

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680013390. X

[51] Int. Cl.

C07D 237/32 (2006.01)  
A61K 31/502 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61P 1/04 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 11/02 (2006.01)

[43] 公开日 2008年4月16日

[11] 公开号 CN 101163681A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 11/06 (2006.01)  
A61P 17/00 (2006.01)  
A61P 17/06 (2006.01)  
A61P 27/14 (2006.01)  
A61P 37/08 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)  
C07D 401/10 (2006.01)  
C07D 403/10 (2006.01)  
C07D 413/10 (2006.01)  
C07D 491/113 (2006.01)

[22] 申请日 2006.4.21

[21] 申请号 200680013390. X

[30] 优先权

[32] 2005. 4. 21 [33] JP [31] 124247/2005

[86] 国际申请 PCT/JP2006/308460 2006.4.21

[87] 国际公布 WO2006/115221 日 2006.11.2

[85] 进入国家阶段日期 2007.10.22

[71] 申请人 日本新药株式会社

地址 日本京都府

[72] 发明人 加贺山贡平 张 金

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 韦 东

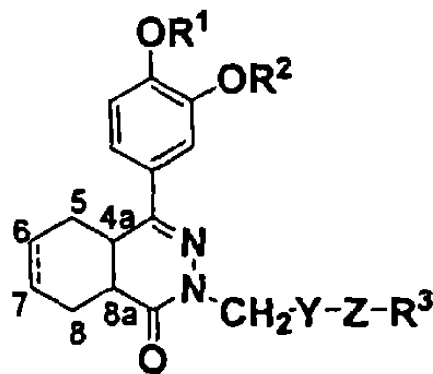
权利要求书 4 页 说明书 38 页 附图 1 页

[54] 发明名称

2,3-二氮杂萘酮衍生物及其医药品

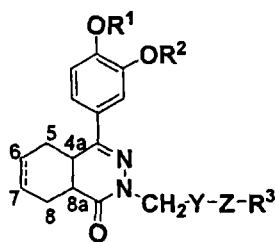
[57] 摘要

提供具有良好的 PDE4 抑制活性、TNF- $\alpha$  产生抑制活性的新化合物。此外，本发明提供特异性皮炎等的预防或治疗药。本发明由新的下述结构通式 [1] 表示的 2,3-二氮杂萘酮衍生物或其药学上可接受的盐以及含有该衍生物或其盐作为有效成分的医药组合物构成。结构式 [1] 中：6 位至 7 位的下述的部分结构表示单键或双键，|| R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 表示烷基等，Y 表示亚苯基等，Z 表示亚烷基等，R<sup>3</sup> 表示 1~3 环性的饱和或不饱和的环状胺基等，R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup> 表示烷基等。



[1]

1. 下述结构通式[1]表示的 2,3-二氮杂萘酮衍生物或其药学上可接受的盐,



[1]

结构式[1]中:

6 位至 7 位的下述的部分结构表示单键或双键,



R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>相同或不同,各自表示烷基或环烷基,

Y 表示亚苯基或成环原子数为 6、具有 1 个或 2 个作为成环原子的氮原子的 2 价芳香族杂环基,

Z 表示单键、亚烷基、亚烯基或亚炔基,

R<sup>3</sup>表示成环原子数为 5~10 的 1~3 环性的饱和或不饱和的环状胺基,该环状胺基具有至少 1 个作为成环原子的氮原子,还可具有 1~3 个氮原子、氧原子或硫原子作为成环原子,所述环状胺基可被 R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>取代,作为成环原子的氮原子可形成氧化物,

R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>相同或不同,表示烷基、烷氧基、羟基、卤素或氧代基,或者 R<sup>31</sup>和 R<sup>32</sup>一起表示亚甲二氧基或亚乙二氧基。

2. 如权利要求 1 所述的 2,3-二氮杂萘酮衍生物或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有 4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮骨架。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的 2,3-二氮杂萘酮衍生物或其药学上可接受的盐,其特征在于, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>相同或不同,各为烷基。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的 2,3-二氮杂萘酮衍生物或其药学上可接受的盐,其特征在于, Y 为亚苯基。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的 2,3-二氮杂萘酮衍生物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, Z 为单键或亚烷基。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的 2,3-二氮杂萘酮衍生物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, Z 为亚烷基。

7. 如权利要求 1 或 2 所述的 2,3-二氮杂萘酮衍生物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, R<sup>3</sup> 是可被 R<sup>31</sup> 和 R<sup>32</sup> 取代的吗啉-4-基、4-氧-吗啉-4-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、硫代吗啉-4-基或咪唑-1-基, R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup> 相同或不同, 各为烷基或氧代基。

8. 如权利要求 1 所述的 2,3-二氮杂萘酮衍生物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 具有 4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮骨架, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 相同或不同, 各为烷基, Y 为亚苯基, Z 为单键或亚烷基, R<sup>3</sup> 是可被 R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup> 取代的吗啉-4-基、4-氧-吗啉-4-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、硫代吗啉-4-基或咪唑-1-基, R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup> 相同或不同, 各为烷基或氧代基。

9. 如权利要求 1 所述的 2,3-二氮杂萘酮衍生物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 具有 4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮骨架, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 相同或不同, 各为烷基, Y 为亚苯基, Z 为亚烷基, R<sup>3</sup> 是可被 R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup> 取代的吗啉-4-基、4-氧-吗啉-4-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、硫代吗啉-4-基或咪唑-1-基, R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup> 相同或不同, 各为烷基或氧代基。

10. 如权利要求 1 所述的 2,3-二氮杂萘酮衍生物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 为下述(1)~(26)中的任一项:

(1) 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(2) 顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(3) 顺式-(-)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(4) 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(哌啶-1-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(5) 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(6) 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(4-氧代哌啶-1-基甲基)苯甲基]-

4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(7) 顺式-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[4-(反式-2, 6-二甲基吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(8) 顺式-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[4-(顺式-2, 6-二甲基吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(9) 顺式-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[4-(咪唑-1-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(10) 顺式-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[3-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(11) 顺式-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[2-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(12) 顺式-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[6-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(13) 顺式-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-六氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(14) 顺式-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(15) 顺式-(+)-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[4-(2-氧代-哌啶-1-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(16) 顺式-(+)-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[4-(3-氧代哌嗪-1-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(17) 顺式-(+)-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[4-(1, 1-二氧硫代吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(18) 顺式-(+)-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(19) 顺式-(+)-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[4-(2, 6-二氧代-哌啶-1-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(20) 顺式-(+)-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[3-(3-氧代哌嗪-1-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(21) 顺式-(+)-4-{4-[4-(3, 4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a, 5, 8, 8a-四氢-1H-2, 3-二氮杂萘-2-基甲基]苯甲基}吗啉 4-氧化物

(22) 顺式-4-(4-甲氧基-3-丙氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(23) 顺式-4-(3, 4-二乙氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(24) 顺式-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-(4-吗啉-4-基苯甲基)-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(25) 顺式-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(26) 顺式-4-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮。

11. 医药组合物, 其特征在于, 含有权利要求 1~9 中任一项所述的 2, 3-二氮杂萘酮衍生物或其药学上可接受的盐作为有效成分。

12. IV 型磷酸二酯酶抑制剂, 其特征在于, 含有权利要求 1~9 中任一项所述的 2, 3-二氮杂萘酮衍生物或其药学上可接受的盐作为有效成分。

13. TNF- $\alpha$  产生抑制剂, 其特征在于, 含有权利要求 1~9 中任一项所述的 2, 3-二氮杂萘酮衍生物或其药学上可接受的盐作为有效成分。

14. 特应性皮炎、接触性皮炎、牛皮癣、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、溃疡性大肠炎、局限性回肠炎、哮喘或慢性闭塞性呼吸系统疾病的预防或治疗药, 其特征在于, 含有权利要求 1~9 中任一项所述的 2, 3-二氮杂萘酮衍生物或其药学上可接受的盐作为有效成分。

15. 特应性皮炎、接触性皮炎、牛皮癣、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、溃疡性大肠炎、局限性回肠炎、哮喘或慢性闭塞性呼吸系统疾病的预防或治疗用外用制剂, 其特征在于, 含有权利要求 1~9 中任一项所述的 2, 3-二氮杂萘酮衍生物或其药学上可接受的盐作为有效成分。

## 2,3-二氮杂萘酮衍生物及其医药品

### 技术领域

本发明涉及 2,3-二氮杂萘酮(phthalazinone)衍生物及含有该衍生物作为有效成分的医药组合物。

### 背景技术

作为重要的细胞内第二信使的环腺苷酸(以下称为“cAMP”)及环鸟苷酸(以下称为“cGMP”)分别介以 cAMP 及 cGMP 依赖性的蛋白激酶的活性化进行靶蛋白的磷酸化,调节各种细胞机能(例如,参照非专利文献 1~3)。这些 cAMP 及 cGMP 的细胞内浓度的调节被其生成系及分解系巧妙地控制。其中,它们的分解通过被称为磷酸二酯酶(以下称为“PDE”)的水解酶实施(例如,参照非专利文献 4~5)。PDE 目前被鉴定至少有 11 种的同工酶,被称为 I 型 PDE~XI 型 PDE,已知它们的特征性结构、酶化学性质、组织及细胞内位置(例如,参照非专利文献 6~8)。其中,IV 型 PDE(以下称为“PDE4”)是 cAMP 特异性 PDE,广泛地分布于呼吸道平滑肌、肝脏、心脏、脑及免疫组织等组织。

分布于脑的 PDE4 在哺乳类的中枢神经系统中是主要的 PDE 同工酶,与调节神经细胞内 cAMP 浓度等中枢神经机能控制有很大关系(例如,参照非专利文献 81~84)。作为第一代的 PDE4 抑制剂被公知的环戊苯吡酮最初发现时在临床是作为抗抑郁药被开发的(例如,参照非专利文献 85~86)。

此外,PDE4 局部存在于淋巴细胞、单核细胞·巨噬细胞、肥大细胞、嗜酸性细胞、嗜碱性细胞、中性白细胞等与炎症发病有关的免疫系统及炎性细胞内。PDE4 在这些细胞中调节细胞内 cAMP 浓度,控制炎性细胞的活性化及对炎症部位的浸润、角化细胞的活性化等炎性细胞的机能(例如,参照非专利文献 9~12)。

通过抑制 PDE4,这些炎性细胞内的 cAMP 浓度上升,组胺及白三烯等介质的产生·游离、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (以下称为“TNF- $\alpha$ ”)及白细胞介素(以下称为“IL”)-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-8 等各种炎性细胞因子的产生·游离被

抑制(例如, 参照非专利文献 13~22)。

这些炎性细胞因子中, 炎症诱发能力特别强的物质是 TNF- $\alpha$ 。TNF- $\alpha$  最初作为具备引发肿瘤细胞的坏死的作用的溶解性因子被发现(例如, 参照非专利文献 23~24)。后来, 不仅认为 TNF- $\alpha$  会引起全身的炎性反应, 还认为它是具有程序性细胞死亡诱导、免疫抑制、恶病质、非可逆休克、血管新生、HIV 病毒的复制等广泛的生理活性的强力的炎性细胞因子(例如, 参照非专利文献 25~29)。

