



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94192659.1

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

C07D213/75

[43]公开日 1996年7月10日

[22]申请日 94.7.2

[30]优先权

[32]93.7.2 [33]CH[31]1996/93-9

[86]国际申请 PCT/EP94/02169 94.7.2

[87]国际公布 WO95/01338 德 95.1.12

[85]进入国家阶段日期 96.1.2

[71]申请人 比克·古尔顿·劳姆贝尔格化学公司

地址 联邦德国康斯坦茨

[72]发明人 H·阿施勒 D·弗洛克齐

B·古特勒 A·哈策曼

C·舒特 R·博默 U·吉利安

H·P·O·沃尔夫

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 王景朝

A61K 31/44 C07C235/56

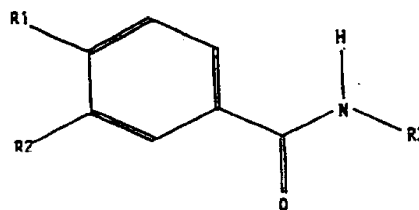
A61K 31/165

权利要求书 13 页 说明书 27 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 氟烷氧基取代的苯甲酰胺类及其作为环状核苷酸磷酸二酯酶抑制剂的应用

[57]摘要

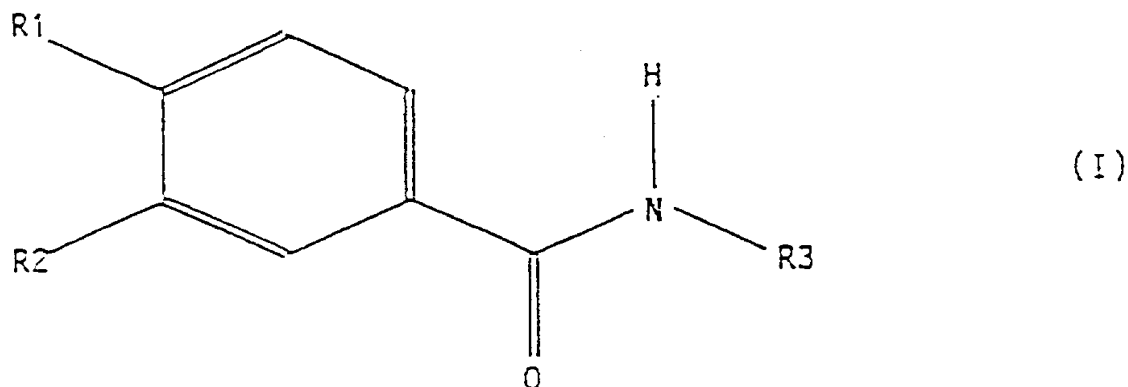
式(I)化合物,式中取代基 R1 和 R2 之一是氢、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷氧基、3-7C-环烷基甲氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的 1-4C-烷氧基,R1 和 R2 中另一个为全部或部分由氟取代的 1-4C-烷氧基,R3 是苯基、吡啶基、由 R31、R32 和 R33 取代的苯基或由 R34、R35、R36 和 R37 取代的吡啶基,其中 R31 是羟基、卤素、氰基、羧基、三氟甲基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基羰基、1-4C-烷基羰基、1-4C-烷基羰基氧基、氨基、单-或二-1-4C-烷氨基或 1-4C-烷基羰基氨基,R32 是氢、羟基、卤素、氨基、三氟甲基、1-4C-烷基或 1-4C-烷氧基,R33 是氢、卤素、1-4C-烷基或 1-4C-烷氧基,R34 是羟基、卤素、氰基、羧基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基羰基或氨基,R35 是氢、卤素、氨基或 1-4C-烷基,R36 是氢或卤素,R37 是氢或卤素,所述化合物是新的有效的支气管治疗药物。



(I)

# 权利要求书

1. 式 I 化合物及其盐, 以及吡啶的 N-氧化物及其盐,



式中:

取代基R1和R2之一是氢、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷氧基、3-7C-环烷基甲氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基, R1和R2中另一个为全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基, 及

R3是苯基、吡啶基、由R31、R32和R33取代的苯基或由R34、R35、R36和R37取代的吡啶基, 其中:

R31是羟基、卤素、氰基、羧基、三氟甲基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基羰基、1-4C-烷基羰基、1-4C-烷基羰基氧基、氨基、单-或二-1-4C-烷氨基或1-4C-烷基羰基氨基,

R32是氢、羟基、卤素、氨基、三氟甲基、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R33是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R34是羟基、卤素、氰基、羧基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基羰基或氨基,

R35是氢、卤素、氨基或1-4C-烷基,

R36是氢或卤素, 和

R37是氢或卤素.

2. 权利要求1的式 I 化合物及其盐, 以及吡啶的N-氧化物及其盐, 式中:

R1是氢、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷氧基、3-7C-环烷基甲氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基,

R2是全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基, 和

R3是苯基、吡啶基、由R31、R32和R33取代的苯基或由R34、R35、R36和R37取代的吡啶基, 其中:

R31是羟基、卤素、氰基、羧基、三氟甲基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基羰基、1-4C-烷基羰基、1-4C-烷基羰基氧基、氨基、单-或二-1-4C-烷氨基或1-4C-烷基羰基氨基,

R32是氢、羟基、卤素、氨基、三氟甲基、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R33是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R34是羟基、卤素、氰基、羧基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基羰基或氨基,

R35是氢、卤素、氨基或1-4C-烷基,

R36是氢或卤素, 和

R37是氢或卤素.

3. 权利要求1的式 I 化合物及其盐, 以及吡啶的N-氧化物及其盐, 式中:

R1是氢、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷氧基、3-7C-环烷

基甲氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基，

R2是全部或部分由氟取代的甲氧基，和

R3是苯基、吡啶基、由R31、R32和R33取代的苯基或由R34、R35、R36和R37取代的吡啶基，其中：

R31是羟基、卤素、氰基、羧基、三氟甲基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基羰基、1-4C-烷基羰基、1-4C-烷基羰基氧基、氨基、单-或二-1-4C-烷氨基或1-4C-烷基羰基氨基，

R32是氢、羟基、卤素、氨基、三氟甲基、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基，

R33是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基，

R34是羟基、卤素、氰基、羧基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基羰基或氨基，

R35是氢、卤素、氨基或1-4C-烷基，

R36是氢或卤素，和

R37是氢或卤素。

4. 权利要求1的式I化合物及其盐，以及吡啶的N-氧化物及其盐，式中：

R1是3-7C-环烷氧基、3-7C-环烷基甲氧基或者苯甲氧基，

R2是全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基，和

R3是苯基、吡啶基、由R31、R32和R33取代的苯基或由R34、R35、R36和R37取代的吡啶基，其中：

R31是羟基、卤素、氰基、羧基、三氟甲基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基羰基、1-4C-烷基羰基、1-4C-

- 烷基羰基氧基、氨基、单-或二-1-4C-烷基氨基或1-4C-烷基羰基氨基,

R32是氢、羟基、卤素、氨基、三氟甲基、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R33是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R34是羟基、卤素、氰基、羧基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基羰基或氨基,

R35是氢、卤素、氨基或1-4C-烷基,

R36是氢或卤素, 和

R37是氢或卤素。

5. 权利要求1的式 I 化合物及其盐, 以及吡啶的N-氧化物及其盐, 式中:

R1是全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基,

R2是氢、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷氧基、3-7C-环烷基甲氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基, 和

R3是苯基、吡啶基、由R31、R32和R33取代的苯基或由R34、R35、R36和R37取代的吡啶基, 其中:

R31是羟基、卤素、氰基、羧基、三氟甲基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基羰基、1-4C-烷基羰基、1-4C-烷基羰基氧基、氨基、单-或二-1-4C-烷基氨基或1-4C-烷基羰基氨基,

R32是氢、羟基、卤素、氨基、三氟甲基、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R33是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R34是羟基、卤素、氰基、羧基、1-4C-烷基、1-4C-烷

氧基、1-4C-烷氧基羰基或氨基，

R35是氢、卤素、氨基或1-4C-烷基，

R36是氢或卤素，和

R37是氢或卤素。

6. 权利要求1的式 I 化合物及其盐，以及吡啶的N-氧化物及其盐，式中：

R1是全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基，

R2是3-7C-环烷基甲氧基或苯甲氧基，和

R3是苯基、吡啶基、由R31、R32和R33取代的苯基或由R34、R35、R36和R37取代的吡啶基，其中：

R31是羟基、卤素、氰基、羧基、三氟甲基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基羰基、1-4C-烷基羰基、1-4C-烷基羰基氧基、氨基、单-或二-1-4C-烷氨基或1-4C-烷基羰基氨基，

