

[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 95194251.4

C07C233/55
C07C233/87
C07C235/38 C07C235/56
C07C317/44 C07C323/62
C07D257/04 A61K 31/165
A61K 31/19 A61K 31/245

[45]授权公告日 2000年1月12日

[11]授权公告号 CN 1048239C

[22]申请日 1995.5.30 [24]颁证日 1999.9.4

[21]申请号 95194251.4

[30]优先权

[32]1994.5.31 [33]JP [31]118267/94

[32]1994.12.22 [33]JP [31]320261/94

[86]国际申请 PCT/JP95/01035 1995.5.30

[87]国际公布 WO95/32943 日 1995.12.7

[85]进入国家阶段日期 1997.1.20

[73]专利权人 帝人株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72]发明人 竹之内一弥 高桥克史 长谷川雅一

竹内隆博 小森谷惠司

[56]参考文献

JP60-116657A 1985.6.24 -

审查员 刘桂明

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 钟守期 杨丽琴

权利要求书 3 页 说明书 73 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 萘衍生物

[57]摘要

以式(I)表示的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物,例如它具有抑制IgE抗体产生等作用,可用作过敏性疾病的预防剂和/或治疗剂,

在式(I)中,

A是氢原子、羟基、由其中烷基部分可以为C₆-C₁₀芳氧基取代的C₁-C₁₂链状或环状的饱和或不饱和烃基和氧基组成烷氧基、或替C₇-C₁₁芳烷氧基,

B是O、S、CH₂、O-CH₂、S-CH₂、CO或者CHOR¹,

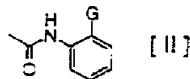
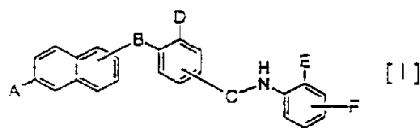
C是CO、CR²R³CO、CH₂CH₂CO或者CH=CHCO,

D是氢原子、NO₂、NH₂、CO₂R⁴或者以式(II)表示的基团

(式中,G是氢原子、OH、SO₂NH₂、CO₂R⁶、CN或者四唑-5-基),

E是氢原子、OH、SO₂NH₂、CO₂R⁵、CN或者四唑-5-基,

F是氢原子、C₁-C₄低级烷基、硝基或者卤素原子, R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶各自独立地是氢原子或C₁-C₄低级烷基。

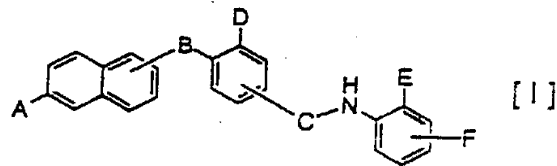


ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 以式〔I〕表示的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物，

5



在式〔I〕中，

10

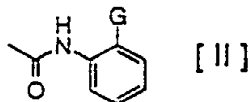
A 是氢原子、羟基、由其中烷基部分可以为 $C_6 - C_{10}$ 芳氧基取代的 $C_1 - C_{12}$ 链状或环状的饱和或不饱和烃基和氧基组成的烷氧基、或者 $C_7 - C_{11}$ 芳烷氧基，

B 是 O、S、 CH_2 、 $O - CH_2$ 、 $S - CH_2$ 、CO 或者 $CHOR^1$ ，

C 是 CO、 CR^2R^3CO 、 CH_2CH_2CO 或者 $CH = CHCO$ ，

15

D 是氢原子、 NO_2 、 NH_2 、 CO_2R^4 或者以式〔II〕表示的基团



20

(式中，G 是氢原子、OH、 SO_2NH_2 、 CO_2R^6 、CN 或者四唑-5-基)，

E 是氢原子、OH、 SO_2NH_2 、 CO_2R^5 、CN 或者四唑-5-基，

F 是氢原子、 $C_1 - C_4$ 低级烷基、硝基或者卤素原子，

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 各自独立地是氢原子或者 $C_1 - C_4$ 低级烷基。

25

2. 权利要求 1 所述的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物，其中 E 是 CO_2R^5 (R^5 是氢原子或者 $C_1 - C_4$ 低级烷基) 或者四唑-5-基。

30

3. 权利要求 1 所述的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物，其中 D 是氢原子、 NO_2 、 NH_2 或者以式〔II〕表示的基团(式中，G 是氢原子或者 CO_2R^6 ， R^6 是氢原子或者 $C_1 - C_4$ 低级烷基)。

4. 权利要求 1 所述的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物，其中 D 是氢原子或者 NO_2 ，E 是 CO_2R^5 ， R^5 是氢原子或者 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 低级烷基。

5. 权利要求 1 所述的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物，其中 F 是氢原子、甲基、乙基、硝基、氟原子或者氯原子。

6. 权利要求 1 所述的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物，其中 $\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ 各自独立地是氢原子或者甲基。

10. 权利要求 1 - 6 中任一项权利要求所述的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物，其中 B 是 O、S、 CH_2 或 $\text{O} - \text{CH}_2$ 、 $\text{S} - \text{CH}_2$ 或者 CHOR^1 (R^1 是氢原子或 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 低级烷基)，C 是 CO 、 $\text{CR}^2\text{R}^3\text{CO}$ 或者 $\text{CH} = \text{CHCO}$ (在此， R^2 、 R^3 各自独立地是氢原子或 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 低级烷基)。

15. 权利要求 1 - 6 中任一项权利要求所述的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物，其中 B 是 O、S、 CH_2 或者 CHOR^1 (R^1 是氢原子或 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 低级烷基)，C 是 CO 或 $\text{CR}^2\text{R}^3\text{CO}$ (在此， R^2 、 R^3 各自独立地是氢原子或 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 低级烷基)。

20. 权利要求 1 - 6 中任一项权利要求所述的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物，其中 B 是 O，C 是 CO 或 $\text{CR}^2\text{R}^3\text{CO}$ (在此， R^2 、 R^3 各自独立地是氢原子或 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 低级烷基)。

10. 权利要求 1 - 6 中任一项权利要求所述的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物，其中 B 是 O、S、 CH_2 、 $\text{O} - \text{CH}_2$ 或者 $\text{S} - \text{CH}_2$ ，C 是 CO 或者 $\text{CH} = \text{CHCO}$ 。

25. 权利要求 1 - 6 中任一项权利要求所述的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物，其中 B 是 O、S、 CH_2 、 $\text{O} - \text{CH}_2$ 或者 $\text{S} - \text{CH}_2$ ，C 是 CO 。

12. 权利要求 1 - 6 中任一项权利要求所述的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物，其中 B 是 O，C 是 $\text{CH} = \text{CHCO}$ 。

30. 权利要求 1 - 12 中任一项权利要求所述的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物，其中，A 是氢原子，羟基，由可以为苯氧基取代的 $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ 链状或环状的饱和烃基或者 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ 链

状不饱和烃基和氧基组成的烷氧基，或者苄氧基，苯基丙氧基或萘基甲氧基。

5 14. 权利要求 1 - 12 中任一项权利要求所述的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物，其中相对于萘环 B 的取代是萘环的 2 位。

15. 权利要求 1 - 12 中任一项权利要求所述的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物，其中相对于 B、C 和 D 取代的萘环，B 和 C 的相对取代位置是对位。

10 16. 由权利要求 1 所述的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物和制药学上容许的载体组成的医药组合物。

17. 权利要求 16 所述的医药组合物，用作以 IgE 抗体产生抑制作用为特征的过敏性疾病治疗剂。

15 18. 权利要求 17 所述的医药组合物，其中过敏性疾病是支气管性气喘、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、特应性皮炎、过敏性休克、螨过敏、花粉症、食物过敏。

19. 权利要求 16 所述的医药组合物，用作由 TF 产生或者机能亢进引起的疾病的治疗剂。

20 20. 权利要求 19 所述的医药组合物，其中疾病是 DIC、血栓症、闭塞性动脉硬化症、脑栓塞、脑梗塞、肺栓塞、肺梗塞、心绞痛、心肌梗塞、再狭窄、伯格氏病、内膜肥大性疾病、白内障的人工晶体埋入手术后的混浊。

21. 过敏性疾病的预防剂和/或治疗剂，其特征是含有权利要求 1 所述的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物作为有效成分而形成 IgE 抗体产生抑制作用。

25 22. 权利要求 21 所述的过敏性疾病的预防剂和/或治疗剂，其中 IgE 抗体产生抑制作用比对 IgG 抗体产生抑制作用更有选择性。

23. 由 TF 产生或者机能亢进引起的疾病的预防剂和/或治疗剂，其中含有权利要求 1 所述的萘衍生物、其医药上容许的盐或它们的医药上容许的溶剂化物作为有效成分而组成。

30

说明书

萘衍生物

技术领域

5 本发明关于新颖的萘衍生物，其医药上容许的盐、或者它们的医药上容许的溶剂化物、含有它们的医药组合物、以及它们的医药应用。更详细地说，关于同时具有萘骨架和二苯骨架的新颖的萘衍生物或其医药上容许的盐、或者它们的医药上容许的溶剂化物、含有它们的医药组合物、以及它们的医药应用。或者更详细地说，关于以 IgE 抗体产生
10 抑制作用为特征、可用作变态反应性疾病的预防剂和/或治疗剂的、或者可用作由 TF (tissue factor , 组织因子) 的产生和机能亢进引起的疾病预防剂和/或治疗剂的新颖萘衍生物、其医药上容许的盐、或它们的医药上容许的溶剂化物。

背景技术

15 关于以哮喘和特应性皮炎为代表的变态反应性疾病，已知由肥大细胞放出的各种化学介质对变态反应起极大的作用。而且已经知道，该反应是由于免疫球蛋白 E (IgE) 抗体的 Fc 部分结合在细胞膜上的受体上引起的。事实上，变态反应性疾病患者的血清中或者组织中的 IgE 抗体浓度比健康人的高。进而，在变态反应性疾病患者中也看到已知对 IgE
20 抗体的产生起重要作用的白细胞介素 4 (IL - 4) 的持续产生。因此，如果能够抑制 IgE 抗体的产生，则对变态反应性疾病的预防和/或治疗能发挥效果。但是，现在作为变态反应性疾病的治疗药，主要是使用为一种化学介质的组胺拮抗药和抑制化学介质从细胞释放的抑制剂，通过抑制 IgE 抗体的产生，谋求变态反应性疾病的治疗的药剂尚未用于治疗。
25 即，如果能够得到新的 IgE 抗体产生抑制剂，则它可用作阻断化学介质放出前的反应阶段的、更为基本疗法的变态反应性疾病预防剂和/或治疗剂。

另一方面，TF (tissue factor , 组织因子) 是局部存在于组织和细胞的膜部分上的磷脂质·糖蛋白质复合体，在大部分活体组织上都可
30 看到，特别大多包含在脑、肺、胎盘、肾脏等中。另外，血管内皮细胞、单核细胞和/或巨噬细胞中，若受来自外部的刺激，就导致诱发 TF 的产生，在这些细胞表层上表达 TF。

该 TF 是外因系凝固反应的实质起始因子，与止血·凝固有密切关系。即，TF 与第 VII 因子形成复合体使第 VII 因子活化，所生成的 TF - VIIa 复合体有助于第 X 因子和 IX 因子的活化。进而，因为 TF 如上所述也由巨噬细胞系细胞表达·生成，故认为也与免疫应答等广泛的生体防御反应有关。

组织若因外伤、热伤、各种手术、或者恶性肿瘤、急性肝炎、败血病等各种疾病等而受到阻碍，则 TF 放出到血液中，结果外因系凝固反应亢进、发生各种疾病。作为像这样的疾病，例如已知有 DIC (disseminated intravascular coagulation, 广泛性血管内凝固) 等。另外，在感染、延迟型免疫反应、各种器官移植排斥反应、肾小球肾炎、病毒性肝炎等中，血管内皮细胞、单核细胞和/或巨噬细胞中的 TF 的产生发生亢进，结果并发各种血栓症等疾病。再者，处于外因系凝固反应的下流的凝血酶是平滑肌细胞增殖因子，因此也认为 TF 的活性上升成为动脉硬化、再狭窄等内膜肥厚性疾病的原因。

另外，即使在无血管组织中因受到损害，TF 的产生也发生亢进，发生各种疾病。作为这样的疾病，例如可举出在白内障中的人工晶体埋入手术后的浑浊化(特开平 5 - 271068, 高桥, 日本眼科学会志, 97 卷, 792 - 799 页, 1993 年)。

因此，如果能够抑制 TF 的产生或其机能，则对由上述由 TF 的产生和/或机能发生亢进而发生的疾病之预防和/或治疗是非常有用的。

在有关本发明的化合物的现有技术中有以下的技术。

在特开平 1 - 287066 中，公开了同时具有萘骨架和氨基甲酸骨架的化合物，例如 N - (2 - 萘甲酰基) 氨基甲酸等化合物具有抗变态反应性活性、或者 5 - 脂氧合酶阻断活性。但是在此记载的化合物具有通过酰胺键使以羟基或烷氧基取代的双环芳香环衍生物和氨基甲酸骨架直接结合的结构特征。在该公报中关于该化合物是否具有 IgE 抗体产生抑制作用没有任何记载，也没有任何暗示。

同样，在特开昭 63 - 270634 中，公开了同时具有萘骨架和氨基甲酸骨架的化合物具有脂氧合酶阻断活性、抗 SRS - A 活性。但是，在此记载的化合物是通过烷基链使萘骨架和氨基甲酸骨架结合的化合物。而且在该公报中关于这些化合物的 IgE 抗体产生抑制作用也没有任何描述。

另外，在特开平 1 - 106818 和国际申请 WO 90/12001 的说明书中，

已记载具有萘骨架、有抗变态反应性活性、IgE 抗体产生抑制作用的化合物。而且它们的特点是，在前一公报中环丙烷结构是必须的，在后一说明书中在萘环上必须有羟基等取代基。

此外，欧洲药用化学杂志（Eur. J. Med. Chem），26 卷，159 页 - 166 页（1991 年）中，有关于具有萘骨架的一类化合物的脂氧合酶阻断活性的报导，其中报导了同时具有萘骨架和 2 - 羟基苯胺酰胺结构的化合物。但是该化合物是通过烷基链使萘骨架和 2 - 羟基苯胺酰胺结构结合的化合物。而且在该文献中，关于该化合物的 IgE 抗体产生抑制作用没有任何描述。