人 TNF- $\alpha$  作为由 233 个氨基酸形成的 26kDa 的膜结合蛋白产生, 被输送到细胞膜表面后, 被 TNF 转换酶剪切, 由 157 个氨基酸形成分子量为 17kDa 的可溶型蛋白, 被释放至细胞外(例如, 参照非专利文献 30~31)。TNF- $\alpha$  在生物体有炎症时主要通过活化巨噬细胞产生, 如果作用于在免疫系统的细胞等表达的 TNF- $\alpha$  受体, 则引起 NF- $\kappa$ B 或 AP-1 等复制因子的活性化, 诱导 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8 等的产生, 以及 IL-1 或 IL-6 受体的表达。TNF- $\alpha$  在引起炎症反应的细胞因子级联中被认为从最上游控制其它的炎性细胞因子及其受体, 通过仅抑制 TNF- $\alpha$ , 可抑制 IL-1、IL-6、IL-8 等的产生。另外, 已知仅抑制 IL-1, IL-6 和 IL-8 的产生不会受到抑制(例如, 参照非专利文献 26、32~38)。

此外, 明确了 TNF- $\alpha$  诱导炎症部位的 E-选择蛋白等黏着分子或单核细胞化学引诱物蛋白-1(Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1)等趋化因子的表达, 具有增强炎性细胞由循环血中向发生炎症的皮肤、肠道及关节等病变部位浸润·蓄积的作用。另外, TNF- $\alpha$  还与胶原酶等蛋白酶、C3 补体蛋白、NO 合成酶、环加氧酶-2(COX-2)等的活性化诱导、以前列腺素为代表的各种炎性介质的产生等有关(例如, 参照非专利文献 39~43)。

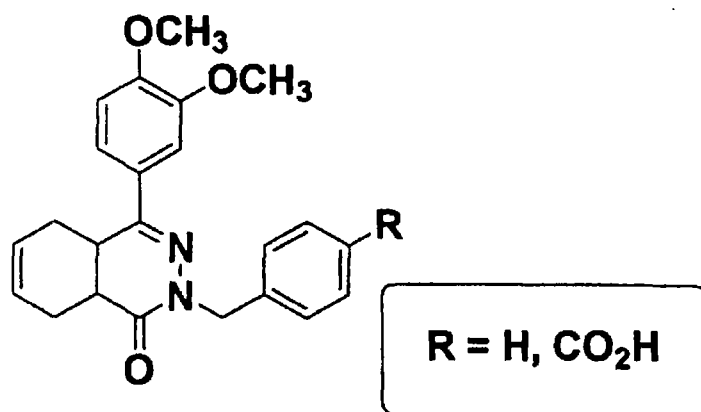
这些事实都显示出以下的可能性。即, 如果特异性地抑制 TNF- $\alpha$  这类分子, 则使炎性细胞因子级联反应在初始阶段停止, 能够多方面地抑制广泛的炎症反应。因此, TNF- $\alpha$  产生抑制剂被期待成为与现有的治疗药相比对于各种炎症疾病的适用性更高的新一代的抗炎药。

近年, 已知以 TNF- $\alpha$  抑制为原理的抗 TNF- $\alpha$  抗体英夫利西单抗(infliximab)等对于和 TNF- $\alpha$  关系密切的局限性回肠炎、关节风湿病及牛皮癣等难治愈的慢性炎性疾病具有明显的治疗效果。藉此, 在临床治疗中 TNF- $\alpha$  产生抑制剂被认为是划时代的新药, 基于 TNF- $\alpha$  抑制作用的慢性炎症治疗的概念被确立(例如, 参照非专利文献 48~50)。

如上所述，由于 PDE4 抑制剂抑制以作为强力的炎症诱发物质的 TNF- $\alpha$  为代表的 IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-8 等各种炎性细胞因子的产生·游离等，被期待能够阻止由这些炎症诱发物质等传播的炎症反应的开始及发展·延长化。即，PDE4 抑制剂作为与细胞因子有关的疾病，例如特应性皮炎、接触性皮炎、牛皮癣、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性关节风湿病、溃疡性大肠炎、局限性回肠炎、败血症、链球菌中毒性休克综合征、肾炎、肝炎、脑血管功能不全、多发性硬化症、AIDS、同种移植排斥、骨性关节炎、自身免疫性糖尿病、自身免疫性脑脊髓炎等多种炎性或自身免疫性疾病的预防·治疗药有用。另外，被期待成为已知与 PDE4 有关的其它疾病，例如，哮喘、慢性支气管炎、慢性闭塞性呼吸系统疾病(COPD)等的预防·治疗药(例如，参照非专利文献 51~61)。

如上所述，PDE4 抑制剂具有良好的广泛的抗炎作用，另一方面与中枢神经机能的控制有关，因此，PDE4 抑制剂作为炎性或自身免疫性疾病的预防·治疗剂使用时，有时会因为恶心、呕吐或头痛等中枢系统的副作用而受到使用限制(例如，参照非专利文献 74、76~80)。

作为公知的具有 2,3-二氮杂萘酮骨架的 PDE4 抑制剂，已知下述结构式[A]表示的化合物(例如，参照专利文献 1)。



**[A]**

专利文献 1: W098/31674

非专利文献 1: Biochem. Biophys. Acta., 1224, 467-479, 1994

非专利文献 2: Trends Biochem. Sci., 22, 217-224, 1997

非专利文献 3: Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 3, 710-718, 2002

非专利文献 4: Front Neuroendocrinol, 21, 103-132, 2000



- 非专利文献 5: *Curr. Opin. Cell Biol.*, 12, 174-179, 2000
- 非专利文献 6: *Mol. Pharmacol.*, 46, 399-405, 1994
- 非专利文献 7: *Drugs*, 59, 193-212, 2000
- 非专利文献 8: *J. Bio. Chem.*, 278, 5493-5496, 2003
- 非专利文献 9: *Clin. Exp. Allergy*, 22, 337-344, 1993
- 非专利文献 10: *Biochem. Pharmacol.*, 57, 965-973, 1999
- 非专利文献 11: *Eur. Respir. J.*, 8, 1179-83, 1995
- 非专利文献 12: *Pharmaco. Ther.*, 51, 13-34, 1991
- 非专利文献 13: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157, 351-370, 1998
- 非专利文献 14: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 297, 267-279, 2001
- 非专利文献 15: *Biochem. J.*, 370, 1-18, 2003
- 非专利文献 16: *Br. J. Pharmacol.*, 123, 631-636, 1998
- 非专利文献 17: *Br. J. Pharmacol.*, 124, 547-555, 1998
- 非专利文献 18: *J. Allergy Clin. Immunol.*, 103, S421-S428, 1999
- 非专利文献 19: *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 114, 348-353, 1997
- 非专利文献 20: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 278-1356-1361, 1996
- 非专利文献 21: *Eur. J. Pharmacol.* 367, 343-350, 1999
- 非专利文献 22: *J. Allergy Clin. Immunol.*, 99, 28-37, 1997
- 非专利文献 23: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 72, 3666-3670, 1975
- 非专利文献 24: *Science*, 230, 630-632, 1985
- 非专利文献 25: *Nat. Rev. Immunol.*, 3, 745-756, 2003
- 非专利文献 26: *Cell*, 104, 487-501, 2001
- 非专利文献 27: *Science*, 234, 470-474, 1986
- 非专利文献 28: *Chem. Immunol.*, 74, 141-161, 2000
- 非专利文献 29: *Eur. Cytokine Netw.*, 7, 93-124, 1996
- 非专利文献 30: *Nature*, 385, 733-736, 1997
- 非专利文献 31: *Microsc. Res. Tech.*, 50, 184-195, 2000
- 非专利文献 32: *Lancet*, 2, 244-247, 1989
- 非专利文献 33: *Trends Cell Biol.*, 11, 372-377, 2001
- 非专利文献 34: *Nat. Cell Biol.*, 4, 131-136, 2002
- 非专利文献 35: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 96, 3763-3768, 1999

- 非专利文献 36: EMBO. J. , 15, 1914-1923, 1996
- 非专利文献 37: J. Bio. Chem. , 273, 3285-3290, 1998
- 非专利文献 38: Eur. Cytokine Netw. , 6, 225-230, 1995
- 非专利文献 39: Science, 285, 248-251, 1999
- 非专利文献 40: J. Immunol. , 159, 3508-3518, 1997
- 非专利文献 41: Nature, 337, 661-663, 1989
- 非专利文献 42: J. Bio. Chem. , 268, 9526-9532, 1993
- 非专利文献 43: J. Exp. Med. , 162, 2163-2168, 1985
- 非专利文献 44: Brit. J. Pharmacol. , 135, 855-875, 2002
- 非专利文献 45: Drug Discov. Today, 2, 273-282, 1997
- 非专利文献 46: Annu. Rev. Immunol. , 14, 397-440, 1996
- 非专利文献 47: Annu. Rep. Med. Chem. , 32, 241-250, 1997
- 非专利文献 48: Lancet, 354, 1932-1939, 1999
- 非专利文献 49: Gastroenterology, 109, 129-135, 1995
- 非专利文献 50: N. Engl. J. Med. , 340, 1398-1405, 1999
- 非专利文献 51: J. Pharm. Pharmacol. , 55(8), 1107-1114, 2003
- 非专利文献 52: J. Invest. Dermatol. , 107, 51-56, 1996
- 非专利文献 53: Curr. Pharma. Design, 8, 1255-1296, 2002
- 非专利文献 54: Annu. Rev. Med. , 45, 491-503, 1994
- 非专利文献 55: Curr. Opin. Cell Biol, 5, 432-438, 2001
- 非专利文献 56: Trends Pharmacol. Sci. , 18(5), 164-71, 1997
- 非专利文献 57: Br. J. Pharmacol. , 115, 39-46, 1995
- 非专利文献 58: Nat. Rev. Drug Discov. , 2, 736-746, 2003
- 非专利文献 59: Arthritis. Res. , 4, S17-S24, 2002
- 非专利文献 60: Drug News Perspect, 9, 261-269, 1996
- 非专利文献 61: J. Inflamm. , 46, 86-97, 1996
- 非专利文献 62: J. Med. Chem. , 44(16), 2511-2522, 2001
- 非专利文献 63: J. Med. Chem. , 44(16), 2523-2535, 2001
- 非专利文献 64: J. Med. Chem. , 45(12), 2526-2533, 2002
- 非专利文献 65: Chem. Ber. , 123, 523-533, 1990
- 非专利文献 66: Chem. Ber. , 123, 1885-1889, 1990