R32是氢、羟基、卤素、氨基、三氟甲基、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基，

R33是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基，

R34是羟基、卤素、氰基、羧基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基羰基或氨基，

R35是氢、卤素、氨基或1-4C-烷基，

R36是氢或卤素，和

R37是氢或卤素。

7. 权利要求1的式 I 化合物及其盐，以及吡啶的N-氧化物及其盐，式中：

R1是1-4C-烷氧基、3-5C-环烷氧基、3-5C-环烷基甲

氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基,

R2是全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基, 和

R3是苯基、吡啶基、由R31、R32和R33取代的苯基或由R34、R35、R36和R37取代的吡啶基, 其中:

R31是卤素、氰基、羧基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基或1-4C-烷氧基羰基,

R32是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R33是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R34是卤素或1-4C-烷基,

R35是氢或卤素,

R36是氢或卤素, 和

R37是氢或卤素。

8. 权利要求1的式 I 化合物及其盐, 以及吡啶的N-氧化物及其盐, 式中:

R1是1-4C-烷氧基、3-5C-环烷氧基、3-5C-环烷基甲氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基,

R2是全部或部分由氟取代的甲氧基, 和

R3是苯基、吡啶基、由R31、R32和R33取代的苯基或由R34、R35、R36和R37取代的吡啶基, 其中:

R31是卤素、氰基、羧基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基或1-4C-烷氧基羰基,

R32是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R33是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R34是卤素或1-4C-烷基,

R35是氢或卤素,

R36是氢或卤素, 和

R37是氢或卤素。

9. 权利要求1的式 I 化合物及其盐, 以及吡啶的N-氧化物及其盐, 式中:

R1是3-5C-环烷氧基、3-5C-环烷基甲氧基或苯甲氧基,

R2是全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基, 和

R3是苯基、吡啶基、由R31、R32和R33取代的苯基或由R34、R35、R36和R37取代的吡啶基, 其中:

R31是卤素、氰基、羧基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基或1-4C-烷氧基羰基,

R32是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R33是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R34是卤素或1-4C-烷基,

R35是氢或卤素,

R36是氢或卤素, 和

R37是氢或卤素。

10. 权利要求1的式 I 化合物及其盐, 以及吡啶的N-氧化物及其盐, 式中:

R1是全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基,

R2是1-4C-烷氧基、3-5C-环烷氧基、3-5C-环烷基甲氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基, 和

R3是苯基、吡啶基、由R31、R32和R33取代的苯基或由R34、R35、R36和R37取代的吡啶基, 其中:

R31是卤素、氰基、羧基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基或1-4C-烷氧基羰基,



R32是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R33是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R34是卤素或1-4C-烷基,

R35是氢或卤素,

R36是氢或卤素, 和

R37是氢或卤素。

11. 权利要求1的式 I 化合物及其盐, 以及吡啶的N-氧化物及其盐, 式中:

R1是全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基,

R2是3-5C-环烷基甲氧基或苯甲氧基, 和

R3是苯基、吡啶基、由R31、R32和R33取代的苯基或由R34、R35、R36和R37取代的吡啶基, 其中:

R31是卤素、氰基、羧基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基或1-4C-烷氧基羰基,

R32是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R33是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R34是卤素或1-4C-烷基,

R35是氢或卤素,

R36是氢或卤素, 和

R37是氢或卤素。

12. 权利要求1的式 I 化合物及其盐, 以及吡啶的N-氧化物及其盐, 式中:

R1是1-4C-烷氧基、3-5C-环烷氧基、3-5C-环烷基甲氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基,

R2是全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基, 和

R3是2-溴代苯基、2,6-二氯代-4-乙氧基羰基苯基、2,6-二甲氧基苯基、4-氰基-2-氟代苯基、2,4,6-三氟代苯基、2-氯代-6-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二氟代苯基、2,6-二氯代苯基、3,5-二氯代吡啶-4-基、3-甲基吡啶-2-基、2-氯代吡啶-3-基、3,5-二溴代吡啶-2-基、2,3,5,6-四氟代吡啶-4-基、3-氯代-2,5,6-三氟代吡啶-4-基、3,5-二氯代-2,6-二氟代吡啶-4-基或2,6-二氯代吡啶-3-基。

13. 权利要求1的式 I 化合物及其盐, 以及吡啶的N-氧化物及其盐, 式中:

R1是1-4C-烷氧基、3-5C-环烷氧基、3-5C-环烷基甲氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基,

R2是全部或部分由氟取代的甲氧基, 和

R3是2-溴代苯基、2,6-二氯代-4-乙氧基羰基苯基、2,6-二甲氧基苯基、4-氰基-2-氟代苯基、2,4,6-三氟代苯基、2-氯代-6-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二氟代苯基、2,6-二氯代苯基、3,5-二氯代吡啶-4-基、3-甲基吡啶-2-基、2-氯代吡啶-3-基、3,5-二溴代吡啶-2-基、2,3,5,6-四氟代吡啶-4-基、3-氯代-2,5,6-三氟代吡啶-4-基、3,5-二氯代-2,6-二氟代吡啶-4-基或2,6-二氯代吡啶-3-基。

14. 权利要求1的式 I 化合物及其盐, 以及吡啶的N-氧化物及其盐, 式中:

R1是3-5C-环烷氧基、3-5C-环烷基甲氧基或苯甲氧基,

R2是全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基, 和

R3是2-溴代苯基、2,6-二氯代-4-乙氧基羰基苯基、2,6-二甲氧基苯基、4-氰基-2-氟代苯基、2,4,6-三氟代苯基、2

- 氯代 - 6 - 甲基苯基、2,6 - 二甲基苯基、2,6 - 二氟代苯基、2,6 - 二氯代苯基、3,5 - 二氯代吡啶 - 4 - 基、3 - 甲基吡啶 - 2 - 基、2 - 氯代吡啶 - 3 - 基、3,5 - 二溴代吡啶 - 2 - 基、2,3,5,6 - 四氟代吡啶 - 4 - 基、3 - 氯代 - 2,5,6 - 三氟代吡啶 - 4 - 基、3,5 - 二氯代 - 2,6 - 二氟代吡啶 - 4 - 基或2,6 - 二氯代吡啶 - 3 - 基。

15. 权利要求1的式 I 化合物及其盐，以及吡啶的N - 氧化物及其盐，式中：

R1是全部或部分由氟取代的1 - 4C - 烷氧基，

R2是1 - 4C - 烷氧基、3 - 5C - 环烷氧基、3 - 5C - 环烷基甲氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的1 - 4C - 烷氧基，和

R3是2 - 溴代苯基、2,6 - 二氯代 - 4 - 乙氧基羰基苯基、2,6 - 二甲氧基苯基、4 - 氰基 - 2 - 氟代苯基、2,4,6 - 三氟代苯基、2 - 氯代 - 6 - 甲基苯基、2,6 - 二甲基苯基、2,6 - 二氟代苯基、2,6 - 二氯代苯基、3,5 - 二氯代吡啶 - 4 - 基、3 - 甲基吡啶 - 2 - 基、2 - 氯代吡啶 - 3 - 基、3,5 - 二溴代吡啶 - 2 - 基、2,3,5,6 - 四氟代吡啶 - 4 - 基、3 - 氯代 - 2,5,6 - 三氟代吡啶 - 4 - 基、3,5 - 二氯代 - 2,6 - 二氟代吡啶 - 4 - 基或2,6 - 二氯代吡啶 - 3 - 基。

16. 权利要求1的式 I 化合物及其盐，以及吡啶的N - 氧化物及其盐，式中：

R1是全部或部分由氟取代的1 - 4C - 烷氧基，

R2是3 - 5C - 环烷基甲氧基或苯甲氧基，和

R3是2 - 溴代苯基、2,6 - 二氯代 - 4 - 乙氧基羰基苯基、2,6 - 二甲氧基苯基、4 - 氰基 - 2 - 氟代苯基、2,4,6 - 三氟代苯基、2 - 氯代 - 6 - 甲基苯基、2,6 - 二甲基苯基、2,6 - 二氟代苯基、2,6 - 二氯代苯基、3,5 - 二氯代吡啶 - 4 - 基、3 - 甲基吡啶 - 2 -

基、2-氯代吡啶-3-基、3,5-二溴代吡啶-2-基、2,3,5,6-四氟代吡啶-4-基、3-氯代-2,5,6-三氟代吡啶-4-基、3,5-二氯代-2,6-二氟代吡啶-4-基或2,6-二氯代吡啶-3-基。

17. 权利要求1的式 I 化合物及其盐，以及吡啶的N-氧化物及其盐，式中：

R1是二氟代甲氧基，

R2是甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基、环戊氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、二氟代甲氧基或2,2,2-三氟代乙氧基，和

R3是2-溴代苯基、2,6-二氯代-4-乙氧基羰基苯基、2,6-二甲氧基苯基、4-氰基-2-氟代苯基、2,4,6-三氟代苯基、2-氯代-6-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二氟代苯基、2,6-二氯代苯基、3,5-二氯代吡啶-4-基、3-甲基吡啶-2-基、2-氯代吡啶-3-基、3,5-二溴代吡啶-2-基、2,3,5,6-四氟代吡啶-4-基、3-氯代-2,5,6-三氟代吡啶-4-基、3,5-二氯代-2,6-二氟代吡啶-4-基或2,6-二氯代吡啶-3-基。