10 另外，具有通过砜基使苯骨架连接在萘骨架上、进而通过酰胺键使另一个苯骨架连接在上述苯骨架上的结构的化合物，在欧洲专利第 102325 号说明书（EP - 102325 - A）中已有描述。但是，本发明不揭示通过砜基使萘骨架和苯骨架连接的化合物，再者在该说明书中记载的化合物中，通过酰胺键结合在苯骨架上的另一个苯骨架上有磺酸基取代，与本发明中揭示的化合物明显不同。再者，在该说明书中关于该化合物的 IgE 抗体产生抑制作用没有任何描述。

15 另外，具有通过羰基使苯骨架连接在萘骨架上、进而通过酰胺键使另一个苯骨架连接在上述苯骨架上的结构的化合物，在 Helv. Chem. Acta., 39 卷，1892 - 1899 页（1956 年）中已有记载。但是该文献的化合物中，在通过羰基连接在萘骨架上的苯骨架上，硝基相对羰基在间位进行取代，进而在通过酰胺键连接在上述苯骨架上的另一个苯骨架上为二甲氨基取代。即，该文献的化合物与本发明揭示的化合物明显不同。再者在该文献中关于该化合物的 IgE 抗体产生抑制作用没有任何描述。

25 另外在这些说明书、文献中，关于它们所记载的化合物的 TF 抑制作用也没有任何描述。

另外，在特开平 3 - 215421 和特开平 5 - 271068 中揭示了具有 TF 抑制作用的化合物。但是，这些化合物是同时具有萘骨架、环丙烷骨架和氨基酸骨架的化合物，其骨架与本发明的揭示的化合物有明显的差别。

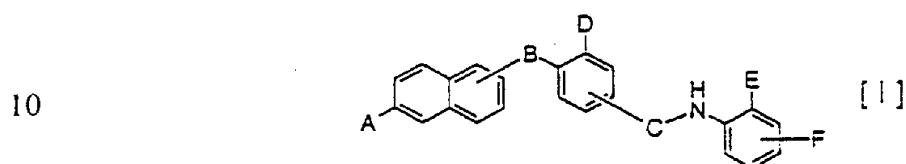
30 此外，关于抑制 TF 的化合物，虽然已知有维生素 A（堀江等，特开平 4 - 290818）；磷脂质衍生物（美国专利 3264378 说明书）；4 - 溴苯酰甲基溴化物、奎吡因等 PLA₂ 抑制剂（バイオケミカル アンド、

バイオフィジカル リサーチ コミュニケーションズ (BBRC) 119 卷、
179 - 184 页, 1984 年) 等, 但这些化合物与本发明的化合物在结构上
完全没有类似点。

5 鉴于这些以往技术, 本发明人为提供可用作医药品的新颖萘衍生物
进行研究, 结果完成了本发明。

发明的公开

即, 本发明是以式 [I] 表示的萘化合物



其医药上容许的盐、或者它们的医药上容许的溶剂化物; 由作为有效成
分的这些萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化
15 物和制药上容许的载体组成的医药组合物; 含有这些萘衍生物、其医药
上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物作为有效成分、以 IgE 抗
体产生抑制作用为特征的变态反应性疾病预防剂和/或治疗剂; 以及含有
这些萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物作
为有效成分的 TF 产生或机能亢进引起的疾病预防剂和/或治疗剂;

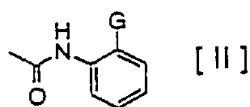
20 在上述式 [I] 中,

A 是氢原子、羟基、由其中烷基部分可为 C₆ - C₁₀ 芳氧基取代的
C₁ - C₁₂ 链状或环状饱和或不饱和烃基和氧基组成的烷氧基、或者 C₇ -
C₁₁ 芳烷氧基,

B 是 O、S、CH₂、O - CH₂、S - CH₂、CO 或者 CHOR¹,

25 C 是 CO、CR²R³CO、CH₂CH₂CO 或者 CH = CHCO,

D 是氢原子、NO₂、NH₂、CO₂R⁴ 或者式 [II] 的基团



(式中, G 是氢原子、OH、SO₂NH₂、CO₂R⁶、CN 或者四唑 - 5 -
基),

E 是氢原子、OH、 SO_2NH_2 、 CO_2R^5 、CN 或者四唑 - 5 - 基，
F 是氢原子、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 低级烷基、硝基或卤素原子，
 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 各自独立地是氢原子或者 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 低级烷基)。

5 实施发明的最佳方式

在式 [I] 中，F 是氢原子、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 低级烷基、硝基或者卤素原子。作为低级烷基可举出甲基、乙基、(正、异)丙基、(正、异、叔)丁基等，作为卤素原子可举出氟原子、氯原子、溴原子等。其中，作为 F，优选氢原子、甲基、乙基、硝基、氟原子、氯原子，其中尤其氢原子为佳。

10

在式 [I] 中，E 是氢原子、OH、 SO_2NH_2 、 CO_2R^5 、CN 或者四唑 - 5 - 基。其中作为 E，以 CO_2R^5 或四唑 - 5 - 基为佳。这里 R^5 是氢原子或者 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 低级烷基。作为低级烷基可举出甲基、乙基、(正、异)丙基、(正、异、叔)丁基等。其中作为 R^5 ，以氢原子、甲基或乙基为佳。

15

在式 [I] 中，D 是氢原子、 NO_2 、 NH_2 、 CO_2R^4 (R^4 是氢原子或 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 低级烷基)、或者式 [II] 的基团 (这里 G 是氢原子、OH、 SO_2NH_2 、 CO_2R^6 (R^6 是氢原子或 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 低级烷基)、CN 或者四唑 - 5 - 基)。其中作为 D，以氢原子、 NO_2 、 NH_2 或者式 [II] 的基团为佳。另外，G 以氢原子或 CO_2R^6 为佳。再有， R^4 和 R^6 各自独立地是氢原子或者 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 低级烷基。作为低级烷基可举出甲基、乙基、(正、异)丙基、(正、异、叔)丁基，其中作为 R^4 和 R^6 ，优选各自独立地是氢原子、甲基或乙基。

20

在式 [I] 中，A 是氢原子、羟基、由可为 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ 芳氧基取代的 $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ 链状或环状饱和或不饱和烃基和氧基组成的烷氧基或者 $\text{C}_7 - \text{C}_{11}$ 芳烷氧基。

25

作为它们的例子可举出氢原子、羟基、甲氧基、乙氧基、(正、异)丙氧基、(正、异、叔)丁氧基、正戊氧基、正己氧基、正辛氧基、正癸氧基、正十二烷氧基、环丙氧基、环丙基甲氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、烯丙氧基、2 - 丁烯氧基、3 - 丁烯氧基、4 - 戊烯氧基、5 - 己烯氧基、7 - 辛烯氧基、香叶基氧基、2 - 苯氧基乙氧基、3 - 苯氧基丙氧基、4 - 苯氧基丁氧基、苄氧基、2 - 苯基乙氧基、

30

3 - 苯基丙氧基、1 - 萘基甲氧基、2 - 萘基甲氧基等。其中，可优选举出氢原子、羟基、甲氧基、乙氧基、(正、异)丙氧基、(正、异、叔)丁氧基、正己氧基、正辛氧基、正癸氧基、正十二烷氧基、环丙基甲氧基、环己氧基、烯丙氧基、4 - 戊烯氧基、香叶基氧基、4 - 苯氧基丁氧基、苄氧基、3 - 苯基丙氧基、1 - 萘基甲氧基、2 - 萘基甲氧基等的氢原子；羟基；由可为苯氧基取代的 $C_1 - C_{12}$ 链状或环状饱和烃基或者 $C_3 - C_{10}$ 链状不饱和烃基和氧基组成的烷氧基；或者苄氧基、苯基丙氧基或萘基甲氧基。其中具体可优选举出氢原子、羟基、由可为苯氧基取代的 $C_1 - C_8$ 链状或环状饱和烃基和氧基组成的烷氧基，例如甲氧基、叔丁氧基、正辛氧基、4 - 苯氧基丁氧基、环己氧基，由 $C_3 - C_{10}$ 链状不饱和烃基和氧基组成的烷氧基，例如烯丙氧基、4 - 戊烯氧基、香叶基氧基；苄氧基、3 - 苯基丙氧基或 2 - 萘基甲氧基。

在式[I]中，B是O、S、 CH_2 、 $O - CH_2$ 、 $S - CH_2$ 、CO或 $CHOR^1$ (R^1 是氢原子或 $C_1 - C_4$ 低级烷基)。其中作为B，优选O、S、 CH_2 、 $O - CH_2$ 、 $S - CH_2$ 或 $CHOR^1$ 。更优选O、S、 CH_2 或 $CHOR^1$ ，尤其优选O。另外， R^1 表示氢原子或 $C_1 - C_4$ 低级烷基。作为低级烷基，可举出甲基、乙基、(正、异)丙基、(正、异、叔)丁基等，其中作为 R^1 以氢原子、甲基或乙基为佳。

在式[II]中，C是CO、 CR^2R^3CO (R^2 、 R^3 各自独立地是氢原子或 $C_1 - C_4$ 低级烷基)、 CH_2CH_2CO 或者 $CH = CHCO$ 。其中作为C，优选CO、 CR^2R^3CO 或 $CH = CHCO$ ，更优选CO或 CR^2R^3CO 。

在合适的例子中， R^2 、 R^3 各自独立地表示氢原子或者 $C_1 - C_4$ 低级烷基。作为低级烷基，可举出甲基、乙基、(正、异)丙基、(正、异、叔)丁基等，其中作为 R^2 、 R^3 ，优选各自独立地是氢原子、甲基或乙基。作为这样的 R^2 、 R^3 的组合，优选都是氢原子，或者优选其中之一是氢原子，而另一个是 $C_1 - C_4$ 低级烷基(其中甲基、乙基)。

在式[I]中，作为E和D的优选组合，在E是 CO_2R^5 或四唑-5-基时，可举出D是氢原子、 NO_2 、 NH_2 或是以式[II]表示的基团，其中E是 CO_2R^5 时，可举出D是氢原子或 NO_2 。在此情况下， R^5 可举出氢原子、 $C_1 - C_4$ 低级烷基，尤其是氢原子、甲基或乙基，在以式[II]表示的基团中，G可以举出氢原子或 CO_2R^6 ， R^6 可举出氢原子或 $C_1 - C_4$ 低级烷基，尤其是氢原子、甲基或乙基。

在式[I]中, 作为 B 和 C 的优选组合, 可举出(1)在 B 是 O、S、CH₂、O-CH₂、S-CH₂ 或 CHOR¹ 时, C 是 CO、CR²R³CO 或 CH=CHCO, 或(2) B 是 O、S、CH₂ 或 CHOR¹ 时, C 是 CO 或 CR²R³CO, 或(3) B 是 O 时, C 是 CO 或 CR²R³CO, 或(4) B 是 O、S、CH₂、O-CH₂ 或 S-CH₂ 时, C 是 CO, 或(5) B 是 O 时, C 是 CH=CHCO, 在(1)、(2)或(3)的场合, 可举出 R¹、R²、R³ 各自独立地是氢原子或 C₁-C₄ 低级烷基的情况, 其中更可举出是氢原子、甲基或乙基的情况。

在式[I]中, 对于萘环 B 的取代在萘环的 1 位或 2 位。最好是在 2 位。

10 在式[I]中, 对于 B、C 和 D 取代苯环的 B 和 C 的相对取代位置是邻位、间位或对位。最好是对位。

15 根据需要本发明的萘衍生物可以转化成医药上容许的溶剂化物。作为这样的溶剂可举出水、甲醇、乙醇、(正、异)丙醇、(正、叔)丁醇、乙腈、丙酮、甲基·乙基酮、氯仿、乙酸乙酯、乙醚、叔丁基·甲基醚、苯、甲苯、DMF、DMSO 等。尤其可优选举出水、甲醇、乙醇、(正、异)丙醇、乙腈。

20 在式[I]中, 在 D 表示 CO₂R⁴, 而 R⁴ 表示氢原子的场合; 在 E 表示 CO₂R⁵, 而 R⁵ 表示氢原子的场合; 在 G 表示 CO₂R⁶, 而 R⁶ 表示氢原子的场合; 在 E 表示四唑-5-基的场合; 或者 G 表示四唑-5-基的场合, 根据需要本发明的萘衍生物可以转化为医药上容许的非毒性阳离子盐或其溶剂化物。作为这样的盐, 可举出 Na⁺、K⁺ 等碱金属离子; Mg²⁺、Ca²⁺ 等碱土金属离子; Al³⁺、Zn²⁺ 等金属离子; 或者氨、三乙胺、乙二胺、丙二胺、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吡啶、赖氨酸、胆碱、乙醇胺、N,N-二甲基乙醇胺、4-羟基哌啶、葡萄糖胺、N-甲基葡萄糖胺等有机碱基。其中, 优选 Na⁺、Ca²⁺、赖氨酸、胆碱、N,N-二甲基乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺。作为这些盐的溶剂化物的溶剂, 可举出水、甲醇、乙醇、(正、异)丙醇、(正、叔)丁醇、乙腈、丙酮、甲基·乙基酮、氯仿、乙酸乙酯、乙醚、叔丁基·甲基醚、苯、甲苯、DMF、DMSO 等。尤其可优选举出水、甲醇、乙醇、(正、异)丙醇、乙腈。

30 在式[I]中, 在 D 表示 NH₂ 的场合, 本发明的萘衍生物根据需要可以转化成医药上容许的酸加成盐或其溶剂化物。作为这样的酸可举出盐酸, 硫酸, 硝酸等无机酸, 或者乙酸、苯甲酸、富马酸、马来酸、甲磺

酸，甲苯磺酸等有机酸。其中，可优选举出盐酸、硫酸、乙酸、富马酸、马来酸、甲磺酸、甲苯磺酸、另外，作为这些盐的溶剂化物的溶剂，可举出水、甲醇、乙醇、（正、异）丙醇、（正、叔）丁醇、乙腈、丙酮、甲基·乙基酮、氯仿、乙酸乙酯、乙醚、叔丁基·甲基醚、苯、甲苯、DMF、DMSO等。尤其可优选举出水、甲醇、乙醇、（正、异）丙醇、乙腈。

作为本发明的以式[I]表示的萘衍生物的合适具体例，可举出表1-1至表1-18中示出的化合物；这些化合物的水合物、甲醇化物、乙醇化物、（正、异）丙醇化物、乙腈化物；这些化合物的钠盐、钙盐、赖氨酸盐、胆碱盐、N,N-二甲基乙醇胺和N-甲基葡糖胺盐。盐酸盐、硫酸盐、乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐；以及这些化合物的水合物、甲醇化物、乙醇化物、（正、异）丙醇化物、乙腈化物。再者，在化合物结构式中具有不对称碳时，包含其全部的旋光异构体，在具有碳-碳双键时，包含两者的几何异构体。另外，在表1-1、1-2、1-15、1-16中的“tet”表示四唑-5-基。