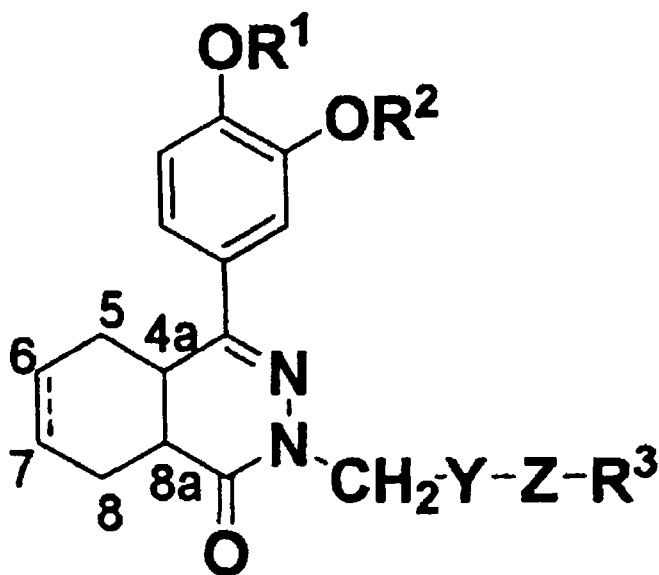
- 非专利文献 67: Tetrahedron Lett., 41(32), 6241-6244  
非专利文献 68: J. Org. Chem., 63(17), 6023-6026, 1998  
非专利文献 70: J. Org. Chem., 66(23), 2001, 7729-7737  
非专利文献 71: J. Org. Chem., 65(4), 2000, 1144-1157  
非专利文献 72: Org. Lett., 5(14), 2003, 2453-2456  
非专利文献 73: Eur. J. Org. Chem., 1999, 9, 2373-2381  
非专利文献 74: 医学的发展, 2004, 210, 10, 883-887  
非专利文献 75: Org. Lett., 4(4), 2002, 581-584  
非专利文献 76: J. Pharmacol. Exp. Ther., 287, 1998, 705-711  
非专利文献 77: Eur. J. Pharmacol., 286, 1995, 281-290  
非专利文献 78: Curr. Ther. Res., 38, 1985, 23-29  
非专利文献 79: Lancet., 358, 2001, 265-270  
非专利文献 80: Expert Opin Investig Drugs., 10(4), 2001, 1361-1379  
非专利文献 81: Neuropsychopharmacology., 22, 2000, 42-51  
非专利文献 82: Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 69, 2001, 249-315  
非专利文献 83: J. Neurosci., 19, 1999, 610-618  
非专利文献 84: Eur. J. Pharmacol., 498, 2004, 135-142  
非专利文献 85: Biochimica et Biophysica acta., 797, 1984, 354-362  
非专利文献 86: Neuropsychopharmacology., 22, 1983, 267-272  
非专利文献 87: Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14(21), 5275-5280  
非专利文献 88: J. Org. Chem., 2004, 1, 129-137

### 发明的揭示

本发明的主要目的是提供具有良好的 PDE4 抑制活性、TNF- $\alpha$  产生抑制活性的新化合物。此外, 本发明提供特应性皮炎、接触性皮炎、牛皮癣、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性关节风湿病、溃疡性大肠炎、局限性回肠炎、败血症、链球菌中毒性休克综合征、肾炎、肝炎、脑血管功能不全、多发性硬化症、AIDS、同种移植排斥、骨性关节炎、自身免疫性糖尿病、自身免疫性脑脊髓炎、哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性呼吸系统疾病(COPD)等的预防及治疗药。

本发明者进行各种认真地探讨后发现, 新的下述结构通式[1]表示的 2,3-二氮杂萘酮衍生物(以下称为本发明化合物)或其药学上可接受的盐能够实现

上述目的，藉此完成本发明。



[ 1 ]

结构式[1]中，

6位至7位的下述的部分结构表示单键或双键。即，结构式[1]包括具有4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮骨架的化合物和具有4a, 5, 6, 7, 8, 8a-六氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮骨架的化合物两者。本说明书中所示的结构式中的该部分结构的含义相同。

||

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>相同或不同，表示烷基或环烷基。

Y表示亚苯基或成环原子数为6、具有1个或2个作为成环原子的氮原子的2价芳香族杂环基。

Z表示单键、亚烷基、亚烯基或亚炔基。

R<sup>3</sup>表示成环原子数为5~10的1~3环性的饱和或不饱和的环状胺基，该环状胺基具有至少1个作为成环原子的氮原子，还可具有1~3个氮原子、氧原子或硫原子作为成环原子。所述环状胺基可经R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>取代，作为成环原子的氮原子可形成氧化物。

R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>相同或不同，表示烷基、烷氧基、羟基、卤素或氧代基，或者R<sup>31</sup>

和 R<sup>32</sup> 一起表示亚甲二氧基或亚乙二氧基。

此外, 本发明还涉及含有本发明化合物作为有效成分的医药组合物, 具体可例举特应性皮炎、接触性皮炎、牛皮癣、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性关节风湿病、溃疡性大肠炎、局限性回肠炎、败血症、链球菌中毒性休克综合征、肾炎、肝炎、脑血管功能不全、多发性硬化症、AIDS、同种移植排斥、骨性关节炎、自身免疫性糖尿病、自身免疫性脑脊髓炎、哮喘、慢性支气管炎、慢性闭塞性呼吸系统疾病(COPD)等的预防或治疗药。

上述结构式[1]中, 作为6位至7位的部分结构优选双键。即, 优选具有4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮骨架的化合物。

上述结构式[1]中, R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>相同或不同, 优选烷基。

上述结构式[1]中, Y 优选亚苯基。

上述结构式[1]中, Z 优选单键或亚烷基, 尤其好的是亚烷基。

上述结构式[1]中, R<sup>3</sup>可经R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>取代, 优选吗啉-4-基、4-氧-吗啉-4-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、硫代吗啉-4-基或咪唑-1-基, R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>相同或不同, 优选烷基或氧代基。

作为本发明化合物, 具体例如可例举以下的(1)~(26)的任一项的2, 3-二氮杂萘酮衍生物或其药学上可接受的盐。

(1) 顺式-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(2) 顺式-(+)-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(3) 顺式-(-)-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(4) 顺式-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[4-(哌啶-1-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(5) 顺式-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[4-(1, 4-二氧杂-8-氮杂螺[4, 5]癸-8-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(6) 顺式-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[4-(4-氧代哌啶-1-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(7) 顺式-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[4-(反式-2, 6-二甲基吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(8) 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(顺式-2,6-二甲基吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(9) 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(咪唑-1-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(10) 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[3-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(11) 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[2-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(12) 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[6-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(13) 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,6,7,8,8a-六氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(14) 顺式-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(15) 顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(2-氧代-哌啶-1-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(16) 顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(3-氧代哌嗪-1-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(17) 顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(1,1-二氧硫代吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(18) 顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(19) 顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(2,6-二氧代-哌啶-1-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(20) 顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[3-(3-氧代哌嗪-1-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(21) 顺式-(+)-4-{4-[4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,8,8a-四氢-1H-2,3-二氮杂萘-2-基甲基]苯甲基}吗啉-4-氧化物

(22) 顺式-4-(4-甲氧基-3-丙氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

(23) 顺式-4-(3,4-二乙氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,

## 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(24) 顺式-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-(4-吗啉-4-基苯甲基)-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(25) 顺式-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

(26) 顺式-4-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

本发明化合物在 2, 3-二氮杂萘酮骨架的 4a 位及 8a 位上具有不对称碳。特别是构型不被特定时, 本发明还包含几何异构体(4a, 8a-顺式体、4a, 8a-反式体)、旋光异构体(4aS, 8aS 体、4aS, 8aR 体、4aR, 8aS 体、4aR, 8aR 体)及它们的混合物。

以下对本发明进行详述。

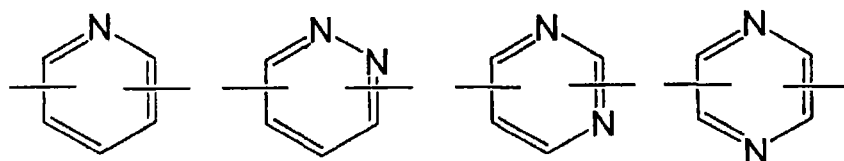
本发明中的烷基是指直链状或支链状的碳数 1~10 的烷基, 例如可例举甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、异己基、正庚基、异庚基、正辛基、正壬基、正癸基。尤其好的是直链状的碳数 1~6 的烷基, 更好的是直链状的碳数 1~3 的烷基。

烷氧基的烷基部分可例举上述烷基。

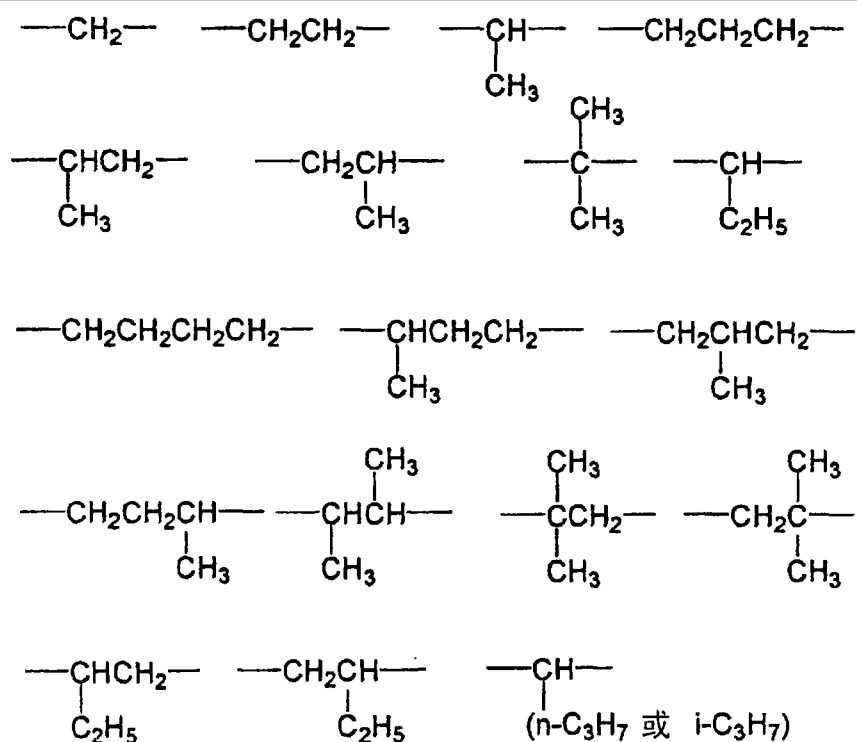
本发明中的环烷基例如为碳数 3~10 的 1~3 环性的环状烷基, 例如可例举环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、金刚烷基(1-金刚烷基、2-金刚烷基等)、2-二环[3.1.1]庚基、2-二环[2.2.1]庚基。尤其好的是碳数 3~8 的单环性的环烷基, 更好的是碳数 4~6 的单环性的环烷基。

本发明中的亚苯基例如可例举 1, 2-亚苯基、1, 3-亚苯基、1, 4-亚苯基。

本发明中的 2 价芳香族杂环基是成环原子数为 6 的具有 1 个或 2 个作为成环原子的氮原子的基团, 例如可例举以下的基团。

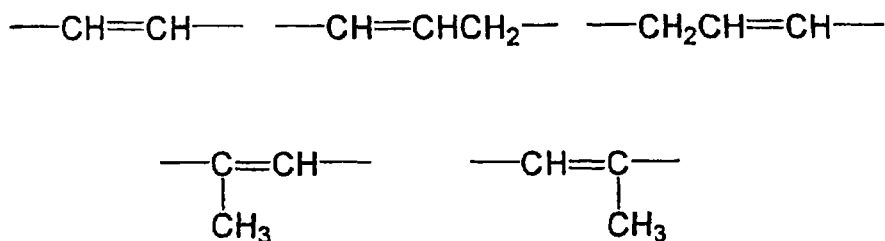


本发明中的亚烷基是指直链状或支链状的碳数 1~6 的亚烷基, 例如可例举以下的基团。



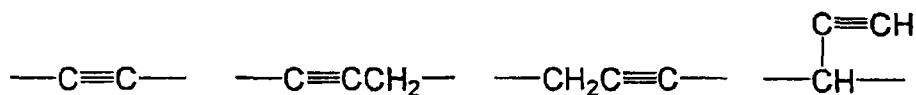
尤其好的是碳数 1~4 的亚烷基，更好的是碳数 1~3 的亚烷基。

本发明中的亚烯基是指直链状或支链状的碳数 2~6 的亚烯基，例如可列举以下的基团。



尤其好的是碳数 2~4 的亚烯基，更好的是碳数 2 或 3 的亚烯基。

本发明的亚炔基是指直链状或支链状的碳数 2~6 的亚炔基，例如可列举以下的基团。



尤其好的是碳数 2~4 的亚炔基，更好的是碳数 2 或 3 的亚炔基。

本发明中的饱和或不饱和的环状胺基是指成环原子数为 5~10 的 1~3 环性的饱和或不饱和的环状胺基，该氨基具有至少 1 个作为成环原子的氮原子，



还可具有 1~3 个氮原子、氧原子或硫原子作为成环原子。该环状胺基可经  $R^{31}$ 、 $R^{32}$  取代，作为成环原子的氮原子可形成氧化物。具体可例举吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-氧-吗啉-4-基、硫代吗啉-4-基、咪唑-1-基、二氢吡啶-1-基、1,2,3,6-四氢吡啶-1-基、高哌嗪-1-基、2,3-二氢-1H-吡啶-1-基、1,2,3,4-四氢喹啉-1-基、1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基、八氢喹啉-1-基。该环状胺基可被选自烷基、烷氧基、羟基、卤素及氧代基的 1 或 2 个基团取代。

