 202	108 ± 80 @ 80	>
76	5 (3)	甲基纤维素	96 ± 67	39 ± 25 @ 20	NSP
75	5 (3)	甲基纤维素	302 ± 35	67 ± 12 @ 20	60
65	5 (5)	甲基纤维素	147 ± 69	40 ± 11 @ 20	60
7	5 (3)	水	235 ± 87	53 ± 19 @ 180	NSP
69	5 (5)	水	285 ± 40	44 ± 14 @ 20	40
72	5 (3)	甲基纤维素	138 ± 109	34 ± 22 @ 60	NSP

Ex 532 USS.137.489	10 (5)	甲基纤维素	76 ± 88	58 ± 22 @ 40	40
97	10 (6)	甲基纤维素	649 ± 188	102 ± 29 @ 100	120
81	5 (6)	甲基纤维素	250 ± 68	53 ± 17 @ 60	100

AUC- 曲线下的面积% (由曲线图)

峰值- 在给药后@分钟ACh释放超过基线的增加的最大值%

持续时间- 超过统计意义上的释放时间 (分钟)

NSP- 无意义的点.

本发明化合物也可用作神经功能，机能障碍，和疾病的生化研究中的试剂或标准。

剂量和剂型

本发明化合物可以通过任何能使活性试剂与哺乳动物或病人的体内试剂的作用位置产生接触的手段进行治疗识别障碍和/或神经系统机能缺陷和/或情绪和精神失调。化合物可以通过任何用来与其它药剂共同用药的常规方法进行用药，它们可单独作为治疗剂或者需与治疗剂混合使用。它们可单独用药，但通常都是以含有化合物和根据选定的用药途径和常规药学实践而选择的药物载体的药物组合物给药。

用药剂量将根据用途和已知的因素而变化，这些因素包括例如特定药剂的药效性质，给药的方式和途径；接受者的年龄，体重和健康情况；症状的性质和程度；协同治疗的种类；治疗的频率；以及所期望的结果。为了治疗所述的疾病或症状，本发明化合物可每天口服用药，活性成分的剂量为 0.001-100mg/kg 体重。通常，0.01-10mg/kg/天的剂量以分剂量给药 1-4 次/天，或以持缓释放的剂型也能有效地达到所需的药效。

适于用药的剂型（药物组合物）每单位含有活性成分大约 1mg 至 100mg。在这些药物组合物中，活性成分的量通常将占组合物总量的大约 0.5-95%（重量比）。

活性成分可以固体剂量形式，如胶囊，片剂和粉剂；或以液体形式如 也剂，糖浆和/或悬剂口服用药。本发明化合物也可以以无

菌液体剂量形式胃肠外用药。

明胶胶囊可被用于装活性成分和适当的载体如，但不限于，乳糖，淀粉，硬脂酸镁，硬脂酸或纤维素衍生物。可以使用类似的稀释剂制成的片剂。片剂和胶囊都可以制成持续释放的产品，以便在一定时间内持续释放药物。压缩片剂可以包有糖衣或膜衣，以遮蔽任何令人不快的味道，或用来保护活性成分使其不受环境的侵害，或者使片剂在胃肠道内进行选择性分解。

口服用药的液体剂量形式可含有着色剂和调味剂，以使病人容易接受。

通常，水，可药用油类，盐水，右旋糖（葡萄糖）水溶液，及有关的糖溶液和二元醇，如丙二醇或聚乙二醇是胃肠外溶液的合适载体。胃肠外用药的溶液最好含有活性成分的水溶性盐，合适的稳定剂，以及如果需要，还可含有脂类物质。抗氧化剂，如亚硫酸氢钠，亚硫酸钠或抗坏血酸，单独地或以混合物形式是合适的稳定剂。柠檬酸和其盐，以及 EDTA 也可用作稳定剂。另外，胃肠外溶液可含有防腐剂，如氯化苄烷铵，对羟基苯甲酸甲酯或丙酯以及氯丁醇。

合适的药物载体见“Remington's Pharmaceutical Sciences”，A. Osol 中所描述，该文献为本领域标准参考文献。

适于本发明化合物用药的有用的药物剂量形式可通过下文作进一步说明。

胶囊

分别将 100mg 粉末状的活性成分， 150mg 乳糖， 50mg 纤维素， 及 6mg 硬脂酸镁填入两层明胶胶囊内制成大量的单位胶囊。

软明胶胶囊

将活性成分在易消化的油如大豆， 棉籽或橄榄油中制成混合物， 并用正位移泵压入明胶中， 制成含有 100mg 活性成分的软明胶胶囊。 将胶囊洗涤并干燥。

片剂

用常规方法制备大量片剂， 每片计量单位含有 100mg 活性成分， 0. 2mg 胶体二氧化硅， 5mg 硬脂酸镁， 275mg 微晶纤维素， 11mg 淀粉和 98. 8mg 乳糖。 可使用适当的包覆以提高可口性或延迟吸收。

针剂

适合注射给药的胃肠外组合物可通过在含有 10% 体积丙二醇的水溶液中溶解 1. 5% 重量活性成分制备。 溶液按通常使用的技术灭菌。

悬浮剂

制备口服用的水溶性悬浮液， 以便 5 毫升悬浮液内含有 25 毫克精细活性成分， 200 毫克羧甲基纤维素钠， 5 毫克苯甲酸钠， 1. 0 毫克山梨醇溶液 (US. P.) 和 0. 025 毫升凡士林。

鼻喷雾剂

制备水溶性溶液， 使每 1 毫升溶液含有 10 毫克活性成分， 1. 8 毫克尼泊金甲酯， 0. 2 毫克尼泊金丙酯和 10 毫克甲基纤维

素。将此溶液分配到 1 毫升小瓶内。

肺吸入剂

制备活性成分在吐温 80 中的均相混合物以便活性成分的最终浓度为每容器 10 毫克且容器内的吐温 80 的最终浓度为 1%重量比。将混合物分配到各罐内，并将阀缚在罐上且在加压下加入要求量的二氯四氟乙烷。

上述公开包括了被认为基本上能使本专业人员实施所要求保护的发明的所有资料。由于所引用的申请可提供更多有用的资料，因而这些所引用的资料在此引入作为参考。