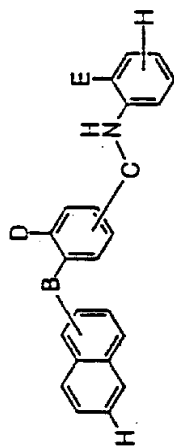


表1-1 (A=H, F=H 时)

化合物 No.	B	C	D	E	萘取代 *1)	苯取代 *2)
1101	0	CO	H	CO ₂ Me	2	对位
1102	0	CO	H	CO ₂ Et	2	对位
1103	0	CO	H	CO ₂ tBu	2	对位
1104	0	CO	H	CO ₂ H	2	对位
1105	0	CO	H	H	2	对位
1106	0	CO	H	OH	2	对位
1107	0	CO	H	SO ₂ NH ₂	2	对位
1108	0	CO	H	CN	2	对位
1109	0	CO	H	Cl	2	对位
1110	0	CO	H	Me	2	对位
1111	0	CO	H	CO ₂ H	1	对位
1112	0	CO	H	CO ₂ Me	1	对位
1113	0	CO	H	CO ₂ Et	2	间位
1114	0	CO	H	CO ₂ Me	2	间位
1115	0	CO	H	CO ₂ H	2	间位
1116	0	CO	H	CO ₂ Me	2	对位
1117	0	CO	H	CO ₂ Et	2	对位
1118	0	CO	H	CO ₂ Me	2	对位
1119	0	CO	H	CO ₂ H	2	对位
1120	0	CO	H	CO ₂ Me	2	对位
1121	0	CO	H	CO ₂ Et	2	对位
1122	0	CO	H	CO ₂ Me	2	对位

*1) 对于萘环的B的取代位置

*2) 对于B、C和D取代的苯环的B和C的相对位置。

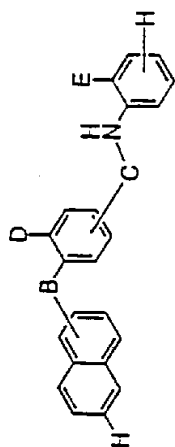


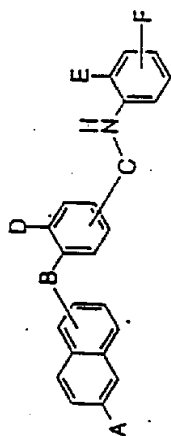
表1-2 (A=H, F=H时)

化合物 No.	B	C	D	E	萘取代 ^{*1)}	苯取代 ^{*2)}
1123	0	Cl ₂ CO	II	CO ₂ Me	2	对位
1124	0	Cl ₂ CO	II	CO ₂ Et	2	对位
1125	0	Cl ₂ CO	II	CO ₂ tBu	2	对位
1126	0	Cl ₂ CO	II	CO ₂ II	2	对位
1127	0	Cl ₂ CO	II	II	2	对位
1128	0	Cl ₂ CO	II	OH	2	对位
1129	0	Cl ₂ CO	II	SO ₂ NH ₂	2	对位
1130	0	Cl ₂ CO	II	CN	2	对位
1131	0	Cl ₂ CO	II	tel	2	对位
1132	0	Cl ₂ CO	II	CO ₂ Me	1	对位
1133	0	Cl ₂ CO	II	CO ₂ II	1	对位
1134	0	Cl ₂ CO	II	CO ₂ Me	2	间位
1135	0	Cl ₂ CO	II	CO ₂ II	2	间位
1136	0	Cl ₂ CO	II	CO ₂ Me	2	对位
1137	0	Cl ₂ CO	NO ₂	CO ₂ Me	2	对位
1138	0	Cl ₂ CO	NO ₂	CO ₂ Et	2	对位
1139	0	Cl ₂ CO	NO ₂	CO ₂ II	2	对位
1140	0	Cl ₂ CO	NH ₂	CO ₂ Me	2	对位
1141	0	Cl ₂ CO	NH ₂	CO ₂ II	2	对位
1142	0	Cl ₂ CO	CO ₂ Me	CO ₂ Me	2	对位
1143	0	Cl ₂ CO	CO ₂ II	CO ₂ II	2	对位
1144	0	Cl ₂ CO	III, G=CO ₂ Me	CO ₂ Me	2	对位
1145	0	Cl ₂ CO	III, G=CO ₂ II	CO ₂ II	2	对位
1146	0	Cl ₂ CO	II	CO ₂ Me	2	对位
1147	0	Cl=CHCO	II	CO ₂ II	2	对位
1148	0	Cl=CHCO	II	CO ₂ II	2	对位

*1) 对于萘环的B的取代位置

*2) 对于B、C和D取代的萘环的B和C的相对位置。

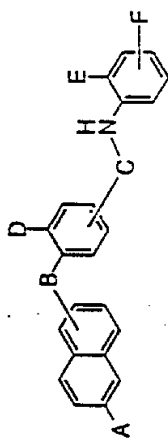
表 1-3



化合物 No.	A	B	C	D	E	F	萘取代 ^{*)}	苯取代 ^{*)}
1201	HO	0	CO		CO ₂ Me		2位	对位
1202	HO	0	CO		CO ₂		2位	对位
1203	MeO	0	CO		CO ₂ Me		2位	对位
1204	MeO	0	CO		CO ₂		2位	对位
1205		0	CO		CO ₂ Me		2位	对位
1206		0	CO		CO ₂		2位	对位
1207	HO	0	Cl ₂ CO		CO ₂ Me		2位	对位
1208	HO	0	Cl ₂ CO		CO ₂		2位	对位
1209		0	Cl ₂ CO		CO ₂ Me		2位	对位
1210		0	Cl ₂ CO		CO ₂		2位	对位
1211		0	Cl ₂ CO		CO ₂ Me		2位	对位
1212		0	Cl ₂ CO		CO ₂		2位	对位
1213		0	Cl ₂ CO		CO ₂ Me		2位	对位
1214		0	Cl ₂ CO		CO ₂		2位	对位

^{*)} 对于萘环的 B 的取代位置^{*)} 对于 B、C 和 D 取代的苯环的 B 和 C 的相对位置。

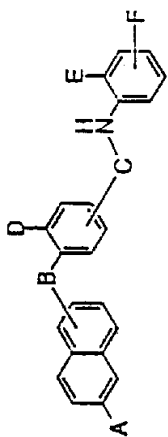
表 I-4



化合物 No.	A	B	C	D	E	F	萘取代 ^{*)}	苯取代 ^{*)}
1215		0	CH ₂ CO		CO ₂ Me		2位	对位
1216		0	CH ₂ CO		CO ₂ H		2位	对位
1217		0	CH ₂ CO		CO ₂ Me		2位	对位
1218		0	CH ₂ CO		CO ₂ H		2位	对位
1219		0	CH ₂ CO		CO ₂ Me		2位	对位
1220		0	CH ₂ CO		CO ₂ H		2位	对位
1221		0	CH ₂ CO		CO ₂ Me		2位	对位
1222		0	CH ₂ CO		CO ₂ H		2位	对位
1223		0	CH ₂ CO		CO ₂ Me		2位	对位
1224		0	CH ₂ CO		CO ₂ H		2位	对位

^{*)}对于萘环的B的取代位置。^{**)}对于B、C和D取代的苯环的B和C的相对位置。

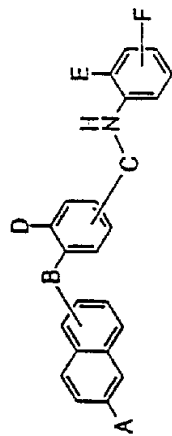
表1-5



化合物 No.	A	B	C	D	E	F	萘取代 ^{*)}	苯取代 ^{**)}
1225		0	CH ₂ CO	II	CO ₂ Me	II	2位	对位
1226		0	CH ₂ CO	II	CO ₂ II	II	2位	对位
1227		0	CH ₂ CO	II	CO ₂ Me	II	2位	对位
1228		0	CH ₂ CO	II	CO ₂ II	II	2位	对位
1149	II	0	CH(Me) CO	II	CO ₂ Me	II	2位	对位
1150	II	0	CH(Me) CO	II	CO ₂ II	II	2位	对位
1151	II	0	CH(Me) ₂ CO	II	CO ₂ Me	II	2位	对位
1152	II	0	CH(Me) ₂ CO	II	CO ₂ II	II	2位	对位
1153	II	0	CO	II	CO ₂ Me	II	2位	对位
1154	II	0	CO	II	CO ₂ II	3-Me	2位	对位
1155	II	0	CH ₂ CO	II	CO ₂ Me	3-Me	2位	对位
1156	II	0	CH ₂ CO	II	CO ₂ II	4-NO ₂	2位	对位
1157	II	0	CH ₂ CO	II	CO ₂ Me	4-NO ₂	2位	对位
1158	II	0	CH ₂ CO	II	CO ₂ II	4-F	2位	对位
1159	II	0	CH ₂ CO	II	CO ₂ Me	4-F	2位	对位
1160	II	0	CH ₂ CO	II	CO ₂ II	5-F	2位	对位
1161	II	0	CH ₂ CO	II	CO ₂ Me	5-F	2位	对位
1162	II	0	CH ₂ CO	II	CO ₂ II	5-Cl	2位	对位
1163	II	0	CH ₂ CO	II	CO ₂ Me	5-Cl	2位	对位
1164	II	0	CH ₂ CO	II	CO ₂ II	6-Me	2位	对位
						6-Me	2位	对位

^{*)} 对于萘环的B的取代位置 ^{**)} 对于B、C和D取代的苯环的B和C的相对位置。

表1-6



化合物 No.	A	B	C	D	E	F	萘取代 ¹⁾	苯取代 ²⁾
1229	MeO	0	CH ₂ CO	II	CO ₂ Me	II	2位	对位
1230	MeO	0	CH ₂ CO	II	CO ₂ II	II	2位	对位
1231		0	CO	II	CO ₂ Me	II	2位	对位
1232		0	CO	II	CO ₂ II	II	2位	对位
1233		0	CO	II	CO ₂ Me	II	2位	对位
1234		0	CO	II	CO ₂ II	II	2位	对位
1235		0	CO	II	CO ₂ Me	II	2位	对位
1236		0	CO	II	CO ₂ II	II	2位	对位

¹⁾ 对于萘环的 B 的取代位置 ²⁾ 对于 B、C 和 D 取代的苯环的 B 和 C 的相对位置。

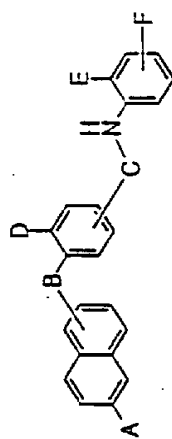


表1-7

化合物 No.	A	B	C	D	E	F	萘取代 ^{**}	苯取代 ^{**}
1237		0	CO		CO ₂ Me		2位	对位
1238		0	CO		CO ₂ H		2位	对位
1239		0	CO		CO ₂ Me		2位	对位
1240		0	CO		CO ₂ H		2位	对位
1241		0	CO		CO ₂ Me		2位	对位
1242		0	CO		CO ₂ H		2位	对位
1243		0	CO		CO ₂ Me		2位	对位
1244		0	CO		CO ₂ H		2位	对位
1245		0	CO		CO ₂ Me		2位	对位
1246		0	CO		CO ₂ H		2位	对位

^{**} 对于萘环的B的取代位置^{**} 对于B、C和D取代的萘环的B和C的相对位置。

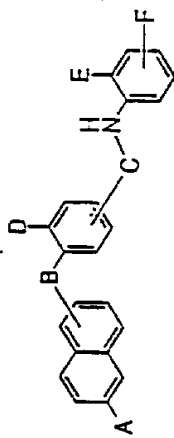


表1-8

化合物 No.	A	B	C	D	E	F	萘取代 ^{**1)}	苯取代 ^{**2)}
1247		0	CO		CO ₂ Me		2位	对位
1248		0	CO		CO ₂		2位	对位
1249		0	CO		CO ₂ Me		2位	对位
1250		0	CO		CO ₂		2位	对位

^{**1)} 对于萘环的B的取代位置 ^{**2)} 对于B、C和D取代的苯环的B和C的相对位置。

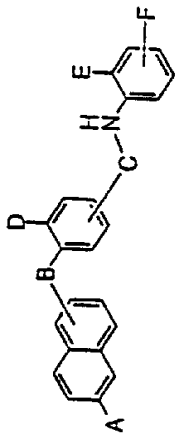


表1-9

化合物 No.	A	B	C	D	E	F	萘取代 ^{**}	苯取代 ^{**}
1251	HO	0	CO	NO ₂	CO ₂ Me	II	2位	对位
1252	HO	0	CO	NO ₂	CO ₂ II	II	2位	对位
1253	MeO	0	CO	NO ₂	CO ₂ Me	II	2位	对位
1254	MeO	0	CO	NO ₂	CO ₂ II	II	2位	对位
1255		0	CO	NO ₂	CO ₂ Me	II	2位	对位
1256		0	CO	NO ₂	CO ₂ II	II	2位	对位
1257	HO	0	Cl ₃ CO	NO ₂	CO ₂ Me	II	2位	对位
1258	HO	0	Cl ₃ CO	NO ₂	CO ₂ II	II	2位	对位
1259		0	Cl ₃ CO	NO ₂	CO ₂ Me	II	2位	对位
1260		0	Cl ₃ CO	NO ₂	CO ₂ II	II	2位	对位
1261		0	Cl ₃ CO	NO ₂	CO ₂ Me	II	2位	对位
1262		0	Cl ₃ CO	NO ₂	CO ₂ II	II	2位	对位
1263		0	Cl ₃ CO	NO ₂	CO ₂ Me	II	2位	对位
1264		0	Cl ₃ CO	NO ₂	CO ₂ II	II	2位	对位

^{**} 对于萘环的B的取代位置^{**} 对于B C和D取代的苯环的B和C的相对位置。

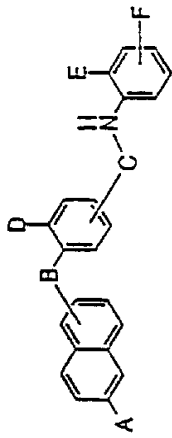


表1-10

化合物 No.	A	B	C	D	E	F	苯取代 ^{**}
1265		0	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ Me	II	2位 对位
1266		0	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ II	II	2位 对位
1267		0	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ Me	II	2位 对位
1268		0	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ II	II	2位 对位
1269		0	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ Me	II	2位 对位
1270		0	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ II	II	2位 对位
1271		0	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ Me	II	2位 对位
1272		0	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ II	II	2位 对位
1273		0	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ Me	II	2位 对位
1274		0	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ II	II	2位 对位