本发明中的卤素可例举氟、氯、溴、碘。

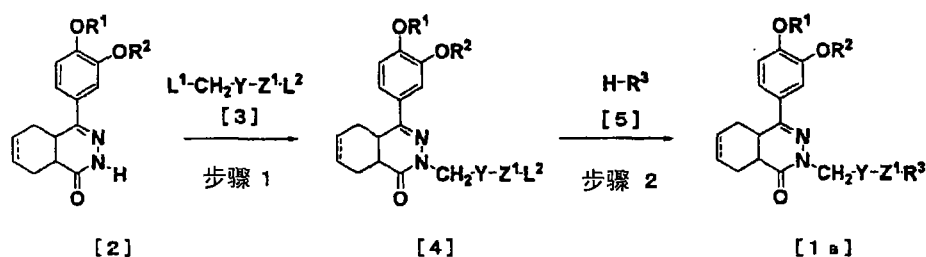
#### 附图的简单说明

图 1 表示利用被验化合物和甾族化合物试剂的序贯疗法对皮炎的作用效果。纵轴表示耳壳肿胀率(%), 横轴表示时间(天)。图 1 中, -●-表示涂布了甾族化合物试剂后再涂布本发明化合物时的实验结果, -△-表示继续涂布了甾族化合物试剂时的实验结果, -□-表示涂布甾族化合物试剂后再涂布凡士林时的实验结果。

#### 实施发明的最佳方式

本发明化合物可由公知的化合物或容易合成的中间体, 例如按照下述方法制得。本发明化合物的制备中, 原料具有对反应有影响的取代基时, 一般预先通过公知方法用合适的保护基将原料保护起来后再实施反应。保护基可在反应后按照常规方法脱离。

#### 制法 1 (Z 为亚烷基、亚烯基、亚炔基的化合物 [1a] 的制备方法)



上述反应式中, Y、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  的含义如前所述,  $Z^1$  表示亚烷基、亚烯基、亚炔基,  $L^1$ 、 $L^2$  表示离去基团。

#### 步骤 1

化合物[2]和化合物[3]的反应可按照常规方法实施(例如,参照专利文献1、非专利文献62~63)。例如,可在碱(例如,碳酸钾、碳酸钙、碳酸钠、碳酸铯、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氢化钠、正丁基锂、甲醇钠、乙醇钠)存在下或无碱存在下,于-20~150℃实施反应。可使用的溶剂只要不影响反应即可,无特别限定,例如可例举四氢呋喃、乙醚等醚类,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等酰胺类,乙腈、丙腈等腈类,苯、甲苯等烃类,氯仿、二氯甲烷等卤代烃类,甲醇、乙醇、异丙醇等醇类或它们的混合溶剂。反应时间随原料及碱的种类、反应温度等而异,通常宜为30分钟~48小时。化合物[3]和碱的用量相对于化合物[2]较好为1~10倍摩尔量。

对离去基团 $L^1$ 、 $L^2$ 无特别限定,例如为氯化物、溴化物、碘化物等卤素类取代基,通过酯化等被活性化的羟基(例如,对甲苯磺酰基、甲磺酰基)。

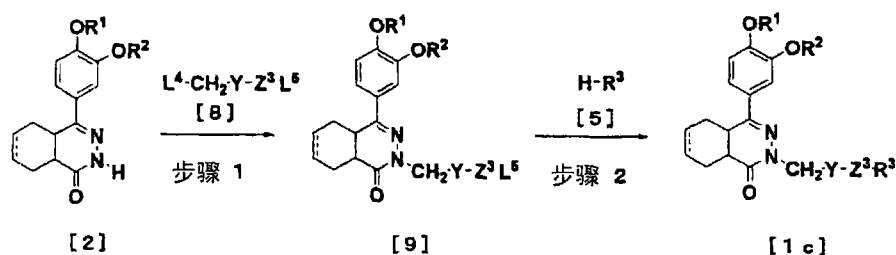
### 步骤2

步骤1获得的化合物[4]和作为饱和或不饱和的环胺的化合物[5]的反应可按照常规方法实施。例如,可在碱(例如,碳酸钾、碳酸钙、碳酸钠、碳酸铯、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氢化钠、正丁基锂、甲醇钠、乙醇钠)存在下或无碱存在下,于-20~150℃实施反应。可使用的溶剂只要不影响反应即可,无特别限定,例如可例举四氢呋喃、乙醚等醚类,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等酰胺类,乙腈、丙腈等腈类,苯、甲苯等烃类,氯仿、二氯甲烷等卤代烃类,甲醇、乙醇、异丙醇等醇类或它们的混合溶剂。反应时间随原料及碱的种类、反应温度等而异,通常宜为30分钟~48小时。化合物[5]的用量相对于化合物[4]较好为1~10倍摩尔量。

作为原料化合物的化合物[2]例如可按照与专利文献1、非专利文献62~64记载的方法同样的方法制得。

作为原料化合物的化合物[3]除了可使用市售品以外,例如还可以按照与非专利文献65~67记载的方法同样的方法制得。

### 制法2(Z为单键的化合物[1c]的制备方法)



上述反应式中，Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>的含义如前所述，Z<sup>3</sup>表示单键，L<sup>4</sup>、L<sup>5</sup>表示离去基团。

### 步骤 1

化合物[2]和化合物[8]的反应可按照常规方法实施。例如可按照与制法 1 的步骤 1 同样的方法制得。

对离去基团 L<sup>4</sup>、L<sup>5</sup>无特别限定，例如为氯化物、溴化物、碘化物等卤素类取代基，通过酯化等被活性化的羟基（例如，对甲苯磺酰基、甲磺酰基）。

### 步骤 2

步骤 1 获得的化合物[9]和作为饱和或不饱和的环胺的化合物[5]的反应可按照常规方法实施。例如，可在碱（例如，碳酸钾、碳酸钙、碳酸钠、碳酸铯、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氢化钠、正丁基锂、苯基锂、甲醇钠、乙醇钠）存在下或无碱存在下，于-20~200℃实施反应。也可通过使用了钯催化剂、铜催化剂的方法制得（例如，参照非专利文献 70~72, 75）。

作为钯催化剂，例如可例举四（三苯基膦）钯、二氯二（三苯基膦）钯、二氯二（三邻甲苯基膦）钯、二（二苯亚甲基）钯，作为铜催化剂，例如可例举碘化铜。此外，作为配体，可例举三（2-甲基苯基）膦、1,1'-二（二苯基膦）二茂铁、2,2'-二（二苯基膦）1,1'-联萘、N-甲基甘氨酸、L-脯氨酸。可使用的溶剂只要不影响反应即可，无特别限定，例如可例举四氢呋喃、乙醚等醚类，N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等酰胺类，乙腈、丙腈等腈类，苯、甲苯等烃类，氯仿、二氯甲烷等卤代烃类，甲醇、乙醇、异丙醇、2-甲氧基乙醇等醇类、二甲亚砜或它们的混合溶剂。反应时间随原料及碱的种类、反应温度等而异，通常宜为 30 分钟~48 小时。化合物[5]的用量相对于化合物[9]较好为 1~10 倍摩尔量。

作为原料化合物的化合物[8]除了可使用市售品以外，例如还可以按照与非专利文献 68 记载的方法同样的方法制得。

本发明化合物为 N-氧化物的化合物（例如，参照实施例 21）可按照常规方法制得最终的步骤获得的化合物。例如，可通过利用 mCPBA 或过氧化氢等进行氧化而制得（例如，参照非专利文献 87、88）。

本发明化合物可直接作为医药品使用，也可使用其药学上可接受的盐。作为该盐，例如可例举盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸等无机酸的盐，乙酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸等有机酸的盐等。

例如，将本发明化合物溶于氯化氢的醇溶液、乙酸乙酯溶液或醚溶液，可制得本发明化合物的盐酸盐。

本发明化合物或其药学上可接受的盐如后述的试验例所示，可作为医药品使用，特别是对于特应性皮炎等炎性疾病有效。

本发明化合物或其药学上可接受的盐作为医药品给药时，本发明化合物或其药学上可接受的盐可对包括人在内的哺乳动物直接给药，也可作为在药学上可接受的无毒性且惰性的载体中例如含有0.001~99.5%、优选0.001~90%的医药组合物给药。

作为载体可使用固体、半固体或液状稀释剂、填充剂及其它的处方用助剂的1种以上。医药组合物最好以给药单元形态给药。对于本发明的医药组合物的给药形态无特别限定，但通常是以适合该给药方法的剂型给药。特别理想的是局部给药(经皮给药、吸入等)。

作为包括特应性皮炎在内的炎性疾病的治疗剂的用量最好考虑疾病的性质和程度、年龄、体重等患者的状态及给药方法等后设定，通常，成人1天的本发明化合物或其药学上可接受的盐的有效分量一般为0.01~1000mg/人，较好为0.1~500mg/人。

可根据情况低于上述值，也可根据需要高于上述用量。此外，也可1天分2~5次给药。

## 实施例

以下，例举参考例、实施例、试验例及制剂例，对本发明进行更详细地说明，但本发明并不仅限于此。

### 参考例 1 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

使用顺式-2-(3,4-二甲氧基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢苯甲酸及胍一水合物，按照公知方法(例如，参照专利文献1或非专利文献62)制得。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.1-2.3(3H, m), 2.85(1H, t), 3.0(1H, d), 3.4(1H, m), 3.93(3H, s), 3.94(3H, s), 5.76(2H, m), 6.87(1H, d), 7.24(1H, d), 7.47(1H, d), 8.71(1H, s)

### 参考例 2 顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二

氮杂萘-1-酮

使用顺式-(+)-2-(3,4-二甲氧基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢苯甲酸(参照非专利文献 64)及胍一水合物,按照公知方法(例如,参照专利文献 1 或非专利文献 64)制得。

旋光率 $[\alpha]_D^{25}=581.09^\circ$  (c=1.0, 氯仿)

参考例 3 顺式-(-)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

使用顺式-2-(-)-(3,4-二甲氧基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢苯甲酸(参照非专利文献 64)及胍一水合物,按照公知方法(例如,参照专利文献 1 或非专利文献 64)制得。