18. 权利要求1的式 I 化合物及其盐，以及吡啶的N-氧化物及其盐，式中：

R1是二氟代甲氧基，

R2是甲氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基或二氟代甲氧基，和

R3是2-溴代苯基、2,6-二氯代-4-乙氧基羰基苯基、2,6-二甲氧基苯基、4-氰基-2-氟代苯基、2,4,6-三氟代苯基、2-氯代-6-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二氟代苯基、2,6-二氯代苯基、3,5-二氯代吡啶-4-基、3-甲基吡啶-2-

基、2-氯代吡啶-3-基、3,5-二溴代吡啶-2-基、2,3,5,6-四氟代吡啶-4-基、3-氯代-2,5,6-三氟代吡啶-4-基、3,5-二氯代-2,6-二氟代吡啶-4-基或2,6-二氯代吡啶-3-基。

19. 权利要求1的式 I 化合物及其盐，以及吡啶的N-氧化物及其盐，式中：

R1是甲氧基、正丙氧基、正丁氧基、环丙基甲氧基或2,2,2-三氟代乙氧基，

R2是二氟代甲氧基，和

R3是2-溴代苯基、2,6-二氯代-4-乙氧基羰基苯基、2,6-二甲氧基苯基、4-氰基-2-氟代苯基、2,4,6-三氟代苯基、2-氯代-6-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二氟代苯基、2,6-二氯代苯基、3,5-二氯代吡啶-4-基、3-甲基吡啶-2-基、2-氯代吡啶-3-基、3,5-二溴代吡啶-2-基、2,3,5,6-四氟代吡啶-4-基、3-氯代-2,5,6-三氟代吡啶-4-基、3,5-二氯代-2,6-二氟代吡啶-4-基或2,6-二氯代吡啶-3-基。

20. 权利要求1的式 I 化合物及其盐，以及吡啶的N-氧化物及其盐，式中：

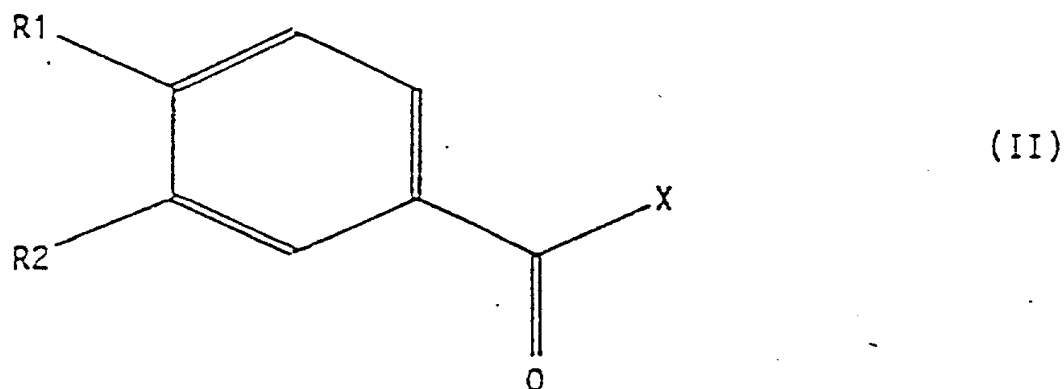
R1是二氟代甲氧基，

R2是环丙基甲氧基，和

R3是2-溴代苯基、2,6-二氯代-4-乙氧基羰基苯基、2,6-二甲氧基苯基、4-氰基-2-氟代苯基、2,4,6-三氟代苯基、2-氯代-6-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二氟代苯基、2,6-二氯代苯基、3,5-二氯代吡啶-4-基、3-甲基吡啶-2-基、2-氯代吡啶-3-基、3,5-二溴代吡啶-2-基、2,3,5,6-四氟代吡啶-4-基、3-氯代-2,5,6-三氟代吡啶-4-基、3,5-

二氯代-2,6-二氟代吡啶-4-基或2,6-二氯代吡啶-3-基。

21. 权利要求1的式 I 化合物及其盐的制备方法, 以及吡啶的 N-氧化物及其盐的制备方法, 其特征是, 将式 II 化合物与胺类  $R_3-NH_2$  进行反应, 式 II 中的  $R_1$  和  $R_2$  具有权利要求1给定的含义, X 为一个适宜的离去基团, 如果需要, 随后将得到的式 I 化合物转变成它的盐和 / 或将得到的吡啶类化合物转变成 N-氧化物, 并且如果需要, 随后转变成它的盐, 或者如果需要, 随后将得到的式 I 化合物的盐转变成游离化合物。



22. 含有一个或多个权利要求1所述化合物的药物。

23. 用于治疗疾病的权利要求1所述的化合物。

24. 应用权利要求1的化合物制备治疗气道疾病的药物。

25. 应用权利要求1的化合物制备治疗皮肤病的药物。

# 说明书

---

## 氟烷氧基取代的苯甲酰胺类及其作为 环状核苷酸磷酸二酯酶抑制剂的应用

### 本发明的应用领域

本发明涉及新的氟烷氧基取代的苯甲酰胺类，它被用于医药工业制备药物。

### 已知的技术背景

在国际申请专利WO 92/12961 中，报导苯甲酰胺类具有PDE - 抑制性能。在国际申请专利WO 93/25517 中，三元取代的苯基衍生物作为选择性的PDE - IV 抑制剂被公开。在国际申请专利WO 94/02465 中，报导了C - AMP 磷酸二酯酶和TNF的抑制剂。

### 本发明的描述

人们发现，下面将进一步叙述的苯甲酰胺类不同于以前发表的化合物，特别是通过氟烷氧基在3 - 或4 - 位取代的苯甲酰胺，具有意想不到的特别优异的性质。

因此，本发明涉及下述式 I 化合物（见附图）及其盐，以及吡啶的N - 氧化物及其盐，其中：

取代基R1和R2之一是氢、1 - 6C - 烷氧基、3 - 7C - 环烷氧基、3 - 7C - 环烷基甲氧基、苯甲氧基或者全部或部分由氟取代的1 - 4C - 烷氧基，R1和R2中另一个为全部或部分由氟取代的1 - 4C - 烷氧基，

R3是苯基、吡啶基、由R31、R32和R33取代的苯基或由R34、R35、R36和R37取代的吡啶基，其中：

R31是羟基、卤素、氰基、羧基、三氟甲基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基羰基、1-4C-烷基羰基、1-4C-烷基羰基氧基、氨基、单-或二-1-4C-烷氨基或1-4C-烷基羰基氨基,

R32是氢、羟基、卤素、氨基、三氟甲基、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R33是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R34是羟基、卤素、氰基、羧基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基羰基或氨基,

R35是氢、卤素、氨基或1-4C-烷基,

R36是氢或卤素, 及

R37是氢或卤素。

本发明的一个具体实例是下述式 I 化合物及其盐, 以及吡啶的N-氧化物及其盐, 其中:

取代基R1和R2之一是氢、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷氧基、3-7C-环烷基甲氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基, R1和R2中另一个为全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基, 和

R3是苯基、吡啶基、由R31、R32和R33取代的苯基或由R34、R35、R36和R37取代的吡啶基, 其中:

R31是羟基、卤素、氰基、羧基、三氟甲基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基羰基、1-4C-烷基羰基、1-4C-烷基羰基氧基、氨基、单-或二-1-4C-烷氨基或1-4C-烷基羰基氨基,

R32是氢、羟基、卤素、氨基、三氟甲基、1-4C-烷基或1



- 4C - 烷氧基,

R33是氢、卤素、1 - 4C - 烷基或1 - 4C - 烷氧基,

R34是羟基、卤素、氰基、羧基、1 - 4C - 烷基、1 - 4C - 烷氧基、1 - 4C - 烷氧基羰基或氨基,

R35是氢、卤素、氨基或1 - 4C - 烷基,

R36是氢或卤素, 及

R37是氢或卤素,

在此, 下述化合物除外: 就是其中R1是全部或部分由氟取代的1 - 4C - 烷氧基, R2是3 - 7C - 环烷氧基。

本发明的另一具体实例是下述式 I 化合物及其盐, 以及吡啶的N - 氧化物及其盐, 其中:

R1是全部或部分由氟取代的1 - 4C - 烷氧基和R2是甲氧基, 或者

R1是氢、1 - 6C - 烷氧基、3 - 7C - 环烷氧基、3 - 7C - 环烷基甲氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的1 - 4C - 烷氧基和R2是全部或部分由氟取代的甲氧基, 或者