^{**} 对于萘环的B的取代位置^{**} 对于B、C和D取代的萘环的B和C的相对位置。

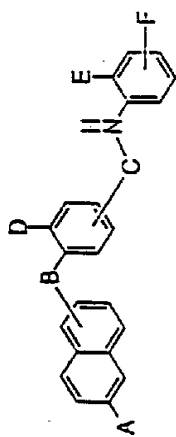
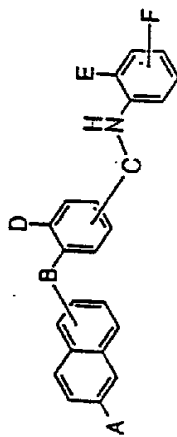


表1-11

化合物 No.	A	B	C	D	E	F	萘取代 ^{*)}	苯取代 ^{*)}
1275		0	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ Me	H	2位	对位
1276		0	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ H	H	2位	对位
1277		0	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ Me	H	2位	对位
1278		0	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ H	H	2位	对位

^{*)} 对于萘环的B的取代位置^{*)} 对于B、C和D取代的苯环的B和C的相对位置。

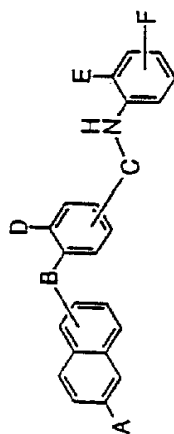
表1-12



化合物 No.	A	B	C	D	E	F	萘取代 ^{·1)}	苯取代 ^{·2)}
1279	MeO	0	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ Me	II	2位	对位
1280	MeO	0	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ II	II	2位	对位
1281		0	CO	NO ₂	CO ₂ Me	II	2位	对位
1282		0	CO	NO ₂	CO ₂ II	II	2位	对位
1283		0	CO	NO ₂	CO ₂ Me	II	2位	对位
1284		0	CO	NO ₂	CO ₂ II	II	2位	对位
1285		0	CO	NO ₂	CO ₂ Me	II	2位	对位
1286		0	CO	NO ₂	CO ₂ II	II	2位	对位

^{·1)} 对于萘环的B的取代位置 ^{·2)} 对于B、C和D取代的苯环的B和C的相对位置。

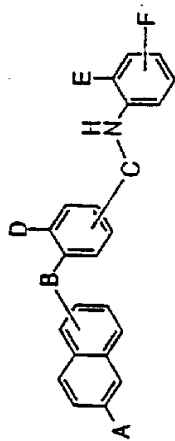
表1-13



化合物 No.	A	B	C	D	E	F	萘取代 ^{*)}	苯取代 ^{*)}
1287		0	CO	NO ₂	CO ₂ Me		2位	对位
1288		0	CO	NO ₂	CO ₂		2位	对位
1289		0	CO	NO ₂	CO ₂ Me		2位	对位
1290		0	CO	NO ₂	CO ₂		2位	对位
1291		0	CO	NO ₂	CO ₂ Me		2位	对位
1292		0	CO	NO ₂	CO ₂		2位	对位
1293		0	CO	NO ₂	CO ₂ Me		2位	对位
1294		0	CO	NO ₂	CO ₂		2位	对位
1295		0	CO	NO ₂	CO ₂ Me		2位	对位
1296		0	CO	NO ₂	CO ₂		2位	对位

^{*)} 对于萘环的B的取代位置^{*)} 对于B、C和D取代的苯环的B和C的相对位置。

表1-14



化合物 No.	A	B	C	D	E	F	萘取代 ^{*)}	苯取代 ^{*)}
1297		0	CO	NO ₂	CO ₂ Me	II	2位	对位
1298		0	CO	NO ₂	CO ₂ II	II	2位	对位
1299		0	CO	NO ₂	CO ₂ Me	II	2位	对位
1300		0	CO	NO ₂	CO ₂ II	II	2位	对位

^{*)} 对于萘环的B的取代位置^{*)} 对于B、C和D取代的苯环的B和C的相对位置。

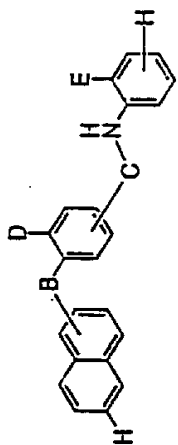


表1-15 (A=H, F=H 时)

化合物 No.	B	C	D	E	基取代 *1)	苯取代 *2)
3101	S	CO		CO ₂ Me	2位	对位
3102	S	CO		CO ₂ H	2位	对位
3103	S	CO		CN	2位	对位
3104	S	CO		tel	2位	对位
3105	S	CO	NO ₂	CO ₂ Me	2位	对位
3106	S	CO	NO ₂	CO ₂ H	2位	对位
3107	S	CH ₂ CO		CO ₂ Me	2位	对位
3108	S	CH ₂ CO		CO ₂ H	2位	对位
3109	S	CH ₂ CO		CO ₂ H	2位	对位
3110	S	CH ₂ CO		CN	2位	对位
3111	S	CH ₂ CO		tel	2位	对位
3112	S	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ Me	2位	对位
3113	S	CH ₂ CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ H	2位	对位
3114	S	CH ₂ CH ₂ CO		CO ₂ Me	2位	对位
3115	S	CH=CHCO		CO ₂ H	2位	对位
3116	S	CH=CHCO		CO ₂ H	2位	对位

*1) 对于基环的B的取代位置

*2) 对于B、C和D取代的苯环的B和C的相对位置。

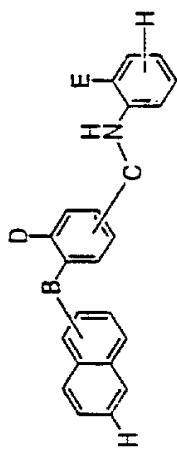


表1-16 (A=H, F=H 时)

化合物 No.	B	C	D	E	萘取代 *1)	苯取代 *2)
4101	CH ₂	CO		CO ₂ Me	2	对位
4102	CH ₂	CO		CO ₂ Et	2	对位
4103	CH ₂	CO		CO ₂	2	对位
4104	CH ₂	CO			2	对位
4105	CH ₂	CO		OH	2	对位
4106	CH ₂	CO		SO ₂ NH ₂	2	对位
4107	CH ₂	CO		tel	2	对位
4108	CH ₂	CO		CO ₂ Me	1	对位
4109	CH ₂	CO		CO ₂	1	对位
4110	CH ₂	CO	NO ₂	CO ₂ Me	2	对位
4111	CH ₂	CO	NO ₂	CO ₂	2	对位
4112	CH ₂	CH ₂ CO		CO ₂ Me	2	对位
4113	CH ₂	CH ₂ CO		CO ₂ Me	2	对位
4114	CH ₂	CH ₂ CO		CO ₂ Et	2	对位
4115	CH ₂	CH ₂ CO		CO ₂	2	对位
4116	CH ₂	CH ₂ CO			2	对位
4117	CH ₂	CH ₂ CO		OH	2	对位
4118	CH ₂	CH ₂ CO		SO ₂ NH ₂	2	对位
4119	CH ₂	CH ₂ CO		tel	2	对位
4120	CH ₂	CH ₂ CO		CO ₂ Me	1	对位
4121	CH ₂	CH ₂ CO		CO ₂	1	对位
4122	CH ₂	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ Me	2	对位
4123	CH ₂	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂	2	对位
4124	CH ₂	CH ₂ CO		CO ₂ Me	2	对位
4125	CH ₂	CH=CHCO		CO ₂	2	对位
4126	CH ₂	CH=CHCO		CO ₂ Me	2	对位

*1) 对于萘环的B的取代位置

*2) 对于B、C和D取代的苯环的B和C的相对位置。

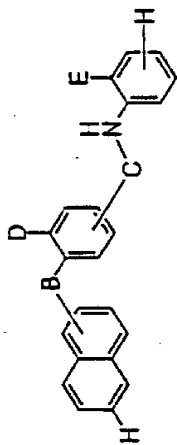


表1-17 (A=H, F=H 时)

化合物 No.	B	C	D	E	萘取代 *1)	苯取代 *2)
5101	OCH ₂	CO		CO ₂ Me	2位	对位
5102	OCH ₂	CO		CO ₂ H	2位	对位
5103	OCH ₂	CO		CO ₂ Me	2位	对位
5104	OCH ₂	CO		CO ₂ H	2位	对位
6101	SCH ₂	CO		CO ₂ Me	2位	对位
6102	SCH ₂	CO		CO ₂ H	2位	对位
6103	SCH ₂	CO		CO ₂ Me	2位	对位
6104	SCH ₂	CO		CO ₂ H	2位	对位
7101	CO	CO		CO ₂ Me	2位	对位
7102	CO	CO		CO ₂ H	2位	对位
7103	CO	CO		CO ₂ Me	2位	对位
7104	CO	CO		CO ₂ H	2位	对位
7105	CO	CH ₂ CO		CO ₂ Me	1位	对位
7106	CO	CH ₂ CO		CO ₂ H	1位	对位
8101	CH(OMe)	CO		CO ₂ Me	2位	对位
8102	CH(OMe)	CO		CO ₂ H	2位	对位
8103	CH(OMe)	CO	NO ₂	CO ₂ Me	2位	对位
8104	CH(OMe)	CO	NO ₂	CO ₂ H	2位	对位
8105	CH(OMe)	CH ₂ CO		CO ₂ Me	2位	对位
8106	CH(OMe)	CH ₂ CO		CO ₂ H	2位	对位
8107	CH(OMe)	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ Me	2位	对位
8108	CH(OMe)	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ H	2位	对位

*1) 对于萘环的B的取代位置 *2) 对于B、C和D取代的苯环的B和C的相对位置。

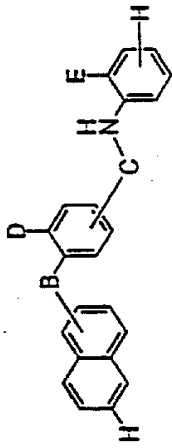


表1-18 (A=H, F=H 时)

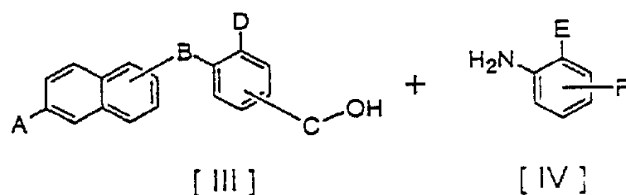
化合物 No.	B	C	D	E	萘取代 *1)	苯取代 *2)
8109	CH(OEt)	CO		CO ₂ Me	2位	对位
8110	CH(OEt)	CO		CO ₂	2位	对位
8111	CH(OEt)	CO	NO ₂	CO ₂ Me	2位	对位
8112	CH(OEt)	CO	NO ₂	CO ₂	2位	对位
8113	CH(OEt)	CH ₂ CO		CO ₂ Me	2位	对位
8114	CH(OEt)	CH ₂ CO		CO ₂	2位	对位
8115	CH(OEt)	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂ Me	2位	对位
8116	CH(OEt)	CH ₂ CO	NO ₂	CO ₂	2位	对位

*1) 对于萘环的B的取代位置

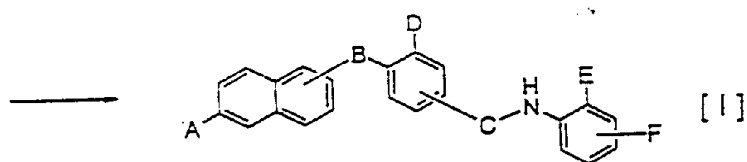
*2) 对于B、C和D取代的苯环的B和C的相对位置。

本发明的上述式[I]表示的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物，除了A是羟基或者D是氨基的场合以外，例如可以按照下述的流程图来制造。即使具有萘骨架的羧酸[III]与苯胺衍生物[IV]进行缩合，可以得到作为目的式[I]的化合物。

5



10



上述各式中的A、B、C、D、E和F与上述的定义相同。

15

起始物质[III]可以利用以往公知的方法得到。

作为缩合方法，经由酰卤的方法与不经由酰卤的活化法有很大差别，但哪一种方法基本上都是公知的。

20

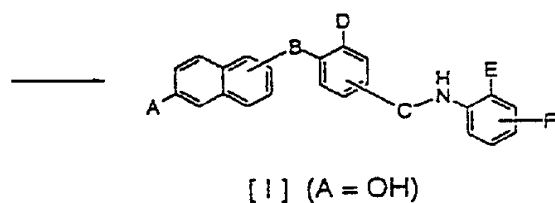
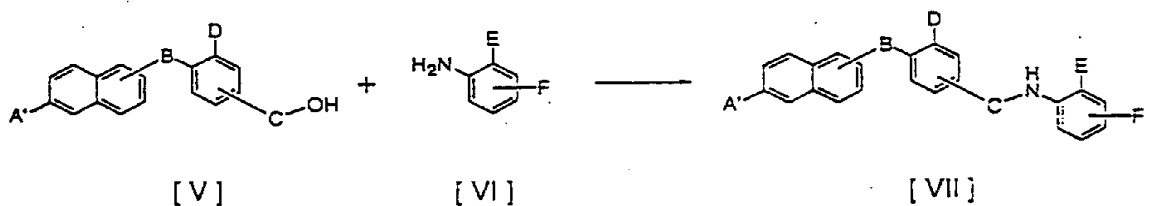
经由酰卤的场合，在DMF等添加剂存在下或者不存在下，使草酰氯、亚硫酸氯等卤化剂作用于[III]，生成[III]的酰卤，使其在碱存在或不存在下与[IV]反应，可得到[I]。

另一方面，在不经由酰卤的活化法中，使用混合酸酐类、碳化二亚胺类、咪唑化剂、卤磷酸酯类、氰基磷酸酯类等各种活化剂使[III]活化，使其与[IV]进行反应，可以得到[I]。

25

另外，在本发明的以上述式[I]表示的萘衍生物、其医药上容许的盐、或者它们的医药上容许的溶剂化物中，A表示羟基时，例如可以按照下述的流程图来制造。即，使具有其中羟基以适当的保护基保护的取代基A'取代的萘骨架的羧酸[V]与苯胺衍生物[VI]缩合，得到[VII]，然后脱保护，可以得到作为目的[I] (A = OH) 的化合物。