旋光率 $[\alpha]_D^{25}=-665.79^\circ$  (c=1.0, 氯仿)

参考例 4 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

使用顺式-[2-(3,4-二甲氧基苯甲酰基)]环己烷羧酸及胍一水合物,按照公知方法(例如,参照专利文献 1 或非专利文献 62)制得。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.3-1.9(7H, m), 2.55(1H, m), 2.76(1H, bs), 3.13(1H, m), 3.92(3H, s), 3.94(3H, s), 6.86(1H, d), 7.20(1H, d), 7.45(1H, d), 8.5(1H, s)

参考例 5 顺式-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

使用顺式-2-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢苯甲酸及胍一水合物,按照公知方法(例如,参照专利文献 1 或非专利文献 63)制得。

熔点 153~155°C(溶解)

参考例 6 反式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

使用反式-[2-(3,4-二甲氧基苯甲酰基)]环己烷羧酸及胍一水合物,按照公知方法(例如,参照专利文献 1 或非专利文献 62)制得。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.0-1.5(4H, m), 1.8-1.95(2H, m), 2.1-2.25(2H, m), 2.4-2.7(2H, m), 3.91(6H, s), 6.88(3H, s), 8.56(1H, s)

参考例 7 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

使用顺式-3-[6-(3,4-二乙氧基苯甲酰基)环己烯基羧酸及胍一水合物,按照公知方法(例如,参照专利文献1或非专利文献63)制得。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.45(6H, t), 2.1-2.6(3H, m), 2.84(1H, t), 2.98(1H, bd), 3.32-3.41(1H, m), 4.13(4H, dd), 5.74(2H, m), 6.86(1H, d), 7.19(1H, dd), 7.44(1H, d), 8.84(1H, s)

实施例 1 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

步骤 1 顺式-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

将参考例 1 获得的顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮 6.33g 溶于 63mL 的 N,N-二甲基甲酰胺后,冰冷下加入氢化钠 1.06g,室温下搅拌 45 分钟。用 15 分钟的时间将该悬浊液慢慢滴入 1,4-二-溴甲基苯 29.2g 的 N,N-二甲基甲酰胺 63mL 溶液中后,室温下搅拌 1.5 小时。将其注入 1.5L 冰水后,用乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机层,用水及饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥后减压蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法对粗生成物进行精制,获得呈无色非晶态的目的化合物 5.81g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.95-2.30(3H, m), 2.82(1H, t), 3.0(1H, d), 3.34(1H, ddd), 3.92(6H, s), 4.46(2H, s), 5.03(2H, dd), 5.73(2H, m), 6.85(1H, d), 7.0-7.5(6H, m)

步骤 2 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

将步骤 1 获得的顺式-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮 5.72g 及碳酸钾 2.52g 加入无水四氢呋喃(122mL)中后,添加 1.84mL 吗啉,室温下搅拌 21 小时。用滤纸过滤不溶物后,减压蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法对残留物进行精制,获得呈白色非晶态的目的化合物 5.51g。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.95–2.3(3H, m), 2.42(4H, t), 2.82(1H, t), 3.04(1H, d), 3.35(1H, ddd), 3.46(2H, s), 3.69(4H, t), 3.92(3H, s), 3.93(3H, s), 5.04(2H, dd), 5.72(2H, m), 6.85(1H, d), 7.2–7.37(5H, m), 7.45(1H, d)

元素分析值( $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )

计算值(%) C:70.18 H:7.03 N:8.77

实测值(%) C:70.12 H:7.10 N:8.75

实施例 2-1 顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

步骤 1 顺式-(+)-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 1 的步骤 1 的方法,采用顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮(参考例 2)替代顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮,获得目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.95–2.30(3H, m), 2.82(1H, t), 3.0(1H, d), 3.34(1H, ddd), 3.92(6H, s), 4.46(2H, s), 5.03(2H, dd), 5.73(2H, m), 6.85(1H, d), 7.0–7.5(6H, m)

旋光率 $[\alpha]_D^{25} = 385.79^\circ$  (c=1.0, 氯仿)

步骤 2 顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 1 的步骤 2 的方法,采用步骤 1 获得的顺式-(+)-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮替代顺式-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮,获得目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.95–2.3(3H, m), 2.42(4H, t), 2.82(1H, t), 3.04(1H, d), 3.35(1H, ddd), 3.46(2H, s), 3.69(4H, t), 3.92(3H, s), 3.93(3H, s), 5.04(2H, dd), 5.72(2H, m), 6.85(1H, d), 7.2–7.37(5H, m), 7.45(1H, d)

旋光率 $[\alpha]_D^{25} = 397.59^\circ$  (c=1.0, 氯仿)

实施例 2-2 顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮 1 马来酸盐

加热搅拌下，在实施例 2-1 的步骤 2 获得的顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮 200mg 的 2-丙醇 (2mL) 溶液中加入马来酸 49mg 后，加入少量的乙醇，室温下搅拌后减压蒸除，获得呈白色粉末的目的化合物 103mg。

元素分析值 (C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>)

计算值 (%) C:64.96 H:6.30 N:7.10

实测值 (%) C:64.66 H:6.19 N:7.04

实施例 3 顺式-(-)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 1 的方法，采用顺式-(-)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮 (参考例 3) 替代顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮，获得目的化合物。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.95-2.3(3H, m), 2.42(4H, t), 2.82(1H, t), 3.04(1H, d), 3.35(1H, ddd), 3.46(2H, s), 3.69(4H, t), 3.92(3H, s), 3.93(3H, s), 5.04(2H, dd), 5.72(2H, m), 6.85(1H, d), 7.2-7.37(5H, m), 7.45(1H, d)

旋光率 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -419.19° (c=1.0, 氯仿)

实施例 4 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(哌啶-1-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 1 的步骤 2 的方法，用哌啶替代吗啉，获得呈白色非晶态的目的化合物。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.4-1.62(6H, m), 1.9-2.37(8H, m), 2.82(1H, t), 3.03(1H, bd), 3.33(1H, ddd), 3.45(2H, s), 3.91(3H, s), 3.92(3H, s), 5.02(2H, dd), 5.70(2H, m), 6.85(1H, d), 7.20-7.36(5H, m), 7.45(1H, d)

实施例 5 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 1 的步骤 2 的方法，用 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸烷替代吗



啉，获得呈白色非晶态的目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.6–1.8(4H, m), 1.9–2.3(3H, m), 2.50(4H, t), 2.82(1H, t), 3.02(1H, bd), 3.36(1H, ddd), 3.48(2H, s), 3.92(10H, m), 5.02(2H, dd), 5.72(2H, m), 6.85(1H, d), 7.2–7.36(5H, m), 7.45(1H, d)

元素分析值( $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ )

计算值(%) C:68.87 H:7.08 N:7.77

实测值(%) C:68.72 H:6.80 N:7.73

实施例6 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(4-氧代哌啶-1-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例1的步骤2的方法，用4-哌啶酮盐酸盐一水合物替代吗啉，获得呈白色非晶态的目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.9–2.3(3H, m), 2.47(4H, t), 2.72(4H, t), 2.83(1H, t), 3.02(1H, d), 3.34(1H, ddd), 3.58(2H, s), 3.92(3H, s), 3.93(3H, s), 5.05(2H, dd), 5.72(2H, m), 6.86(1H, d), 7.22–7.39(5H, m), 7.46(1H, d)

实施例7 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(反式-2,6-二甲基吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例1的步骤2的方法，用2,6-二甲基吗啉替代吗啉，获得呈白色非晶态的目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.2(6H, d), 1.9–2.3(4H, m), 2.43(2H, dd), 2.82(1H, t), 3.02(1H, d), 3.27–3.40(3H, m), 3.92(3H, s), 3.93(3H, s), 4.0(2H, m), 5.07(2H, dd), 5.72(2H, m), 6.86(1H, d), 7.21–7.36(5H, m), 7.46(1H, d)

实施例8 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(顺式-2,6-二甲基吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例7的方法，获得呈白色非晶态的目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.11(6H, d), 1.73(2H, t), 1.9-2.3(3H, m), 2.68(2H, d), 2.85(1H, t), 3.03(1H, d), 3.37(1H, m), 3.45(2H, s), 3.66(2H, m), 3.92(3H, s), 3.93(3H, s), 5.05(2H, dd), 5.72(2H, m), 6.86(1H, d), 7.21-7.37(5H, m), 7.45(1H, d)

实施例 9 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(咪唑-1-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

冰冷下,在咪唑的N,N-二甲基甲酰胺1mL溶液中加入氢化钠30mg,搅拌10分钟。然后,滴加实施例1的步骤1获得的顺式-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮230mg的N,N-二甲基甲酰胺2mL溶液,搅拌10分钟。在反应液中加水,用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用水和饱和食盐水洗涤后用硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法精制粗生成物,获得呈白色非晶态的目的化合物110mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.8-2.3(3H, m), 2.81(1H, t), 3.02(1H, d), 3.35(1H, ddd), 3.92(6H, s), 5.00(2H, dd), 5.08(2H, s), 5.72(2H, m), 6.86(1H, d), 6.88(1H, s), 7.07-7.11(3H, m), 7.23(1H, dd), 7.36-7.44(3H, m), 7.52(1H, s)

实施例 10 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[3-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

步骤 1 顺式-2-(3-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例1的步骤1的方法,用1,3-二-溴甲基苯替代1,4-二-溴甲基苯,获得目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.9-2.30(3H, m), 2.83(1H, t), 3.04(1H, d), 3.34(1H, ddd), 3.92(3H, s), 3.93(3H, s), 4.47(2H, s), 5.03(2H, d), 5.73(2H, m), 6.86(1H, d), 7.2-7.44(6H, m)

步骤 2 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[3-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例1的步骤2的方法,采用步骤1获得的顺式-2-(3-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮替代顺

式-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮, 获得呈白色非晶态的目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.80-2.3(3H, m), 2.39(4H, t), 2.83(1H, t), 3.04(1H, d), 3.37(1H, ddd), 3.46(2H, s), 3.64(4H, t), 3.92(6H, s), 5.03(2H, dd), 5.72(2H, m), 6.85(1H, d), 7.21-7.44(5H, m), 7.44(1H, d)

实施例 11 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[2-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

步骤 1 顺式-2-(2-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 1 的步骤 1 的方法, 用 1,2-二-溴甲基苯替代 1,4-二-溴甲基苯, 获得呈无色非晶态的目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.8-2.30(3H, m), 2.84(1H, t), 3.05(1H, d), 3.34(1H, ddd), 3.92(3H, s), 3.93(3H, s), 4.85(2H, dd), 5.2(2H, d), 5.73(2H, m), 6.86(1H, d), 7.2-7.5(6H, m)

步骤 2 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[2-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 1 的步骤 2 的方法, 采用步骤 1 获得的顺式-2-(2-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮替代顺式-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮, 获得呈白色非晶态的目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.90-2.3(3H, m), 2.46(4H, t), 2.82(1H, t), 3.03(1H, d), 3.35(1H, ddd), 3.65-3.7(6H, m), 3.90(3H, s), 3.92(3H, s), 5.25(2H, dd), 5.72(2H, m), 6.85(1H, d), 7.2-7.27(4H, m), 7.38-7.41(2H, m)

实施例 12 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[6-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