R1是3 - 7C - 环烷氧基、3 - 7C - 环烷基甲氧基, 或者苯甲氧基和R2是全部或部分由氟取代的1 - 4C - 烷氧基, 或者

R1是全部或部分由氟取代的1 - 4C - 烷氧基和R2是3 - 7C - 环烷基甲氧基或者苯甲氧基, 以及

R3是苯基、吡啶基、由R31、R32和R33取代的苯基或由R34、R35、R36和R37取代的吡啶基, 其中:

R31是羟基、卤素、氰基、羧基、三氟甲基、1 - 4C - 烷基、1 - 4C - 烷氧基、1 - 4C - 烷氧基羰基、1 - 4C - 烷基羰基、1 - 4C - 烷基羰基氧基、氨基、单 - 或二 - 1 - 4C - 烷氨基或1 - 4C - 烷

基烷基氨基,

R32是氢、羟基、卤素、氨基、三氟甲基、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R33是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R34是羟基、卤素、氰基、羧基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基烷基或氨基,

R35是氢、卤素、氨基或1-4C-烷基,

R36是氢或卤素, 及

R37是氢或卤素。

1-6C-烷氧基是这样—个残基, 它除了含有氧原子之外, 还含有一个直链或支链的具有1至6个碳原子的烷基。作为1至6个碳原子的烷基, 这里可以是例如己基、异己基(2-甲基戊基)、新己基(2,2-二甲基丁基)、戊基、异戊基(3-甲基丁基)、新戊基(2,2-二甲基丙基)、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、丙基、异丙基、乙基和甲基。

3-7C-环烷氧基可以是例如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基和环庚氧基, 其中环丙氧基、环丁氧基和环戊氧基为优选的。

3-7C-环烷基甲氧基可以是例如环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、环戊基甲氧基、环己基甲氧基和环庚基甲氧基, 其中环丙基甲氧基、环丁基甲氧基和环戊基甲氧基是优选的。

作为由氟全部或部分取代的1-4C-烷氧基例如可以是1,2,2-三氟乙氧基、2,2,3,3,3-五氟丙氧基、全氟乙氧基, 特别是1,1,2,2-四氟乙氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和二氟甲氧基。

本发明所指的卤素是指溴、氯和氟。

1-4C-烷基是指直链或支链的具有1至4个碳原子的烷基。例如：丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、丙基、异丙基、乙基和甲基。

1-4C-烷氧基是指一个基团，它除了含有氧原子外，还含有一个前面所述的1-4C-烷基。例如：甲氧基和乙氧基。

1-4C-烷氧基羰基是指一个羰基基团，在其上接上一个前面所述的1-4C-烷氧基。例如：甲氧基羰基（ $\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-$ ）和乙氧基羰基（ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-$ ）。

1-4C-烷基羰基是指一个羰基基团，其上连接上一个前面所述的1-4C-烷基。例如：乙酰基（ $\text{CH}_3\text{CO}-$ ）。

1-4C-烷基羰基氧基除了含有氧原子外，还含有前面所述的1-4C-烷基羰基。例如：乙酸基（ $\text{CH}_3\text{CO}-\text{O}-$ ）。

作为单或二-1-4C-烷氨基例如是甲氨基、二甲基氨基和二乙基氨基。

作为1-4C-烷基羰基氨基是例如乙酰氨基（ $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$ ）。

作为范例，由R31、R32和R33取代的苯基可以是下列基团：

2-乙酰苯基、2-氨基苯基、2-溴代苯基、2-氯代苯基、2,3-二氯代苯基、2,4-二氯代苯基、4-二乙基氨基-2-甲基苯基、4-溴代-2-三氟甲基苯基、2-羧基-5-氯代苯基、3,5-二氯代-2-羟基苯基、2-溴代-4-羧基-5-羟基苯基、2,6-二氯代苯基、2,5-二氯代苯基、2,4,6-三氯代苯基、2,4,6-三氟代苯基、2,6-二溴代苯基、2-氰基苯基、4-氰基-2-氟代苯基、2-氟代苯基、2,4-二氟代苯基、2,6-二氟代苯基、2-氯代

- 6- 氟代苯基、2- 羟基苯基、2- 羟基- 4- 甲氧基苯基、2,4- 二羟基苯基、2- 甲氧基苯基、2,3- 二甲氧基苯基、2,4- 二甲氧基苯基、2,6- 二甲氧基苯基、2- 二甲基氨基苯基、2- 甲基苯基、2- 氯代- 6- 甲基苯基、2,4- 二甲基苯基、2,6- 二甲基苯基、2,3- 二甲基苯基、2- 甲氧基羰基苯基、2- 三氟甲基苯基、2,6- 二氯代- 4- 甲氧基苯基、2,6- 二氯代- 4- 氟基苯基、2,6- 二氯代- 4- 氨基苯基、2,6- 二氯代- 4- 甲氧基羰基苯基、4- 乙酰氨基- 2,6- 二氯代苯基和2,6- 二氯代- 4- 乙氧基羰基苯基。

作为范例，由R34、R35、R36和R37取代的吡啶基团是下列基团：3,5- 二氯代吡啶- 4- 基、2,6- 二氨基吡啶- 3- 基、4- 氨基吡啶- 3- 基、3- 甲基吡啶- 2- 基、4- 甲基吡啶- 2- 基、5- 羟基吡啶- 2- 基、4- 氯代吡啶- 3- 基、3- 氯代吡啶- 2- 基、3- 氯代吡啶- 4- 基、2- 氯代吡啶- 3- 基、2,3,5,6- 四氟吡啶- 4- 基、3,5- 二氯代- 2,6- 二氟代吡啶- 4- 基、3,5- 二溴代吡啶- 2- 基、3,5- 二溴代吡啶- 4- 基、3,5- 二氯代吡啶- 4- 基、2,6- 二氯代吡啶- 3- 基、3,5- 二甲基吡啶- 4- 基、3- 氯代- 2,5,6- 三氟吡啶- 4- 基和2,3,5- 三氟吡啶- 4- 基。

式 I 化合物合适的盐，根据取代反应不同，可以是所有的酸加成盐，特别是所有的与碱形成的盐。特别要提到的是由药理学上可以耐受的通常用于药学上的无机和有机酸和碱制备的盐。药理学上不能耐受的盐，这种盐例如在制备本发明所述的化合物时，按工业规模必须首先作为中间产品沉降出来，然后用专业人员熟悉的方法，再转变成药理学上可以耐受的盐。一方面，所述合适的盐是与酸形成水溶性的和非水溶性的酸加成盐，适合于这

方面的酸有例如：盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、醋酸、柠檬酸、D-葡萄糖酸、苯甲酸、2-(4-羟基苯甲酰)-苯甲酸、丁酸、磺基水杨酸、马来酸、月桂酸、苹果酸、富马酸、丁二酸、草酸、酒石酸、双羟萘酸、硬脂酸、甲苯磺酸、甲磺酸或3-羟基-2-萘甲酸，在这里，在制备盐时，根据需要，应用的酸可以是一元的或多元的酸，根据需要什么样的盐，投料比例可以是按摩尔定量或者偏离该定量比例投料。

另一方面，与碱生成的盐尤其是合适的。作为碱式盐例子要提到的有例如：锂、钠、钾、钙、铝、镁、钛、铍、甲基葡胺-或胍盐，在这里，制备盐时，碱可以按摩尔定量或偏离该定量比例投料。

要强调的式 I 化合物是下述化合物及其盐，以及吡啶的N-氧化物及其盐，其中：

取代基R1和R2之一是1-4C-烷氧基、3-5C-环烷氧基、3-5C-环烷基甲氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基，R1和R2中另一个为全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基，和

R3是苯基、吡啶基、由R31、R32和R33取代的苯基或由R34、R35、R36和R37取代的吡啶基，在此，

R31是卤素、氰基、羧基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基或1-4C-烷氧基羰基，

R32是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基，

R33是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基，

R34是卤素或1-4C-烷基，

R35是氢或卤素，

R36是氢或卤素, 和

R37是氢或卤素。

a) 需要强调的式 I 化合物是下述化合物及其盐, 以及吡啶的 N-氧化物及其盐, 其中:

取代基R1和R2之一是1-4C-烷氧基、3-5C-环烷氧基、3-5C-环烷基甲氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基, R1和R2中另一个为全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基, 和

R3是苯基、吡啶基、由R31、R32和R33取代的苯基或由R34、R35、R36和R37取代的吡啶基, 其中:

R31是卤素、氰基、羧基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基或1-4C-烷氧基羰基,

R32是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R33是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基,

R34是卤素或1-4C-烷基,

R35是氢或卤素,

R36是氢或卤素, 和

R37是氢或卤素,

在此, 下列化合物除外, 其中R1是全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基和R2是3-5C-环烷氧基。

b) 需要强调的式 I 化合物是下述化合物及其盐, 以及吡啶的 N-氧化物及其盐, 其中:

R1是全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基和R2是甲氧基, 或者

R1是1-4C-烷氧基、3-5C-环烷氧基、3-5C-环烷基甲

氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基和R2是全部或部分由氟取代的甲氧基，或者

R1是3-5C-环烷氧基、3-5C-环烷基甲氧基或苯甲氧基和R2是全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基，或者