30



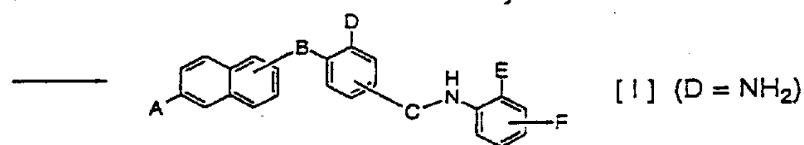
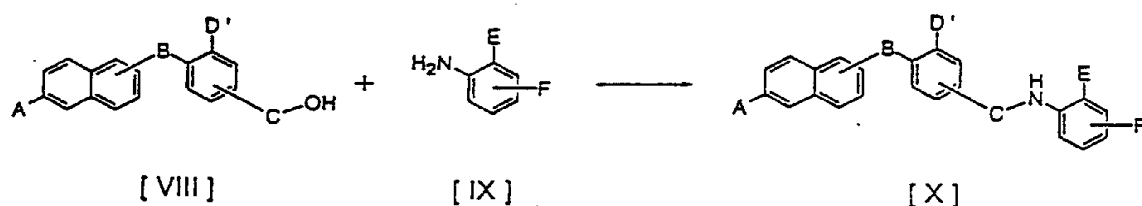
上述各式中的 A、B、C、D、E 和 F 与上述定义相同、另外，A' 表示以适当保护基保护的羟基。

15 作为这样的保护基及其脱保护方法，作为代表例可举出利用 A' = 甲氧基的保护及利用 Me_3SiH 、 EtSNa 、 BBr_3 等的脱保护。利用 A' = 烯丙氧基的保护及利用钨催化剂的脱保护，利用 A' = 苄氧基的保护及利用加氢等的脱保护。

起始物质 [V] 可以用以往公知的方法得到。

20 作为 [V] 和 [VI] 的缩合方法，可以与上述的 [III] 和 [IV] 的反应例同样地进行。

另外，本发明的上述式 [I] 表示的萘衍生物或其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物中，D 表示氨基时，例如可以按照下述流程图来制造。即，使具有氨基以适当保护基保护的取代基，或者能转化成氨基的官能基团 D' 取代的萘骨架的羧酸 [VIII] 与苯胺衍生物 [IX] 进行缩合，得到 [X]，然后进行脱保护或者官能基团转化，可
25 得到作为目的 [I] ($\text{D} = \text{NH}_2$) 的化合物。



上式各式中，A、B、C、D、E和F与上述定义相同。D'表示以适当保护基保护的氨基，或者能转化成氨基的官能基团。

15 作为这样的保护基及其保护方法，可举出利用D' = 苄基氨基甲酰基的保护及利用加氢等的脱保护、利用D' = 9 - 苄基氨基甲酰基的保护及利用吡啶等有机碱的脱保护、利用D' = 叔丁基氨基甲酰基的保护及利用酸等的脱保护作为代表例。另外，作为能转化成氨基的官能基团例如可举出D' = 硝基等。硝基通过加氢等还原反应可转化成氨基。

起始物质〔VIII〕可以用以往公知的方法得到。

20 作为〔VIII〕和〔IV〕的缩合方法可以与上述〔III〕和〔IV〕的反应例同样进行。

在这样得到的〔I〕中，在D表示CO₂R⁴、而R⁴表示C₁ - C₄低级烷基时，E表示CO₂R⁵，而R⁵表示C₁ - C₄低级烷基时，或者G表示CO₂R⁶，而R⁶表示C₁ - C₄低级烷基时，根据需要在酸性或碱性条件下进行水解，可以转化成R⁴、R⁵或R⁶表示氢原子的化合物。

25 另外，在这样得到的〔I〕中，在E表示CN时或者G表示CN时，根据需要，进行使叠氮基化合物发生反应等的处理，可以转化成E或者G表示四唑-5-基的化合物。并且，这样得到的〔I〕根据需要可以转化成像上述那样的医药上容许的溶剂化物。

30 再有，这样得到的〔I〕（D表示CO₂R⁴、而R⁴表示氢原子时，E表示CO₂R⁵、而R⁵表示氢原子时，G表示CO₂R⁶、而R⁶表示氢原子时，E表示四唑-5-基时，G表示四唑-5-基时，或者D表示NH₂时），根据需要可以转化成像上述那样的医药上容许的盐或其溶剂化物。

这样就能得到本发明的上述式〔I〕表示的萘衍生物、其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物。

本发明的萘衍生物，其医药上容许的盐或者它们的医药上容许的溶剂化物，可以经口或静脉内、皮下、肌内、经皮、直肠内、经鼻、点眼等非经口或吸入方式投药。

作为经口投药的剂型，例如可举出片剂、丸剂、颗粒剂、散剂、液剂、悬浮剂、糖浆剂、胶囊剂等。

为了制成片剂形态，可以使用例如乳糖、淀粉、结晶纤维素等赋形剂，羧甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等粘结剂，藻酸钠、碳酸氢钠、十二烷基硫酸钠等崩解剂等，利用通常的方法进行成形。

丸剂、颗粒剂、散剂同样也可以用上述的赋形剂等，利用通常的方法进行成形。

液剂、悬浮剂、糖浆剂例如可以使用甘油三辛酸酯、甘油三乙酸酯等甘油酯类，乙醇等醇类，水、玉米油、棉子油、椰子油、杏仁油、花生油、橄榄油等植物油，利用通常的方法进行成型。

胶囊剂通过在明胶等胶囊中填充颗粒剂、散剂或液剂等制成。

作为静脉内、皮下、肌内投药的剂型，有无菌的水性或非水性溶液剂等形态的注射剂。水性溶液剂例如使用生理盐水等。非水性溶液剂例如使用丙二醇、聚乙二醇、橄榄油等植物油、油酸乙酯等能注射的有机酯。在这些制剂中，根据需要添加等张化剂、防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂、稳定剂等，并且通过灭菌滤器进行过滤、适宜地配合杀菌剂、进行加热、照射等处理，能够无菌化。另外，也可制造无菌的固形制剂，在即将使用之前将其溶解在无菌水或无菌注射用溶剂中使用。

作为经皮投药的剂型，例如可举出软膏剂、冷霜剂等，软膏剂使用蓖麻油、橄榄油等油脂类，凡士林等，冷霜剂使用脂肪油、二甘醇、山梨糖醇酐单脂肪酸酯等乳化剂等，利用通常的方法进行成形。

直肠投药时，使用明胶软胶囊等一般栓剂。

经鼻投药的制剂，以液状或粉末状的组合物形式给药。作为液状剂的基剂，使用水、食盐水、磷酸缓冲液、乙酸缓冲液等，还可以含有表面活性剂、抗氧化剂、稳定剂、防腐剂、增粘剂。作为粉末状剂的基剂，以水吸收性者为好，例如可举出水易溶性的聚丙烯酸钠、聚丙烯酸钾、聚丙烯酸铵等聚丙烯酸盐类，甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维

素、羧甲基纤维素钠等纤维素低级烷基醚类，聚乙二醇聚乙炔吡咯烷酮、直链淀粉、pluran 等，或者水难溶性的结晶纤维素、 α -纤维素，交联羧甲基纤维素钠等纤维素类，羟丙基淀粉、羧甲基淀粉、交联淀粉、直链淀粉、支链淀粉、果胶等淀粉类，明胶、酪蛋白、酪蛋白钠等蛋白质类，阿拉伯树胶、西黄蓍胶、葡甘露聚糖等胶类，聚乙烯吡咯烷酮、交联聚丙烯酸及其盐、交聚聚乙烯醇、聚羟乙基甲基丙烯酸酯等交联乙炔聚合物类，也可以将它们混合使用。在粉末状剂中还可以添加抗氧化剂、着色剂、保存剂、防腐剂、矫腐剂等。这样的液状剂、粉末状剂例如可以用喷雾器具等给药。

10 作为点眼剂和剂型，有水性或非水性点眼剂。因为水性点眼剂是使用灭菌蒸馏水、生理盐水或者合适的水性溶剂作为溶剂，故有仅使用灭菌蒸馏水作溶剂的水性点眼液，添加羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等粘度调节剂的粘性点眼液，添加表面活性剂和 15 高分子增粘剂等悬浮剂的水性悬浮点眼液，添加非离子表面活性剂等增溶剂的可溶化点眼液等。非水性点眼剂是使用注射用非水性溶剂作溶剂，故有使用植物油、液体石蜡、矿物油、丙二醇等的非水性点眼液，使用一硬脂酸铝等触变胶质悬浮而得的非水性悬浮点眼液等。在这些制剂中，根据需要可以添加等张化剂、保存剂、缓冲剂、乳化剂、稳定剂等。通过适宜进行用灭菌滤器的过滤、配合杀菌剂、加热、照射等处理，20 可以无菌化。另外，也可以制成无菌的固形制剂，在即将使用之前将其溶解或悬浮到合适的无菌溶液而使用。

另外，作为以点眼剂以外的对眼投药的剂型，有用凡士林等成形的眼软膏剂、使用稀碘酊、硫酸锌溶液、甲紫等的涂布液剂，直接投给有效成分的微粉末的散布剂，在合适的基剂或原材料中配合或含浸有效成分、25 将其插入眼睑内等使用的插入剂等。

此外，为了吸入，使用有效成分和惯用的制药赋形剂的溶液或悬浮液，例如以吸入用气溶胶喷雾形式使用。另外也可利用能使干燥粉末状有效成分与肺直接接触的吸入器或其他装置进行投药。

本发明的化合物的投给量因疾病的种类、投药路径、患者状态、年龄、性别、体重等而异。在经口投药时，是 1 - 500mg/日/人，最好是 10 - 300mg/日/人，在静脉内、皮下、肌内，经皮、直肠内、经鼻、点眼、吸入等非经口投药时，是 0.1 - 100mg/日/人，最好是 0.3 - 30mg/日/人，

最好是满足这些条件地制造制剂。在以本发明化合物作为预防剂而使用的情况下，作为预防剂的投给方法，按照以往的公知方法，例如根据各症状，可以预投给例如像这样的制剂。

5 本发明的化合物像在下述实施例中具体所示的那样，例如以没有细胞毒性的浓度抑制因抗原非特异性刺激（IL - 4 + IL - 10（白细胞介素 10）+ anti CD 40Ab（抗 CD40 抗体））而引起从人淋巴细胞产生 IgE 抗体。因此，本发明化合物可用作由 IgE 抗体产生引起的支气管性哮喘、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、特应性皮炎、过敏性休克、螨过敏、花粉症、食物过敏、荨麻疹、溃疡性胃肠炎、嗜酸性白细胞胃肠炎等过敏性
10 疾病的预防剂和/或治疗剂。

在本发明的化合物中，对 IgE 抗体比对 IgG 抗体具有更好选择性抑制作用的化合物，在选择性抑制与过敏性疾病有关的不希望有的免疫反应方面可用作过敏性疾病的预防剂和/或治疗剂。这里所谓选择性是具有减轻或预防因 IgE 抗体产生而导致的不希望的影响的作用，但对 IgG 抗体等的产生不起不希望的作用，或几乎不产生作用。
15

另外，本发明化合物如下述实施例中具体所示那样，同时具有例如组胺释出抑制作用和/或 LTB₄（白三烯 B₄）产生抑制作用等化学介质的释出乃至产生的抑制作用和 IgE 抗体产生抑制作用。因此，本发明化合物可用作由化学介质的释出乃至产生和 IgE 抗体产生引起的上述各种过
20 敏性疾病的预防剂和/或治疗剂。

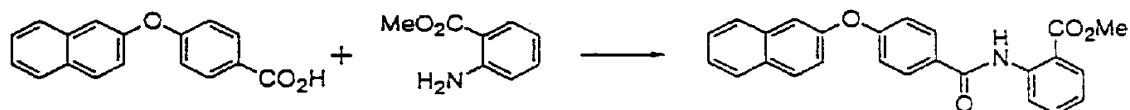
此外，本发明的化合物如下述实施例中具体所示那样，阻断因 LPS（脂多糖）的刺激而引起的人末梢血单核细胞产生 TF。因此，本发明的化合物可用作被认为 TF 的产生和机能亢进的疾病，即 DIC，伴随感染、延迟型免疫反应、SLE 等自身免疫疾病、各种器官移植排斥反应、肾小球肾炎、病毒性肝炎等的各种血栓症；闭塞性动脉硬化症，脑栓塞，脑梗塞，肺栓塞，肺梗塞，心绞痛，心肌梗塞，再狭窄，伯格氏病，内膜肥厚性疾病，白内障的人工晶体埋入手术后的混浊等的预防剂和/或治疗剂。
25

下面，用实施例更详细地说明本发明。但本发明并不仅限于这些实
30 施例。各实施例的化合物一般名称后的序号表示在表 1 - 1 至 1 - 18 中所示化合物 No.)。

实施例 1

2 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯甲酸甲酯 (化合物 No. 1101) 的制造

5



在氮气氛下，将 29.1g (0.11 mol) 4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酸悬
10 浮在 500ml 无水二氯甲烷中，然后向其中加入 15.4g (0.121 mol) 草酰
氨，接着用吸液管滴入 10 滴 DMF，在 35℃ 搅拌 2 小时。用蒸发器浓缩
反应液，将残渣溶解在 300ml 无水二氯甲烷中。在氮气氛和冰冷却下将
该溶液滴入到 16.6g (0.11 mol) 氨基甲酸甲酯和 12.3g (0.121 mol) 三
乙胺溶于无水二氯甲烷溶液 (250 ml) 形成的溶液中，原封不动地放置
15 4 小时，再在室温搅拌一夜。向反应液中加水，用二氯甲烷萃取 2 次。用
饱和食盐水洗净有机层，然后用无水硫酸钠干燥，然后馏出溶剂。用异
丙醇 (1.6 升) 重结晶残渣，得到 40.26g (收率 92%) 2 - (4 - (2
- 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯甲酸甲酯。为白色针状结晶。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) :

3. 96 (s, 3H), 7. 09 - 7. 17 (m, 3H),

7. 27 - 7. 31 (m, 1H), 7. 42 - 7. 53 (m,

3H), 7. 58 - 7. 64 (m, 1H), 7. 76 (d,

25

$J = 8. 5 \text{ Hz}$, 1H), 7. 84 - 7. 90 (m, 2H),

8. 03 - 8. 10 (m, 3H), 8. 93 (d, $J =$

8. 3 Hz, 1H) 12. 02 (b r. s, 1H).