步骤 1 顺式-2-(6-溴甲基吡啶-2-基甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 1 的步骤 1 的方法, 用 2,6-二-溴甲基吡啶(例如, 参照非专利文献 73)替代 1,4-二-溴甲基苯, 获得目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.15–2.4(2H, m), 2.8–3.1(3H, m), 3.4(1H, m), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 4.51(2H, s), 5.22(2H, dd), 5.75(2H, m), 6.88(1H, d), 7.12(1H, d), 7.2–7.3(2H, m), 7.43(1H, dd), 7.63(1H, t)

步骤 2 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[6-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2-基甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 1 的步骤 2 的方法, 采用步骤 1 获得的顺式-2-(6-溴甲基吡啶-2-基甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮替代顺式-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮, 获得呈白色非晶态的目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.1–2.4(3H, m), 2.49(4H, t), 2.92(1H, t), 3.05(1H, d), 3.40(1H, ddd), 3.62(2H, s), 3.68(4H, t), 3.88(3H, s), 3.91(3H, s), 5.20(2H, dd), 5.76(2H, m), 6.85(1H, d), 7.07(1H, d), 7.2–7.31(2H, m), 7.40(1H, d), 7.59(1H, t)

元素分析值 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ )

计算值(%) C:65.57 H:6.93 N:11.33

实测值(%) C:65.65 H:6.56 N:11.30

实施例 13 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,6,7,8,8a-六氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

步骤 1 顺式-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 1 的步骤 1 的方法, 用参考例 4 获得的顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮替代顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮, 获得呈无色油状物的目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.2-1.9(7H, m), 2.57(1H, d), 2.73(1H, s), 3.09(1H, m), 3.91(6H, s), 4.47(2H, s), 5.03(2H, dd), 6.85(1H, d), 7.17(6H, m)

步骤 2 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-吗啉-4-基甲基苯甲基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 1 的步骤 2 的方法, 采用步骤 1 获得的顺式-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮替代顺式-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮, 获得呈白色非晶态的目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.2-1.9(7H, m), 2.42(4H, t), 2.55(1H, m), 2.73(1H, m), 3.08(1H, m), 3.46(2H, s), 3.69(4H, t), 3.91(6H, s), 5.03(2H, dd), 6.85(1H, d), 7.2-7.45(6H, m)

元素分析值 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

计算值(%) C:69.89 H:7.41 N:8.73

实测值(%) C:69.75 H:7.20 N:8.57

实施例 14 顺式-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

步骤 1 顺式-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 1 的步骤 1 的方法, 用参考例 5 获得的顺式-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮替代顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮, 获得呈白色非晶态的目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.55-2.3(11H, m), 2.82(1H, t), 3.1(1H, d), 3.35(1H, ddd), 3.88(3H, s), 4.47(2H, s), 4.75-4.9(1H, m), 5.0(2H, dd), 5.75(2H, m), 6.84(1H, d), 7.18-7.43(6H, m)

步骤 2 顺式-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 1 的步骤 2 的方法, 采用步骤 1 获得的顺式-2-(4-溴甲基苯甲

基)-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮  
替代顺式-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-  
2, 3-二氮杂萘-1-酮, 获得呈白色非晶态的目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.6-2.3(11H, m), 2.42(4H, t), 2.8(1H, t),  
3.03(1H, d), 3.30(1H, ddd), 3.45(2H, s), 3.69(4H, t), 3.87(3H, s)  
, 4.80(1H, m), 5.0(2H, dd), 5.72(2H, m), 6.83(1H, d), 7.19-7.45  
(6H, m)

元素分析值 ( $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$ )

计算值(%) C:72.56 H:7.42 N:7.93

实测值(%) C:72.31 H:7.16 N:7.96

实施例 15 顺式-(+)-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[4-(2-氧代-哌啶-1-基  
甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

冰冷下, 在 2-哌啶酮 36mg 的 N,N-二甲基甲酰胺 2mL 溶液中添加氢氧化钠  
16mg, 室温下搅拌 15 分钟。然后, 冰冷下滴加实施例 2-1 的步骤 1 获得的顺  
式-(+)-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-  
2, 3-二氮杂萘-1-酮 154mg 的 N,N-二甲基甲酰胺 4mL 溶液, 搅拌 1 小时。接着,  
在温度达到室温后搅拌 2 小时。在反应液中加入数滴 1N 盐酸, 用乙酸乙酯稀  
释。有机层用水和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 减压蒸除溶剂。用  
硅胶柱色谱法对粗生成物进行精制, 获得呈白色非晶态的目的化合物 55mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.7-1.9(4H, m), 1.9-2.3(3H, m), 2.45(2  
H, t), 2.82(1H, t), 3.02(1H, bd), 3.18(2H, t), 3.34(1H, ddd), 3.92  
(3H, s), 3.93(3H, s), 4.56(2H, s), 5.02(2H, dd), 5.72(2H, m), 6.8  
6(1H, d), 7.16-7.46(6H, m)

旋光率  $[\alpha]_D^{25} = 503.40^\circ$  (c=1.0, 氯仿)

实施例 16 顺式-(+)-4-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-[4-(3-氧代哌嗪-1-基甲  
基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

将实施例 2-1 的步骤 1 获得的顺式-(+)-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3, 4-二  
甲氧基苯基)-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H- 2, 3-二氮杂萘-1-酮 152mg 溶于四氢呋喃  
3ml 溶液, 加入 2-哌嗪酮 162mg 及碳酸钾 224mg, 室温下搅拌 6 小时。在反应  
液中加水, 用乙酸乙酯萃取。有机层用水和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干

燥后，减压蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法对粗生成物进行精制，获得呈白色非晶态的目的化合物 157mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.9–2.3(3H, m), 2.62(2H, t), 2.82(1H, t), 3.02(1H, bd), 3.14(2H, s), 3.3–3.5(3H, m), 3.54(2H, s), 3.92(3H, s), 3.94(3H, s), 5.02(2H, dd), 5.73(2H, m), 5.94(1H, bs), 6.86(1H, s), 7.2–7.3(3H, m), 7.3–7.4(2H, m), 7.46(1H, d)

旋光率  $[\alpha]_D^{25} = 432.49^\circ$  ( $c=1.0$ , 氯仿)

实施例 17 顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(1,1-二氧硫代吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

将实施例 2-1 的步骤 1 获得的顺式-(+)-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮 158mg 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 20ml，加入 1,1-二氧硫代吗啉盐酸盐 1.10g 及碳酸钾 1.77g，室温下搅拌 9 小时。在反应液中加水，用乙酸乙酯萃取。有机层用水和饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥后，减压蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法对粗生成物进行精制，获得呈白色非晶态的目的化合物 827mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.9–2.3(3H, m), 2.83(1H, t), 2.9–3.1(9H, m), 3.35(1H, ddd), 3.61(2H, s), 3.92(3H, s), 3.93(3H, s), 5.02(2H, dd), 5.73(2H, m), 6.86(1H, d), 7.2–7.3(3H, m), 7.36(2H, d), 7.46(1H, d)

旋光率  $[\alpha]_D^{25} = 418.59^\circ$  ( $c=1.0$ , 氯仿)

实施例 18 顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

将实施例 16 获得的顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(3-氧代哌嗪-1-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮 98mg 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 2mL 溶液，冰冷下添加氢化钠 10mg 后，室温下搅拌 30 分钟。然后，冰冷下滴加甲基碘 14  $\mu\text{L}$ ，搅拌 1 小时。在反应液中加入少量 1N 盐酸，用乙酸乙酯稀释。有机层用水和饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥后，减压蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法对粗生成物进行精制，获得呈白色非晶态的目的化合物 26mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.9–2.3(3H, m), 2.64(2H, t), 2.82(1H, t), 2.93(3H, s), 3.02(1H, bd), 3.13(2H, s), 3.2–3.4(3H, m), 3.51(2H, s), 3.92(3H, s), 3.93(3H, s), 5.02(2H, dd), 5.73(2H, m), 6.86(1H, d), 7.2–7.3(3H, m), 7.35(2H, d), 7.46(1H, d)

旋光率 $[\alpha]_D^{25} = 443.19^\circ$  (c=1.0, 氯仿)

实施例 19 顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[4-(2,6-二氧化-哌啶-1-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 15 的方法, 用戊二酰亚胺替代 2-哌啶酮, 获得呈白色非晶态的目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.9–2.3(5H, m), 2.66(4H, t), 2.8(1H, t), 3.02(1H, bd), 3.33(1H, ddd), 3.92(3H, s), 3.93(3H, s), 4.91(2H, s), 4.99(2H, dd), 5.72(2H, m), 6.85(1H, d), 7.2–7.4(5H, m), 7.44(1H, d)

旋光率 $[\alpha]_D^{25} = 423.39^\circ$  (c=1.0, 氯仿)

实施例 20 顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-[3-(3-氧代哌嗪-1-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 10 的步骤 2 的方法, 用 2-哌嗪酮替代吗啉, 获得呈白色非晶态的目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.8–2.3(3H, m), 2.62(2H, t), 2.83(1H, t), 3.02(1H, bd), 3.13(2H, s), 3.25–3.4(3H, m), 3.54(2H, s), 3.92(3H, s), 3.93(3H, s), 5.03(2H, dd), 5.72(2H, m), 5.89(1H, bs), 6.86(1H, d), 7.2–7.4(5H, m), 7.44(1H, d)

旋光率 $[\alpha]_D^{25} = 395.80^\circ$  (c=1.0, 氯仿)

实施例 21 顺式-(+)-4-{4-[4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,8,8a-四氢-1H-2,3-二氮杂萘-2-基甲基]苯甲基}吗啉 4-氧化物

将实施例 2-1 获得的顺式-(+)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-吗啉-4-基甲基苯甲基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮 100mg 溶于 MeOH 1mL。加入 0.062mL 的 30%过氧化氢水溶液, 室温下搅拌 24 小时后于 50℃ 搅拌 2 天。在反应液中加水, 用氯仿萃取。用无水硫酸镁干燥后减压蒸除溶剂。用硅胶柱



色谱法对粗生成物进行精制，获得呈白色非晶态的目的化合物 104mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.9–2.3(3H, m), 2.83(1H, t), 2.94(2H, d), 3.0(1H, bd), 3.2–3.4(3H, m), 3.72(2H, dd), 3.92(3H, s), 3.93(3H, s), 4.35(2H, s), 4.44(2H, dd), 5.05(2H, dd), 5.73(2H, m), 6.86(1H, d), 7.25(1H, dd), 7.4–7.5(5H, m)

旋光率 $[\alpha]_D^{25} = 392.39^\circ$  (c=1.0, 氯仿)

实施例 22 顺式-4-(4-甲氧基-3-丙氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

步骤 1 顺式-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

将实施例 14 的步骤 2 获得的顺式-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮 257mg 溶于甲苯 4mL，加入对甲苯磺酸 140mg，回流 4 小时。放冷后用乙酸乙酯稀释，萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、水及饱和食盐水洗涤后，用无水硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法对粗生成物进行精制，获得呈白色非晶态的目的化合物 176mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.9–2.3(3H, m), 2.42(4H, t), 2.81(1H, t), 3.01(1H, bd), 3.3(1H, ddd), 3.46(2H, s), 3.71(4H, t), 3.93(3H, s), 5.0(2H, dd), 5.71(2H, m), 6.85(1H, d), 7.3–7.5(6H, m)