R1是全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基和R2是3-5C-环烷基甲氧基或苯甲氧基，和

R3是苯基、吡啶基、由R31、R32和R33取代的苯基或由R34、R35、R36和R37取代的吡啶基，其中：

R31是卤素、氰基、羧基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基或1-4C-烷氧基羰基，

R32是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基，

R33是氢、卤素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基，

R34是卤素或1-4C-烷基，

R35是氢或卤素，

R36是氢或卤素，和

R37是氢或卤素。

特别要强调的式 I 化合物是下述化合物及其盐，以及吡啶的N-氧化物及其盐，其中：

取代基R1和R2之一是1-4C-烷氧基、3-5C-环烷氧基、3-5C-环烷基甲氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基，R1和R2中另一个为全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基，和

R3是2-溴代苯基、2,6-二氯代-4-乙氧基羰基苯基、2,6-二甲氧基苯基、4-氰基-2-氟代苯基、2,4,6-三氟苯基、2-氯代-6-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二氟代苯基、2,6-

二氯代苯基、3,5-二氯代吡啶-4-基、3-甲基吡啶-2-基、2-氯代吡啶-3-基、3,5-二溴代吡啶-2-基、2,3,5,6-四氟吡啶-4-基、3-氯代-2,5,6-三氟代吡啶-4-基、3,5-二氯代-2,6-二氟代吡啶-4-基或2,6-二氯代吡啶-3-基。

a) 特别要强调的式 I 化合物是下述化合物及其盐，以及吡啶的N-氧化物及其盐，其中：

取代基R1和R2之一是1-4C-烷氧基、3-5C-环烷氧基、3-5C-环烷基甲氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基，R1和R2中另一个为全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基，和

R3是2-溴代苯基、2,6-二氯代-4-乙氧基羰基苯基、2,6-二甲氧基苯基、4-氰基-2-氟代苯基、2,4,6-三氟苯基、2-氯代-6-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二氟代苯基、2,6-二氯代苯基、3,5-二氯代吡啶-4-基、3-甲基吡啶-2-基、2-氯代吡啶-3-基、3,5-二溴代吡啶-2-基、2,3,5,6-四氟吡啶-4-基、3-氯代-2,5,6-三氟吡啶-4-基、3,5-二氯代-2,6-二氟代吡啶-4-基或2,6-二氯代吡啶-3-基，

这里不包括下列化合物：其中R1是全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基和R2是3-5C-环烷氧基。

b) 特别强调的式 I 化合物是下述化合物及其盐，以及吡啶的N-氧化物及其盐，其中：

R1是全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基和R2是甲氧基，或者

R1是1-4C-烷氧基、3-5C-环烷氧基、3-5C-环烷基甲氧基、苯甲氧基或全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基，R2是



全部或部分由氟取代的甲氧基，或者

R1是3-5C-环烷氧基、3-5C-环烷基甲氧基或苯甲氧基，  
R2是全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基，或者

R1是全部或部分由氟取代的1-4C-烷氧基，R2是3-5C-环烷基甲氧基或苯甲氧基，和

R3是2-溴代苯基、2,6-二氯代-4-乙氧基蒾基苯基、2,6-二甲氧基苯基、4-氰基-2-氟代苯基、2,4,6-三氟代苯基、2-氯代-6-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二氟代苯基、2,6-二氯代苯基、3,5-二氯代吡啶-4-基、3-甲基吡啶-2-基、2-氯代吡啶-3-基、3,5-二溴代吡啶-2-基、2,3,5,6-四氟吡啶-4-基、3-氯代-2,5,6-三氟吡啶-4-基、3,5-二氯代-2,6-二氟代吡啶-4-基或2,6-二氯代吡啶-3-基。

一方面，优选的式 I 化合物如下列化合物及其盐，以及吡啶的N-氧化物及其盐，在所述化合物中，

R1是二氟代甲氧基，

R2是甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基、环戊氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、二氟代甲氧基或2,2,2-三氟乙氧基，和

R3是2-溴代苯基、2,6-二氯代-4-乙氧基蒾基苯基、2,6-二甲氧基苯基、4-氰基-2-氟代苯基、2,4,6-三氟代苯基、2-氯代-6-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二氟代苯基、2,6-二氯代苯基、3,5-二氯代吡啶-4-基、3-甲基吡啶-2-基、2-氯代吡啶-3-基、3,5-二溴代吡啶-2-基、2,3,5,6-四氟吡啶-4-基、3-氯代-2,5,6-三氟代吡啶-4-基、3,5-二氯代-2,6-二氟代吡啶-4-基或2,6-二氯代吡啶-3-基。

另一方面，优选的式 I 化合物如下列化合物及其盐，以及吡啶的N-氧化物及其盐，在所述化合物中，

R1是甲氧基、正丙氧基、正丁氧基、环丙基甲氧基或2,2,2-三氟乙氧基，

R2是二氟代甲氧基，和

R3是2-溴代苯基、2,6-二氯代-4-乙氧基羰基苯基、2,6-二甲氧基苯基、4-氰基-2-氟代苯基、2,4,6-三氟代苯基、2-氯代-6-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二氟代苯基、2,6-二氯代苯基、3,5-二氯代吡啶-4-基、3-甲基吡啶-2-基、2-氯代吡啶-3-基、3,5-二溴代吡啶-2-基、2,3,5,6-四氟代吡啶-4-基、3-氯代-2,5,6-三氟代吡啶-4-基、3,5-二氯代-2,6-二氟代吡啶-4-基或2,6-二氯代吡啶-3-基。

a) 另一方面，优选的式 I 化合物的具体实例是如下化合物及其盐，以及吡啶的N-氧化物及其盐，其中：

R1是二氟代甲氧基，

R2是甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、二氟代甲氧基或2,2,2-三氟代乙氧基，和

R3是2-溴代苯基、2,6-二氯代-4-乙氧基羰基苯基、2,6-二甲氧基苯基、4-氰基-2-氟代苯基、2,4,6-三氟代苯基、2-氯代-6-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二氟代苯基、2,6-二氯代苯基、3,5-二氯代吡啶-4-基、3-甲基吡啶-2-基、2-氯代吡啶-3-基、3,5-二溴代吡啶-2-基、2,3,5,6-四氟吡啶-4-基、3-氯代-2,5,6-三氟代吡啶-4-基、3,5-二氯代-2,6-二氟代吡啶-4-基或2,6-二氯代吡啶-3-基。

a) 另一方面，优选的式 I 化合物如下列化合物及其盐，以及

吡啶的N-氧化物及其盐, 在所述化合物中,

R1是甲氧基、正丙氧基、正丁氧基、环丙基甲氧基或2,2,2-三氟乙氧基,

R2是二氟代甲氧基, 和

R3是2-溴代苯基、2,6-二氯代-4-乙氧基羰基苯基、2,6-二甲氧基苯基、4-氰基-2-氟代苯基、2,4,6-三氟代苯基、2-氯代-6-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二氟代苯基、2,6-二氯代苯基、3,5-二氯代吡啶-4-基、3-甲基吡啶-2-基、2-氯代吡啶-3-基、3,5-二溴代吡啶-2-基、2,3,5,6-四氟代吡啶-4-基、3-氯代-2,5,6-三氟代吡啶-4-基、3,5-二氯代-2,6-二氟代吡啶-4-基或2,6-二氯代吡啶-3-基。

b) 一方面, 优选的式 I 化合物如下列化合物及其盐, 以及吡啶的N-氧化物及其盐, 在所述化合物中,

R1是二氟代甲氧基,

R2是甲氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基或二氟代甲氧基, 和

R3是2-溴代苯基、2,6-二氯代-4-乙氧基羰基苯基、2,6-二甲氧基苯基、4-氰基-2-氟代苯基、2,4,6-三氟代苯基、2-氯代-6-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二氟代苯基、2,6-二氯代苯基、3,5-二氯代吡啶-4-基、3-甲基吡啶-2-基、2-氯代吡啶-3-基、3,5-二溴代吡啶-2-基、2,3,5,6-四氟代吡啶-4-基、3-氯代-2,5,6-三氟代吡啶-4-基、3,5-二氯代-2,6-二氟代吡啶-4-基或2,6-二氯代吡啶-3-基。

b) 另一方面, 优选的式 I 化合物的具体实例如下列化合物及其盐, 以及吡啶的N-氧化物及其盐, 在所述化合物中,

R1是甲氧基、正丙氧基、正丁氧基、环丙基甲氧基或2,2,2-三氟乙氧基,

R2是二氟代甲氧基, 和

R3是2-溴代苯基、2,6-二氯代-4-乙氧基羰基苯基、2,6-二甲氧基苯基、4-氰基-2-氟代苯基、2,4,6-三氟苯基、2-氯代-6-甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二氟代苯基、2,6-二氯代苯基、3,5-二氯代吡啶-4-基、3-甲基吡啶-2-基、2-氯代吡啶-3-基、3,5-二溴代吡啶-2-基、2,3,5,6-四氟代吡啶-4-基、3-氯代-2,5,6-三氟代吡啶-4-基、3,5-二氯代-2,6-二氟代吡啶-4-基或2,6-二氯代吡啶-3-基。