实施例 2

30

2 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯甲酸 (化合物 No. 1104)
的制造



5

将 40.26g (0.101 mol) 实施例 1 得到的 2 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯甲酸甲酯溶解在甲醇/THF (200ml / 400ml) 的混合溶剂中, 向其中 127ml (0.51 mol) 4 当量氢氧化锂水溶液, 在室温搅拌一夜。向反应液中添加 5 当量盐酸, 将 pH 调节到约 1 后, 在室温搅拌 0.5
10 小时。向反应液中加水, 然后用乙酸乙酯萃取 2 次。用饱和食盐水洗净有机层, 然后用无水硫酸钠干燥, 蒸去溶剂。用异丙醇 (1.3 升) 再结晶残渣, 得到 31.23g (收率 80 %) 2 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯甲酸。为白色针状结晶。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (p p m) :
7. 1 2 - 7. 1 8 (m, 3 H), 7. 2 7 - 7. 3 0 (m, 1 H), 7. 4 3 - 7. 5 3 (m, 3 H), 7. 6 5 (d t, $J = 1. 7$ a n d 8. 6 H z, 1 H), 7. 7 6 (d, $J = 7. 6$ H z, 1 H), 7. 8 5 - 7. 9 1 (m, 2 H),
20 8. 0 3 (d d, $J = 2. 0$ a n d 6. 9 H z, 2 H),
8. 1 4 (d d, $J = 1. 7$ a n d 7. 9 H z, 1 H), 8. 9 6 (d, $J = 7. 6$ H z, 1 H),
25 1 1. 8 4 (b r. s, 1 H) .

实施例 3 - 73

在以下的实施例中, 按照实施例 1 或实施例 2 的方法, 使用各自对应的起始原料制造本发明的化合物。所制成的化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 光谱数据和反应收率表示在表 2 - 1 至 2 - 13 中。表中的化合物 No. 相当于
30 表 1 - 1 至 1 - 18 中所示化合物 No.。另外, 在表中的 NMR 光谱数据末尾有 (*) 者表示使用 DMSO-d_6 作为溶剂。

表 2-1

实施例 No.	化合物 No.	¹ H-NMR 光谱数据 (CDCl ₃) δ (ppm)	收率 (%)
3	1110	3.94 (s, 3 H), 7.11 (t, J = 11.1 Hz, 4 H), 7.4-7.7 (m, 5 H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.03-8.10 (m, 2 H), 8.90 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 12.0 (s, 1 H).	60
4	1111	7.00 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.34 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.50-7.61 (m, 3 H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.90-8.10 (m, 5 H), 8.64 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 12.2 (br. s, 1 H). (*)	62
5	1112	3.85 (s, 3 H), 7.11 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.20-7.30 (m, 3 H), 7.40-7.65 (m, 5 H), 7.70-7.90 (m, 4 H), 8.05 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.88 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 12.0 (s, 1 H).	66
6	1113	7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.20-7.40 (m, 3 H), 7.40-7.55 (m, 3 H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 12.1 (br. s, 1 H). (*)	65
7	1114	3.95 (s, 3 H), 7.05-7.20 (m, 2 H), 7.25-7.35 (m, 2 H), 7.45-7.60 (m, 3 H), 7.70-7.90 (m, 2 H), 7.93 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.11 (dt, J = 1.3 and 10.0 Hz, 1 H), 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.87 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 12.2 (s, 1 H).	98
8	1116	7.24 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 2.6 and 4.5 Hz, 1 H), 7.50-7.60 (m, 2 H), 7.60-7.70 (m, 2 H), 7.95 (dd, J = 8.1 and 14.6 Hz, 2 H), 8.06 (dd, J = 7.6 and 8.0 Hz, 2 H), 8.20-8.25 (m, 2 H), 8.60-8.70 (m, 2 H), 12.3 (s, 1 H). (*)	34
9	1120	6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.43-7.62 (m, 4 H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.88-8.07 (m, 4 H), 8.55 (s, 1 H), 8.70 (d, J = 7.9 Hz, 1 H). (*)	55

表 2-2

实施例 No.	化合物 No.	¹ H-NMR 光谱数据 (CDCl ₃) δ (ppm)	收率 (%)
10	1121	3.82 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 6.99-7.03 (m, 1 H), 7.11-7.15 (m, 2 H), 7.40-7.65 (m, 6 H), 7.78-8.10 (m, 6 H), 8.84-8.96 (m, 3 H), 12.10 (br. s, 1 H), 12.24 (br. s, 1 H).	14
11	1122	7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.47-7.55 (m, 3 H), 7.66-7.69 (m, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.90-8.12 (m, 6 H), 8.70-8.78 (m, 3 H), 12.42 (br. s, 2 H). (*)	87
12	1123	3.77 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 7.05-7.11 (m, 3 H), 7.27-7.57 (m, 7 H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.01 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.73 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 11.10 (br. s, 1 H).	65
13	1126	3.80 (s, 2 H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.09-7.14 (m, 2 H), 7.21-7.29 (m, 2 H), 7.34-7.45 (m, 4 H), 7.54-7.65 (m, 2 H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.07 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.76 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 10.74 (br. s, 1 H).	81
14	1145	2.78 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.09 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 6.99-7.03 (m, 2 H), 7.05-7.12 (m, 1 H), 7.22-7.27 (m, 4 H), 7.41 (dd, J = 1.3 and 6.9 Hz, 2 H), 7.55 (dt, J = 1.7 and 6.9 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.03 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.73 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 11.09 (br. s, 1 H).	90
15	1146	2.78 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.09 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 6.97-7.02 (m, 2 H), 7.12 (dt, J = 1.0 and 7.3 Hz, 1 H), 7.20-7.27 (m, 4 H), 7.41 (dd, J = 1.3 and 6.9 Hz, 2 H), 7.57-7.68 (m, 2 H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 8.10 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.76 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 10.87 (br. s, 1 H).	69

表 2-3

实例例 No.	化合物 No.	¹ H-NMR 光谱数据 (CDCl ₃) δ (ppm)	收率 (%)
16	1147 (反式体)	3.96 (s, 3 H), 6.55 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 7.04-7.13 (m, 3 H), 7.25-7.31 (m, 1 H), 7.41-7.52 (m, 3 H), 7.56-7.62 (m, 3 H), 7.72-7.78 (m, 2 H), 7.83-7.89 (m, 2 H), 8.06 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.88 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 11.35 (br. s, 1 H).	85
17	1148 (反式体)	6.54 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 7.05-7.08 (m, 2 H), 7.11-7.17 (m, 1 H), 7.24-7.29 (m, 1 H), 7.40-7.52 (m, 3 H), 7.56-7.65 (m, 3 H), 7.67-7.88 (m, 4 H), 8.15 (dd, J = 1.7 and 8.2 Hz, 1 H), 8.91 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 11.16 (br. s, 1 H).	84
18	3101	3.94 (s, 3 H), 7.11 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.49-7.63 (m, 4 H), 7.79-7.89 (m, 3 H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.07 (dd, J = 1.7 and 8.3 Hz, 1 H), 8.91 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 12.02 (br. s, 1 H).	83
19	3102	7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.49-7.65 (m, 4 H), 7.80-7.92 (m, 5 H), 8.04 (s, 1 H), 8.13 (dd, J = 2.0 and 8.3 Hz, 1 H), 8.93 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 11.84 (br. s, 1 H).	91

表 2-4

实例 No.	化合物 No.	¹ H-NMR 光谱数据 (CDCl ₃) δ (ppm)	收率 (%)
20	1203	3.93 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 7.09-7.24 (m, 6 H), 7.42 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.61 (t, J = 7 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.08 (dd, J = 2 and 8 Hz, 1 H), 8.93 (d, J = 9 Hz, 1 H), 12.01 (br. s, 1 H).	45
21	1204	3.98 (s, 3 H), 7.08-7.26 (m, 6 H), 7.42 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.65-7.73 (m, 3 H), 8.00-8.26 (m, 3 H), 8.96 (d, J = 9 Hz, 1 H), 11.87 (br. s, 1 H).	67
22	1205	3.95 (s, 3 H), 5.20 (s, 2 H), 7.00-7.15 (m, 2 H), 7.20-7.30 (m, 4 H), 7.35-7.45 (m, 4 H), 7.49 (d, J = 1.0 Hz, 2 H), 7.50-7.60 (m, 1 H), 7.60-7.70 (m, 1 H), 7.76 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J = 2.0 and 9.9 Hz, 2 H), 8.10 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.90 (dd, J = 1.0 and 9.5 Hz, 1 H), 12.0 (br. s, 1 H).	56
23	1206	5.23 (s, 2 H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.20-7.45 (m, 6 H), 7.45-7.60 (m, 4 H), 7.65 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 8.05 (dd, J = 1.7 and 8.9 Hz, 1 H), 8.72 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 12.2 (br. s, 1 H), 13.7 (br. s, 1 H). (*)	82
24	1209	1.40 (s, 9 H), 3.76 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 3 H), 7.09-7.23 (m, 2 H), 7.32-7.38 (m, 4 H), 7.53 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.73 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 11.08 (br. s, 1 H).	64
25	1210	1.40 (s, 9 H), 3.79 (s, 2 H), 7.03-7.23 (m, 4 H), 7.26-7.27 (m, 1 H), 7.33-7.36 (m, 4 H), 7.56 (t, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.76 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 10.79 (br. s, 1 H).	92

表 2-5

实施例 No.	化合物 No.	¹ H-NMR 光谱数据 (CDCl ₃) δ (ppm)	收率 (%)
26	1211	1.3-1.5 (m, 3 H), 1.5-1.65 (m, 3 H), 1.75-1.9 (m, 2 H), 2.0-2.15 (m, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 4.33-4.42 (m, 1 H), 7.02-7.15 (m, 5 H), 7.20-7.24 (m, 1 H), 7.31-7.37 (m, 3 H), 7.53 (dt, J = 1.6 and 8.6 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J = 1.7 and 8.2 Hz, 1 H), 8.72 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 11.07 (br. s, 1 H).	71
27	1212	1.25-1.65 (m, 6 H), 1.75-1.9 (m, 2 H), 2.0-2.15 (m, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 4.31-4.40 (m, 1 H), 7.01-7.13 (m, 6 H), 7.18 (dd, J = 1.6 and 8.9 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 9.9 Hz, 2 H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.75 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 10.76 (br. s, 1 H).	86
28	1213	0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.2-1.45 (m, 8 H), 1.45-1.65 (m, 2 H), 1.84 (quint, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 4.06 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 7.03-7.15 (m, 5 H), 7.21-7.25 (m, 1 H), 7.32-7.37 (m, 3 H), 7.53 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J = 2.3 and 7.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.73 (dd, J = 1.0 and 8.3 Hz, 1 H), 11.08 (br. s, 1 H).	51
29	1214	0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.25-1.55 (m, 10 H), 1.76 (quint, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 4.05 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.10-7.15 (m, 2 H), 7.23 (dd, J = 2.3 and 8.9 Hz, 1 H), 7.32-7.38 (m, 4 H), 7.57 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 11.16 (br. s, 1 H), 13.57 (br. s, 1 H). (*)	86
30	1215	2.05 (s, 4 H), 3.75 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.07 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.15 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.87-6.97 (m, 3 H), 7.02-7.18 (m, 5 H), 7.21-7.37 (m, 6 H), 7.50-7.57 (m, 1 H), 7.60 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 1.6 and 7.9 Hz, 1 H), 8.73 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 11.08 (br. s, 1 H).	70

表 2-6

实施例 No.	化合物 No.	¹ H-NMR 光谱数据 (CDCl ₃) δ (ppm)	收率 (%)
3 1	1216	1.8-2.0 (m, 4 H), 3.72 (s, 2 H), 4.04 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.14 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.88-6.94 (m, 3 H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.11-7.16 (m, 2 H), 7.21-7.30 (m, 3 H), 7.35-7.38 (m, 4 H), 7.53-7.55 (m, 1 H), 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.49 (d, J = 8.6 Hz, 1 H). (*)	77
3 2	1217	3.75 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.65 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 5.32 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 5.47 (d, J = 17.5 Hz, 1 H), 6.05-6.20 (m, 1 H), 7.03-7.23 (m, 6 H), 7.32-7.37 (m, 3 H), 7.53 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 1.3 and 7.9 Hz, 1 H), 8.73 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 11.08 (br. s, 1 H).	47
3 3	1218	3.74 (s, 2 H), 4.56 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 5.28 (dd, J = 1.3 and 10.6 Hz, 1 H), 5.44 (dd, J = 1.7 and 17.5 Hz, 1 H), 6.03-6.15 (m, 1 H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.09-7.26 (m, 3 H), 7.35-7.39 (m, 4 H), 7.54-7.59 (m, 1 H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 1.3 and 8.2 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 11.15 (br. s, 1 H), 13.56 (br. s, 1 H). (*)	62
3 4	1219	1.95 (quint, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.28 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 5.02 (dd, J = 2.0 and 10.3 Hz, 1 H), 5.09 (dd, J = 2.0 and 17.2 Hz, 1 H), 5.81-5.96 (m, 1 H), 7.03-7.16 (m, 5 H), 7.21-7.25 (m, 1 H), 7.32-7.38 (m, 3 H), 7.53 (dt, J = 1.7 and 7.3 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.72 (dd, J = 1.3 and 8.6 Hz, 1 H), 11.08 (br. s, 1 H).	54
3 5	1220	1.87 (quint, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.23 (q, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 5.01 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.08 (dd, J = 2.0 and 17.2 Hz, 1 H), 5.82-5.97 (m, 1 H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.11-7.17 (m, 2 H), 7.25 (dd, J = 2.6 and 8.9 Hz, 1 H), 7.33-7.40 (m, 4 H), 7.58 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 1.7 and 8.3 Hz, 1 H), 8.51 (dd, J = 8.3 Hz, 1 H), 11.14 (br. s, 1 H), 13.54 (br. s, 1 H). (*)	89