步骤 2 顺式-4-(4-甲氧基-3-丙氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

在步骤 1 获得的顺式-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a, 5, 8, 8a-四氢-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮 49mg 的无水 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入碳酸钾 23mg 及丙基碘 22mg，室温下搅拌 3 小时。在反应液中加水，用乙酸乙酯萃取。合并有机层，用水及饱和食盐水洗涤后用硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法对粗生成物进行精制，获得呈白色非晶态的目的化合物 29mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.07(3H, t), 1.88(2H, dt), 1.9–2.3(3H, m), 2.42(4H, t), 2.81(1H, t), 3.02(1H, bd), 3.2(1H, ddd), 3.46(2H, s), 3.69(4H, t), 3.90(3H, s), 4.02(2H, t), 5.0(2H, dd), 5.71(2H, m), 6.85(1H, d), 7.2–7.5(6H, m)

实施例 23 顺式-4-(3,4-二乙氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

步骤 1 顺式-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二乙氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 1 的步骤 1 的方法,用参考例 7 获得的顺式-4-(3,4-二乙氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮替代顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮,获得呈白色非晶态的目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.48(6H, t), 1.9–2.3(3H, m), 2.81(1H, t), 3.01(1H, bd), 3.32(1H, ddd), 4.13(4H, q), 4.47(2H, s), 5.01(2H, dd), 5.72(2H, m), 6.84(1H, d), 7.19–7.43(6H, m)

步骤 2 顺式-4-(3,4-二乙氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 1 的步骤 2 的方法,用步骤 1 获得的顺式-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二乙氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮替代顺式-2-(4-溴甲基苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮,获得呈白色非晶态的目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.47(6H, t), 1.9–2.3(3H, m), 2.42(4H, t), 2.81(1H, t), 3.03(1H, bd), 3.32(1H, ddd), 3.46(2H, s), 3.69(4H, t), 4.15(4H, q), 5.01(2H, dd), 5.71(2H, m), 6.85(1H, d), 7.2–7.4(5H, m), 7.44(1H, d)

实施例 24 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-吗啉-4-基苯甲基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

步骤 1 顺式-2-(4-碘苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 1 的步骤 1 的方法,用 4-碘苯甲基溴替代 1,4-二-溴甲基苯,

获得目的化合物。

步骤 2 顺式-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-吗啉-4-基苯甲基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

使 77mg 碘化铜、686mg 磷酸钾悬浮于 2mL 的 2-丙醇后，在氩气流下加入乙二醇 0.18mL、步骤 1 获得的顺式-2-(4-碘苯甲基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮 406mg 及吗啉 0.14mL，于 80℃ 搅拌 33 小时。在反应液中加水，用乙酸乙酯萃取。合并有机层，用水及饱和食盐水洗涤后用硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂。用硅胶柱色谱法精制粗生成物，获得呈白色非晶态的目的化合物 41mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.8–2.3(3H, m), 2.79(1H, t), 3.05(1H, bd), 3.12(4H, t), 3.31(1H, ddd), 3.84(4H, t), 3.92(3H, s), 3.94(3H, s), 4.95(2H, dd), 5.70(2H, m), 6.8–6.9(3H, m), 7.2–7.3(3H, m), 7.46(1H, d)

实施例 25 顺式-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 22 的步骤 2 的方法，用乙基碘替代丙基碘，获得目的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.49(3H, t), 1.9–2.3(3H, m), 2.42(4H, t), 2.81(1H, t), 3.02(1H, bd), 3.2(1H, ddd), 3.46(2H, s), 3.69(4H, t), 3.91(3H, s), 4.14(2H, q), 5.0(2H, dd), 5.71(2H, m), 6.85(1H, d), 7.2–7.5(6H, m)

实施例 26 顺式-4-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯甲基]-4a,5,8,8a-四氢-2H-2,3-二氮杂萘-1-酮

按照实施例 22 的步骤 2 的方法，用异丙基碘替代丙基碘，获得目的化合物。

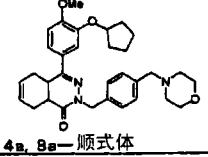
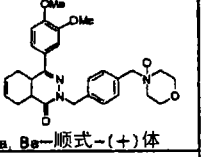
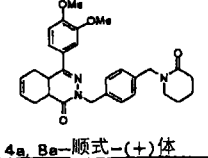
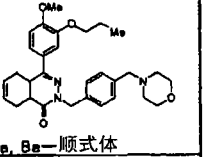
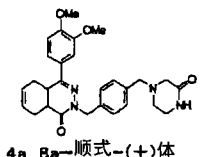

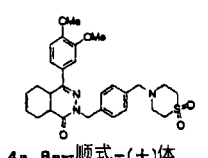
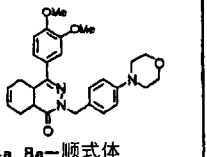
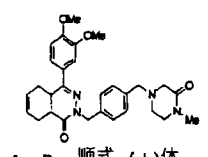
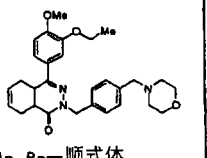
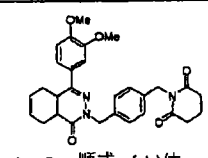
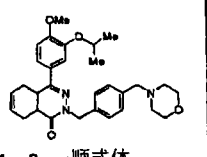
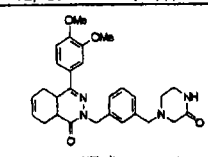
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.39(6H, d), 1.9–2.3(3H, m), 2.42(4H, t), 2.81(1H, t), 3.02(1H, bd), 3.2(1H, ddd), 3.46(2H, s), 3.69(4H, t), 3.89(3H, s), 4.58(1H, tt), 5.0(2H, dd), 5.71(2H, m), 6.88(1H, d), 7.2–7.5(6H, m)

由上述实施例 1~26 获得的本发明化合物的结构式示于表 1。

[表 1-1]

实施例编号	结构式	实施例编号	结构式
1	 4a, B <sub>B</sub> -顺式体	7	 4a, B <sub>B</sub> -顺式体
2-1	 4a, B <sub>B</sub> -顺式-(+)体	8	 4a, B <sub>B</sub> -顺式体
2-2	 4a, B <sub>B</sub> -顺式-(+)体	9	 4a, B <sub>B</sub> -顺式体
3	 4a, B <sub>B</sub> -顺式-(-)体	10	 4a, B <sub>B</sub> -顺式体
4	 4a, B <sub>B</sub> -顺式体	11	 4a, B <sub>B</sub> -顺式体
5	 4a, B <sub>B</sub> -顺式体	12	 4a, B <sub>B</sub> -顺式体
6	 4a, B <sub>B</sub> -顺式体	13	 4a, B <sub>B</sub> -顺式体

[表 1-2]

实施例编号	结构式	实施例编号	结构式
14	 4a, 8a-顺式体	21	 4a, 8a-顺式-(+)体
15	 4a, 8a-顺式-(+)体	22	 4a, 8a-顺式体
16	 4a, 8a-顺式-(+)体	23	 4a, 8a-顺式体
17	 4a, 8a-顺式-(+)体	24	 4a, 8a-顺式体
18	 4a, 8a-顺式-(+)体	25	 4a, 8a-顺式体
19	 4a, 8a-顺式-(+)体	26	 4a, 8a-顺式体
20	 4a, 8a-顺式-(+)体		

### 试验例 1 PDE4 抑制活性

按照以下方法评价被验化合物对人 PDE4 的抑制活性。

在被验化合物 ( $10^{-7} \sim 10^{-12} \text{M}$ ) 的共存下,通过与 5ng 的人重组 PDE4D (ABNOVA 公司 #H00005144-P01, 批号: FAK0050713Jb01, 台湾)一起于  $30^\circ\text{C}$  培养 30 分钟,将 1pmol 的 cAMP 水解。采用利用了化学发光的 HitHunter cAMP II 分析试剂盒 (Amersham Bioscience 公司)测定水解后的 cAMP 浓度。被验化合物的抑制 PDE4 的区间的浓度和相对发光量 (RLU) 以指数函数近似,其回归曲线与同时测定的半量 (2.5ng) 的酶在相同条件下水解时的 RLU 交叉的点的浓度记为  $\text{IC}_{50}$ 。

其结果示于表 2。

[表 2]

被验化合物	PDE4 抑制活性 (IC <sub>50</sub> : μ M)
实施例 1	0.063
实施例 2-2	0.00079
实施例 5	0.020
实施例 6	0.0013
实施例 9	0.025
实施例 10	0.020
实施例 13	0.0050

如表 2 所示，明确本发明化合物具有良好的 PDE4 抑制活性。

#### 试验例 2 TNF-α 产生抑制活性

被验化合物对 LPS 刺激导致的来自大鼠全血细胞的 TNF-α 产生的抑制活性的评价如下进行 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 302, 390-396, 2000)。

在乙醚麻醉下从 10 周龄的雄性 SD 大鼠 (♂, 10 周龄) 的腹部静脉采集适量的血液到加入了 EDTA (1.6mg/mL) 的试管中。将被验化合物溶于二甲亚砜调制出 10<sup>-2</sup>M 的溶液，在用时进行稀释后使用。将 80 μ L 的大鼠血液分加到 96 孔板的各孔中，添加 10 μ L 的各种被验化合物后，于 37°C、5%CO<sub>2</sub> 的条件下培养 30 分钟。使被验化合物和血液充分混合后，添加 10 μ L 的 100 μ g/mL 的 LPS，于 37°C、5%CO<sub>2</sub> 的条件下培养 5 小时。接着，在各孔中添加 100 μ L 的 PBS，以 4000rpm 将板离心 2 分钟，采集上清后，于 -80°C 冷冻保存直至测定时。用 ELISA 法测定 TNF-α 的产生量。将 TNF-α 产生抑制活性的 IC<sub>50</sub> 作为 TNF-α 产生量抑制 50% 时的被验化合物浓度算出。

其结果示于表 3。作为对照化合物，采用上述公知化合物 (通式 [A] 表示的化合物，R 为羧基的顺式-4-[4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,8,8a-四氢-1H-2,3-二氮杂萘-2-基甲基] 苯甲酸 (以下称为对照化合物 A))。

[表 3]

被验化合物	TNF- $\alpha$ 产生抑制活性 (IC <sub>50</sub> : $\mu$ M)
实施例 1	0.0043
实施例 2-1	0.0024
实施例 2-2	0.0011
实施例 5	0.199
实施例 6	0.084
实施例 9	0.001
实施例 10	0.107
实施例 13	0.059
实施例 16	0.0049
实施例 20	0.019
实施例 21	0.012
实施例 24	0.012
对照化合物 A	133.181

如表 3 所示,明确本发明化合物与对照化合物 A 相比,具有非常强力的 TNF- $\alpha$  产生抑制作用。

### 试验例 3 皮炎模型中的皮炎抑制作用

采用三硝基氯苯 (TNCB) 诱发皮炎模型探讨被验化合物的皮炎抑制作用 (J. Invest. Dermatol., 105, 749-755, 1995、J. Immuno., 159, 2484-2491, 1997)。

通过在 BALB/C 小鼠 ( $\delta$ , 8 周龄) 的右耳耳壳的两侧各滴下 20  $\mu$ L 的 1% (w/v) TNCB 丙酮溶液, 使小鼠致敏。从 TNCB 致敏后第 7 天开始每隔一天在右耳耳壳的两侧涂布 1% TNCB 丙酮溶液, 每周 3 次持续 3 周。涂布 TNCB 2 周, 充分诱发皮炎后, 在右耳耳壳的两侧各涂布 20mg 的被验化合物的 1.0% 凡士林软膏剂, 持续 1 周共 5 次。在最后涂布的 6 小时后, 通过测定小鼠的右耳耳壳的厚度, 评价被验化合物对皮肤炎症的作用。抑制率的计算方法采用下式实施。其结果示于表 4。