此外, 本发明还涉及制备式 I 化合物和它们的盐类以及吡啶的N-氧化物和它们的盐的方法。该方法的特征是, 将式 II 化合物(见附图)与胺R3-NH<sub>2</sub>进行反应, 式 II 中的R1和R2如前所述, X为一个适宜的去基团, 并且如果需要, 可将得到的式 I 化合物转变成它的盐和/或将得到的吡啶类化合物转变成N-氧化物, 以及如果需要, 随后转变成它的盐, 或者如果需要, 随后将得到的式 I 化合物的盐转变成游离化合物。

本技术领域的专业人员根据其专业知识熟悉合适的去基团。例如, 用式 II (X = Cl 或 Br) 合适的卤化酰基作为起始物质。另外, 所述反应可按后面实施例中所述方法进行, 或按专业人员熟悉的方式进行(例如按国际专利WO 92/12961中所述的方法进行)。

N-氧化反应同样地按专业人员熟悉的方式进行, 例如借助m-氧过苯甲酸在二氯甲烷中于室温进行。本技术领域的专业人员根据其专业知识熟悉各个方法实施时所要求的反应条件。

本发明所述化合物的分离与纯化可以按已知的方法进行，例如：用在真空下蒸除溶剂，将得到的剩余物用一种适宜的溶剂进行重结晶或者用一种常用的纯化方法，例如在适宜载体材料上进行柱层析。

得到盐的方法是，把游离的化合物溶解在一种适宜的溶剂中，例如溶在一种氯代碳氢化合物（如二氯甲烷或氯仿），或者一种低分子的脂肪醇（乙醇、异丙醇）中，溶剂中含有所需要的酸或碱，或者随后再把所需要的酸或碱加入溶剂中。通过过滤、再次沉淀，用一种非溶剂使加成盐进行沉淀，或者通过溶剂的蒸发得到盐。得到的盐可以通过碱化或通过酸化转变成游离化合物，它们还可以重新转变成盐。用这种方式可以把药理学上不能耐受的盐转变成药理学上可耐受的盐。

式 II 化合物和胺  $R_3 - NH_2$  是已知的，或者它们可以按已知的方法制备。

下列的实施例将对本发明作进一步阐述，但不是限制本发明。本发明所述的化合物和原料化合物可以按实施例中所述的相同方法进行制备。

## 实施例

### 最终产物

#### 1. N - (3,5 - 二氯代吡啶 - 4 - 基) - 4 - 二氟代甲氧基 - 3 - 甲氧基苯甲酰胺

将 6.0g 4 - 二氟代甲氧基 - 3 - 甲氧基苯甲酸置于 40 ml 甲苯中与 19.6 g 亚硫酸氯一起加热回流，直至不再有气体生成。溶液在真空下蒸干，残留物溶于约 60 ml 干燥的四氢呋喃中。在搅拌和 15 - 20℃ 冷却的条件下，将上述溶液滴加到一种悬浮液中，该悬

浮液是由4.9 g 4-氨基-3,5-二氯代吡啶和2.0 g 氢化钠(80%, 在矿物油中)在60 ml 干燥的四氢呋喃中制备的。搅拌一小时之后,将反应的混合物用1N 盐酸酸化到pH = 2, 甲苯/四氢呋喃两相分离, 含水相再用醋酸乙酯进行2次萃取。合并的有机相用饱和的碳酸氢钠溶液和水进行洗涤, 用硫酸钠干燥并真空蒸发。残留物用异丙醇进行重结晶。标题化合物的产率为5.8 g (理论值的58.6%), 熔点为170℃。

从下面描述的原料化合物出发, 通过相应的苯甲酸与4-氨基-3,5-二氯代吡啶、4-氨基-3,5-二氯代-2,6-二氟代吡啶、2,6-二氯代苯胺、2,6-二甲基苯胺、3-氨基-2-氯代吡啶、2-氨基-3,5-二溴代吡啶、4-氨基-2,3,5,6-四氟代吡啶、2,4,6-三氟代苯胺、2,6-二氯代-4-乙氧基氨基苯胺、2,6-二氟代苯胺、2-溴代苯胺、2-氯代-6-甲基苯胺、2-甲基苯胺、4-氨基-3-氯代-2,5,6-三氟代吡啶或2-氨基-3-甲基吡啶。按类似实施例1的方法进行反应, 得到下列最终产物:

2. N-(3,5-二氯代吡啶-4-基)-3,4-双-二氟代甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 134℃)

3. N-(3,5-二氯代吡啶-4-基)-3-环丁基甲氧基-4-二氟代甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 155℃)

4. N-(3,5-二氯代吡啶-4-基)-3-环戊氧基-4-二氟代甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 128.5-129℃)

5. N-(3,5-二氯代吡啶-4-基)-3-环丙基甲氧基-4-二氟代甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 158℃)

6. N-(3,5-二氯代-2,6-二氟代吡啶-4-基)-3-二氟代甲氧基-4-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 218℃)

7. N-(2,6-二氯代苯基)-3-二氟代甲氧基-4-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 164℃)
8. N-(2,6-二甲基苯基)-3-二氟代甲氧基-4-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 164℃)
9. N-(2-氯代吡啶-3-基)-3-二氟代甲氧基-4-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 165℃)
10. N-(3,5-二溴代吡啶-2-基)-3-二氟代甲氧基-4-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 143℃)
11. N-(3,5-二氯代吡啶-4-基)-3-二氟代甲氧基-4-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 178℃)
12. N-(3,5-二氯代吡啶-4-基)-3-二氟代甲氧基-4-丙氧基苯甲酰胺 (熔点: 159℃)
13. N-(3,5-二氯代吡啶-4-基)-3-乙氧基-4-二氟代甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 134℃)
14. N-(3,5-二氯代吡啶-4-基)苯甲氧基-3-二氟代甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 152℃)
15. N-(3,5-二氯代吡啶-4-基)-4-丁氧基-3-二氟代甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 146℃)
16. N-(3,5-二氯代吡啶-4-基)-4-环丙基甲氧基-3-二氟代甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 159℃)
17. N-(3,5-二氯代吡啶-4-基)-4-二氟代甲氧基-3-(1-甲基乙氧基)苯甲酰胺 (熔点: 99.5℃)
18. N-(3,5-二氯代吡啶-4-基)-4-二氟代甲氧基-3-(2,2,2-三氟代乙氧基)-苯甲酰胺 (熔点: 147℃)
19. N-(3,5-二氯代吡啶-4-基)-4-二氟代甲氧基-3-

(2-甲基丙氧基)苯甲酰胺 (熔点: 153℃)

20. N-(2,3,5,6-四氟代吡啶-4-基)-4-二氟代甲氧基-3-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 146℃)

21. N-(2,4,6-三氟代苯基)-4-二氟代甲氧基-3-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 145℃)

22. N-(2,6-二氯代-4-乙氧基羰基苯基)-4-二氟代甲氧基-3-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 176℃)

23. N-(2,6-二氯代苯基)-4-二氟代甲氧基-3-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 186℃)

24. N-(2,6-二氟代苯基)-4-二氟代甲氧基-3-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 139℃)

25. N-(2,6-二甲基苯基)-4-二氟代甲氧基-3-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 143℃)

26. N-(2-溴代苯基)-4-二氟代甲氧基-3-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 121℃)

27. N-(2-氯代-6-甲基苯基)-4-二氟代甲氧基-3-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 144℃)

28. N-(2-氯代吡啶-3-基)-4-二氟代甲氧基-3-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 137.5℃)

29. N-(2-甲基苯基)-4-二氟甲氧基-3-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 125℃)

30. N-(3,5-二溴代吡啶-2-基)-4-二氟代甲氧基-3-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 141℃)

31. N-(3,5-二氯代-2,6-二氟代吡啶-4-基)-4-二氟代甲氧基-3-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 174℃)



32. N-(3-氯代-2,5,6-三氟代吡啶-4-基)-4-二氟代甲氧基-3-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 141℃)

33. N-(3-甲基吡啶-2-基)-4-二氟代甲氧基-3-甲氧基苯甲酰胺 (熔点: 96℃)

### 原料化合物

#### A. 4-二氟代甲氧基-3-甲氧基苯甲酸

在连续搅拌下, 向10.0 g 4-二氟代甲氧基-3-甲氧基苯甲醛、6.5 g 氨基硫酸和50 ml 冰醋酸组成的混合物中滴加由7.3 g 80% 氯化钠和15 ml 水组成的溶液。通过冰水冷却, 使内部温度维持在30和35℃之间。滴加结束后, 再搅拌1小时, 并随后用水稀释。沉降出的4-二氟代甲氧基-3-甲氧基苯甲酸进行抽滤、用水洗涤、在真空下干燥并用乙腈/石油醚(沸点40℃) 2/8 重结晶。产率7.1 g, 熔点170℃。