表 2-7

实例 No.	化合物 No.	¹ H-NMR 光谱数据 (CDCl ₃) δ (ppm)	收率 (%)
36	1221	1.61 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 2.08-2.14 (m, 4 H), 3.15 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 4.64 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 5.11 (br. s, 1 H), 5.56 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.03-7.07 (m, 3 H), 7.10-7.17 (m, 2 H), 7.21-7.25 (m, 1 H), 7.32-7.37 (m, 3 H), 7.53 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.72 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 11.07 (br. s, 1 H).	37
37	1222	1.57 (s, 3 H), 1.61 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 2.02-2.13 (m, 4 H), 3.76 (s, 2 H), 4.65 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 5.08 (br. s, 1 H), 5.49 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.11-7.16 (m, 2 H), 7.25 (dd, J = 2.3 and 8.9 Hz, 1 H), 7.35-7.40 (m, 4 H), 7.58 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 11.14 (br. s, 1 H), 13.50 (br. s, 1 H). (*)	66
38	1223	3.75 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 5.17 (s, 2 H), 7.02-7.11 (m, 3 H), 7.20-7.26 (m, 3 H), 7.32-7.56 (m, 9 H), 7.62 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 1.7 and 8.2 Hz, 1 H), 8.73 (dd, J = 1.0 and 8.3 Hz, 1 H), 11.08 (br. s, 1 H).	72
39	1224	3.74 (s, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.12 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.20-7.27 (m, 2 H), 7.30-7.58 (m, 10 H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 1.3 and 7.9 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 7.9 Hz, 1 H). (*)	78
40	1225	2.17 (quint, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.86 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.07 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 7.03-7.11 (m, 2 H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.13-7.38 (m, 10 H), 7.54 (dt, J = 1.7 and 7.3 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.73 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 11.08 (br. s, 1 H).	59

表 2-8

实例 No.	化合物 No.	¹ H-NMR 光谱数据 (CDCl ₃) δ (ppm)	收率 (%)
4 1	1226	2.03-2.14 (m, 2 H), 2.79 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 4.07 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.11-7.40 (m, 12 H), 7.52-7.60 (m, 1 H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 11.18 (br. s, 1 H). (*)	86
4 2	1227	3.75 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 5.34 (s, 2 H), 7.03-7.10 (m, 3 H), 7.22-7.28 (m, 3 H), 7.33-7.37 (m, 3 H), 7.46-7.71 (m, 6 H), 7.84-7.90 (m, 3 H), 7.94 (s, 1 H), 8.00 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.72 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 11.07 (br. s, 1 H).	23
4 3	1228	3.76 (s, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.24-7.30 (m, 2 H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 3 H), 7.51-7.66 (m, 5 H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.93-7.98 (m, 4 H), 8.05 (s, 1 H), 8.51 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 11.17 (br. s, 1 H), 13.56 (br. s, 1 H). (*)	30
4 4	1149	1.64 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 3.75-3.83 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 7.03-7.09 (m, 3 H), 7.24-7.28 (m, 1 H), 7.33-7.56 (m, 6 H), 7.69 (dd, J = 1.7 and 7.6 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 8.00 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.74 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 11.14 (br. s, 1 H).	65
4 5	1150	1.48 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 3.88 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.04-7.14 (m, 3 H), 7.28 (dd, J = 2.3 and 8.9 Hz, 1 H), 7.39-7.59 (m, 6 H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J = 1.3 and 7.6 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.52 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 11.28 (br. s, 1 H). (*)	71
4 6	1151	1.73 (s, 6 H), 3.84 (s, 3 H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 3 H), 7.25-7.29 (m, 1 H), 7.34-7.56 (m, 6 H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.99 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.76 (dd, J = 1.0 and 7.6 Hz, 1 H), 10.95 (br. s, 1 H).	88

表 2-9

实例例 No.	化合物 No.	¹ H-NMR 光谱数据 (CDCl ₃) δ (ppm)	收率 (%)
47	1152	1.61 (s, 6 H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.11 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J = 1.6 and 8.9 Hz, 1 H), 7.40-7.52 (m, 5 H), 7.58 (d, J = 1.7 and 6.9 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.90-7.97 (m, 3 H), 8.62 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 11.25 (br. s, 1 H), 13.62 (br. s, 1 H). (*)	85
48	1153	2.36 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.18-7.24 (m, 1 H), 7.27-7.31 (m, 1 H), 7.42-7.53 (m, 4 H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.84-7.91 (m, 3 H), 8.01-8.04 (m, 2 H), 10.18 (br. s, 1 H).	50
49	1154	2.36 (s, 3 H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.21-7.30 (m, 2 H), 7.43-7.55 (m, 4 H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.85-7.94 (m, 3 H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 9.98 (br. s, 1 H).	71
50	1155	3.80 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 7.10 (d, J = 6 Hz, 2 H), 7.26-7.46 (m, 6 H), 7.69 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.87 (dd, J = 2 and 9 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 9 Hz, 1 H), 9.64 (d, J = 2 Hz, 1 H), 11.12 (br. s, 1 H).	53
51	1156	3.83 (s, 2 H), 7.08 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.29 (dd, J = 2 and 9 Hz, 1 H), 7.39-7.48 (m, 5 H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.89-7.97 (m, 3 H), 8.19 (d, J = 9 Hz, 1 H), 9.37 (d, J = 2 Hz, 1 H), 11.65 (br. s, 1 H). (*)	69
52	1157	3.77 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 6.77 (td, J = 2 and 7 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.31-7.48 (m, 6 H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.02 (dd, J = 6 and 9 Hz, 1 H), 8.57 (dd, J = 3 and 12 Hz, 1 H), 11.25 (br. s, 1 H).	62
53	1158	3.78 (s, 2 H), 5.68 (m, 1 H), 7.11 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.20 (dd, J = 2 and 9 Hz, 2 H), 7.32-7.42 (m, 4 H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.05 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.56 (dd, J = 2 and 12 Hz, 1 H), 10.88 (br. s, 1 H).	82

表 2-10

实施例 No.	化合物 No.	¹ H-NMR 光谱数据 (CDCl ₃) δ (ppm)	收率 (%)
54	1159	3.76 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 7.09 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.26-7.45 (m, 7 H), 7.68 (dd, J = 3 and 9 Hz, 2 H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.74 (dd, J = 5 and 9 Hz, 1 H), 10.91 (br. s, 1 H).	60
55	1160	3.75 (s, 2 H), 7.07 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.29 (dd, J = 3 and 9 Hz, 1 H), 7.38-7.48 (m, 6 H), 7.54 (dd, J = 3 and 9 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.88-7.91 (m, 1 H), 7.95 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 9 Hz, 1 H), 11.99 (br. s, 1 H). (*)	85
56	1161	3.76 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 7.09 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.25-7.51 (m, 7 H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.98 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.73 (d, J = 9 Hz, 1 H), 10.99 (br. s, 1 H).	95
57	1162	3.71 (s, 2 H), 7.06 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.29 (dd, J = 3 and 9 Hz, 2 H), 7.38-7.50 (m, 5 H), 7.67 (dd, J = 3 and 10 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.50 (dd, J = 5 and 9 Hz, 1 H), 12.3 (br. s, 1 H). (*)	81
58	1163	2.41 (s, 3 H), 3.73 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 6.96 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.27-7.46 (m, 7 H), 7.70 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J = 3 and 9 Hz, 2 H), 8.23 (d, J = 9 Hz, 1 H), 9.39 (br. s, 1 H).	38
59	1164	2.37 (s, 3 H), 3.65 (s, 2 H), 6.96 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.17-7.49 (m, 7 H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1 H), 10.57 (br. s, 1 H). (*)	75

表 2-11

实例 No.	化合物 No.	¹ H-NMR 光谱数据 (CDCl ₃) δ (ppm)	收率 (%)
60	4101	3.92 (s, 3 H), 4.20 (s, 2 H), 7.09 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.22-7.48 (m, 5 H), 7.56-7.64 (m, 2 H), 7.76-7.82 (m, 3 H), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 8.06 (dd, J = 1.3 and 8.3 Hz, 1 H), 8.93 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 12.01 (br, s, 1 H).	100
61	4103	4.22 (s, 2 H), 7.15 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.24-7.50 (m, 5 H), 7.63-7.69 (m, 2 H), 7.77-7.83 (m, 3 H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.14 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.96 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 11.80 (br, s, 1 H).	79
62	5101	3.95 (s, 3 H), 5.26 (s, 2 H), 7.09-7.15 (m, 1 H), 7.20-7.27 (m, 2 H), 7.34 (dt, J = 1.3 and 7.9 Hz, 1 H), 7.44 (dt, J = 1.3 and 7.9 Hz, 1 H), 7.57-7.65 (m, 3 H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.06-8.11 (m, 3 H), 8.94 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 12.07 (br, s, 1 H).	60
63	5102	5.28 (s, 2 H), 7.17-7.45 (m, 5 H), 7.63-7.80 (m, 6 H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.15 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.95-8.99 (m, 1 H), 11.90 (s, 1 H).	85

表 2-12

实施例 No.	化合物 No.	¹ H-NMR 光谱数据 (CDCl ₃) δ (ppm)	收率 (%)
64	5103	3.78 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 5.18 (s, 2 H), 7.06 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.19-7.23 (m, 2 H), 7.30-7.36 (m, 1 H), 7.40-7.55 (m, 6 H), 7.70-7.78 (m, 3 H), 7.99 (dd, J = 1.7 and 8.2 Hz, 1 H), 8.70 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 11.10 (br. s, 1 H).	65
65	5104	3.81 (s, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.16-7.21 (m, 2 H), 7.30-7.45 (m, 4 H), 7.50-7.56 (m, 3 H), 7.65-7.77 (m, 3 H), 8.03 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.74 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 10.68 (br. s, 1 H).	76
66	6101	3.96 (s, 3 H), 4.26 (s, 2 H), 7.12 (dt, J = 1.3 and 8.3 Hz, 1 H), 7.38-7.50 (m, 5 H), 7.60 (dt, J = 1.7 and 8.6 Hz, 1 H), 7.69-7.80 (m, 4 H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.08 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.92 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 12.01 (br. s, 1 H).	87
67	6102	4.26 (s, 2 H), 7.15 (t-like, 1 H), 7.29-7.47 (m, 5 H), 7.63-7.80 (m, 5 H), 7.92-7.95 (m, 2 H), 8.13 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.93-8.96 (m, 1 H), 11.84 (s, 1 H).	22
68	7101	3.99 (s, 3 H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.55-7.68 (m, 3 H), 7.92-8.02 (m, 6 H), 8.12 (dd, J = 1.3 and 7.9 Hz, 1 H), 8.18-8.28 (m, 3 H), 8.96 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 12.21 (br. s, 1 H).	79
69	7102	7.18-7.24 (m, 1 H), 7.58-7.70 (m, 3 H), 7.92-8.01 (m, 6 H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 3 H), 8.28 (s, 1 H), 8.99 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 12.04 (br. s, 1 H).	79

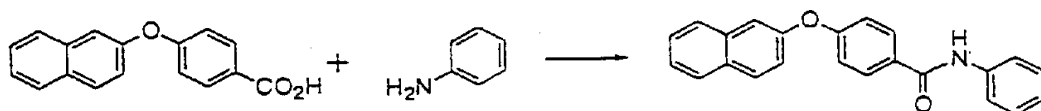
表 2-13

实施例 No.	化合物 No.	¹ H-NMR 光谱数据 (CDCl ₃) δ (ppm)	收率 (%)
70	7103	3.96 (s, 3 H), 7.15 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.50-7.70 (m, 5 H), 7.90-8.20 (m, 8 H), 8.92 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 12.1 (s, 1 H).	90
71	7104	7.24 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.50-7.70 (m, 5 H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 8.00-8.10 (m, 5 H), 8.11 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.68 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 12.3 (s, 1 H), 13.8 (br. s, 1 H). (*)	69
72	8101	3.45 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 5.47 (s, 1 H), 7.11 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.41-7.52 (m, 3 H), 7.55-7.64 (m, 3 H), 7.73-7.85 (m, 4 H), 8.00-8.09 (m, 3 H), 8.92 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 12.01 (br. s, 1 H).	100
73	8102	3.45 (s, 3 H), 5.48 (s, 1 H), 7.15 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.40-7.68 (m, 6 H), 7.80-7.85 (m, 4 H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.95 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 11.82 (br. s, 1 H).	80

实施例 74

N - 苯基 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰胺 (化合物 No. 1105) 的
制造

5



在氮气氛下，将 53mg (0.20mmol) 4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酸悬
10 浮在 5ml 无水二氯甲烷中，向其中加入 56mg (0.44mmol) 草酰氯，接
着用吸液管滴入 1 滴 DMF，在 35 °C 搅拌 1.5 小时，用蒸发器浓缩反应
液，将残渣溶解于 5ml 无水二氯甲烷中，在氮气氛和冰冷却下将该溶液
滴入到 19mg (0.20mmol) 苯胺和 22mg (0.22mmol) 三乙胺溶于无水
15 二氯甲烷 (5ml) 的溶液中，原封不动地放置 4 小时，再在室温下搅拌
一夜。向反应液中加水，用二氯甲烷萃取 2 次，用饱和食盐水洗涤有机
层，然后用无水硫酸钠干燥，然后蒸去溶剂。以硅胶柱色谱法 (己烷 : 乙
酸乙酯 = 20 : 1) 纯化残渣，得到 27mg (收率 40 %) N - 苯基 - (4
- (2 - 萘氧基) 苯甲酰胺。为白色固体。

20

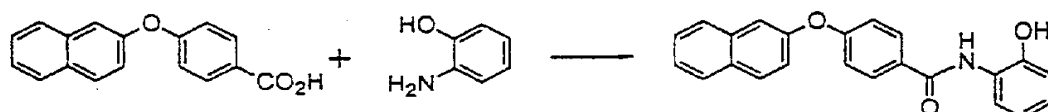
¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) :

7. 10 - 7. 18 (m, 3 H), 7. 24 - 7. 29
(m, 2 H), 7. 34 - 7. 53 (m, 4 H), 7. 62
- 7. 65 (m, 2 H), 7. 74 - 7. 77 (m, 2 H),
25 7. 86 - 7. 90 (m, 3 H).