抑制率 (%) =  $\{1 - [\text{药物处置组的炎症耳壳(右耳)的厚度的平均值} - \text{无炎症耳壳(左耳)的厚度的平均值}] / [\text{发病对照组的炎症耳壳(右耳)的厚度的平均值} - \text{无炎症耳壳(左耳)的厚度的平均值}]\} \times 100$

[表 4]

被验化合物	对耳壳厚度的增加(皮肤炎症)的抑制率(%)
实施例 1	31.2
实施例 2-1	38.5
实施例 5	20.2
实施例 6	36.8
实施例 10	31.1
实施例 13	33.2
对照化合物 A	2.6

由表 4 明确,即使在体内实验系统中,实施例的各本发明化合物与对照化合物 A 相对 TMCB 诱发皮炎同样具有显著的治疗效果。

#### 试验例 4 经人肝微粒体的代谢

使用人肝微粒体探讨被验化合物的代谢特征。

在 1.5mL 的微管中添加 400  $\mu$ L 的 EP 缓冲液(0.25mM EDTA, 0.25M 磷酸钾缓冲液, pH 7.4)、50  $\mu$ L 的 20mg/mL 的人肝微粒体部分(KAC 公司)、350  $\mu$ L 的精制水及 10  $\mu$ L 的  $1 \times 10^{-4}$ M 的被验化合物,于 37°C 预培养 5 分钟。添加 100  $\mu$ L 的 NADPH 生成系(在 1mL 精制水中包含 20mg 的 NADP<sup>+</sup>、70mg 的 G6P、40 单位的 G6PDH 和 20mg 的氯化镁 6 水合物),进行培养。在培养开始 10 分钟后的试样 100  $\mu$ L 中添加等量的乙腈使反应停止。以 10000 转离心分离 5 分钟后回收上清,将 20  $\mu$ L 注入高效液相色谱仪(岛津制作所 SPD-10A, LC-10AS, CTO-10A, C-R6A)用 C18 柱(Cadenza, CD-C18, 75  $\times$  4.6mm)测定 320nm 下的各被验化合物的峰面积。为实施例 2-1 获得的化合物时,以流动相为 30%乙腈/0.1%甲磺酸水溶液进行测定。为对照化合物 A 时,以流动相为 50%乙腈/0.1%甲磺酸水溶液测定峰面积。代谢率按照以下方法测定。即,在 90  $\mu$ L 上述经过预培养的溶液中加入 100  $\mu$ L 乙腈后再加入 10  $\mu$ L 的 NADPH 生成系,采用所得溶液测得各被验化合物的峰面积,基于该值算出培养 10 分钟后的代谢率。其结果示于表 5。

[表 5]

被验化合物	代谢率(%)
实施例 2-1	61.5
对照化合物 A	35.2

如表 5 所示,实施例 2-1 获得的化合物和对照化合物 A 相比可被快速代谢。因此,本发明化合物在作为炎性或自身免疫性疾病的预防·治疗剂的外用药剂使用时,可期待 PDE4 抑制剂特有的中枢系统副作用(恶心、呕吐、头痛等)的



减轻。

### 试验例 5 与甾族化合物试剂的并用效果

采用 4-乙氧基亚甲基-2-苯基-2-噁唑啉-5-酮(噁唑酮)诱发皮炎模型对被验化合物和甾族化合物试剂的并用效果进行探讨(Pharmacol. 75, 45-52, 2005、Br. J. Dermatol. 151, 1133-1142, 2004)。

在 Balb/c 小鼠(♂, 8 周龄)的右耳耳壳的两侧各滴下 20 μL 的 1% (w/v) 噁唑酮丙酮溶液, 藉此进行抗原致敏。在抗原致敏(将该天记为第 0 天)7 天后的第 2、4、7、9、11、14、16、18、21、23、25、28、30 天, 在右耳耳壳的两侧滴下上述溶液, 引起皮炎。充分诱发皮炎后, 为了探讨被验化合物的作用, 在第 14~18 天、第 21~25 天、第 28~30 天涂布含有被验化合物的软膏剂。在本次试验中采用以下 3 种软膏剂。1) 含有 1% 实施例 2-2 获得的化合物的凡士林软膏剂(软膏剂 A), 2) 作为市售品的リンデロン(注册商标)V 软膏(盐野义制药株式会社)(含有 0.12% 倍他米松戊酸酯, 软膏剂 B), 3) 作为市售品的リンデロン(注册商标)V 软膏(盐野义制药株式会社)用凡士林稀释至 1/64 (v/v) 的软膏剂(软膏剂 C)。

在右耳耳壳涂布 25 μl 软膏剂。在第 30 天的噁唑酮滴下的 6 小时后测定小鼠的右耳耳壳厚度, 评价被验化合物对皮炎的作用。抑制率的计算方法采用下式实施。其结果示于表 6。

抑制率(%) = {1 - [药物处置组的炎症耳壳(右耳)的厚度的平均值 - 正常组的耳壳(右耳)的厚度的平均值] / [发病对照组的炎症耳壳(右耳)的厚度的平均值 - 正常组的耳壳(右耳)的厚度的平均值]} × 100

[表 6]

软膏剂	抑制率(%)
软膏剂 A	56.0
软膏剂 B	73.0
软膏剂 C	20.2
软膏剂 A+软膏剂 C	71.9

如表 6 所示, 比较单独使用市售的甾族化合物试剂(软膏剂 B)的情况与并用含有本发明化合物的软膏剂(软膏剂 A)及该甾族化合物试剂的用量减至 1/64 的软膏剂(软膏剂 C)的情况, 结果发现其对皮炎的治疗效果相等。此外, 软膏剂 A、C 的并用的效果远远超过由它们各自单独使用时的治疗效果所能预见的效果。

### 试验例 6 与甾族化合物试剂的序贯疗法

采用 4-乙氧基亚甲基-2-苯基-2-噁唑啉-5-酮(噁唑酮)诱发皮炎模型对被验化合物和甾族化合物试剂的序贯疗法进行探讨(Pharmacol. 75, 45-52, 2005、Br. J. Dermatol. 151, 1133-1142, 2004)。

在 Balb/c 小鼠(♂, 8 周龄)的右耳耳壳的两侧各滴下 20 μL 的 1% (w/v) 噁唑酮丙酮溶液, 藉此进行抗原致敏。在抗原致敏(将该天记为第 0 天)7 天后的第 2、4、7、9、11、14、16、18、21、23、25、28、30、32、35、37、39 天, 在右耳耳壳的两侧滴下上述溶液引起皮炎。在第 14~18 天(5 天间)涂布リンデロン(注册商标)V 软膏(盐野义制药株式会社)。然后, 分为继续涂布リンデロン V 软膏的组、涂布含有 1% 实施例 2-2 获得的化合物的凡士林软膏的组、只涂布凡士林的组, 分别在第 21~25 天、第 28~32 天、第 35~39 天实施药物涂布。

在第 0、11、18、25、32、39 天的噁唑酮滴下的 6 小时后测定小鼠的左右耳壳厚度, 将其差值作为耳壳肿胀, 评价被验化合物对皮炎的作用。耳壳肿胀率的计算方法采用下式实施。其结果示于图 1。

耳壳肿胀率(%) = (药物处置组的炎症耳壳(右耳)的厚度 - 无炎症的耳壳(左耳)的厚度的平均值) / (发病对照组的炎症耳壳(右耳)的厚度 - 无炎症的耳壳(左耳)的厚度的平均值) × 100

如图 1 所示, 即使在涂布甾族化合物试剂 5 天后换为含有本发明化合物的软膏剂, 其治疗效果也与继续涂布甾族化合物试剂时同等。因此, 本发明化合物在现行的使用甾族化合物试剂的皮炎的治疗中可回避使用上需注意的甾族化合物试剂的长期给药, 可期待其成为提供新的治疗方法的药物。

#### 制剂例 1

##### 片剂(内服剂)

处方 1 片 85mg 中

实施例 2-1 的化合物	10.0mg
玉米淀粉	46.6mg
结晶纤维素	24.0mg
甲基纤维素	4.0mg
硬脂酸镁	0.4mg

采用常规方法将该比例的混合粉末压片成形, 获得内服片剂。

## 制剂例 2

### 软膏剂(外用剂)

#### 处方 1g 中

实施例 2-2 的化合物 3.0mg

白色凡士林 997.0mg

将白色凡士林乳化后，混合实施例 2-2 的化合物，将全部成分均化获得软膏剂。

#### 产业上利用的可能性

本发明化合物或其药学上可接受的盐作为作用机理显现出强 PDE4 抑制活性，特别是炎症诱发能力最强的 TNF- $\alpha$  产生抑制活性良好，因此，作为与以 TNF- $\alpha$  为代表的各种炎性细胞因子有关的疾病，例如特应性皮炎、接触性皮炎、牛皮癣、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性关节风湿病、溃疡性大肠炎、局限性回肠炎、败血症、链球菌中毒性休克综合征、肾炎、肝炎、脑血管功能不全(心力衰竭、动脉硬化、心肌梗塞、大脑卒中)、多发性硬化症、AIDS、同种移植排斥、骨性关节炎、自身免疫性糖尿病、自身免疫性脑脊髓炎等多种炎性或自身免疫性疾病的预防·治疗药有用。特别是作为皮肤科疾病(特应性皮炎、接触性皮炎、牛皮癣)等的预防·治疗剂有用。另外，也可作为已知与 PDE4 有关的其它疾病，例如，哮喘、慢性支气管炎、慢性闭塞性呼吸系统疾病(COPD)、肺炎性疾病、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)的预防·治疗药使用。

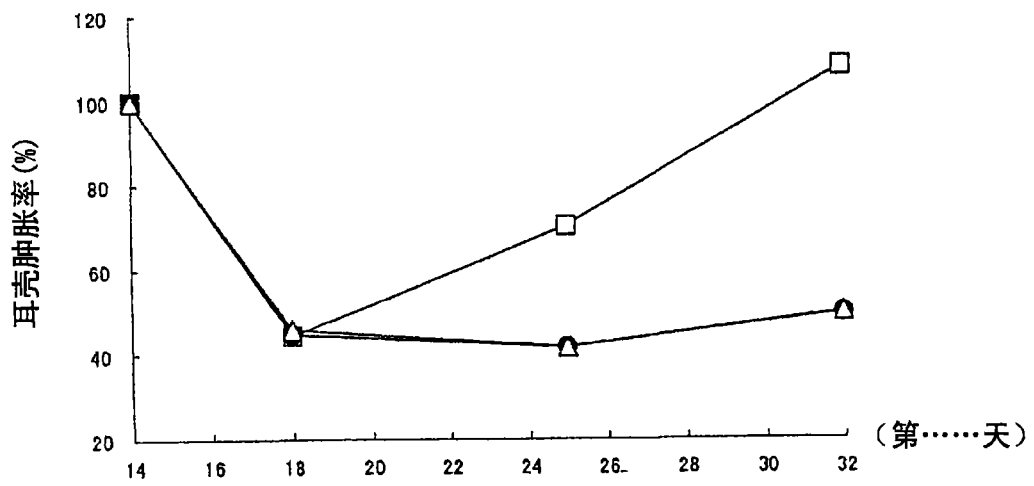


图 1