按类似的方法, 可以得到以下苯甲酸类化合物:

3,4-双-(二氟代甲氧基)苯甲酸 (熔点: 104.5℃)

3-环丁基甲氧基-4-二氟代甲氧基苯甲酸 (熔点: 132℃)

3-环戊氧基-4-二氟代甲氧基苯甲酸 (熔点: 125.5℃)

3-环丙基甲氧基-4-二氟代甲氧基苯甲酸 (熔点: 118~118.5℃)

3-乙氧基-4-二氟代甲氧基苯甲酸 (熔点: 157℃)

4-二氟代甲氧基-3-(1-甲基)乙氧基苯甲酸 (熔点: 93℃)

4-二氟代甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸 (熔点: 109℃)

3-二氟代甲氧基-4-甲氧基苯甲酸 (熔点: 178℃)

3-二氟代甲氧基-4-丙氧基苯甲酸 (熔点: 148℃)

- 4 - 苯甲氧基 - 3 - 二氟代甲氧基苯甲酸 (熔点: 169℃)
- 4 - 丁氧基 - 3 - 二氟代甲氧基苯甲酸 (熔点: 136℃)
- 4 - 环丙基甲氧基 - 3 - 二氟代甲氧基苯甲酸 (熔点: 150℃)

#### B. 4 - 二氟代甲氧基 - 3 - 甲氧基苯甲醛

在剧烈的搅拌下, 在约2小时内, 将氯二氟甲烷引入到由200g 香草醛、6.7 g 苯甲基三甲基氯化铵、314 g 50% 氢氧化钠和2 L 二氧六环组成的混合物中。随后, 混合物在冰水和醋酸乙酯中分配, 分出有机相, 含水相用醋酸乙酯通过搅拌再萃取两次, 合并的有机相用硫酸镁干燥并在真空下浓缩。为了除去未参加反应的香草醛, 将油状物在中性硅胶上进行层析, 用甲苯洗脱。将洗提液蒸发之后, 得到249 g 4 - 二氟代甲氧基 - 3 - 甲氧基苯甲醛油状物。

用类似的方法可以得到以下的苯甲醛类化合物:

- 3 - 环丁基甲氧基 - 4 - 二氟代甲氧基苯甲醛 (熔点: 46℃)
- 3 - 环丙基甲氧基 - 4 - 二氟代甲氧基苯甲醛 (油)
- 4 - 二氟代甲氧基 - 3 - (1 - 甲基) - 乙氧基苯甲醛 (油)
- 4 - 二氟代甲氧基 - 3 - (2,2,2 - 三氟乙氧基)苯甲醛 (油)
- 3,4 - 双 - 二氟代甲氧基苯甲醛 (油)
- 3 - 环戊氧基 - 4 - 二氟代甲氧基苯甲醛 (油)
- 3 - 乙氧基 - 4 - 二氟代甲氧基苯甲醛 (油)
- 4 - 二氟代甲氧基 - 3 - (2 - 甲基丙氧基)苯甲醛 (油)
- 3 - 二氟代甲氧基 - 4 - 甲氧基苯甲醛 (熔点: 41℃)
- 3 - 二氟代甲氧基 - 4 - 丙氧基苯甲醛 (油)
- 4 - 苯甲氧基 - 3 - 二氟代甲氧基苯甲醛 (熔点: 52 ~ 52.5℃)
- 4 - 丁氧基 - 3 - 二氟代甲氧基苯甲醛 (油)

#### 4-环丙基甲氧基-3-二氟代甲氧基苯甲醛(油)

##### 商业用途

本发明化合物具有有用的药理学特性，因此它们在工业上是有用的，作为环状核苷磷酸二酯酶(PDE)抑制剂(IV型)，一方面它们适合用作为支气管治疗剂(由于它们的扩张作用，也由于它们的增加呼吸速率或呼吸传动作用，因此可用于治疗气道阻塞)，另一方面，本发明化合物尤其可用于治疗其他各种疾病，尤其是炎症，例如气道炎症(预防哮喘)、皮肤炎症、肠炎、眼炎和关节炎，这些炎症是由介质如组胺、PAE(血小板激活因子)、花生四烯酸衍生物(如白三烯类和前列腺素类)、细胞因子、白细胞介素IL-1~IL-12、 $\alpha$ -、 $\beta$ -和 $\gamma$ -干扰素、肿瘤坏死因子(TNF)或氧自由基和蛋白酶进行传递。在本申请中，本发明化合物的特性在于低毒、良好的经肠吸收(高的生物利用度)、大的治疗幅度并且没有明显的副作用。

由于本发明化合物具有PDE-抑制作用，因此它们可以用于治疗人或兽类的药物，如果应用它们，例如用于治疗 and 预防下述疾病：各种原因引起的急性和慢性(尤其是炎症和过敏原引起的)气道疾病(支气管炎、过敏性支气管炎、支气管哮喘)；皮肤病(尤其增生的、炎症的和过敏的类型)，如牛皮癣(普通的)、中毒性和过敏性接触湿疹、特异反应性湿疹、皮脂溢性湿疹、单纯苔癣、晒斑、在肛殖区域瘙痒、簇状脱发、肥大性伤疤、盘状红斑狼疮、滤泡样和分布广的脓皮病(follicular and widespread pyodermias)、内源和外源的痤疮、红斑痤疮以及其他增生的、炎症的和过敏的皮肤疾病；根据过度释放TNF和白三烯而引起的疾病，例如关节炎类型疾病(类风湿性关节炎、类风湿

性脊椎炎、骨关节炎和其他关节疾病），免疫系统疾病（AIDS）、休克型疾病（脓毒性休克、内毒素休克、革兰氏阴性脓毒病、中毒性休克综合症和ARDS（成人呼吸窘迫综合症）以及在胃肠区域中一般的炎症（节段性回肠炎和溃疡性结肠炎）；根据在上气道（咽、鼻）区域和邻近区域（副鼻窦、眼）过敏和/或慢性免疫缺陷反应的病症，例如过敏性鼻炎/鼻窦炎、慢性鼻炎/鼻窦炎、过敏性结膜炎和鼻息肉；并且通过PDE抑制剂还可治疗心脏疾病，例如心机能不全，或由于PDE抑制剂的组织舒张作用可治疗的疾病，如与肾结石有关的肾绞痛和输尿管绞痛。

本发明还涉及治疗哺乳动物，包括人，疾病的方法，所述哺乳动物，包括人，患有上述一种疾病。该方法的特征在于，将治疗上有效并且药理学上可以耐受剂量的一个或多个本发明化合物给患病的哺乳动物服用。

本发明也涉及用于治疗 and / 或预防上述疾病的本发明化合物。

本发明还涉及应用本发明化合物制备用于预防和/或治疗上述疾病的药物。

本发明也涉及治疗和/或预防上述疾病的药物，所述药物含有一个或多个本发明化合物。

按实质上已知的和本技术领域专业人员熟悉的方法制备所述药物。作为药物，本发明化合物（为有效化合物）或者本身被应用，或者最好与合适的药用辅助剂合并应用制备成例如片剂、包衣片剂、栓剂、贴剂、乳剂、混悬液剂、凝胶剂或溶液剂，有效化合物含量为0.1~95%是有益的。

熟悉本技术领域的专业人员基于其专业知识，因此对适用于

所要求药用组合物的辅助剂是熟悉的。除去溶剂之外，还可以应用凝胶形成剂、软膏基质和其他有效化合物的赋形剂如抗氧化剂、乳化剂、防腐剂、增溶剂或渗透促进剂。

为了治疗呼吸道疾病，本发明化合物最好经吸入给药。为此，可以以粉剂（最好为微粒化形式）直接给药，或通过含有它们的喷雾溶液剂或混悬液给药。有关制备和给药形式详细情况可参见例如欧洲专利163965。

为了治疗皮肤病，本发明化合物尤其可按适用于局部施药的形式给药。为了制备所述药物，最好将本发明化合物与合适的药用辅助剂混合，并进一步地处理，以便得到合适的药用组合物。合适的药用组合物有例如粉剂、乳剂、混悬液剂、喷雾剂、油剂、软膏剂、脂肪软膏剂、霜剂、糊剂、凝胶剂或溶液剂。

本发明的药物可以按本身已知的方法制备。有效化合物的剂量按应用PDE抑制剂惯用的数量级执行。因此，治疗皮肤病的局部应用形式（如软膏剂）含有其浓度为例如0.1 ~ 99%的有效化合物。吸入给药的剂量通常为0.01 ~ 0.5 mg / kg，系统治疗通常的剂量为0.05 ~ 2 mg / 天。

### 生物性研究

炎症细胞的生物活性在研究IV型磷酸二酯酶（PDE IV）于细胞水平的抑制效果时显得尤为重要。例如甲酰甲硫氨酰亮氨酸苯丙氨酸可诱导嗜中性粒细胞产生通过氨基苯二酰肼放大的化学发光检测到的超氧化物。（Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA 和 Sozzani S, 中性粒细胞呼吸爆发机制, Immunology Series, 57: 47~76, 1992; Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York - Basle - Hong Kong)）。

抑制化学发光和细胞分子分泌的物质以及在炎症细胞尤其是

在中性粒细胞和嗜酸性粒细胞上的炎症介质的分泌物具有抑制IV型磷酸二酯酶的功能。研究粒细胞中磷酸二酯酶家族的同工酶表明它的抑制可导致细胞内环腺苷酸浓度增加从而抑制细胞活性。根据发明显示IV型磷酸二酯酶的抑制是炎症发展受阻的关键显示信号。(Giembycz MA, 同工酶 - 选择性磷酸二酯酶抑制剂对支气管扩张肌的治疗能否广泛运用在支气管哮喘治疗中?, *Biochem Pharmacol* 43: 2041~2051, 1992; Torphy TJ等, 磷酸二酯酶抑制剂: 治疗气喘的新途径, *Thorax* 46: 512~523, 1991; Schudt C等, Zardaverine: 一种环腺苷酸 - III / IV磷酸二酯酶抑制, 治疗气喘的新药, 379 ~ 402, Birkhäuser Verlag Basle 1991; Schudt C等, 选择性磷酸二酯酶抑制剂对中性白细胞功能和环腺苷酸水平以及Ca<sub>i</sub>的影响, *Naunyn - Schmiedebergs Arch Pharmacol* 344: 682~690, 1991; Nielson CP等, 选择性磷酸二酯酶抑制剂对多核白细胞呼吸爆发的影响, *J Allergy Clin Immunol* 86: 801~808, 1990; Schade等, 特异的III和IV型磷酸二酯酶抑制剂zardaverine可通过巨噬细胞阻止肿瘤坏死因子的形成, *European Journal of Pharmacology* 230: 9~14, 1993)。

#### 1. IV型磷酸二酯酶活性的抑制

##### 方法学:

活性测定按Bauer和Schwabe报道的适合在微孔板上的方法进行(*Naunyn - Schmiederberg's Arch. Pharmacol.* 311, 193~198, 1980)。测定的第一步为磷酸二酯酶反应, 第二步为合成的5'末端核苷酸被一种从眼镜王蛇(*Ophiophagus hannah*)中提取的蛇毒5'末端核苷酸降解成不带电荷的核苷, 第三步是将核苷通过离子交换柱从带电的底物中分离, 离子柱可直接用30 mM pH6.0的甲酰

氨2 ml 洗脱入小瓶中并随之加入2 ml 的闪烁液进行计数测定。

根据下表1中实验值对应的混合物值推算发明的混合物的抑制值。

表1: IV型磷酸二酯酶活性的抑制

混合物	- log IC <sub>50</sub>
1	8.64
2	8.42
3	8.74
5	9.18

2. 清醒豚鼠在变态反应后呼吸困难效应和其原炎症细胞免疫活性) 从血管到气管腔的迁移:

免疫活性细胞如白细胞在过敏性炎症反应影响下迁移至气管腔中, 这种生理性迁移可使其自身产生急性改变, 这在气喘中气管急性阻塞的生理机制上扮演一个重要的角色, 上述机制同样适于过敏性鼻炎和 / 或结膜炎。用药物抑制细胞的迁移是治疗上述疾病的重要方式和抗过敏或炎症反应的手段。

动物实验根据 P. A. Hutson 等( Am. Rev. Respir. Dis., 137, 548, 1988 ), J. P. Tarayre 等( J. Pharmacol. Meth., 23, 13, 1990 )和 R. Beume 等( Atemw. Lungenkrkh., 11, 324, 1985 )报道的方法测定变态反应对呼吸和细胞自发迁移的急性效应。

用卵清蛋白通过腹膜腔致敏一群选定的豚鼠 ( 20 μg + 20 mg Al(OH)<sub>3</sub> ), 14天后, 检测上述动物。

于测定之前一小时口服混合物

0小时, 用卵清蛋白再次致敏动物激发变态反应, 胸动描计器

观察动物，发生呼吸困难前的时间为潜伏期，无反应表明动物产生保护性。

1小时后，口服混合物。

24小时后，麻醉动物，灌洗支气管肺泡，测定总细胞数，计数灌洗液中不同的细胞量并测定其无细胞上清液的蛋白含量。

在每次试验中对照为随机选择一名致敏的动物，采用服用安慰剂但不激发变态反应或者服用安慰剂但加上变态反应的激发。

实施例1的混合物（混合物1）按 $30 \mu\text{mol}/\text{kg}$ 的剂量服用，所得结果如下：

	安慰剂 + 无激发	安慰剂 + 激发	混合物1 + 激发
实验动物数	15	13	14
有保护效应的动物数	15	2	8
总白细胞数 ( $\times 10^6 / 10 \text{ ml}$ )			
中位数	2.2 (1)	9.8 (4.5)	2.5 (1.1)
最小值 / 最大值	1.1 - 3.8	1.0 - 21.4	1.5 - 4.2
中性粒细胞 ( $\times 10^6 / 10 \text{ ml}$ )			
中位数	0.04 (1)	0.44 (11)	0.0 (0)
最小值 / 最大值	0.01 - 0.1	0.01 - 1.1	0.0 - 0.08
嗜酸性粒细胞 ( $\times 10^6 / 10 \text{ ml}$ )			
中位数	0.8 (1)	5.8 (7.3)	1.2 (1.5)
最小值 / 最大值	0.4 - 1.8	0.3 - 14.5	0.6 - 2.5
巨噬细胞 ( $\times 10^6 / 10 \text{ ml}$ )			
中位数	1.5 (1)	3.2 (2.1)	1.2 (0.8)
最小值 / 最大值	0.8 - 2.3	0.7 - 6.2	0.9 - 2.3



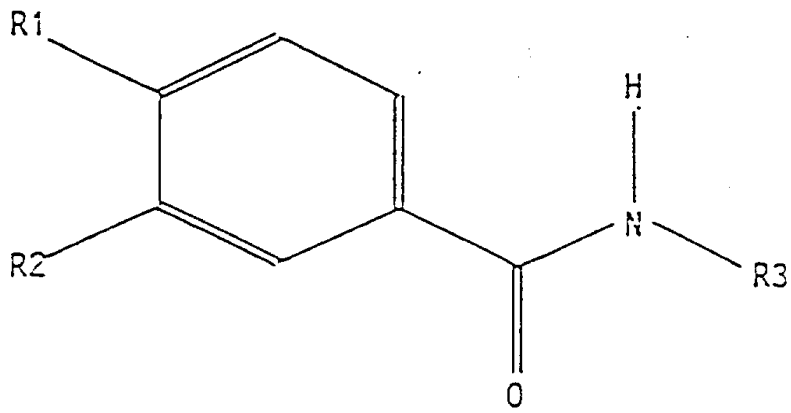
	安慰剂 + 无激发	安慰剂 + 激发	混合物1 + 激发
蛋白含量 (mg / 10 ml)			
中位数	3.7 (1)	8.8 (2.4)	4.1 (1.1)
最小值 / 最大值	2.3 - 4.9	3.4 - 22.0	2.6 - 11.0

若无变态激发，没有豚鼠产生困难，两只豚鼠尽管用了卵清蛋白再次致敏仍不产生呼吸困难，可视为自发的保护，八只服用混合物的豚鼠对再次致敏不反应，可视为产生保护效应。

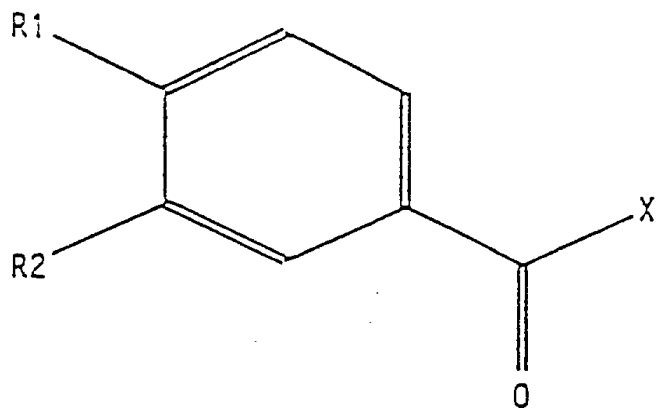
启动变态反应的致敏原即使进行最大量稀释，仍使迁移的细胞和蛋白数明显增加，但通过混合物1的处理，可抑制上述迁移，使之控制在基本值（安慰剂 + 无致敏激发）。

# 说明书附图

---



(I)



(II)