实施例 75

2 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯酚 (化合物 No. 1106)
的制造

30



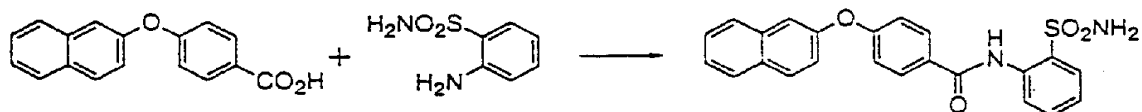
在氮气氛下，将 144mg (0.54mmol) 4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酸悬浮在 5ml 无水二氯甲烷中，向其中加入 76mg (0.60mmol) 草酰氯，接着用吸液管滴入 1 滴 DMF，在 35 °C 搅拌 1.5 小时，用蒸发器浓缩反应液，将残渣溶解在 9ml 无水二氯甲烷中。在氮气氛和冰冷却下将该溶液滴入到 59mg (0.54mmol) 邻 - 氨基苯酚和 3ml 无水吡啶溶于无水二氯甲烷 (6ml) 的溶液中，原封不动地放置 1.5 小时，再在室温下搅拌 3 天。向反应液中加水，用二氯甲烷萃取 2 次。用饱和食盐水洗涤有机层，然后用无水硫酸钠干燥，然后蒸去溶剂。用硅胶柱色谱法 (己烷 : 乙酸乙酯 = 20 : 1 - 10 : 1) 纯化残渣，得到 147mg (收率 76 %) 2 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯酚，为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) :

6. 8 9 - 6. 9 6 (m, 1 H), 7. 0 3 - 7. 2 3
 (m, 5 H), 7. 2 8 - 7. 2 9 (m, 1 H), 7. 4 4
 - 7. 7 6 (m, 3 H), 7. 7 8 - 7. 7 9 (d, J =
 1. 7 Hz, 1 H), 7. 8 5 - 7. 9 4 (m, 4 H),
 . 8. 6 7 (s, 1 H).

实施例 76

2 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯磺酰胺 (化合物 No. 1107) 的制造



在氮气氛下，将 132mg (0.5mmol) 4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酸悬浮在 5ml 无水二氯甲烷中，然后向其中加入 70mg (0.55mmol) 草酰氯，接着用吸液管滴入 1 滴 DMF，在 35 °C 搅拌 2 小时。用蒸发器浓缩反应液，然后将残渣溶解在 5ml 无水二氯甲烷中。在氮气氛和冰冷却下将该溶液滴入 86mg (0.5mmol) 邻氨基苯磺酰胺和 2ml 无水吡啶溶于无水二氯甲烷 (4ml) 的溶液中，原封不动地放置 4 小时，再在室温下搅拌

一夜。向反应液中加水，用二氯甲烷萃取 2 次。用饱和食盐水洗涤有机层后，用无水硫酸钠干燥，然后蒸去溶剂。用苯/乙酸乙酯（8ml/3ml）的混合溶剂重结晶残渣，得到 112mg（收率 54%）2 - （4 - （2 - 萘氧基）苯甲酰氨基）苯磺酰胺。为白色粒状结晶。

5

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) :

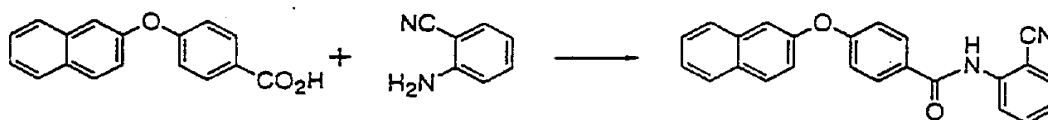
7.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.26 -
7.38 (m, 2H), 7.46 - 7.68 (m, 4H),
7.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.97 (d,
10 $J = 8.6$ Hz, 3H), 8.04 (d, $J = 9.2$ Hz,
1H), 8.46 (dd, $J = 1.0$ and 8.6 Hz,
1H).

15

实施例 77

2 - （4 - （2 - 萘氧基）苯甲酰氨基）苄腈（化合物 No. 1108）
的制造

20



25

在氮气氛下，将 264mg（1.0mmol）4 - （2 - 萘氧基）苯甲酸悬浮在 5ml 无水二氯甲烷中，向其中加入 140mg（1.1 mmol）草酰氯，然后用吸液管滴入 1 滴 DMF，在 35℃ 搅拌 2 小时。用蒸发器浓缩反应液，将残渣溶解在 7ml 无水二氯甲烷中。在氮气氛和冰冷却下，将该溶液滴入 118mg（1.0mmol）氨基苄腈和 111mg（1.1mmol）三乙胺溶于无水二氯甲烷（5ml）的溶液中，原封不动地放置 4 小时，再在室温下搅拌一夜。向反应液中加水，用二氯甲烷萃取 2 次。用饱和食盐水洗涤有机层后，用无水硫酸钠干燥，然后蒸去溶剂。用硅胶柱色谱法（己烷：乙酸乙酯 = 20：1 - 5：1）纯化残渣，得到 263mg（收率 72%）2 - （4 - （2 - 萘氧基）苯甲酰氨基）苄腈。为白色固体。

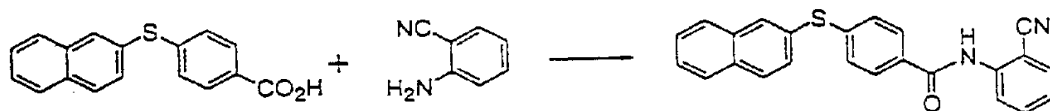
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) :

7. 15 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H), 7. 18 -
7. 30 (m, 2H), 7. 46 - 7. 54 (m, 3H),
5 7. 61 - 7. 69 (m, 2H), 7. 76 - 7. 79 (m,
1H), 7. 85 - 7. 96 (m, 4H), 8. 34 (b r. s,
1H), 8. 61 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H).

实施例 78

10 2 - (4 - (2 - 萘硫基) 苯甲酰氨基) 苄腈 (化合物 No. 3103)
的制造



使用 280mg (1.0mmol) 4 - (2 - 萘硫基) 苯甲酸作原料, 与实
施例 77 同样地得到 104mg (收率 27%) 标题化合物。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) :

7. 21 (t, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7. 33 (d,
 $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 7. 49 - 7. 68 (m, 4H),
7. 78 - 7. 89 (m, 4H), 8. 06 (d, $J =$
25 1. 3 Hz, 1H), 8. 31 (b r. s, 1H),
8. 59 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H).

实施例 79

30 1 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) - 2 - (四唑 - 5 - 基) 苯
(化合物 No. 1109) 的制造



5

将 109mg (0.30mmol) 实施例 77 得到的 2 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苄腈 (化合物 No. 1108)、48mg (0.9mmol) 氯化铵和 59mg (0.9mmol) 叠氮化钠悬浮在 3ml 无水 DMF 中, 在 80 °C 将该悬浮液搅拌 24 小时。向反应液加入 5ml 水和 5ml 5 当量盐酸, 然后用乙酸乙酯萃取 2 次。用饱和食盐水洗涤有机层, 然后用无水硫酸钠干燥, 然后蒸去溶剂。用 15ml 乙腈重结晶残渣, 得到 92mg (收率 75 %) 1 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) - 2 - (四唑 - 5 - 基) 苯。为白色针状结晶。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) :

7. 15 - 7. 21 (m, 2 H), 7. 27 - 7. 35 (m, 2 H), 7. 43 - 7. 53 (m, 3 H), 7. 57 - 7. 63 (m, 1 H), 7. 78 - 8. 01 (m, 4 H),
 20 8. 14 - 8. 19 (m, 2 H), 8. 76 - 8. 81 (m, 1 H) .

实施例 80

25 1 - (4 - (2 - 萘硫基) 苯甲酰氨基) - 2 - (四唑 - 5 - 基) 苯 (化合物 No. 3104) 的制造



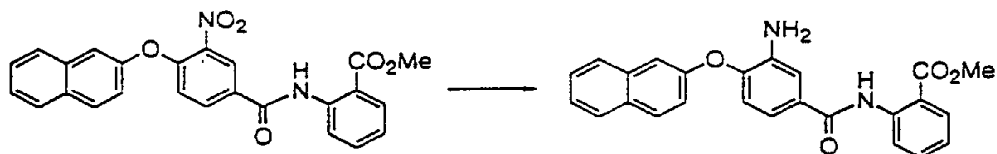
30

使用 50mg (0.13mmol) 实施例 78 得到的 2 - (4 - (2 - 萘硫基) 苯甲酰氨基) 苄腈 (化合物 No. 3103) 作原料, 与实施例 79 同样地得到 43mg (收率 77 %) 标题化合物。

5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) :
7. 4 2 (t, $J = 8. 6 \text{ Hz}$, 1 H), 7. 4 8 (d,
 $J = 8. 3 \text{ Hz}$, 2 H), 7. 5 7 - 7. 7 0 (m, 4 H),
8. 0 0 - 8. 0 9 (m, 6 H), 8. 2 4 (d, $J = 1.$
10 7 Hz , 1 H), 8. 5 7 (d, $J = 7. 6 \text{ Hz}$, 1 H),
11. 5 6 (b r. s, 1 H).

实施例 81

15 2 - (3 - 氨基 - 4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯甲酸甲酯 (化合物 No. 1117) 的制造



20

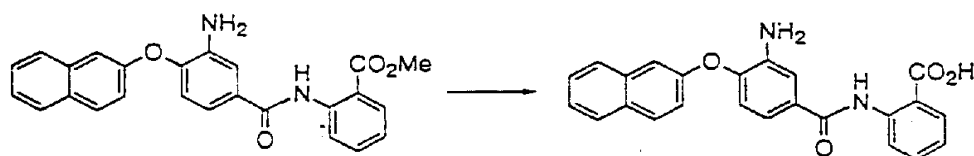
将 350mg (0.79mmol) 实施例 7 得到的 2 - (4 - (2 - 萘氧基) - 3 - 硝基苯甲酰氨基) 苯甲酸甲酯 (化合物 No. 1114) 溶解在 20ml 乙酸乙酯中, 向其中添加 97mg 10 % Pd/C。将该反应体系置于氢气氛下, 在室温搅拌 4 小时。用硅藻土制品过滤该反应液, 然后浓缩滤液。
25 用硅胶柱色谱法 (己烷 : 乙酸乙酯 = 4 : 1 - 2 : 1) 纯化残渣, 得到 200mg (收率 61 %) 2 - (3 - 氨基 - 4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯甲酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) :
30 3. 9 5 (s, 3 H) 6. 9 5 (d, $J = 8. 5 \text{ Hz}$, 1
H), 7. 1 1 (t, $J = 7. 0 \text{ Hz}$, 1 H), 7. 3 0

(d d, J = 2.3 and 8.9 Hz, 2H), 7.36
(d d, J = 2.3 and 8.2 Hz, 2H), 7.40 -
7.50 (m, 3H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz,
1H), 7.61 (d d, J = 1.4 and 8.6 Hz,
1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84
(t, J = 8.0 Hz, 2H), 8.07 (d d, J = 1.5
and 8.7 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 1.3
and 8.3 Hz, 1H), 11.9 (s, 1H).

实施例 82

2 - (3 - 氨基 - 4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯甲酸 (化合物
No. 1118) 的制造



使用 200mg (0.4mmol) 实施例 81 得到的 2 - (3 - 氨基 - 4 -
(2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯甲酸甲酯 (化合物 No. 1117) 作原料,
与实施例 2 同样地, 得到 51mg (收率 26%) 标题化合物。

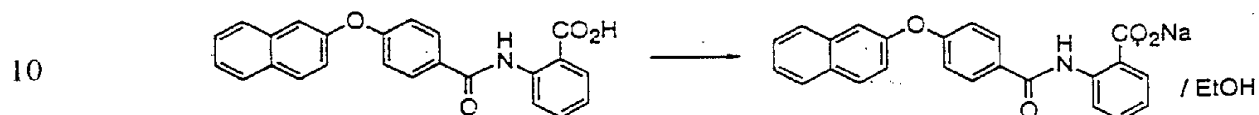
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

5.40 (br. s, 2H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz,
z, 1H), 7.10 - 7.30 (m, 2H), 7.30 -
7.35 (m, 2H), 7.40 - 7.50 (m, 3H),
7.63 (d t, J = 1.5 and 7.6 Hz, 1H),
7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d,
J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.8 Hz,

1 H), 8.05 (dd, J = 1.5 and 7.8 Hz,
 1 H), 8.73 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 12.2
 (s, 1 H).

5 实施例 83

2 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯甲酸 (化合物 No. 1104)
 钠盐-乙醇合物的制造



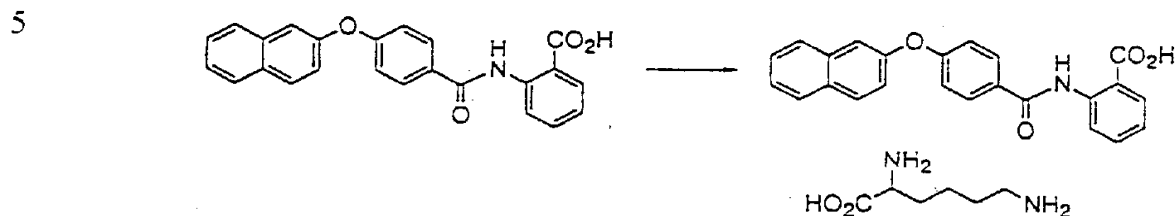
15 在 250ml 乙醇中加热溶解 10.35g (27.0mmol) 实施例 2 得到的
 2 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯甲酸 (化合物 No. 1104),
 向该溶液中添加 13.77ml (27.54mmol) 2 当量的氢氧化钠水溶液, 在
 室温搅拌 10 分钟, 然后静置一夜。滤取析出的白色固体。得到 10.15g
 (收率 83%) 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) :

20 1.07 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 3.44 -
 3.47 (m, 2 H), 4.30 - 4.32 (m, 1 H),
 6.97 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.17 (d,
 J = 7.5 Hz, 2 H), 7.30 (t, J = 6.9 Hz,
 25 1 H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.47
 - 7.55 (m, 3 H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz,
 1 H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.02
 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 8.09 (d, J = 8.5
 30 Hz, 2 H), 8.69 (d, J = 8.0 Hz, 1 H),
 15.66 (br. s, 1 H).

实施例 84

2 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯甲酸 (化合物 No. 1104)
赖氨酸盐的制造



10 将 192mg (0.5mmol) 实施例 2 得到的 2 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯甲酸 (化合物 No. 1104) 溶解在 6ml 乙醇中, 向该溶液中添加 73mg (0.5mmol) 赖氨酸溶于甲醇 (3ml) 的溶液, 在室温搅拌 5 分钟, 然后静置 6 小时。滤取析出的白色固体, 得到 247mg (收率 93 %) 标题化合物。

15 ¹H - NMR (CDCl₃ - CD₃OD) δ (ppm) :

1. 40 - 1. 58 (m, 2 H) , 1. 58 - 1. 73 (m, 2 H) , 1. 78 - 1. 90 (m, 2 H) , 2. 86 -

2. 97 (m, 2 H) , 3. 50 - 3. 60 (m, 1 H) ,

20 7. 03 - 7. 19 (m, 3 H) , 7. 23 - 7. 32 (m, 1 H) , 7. 39 - 7. 53 (m, 4 H) , 7. 75 -

7. 83 (m, 1 H) , 7. 83 - 7. 98 (m, 2 H) ,

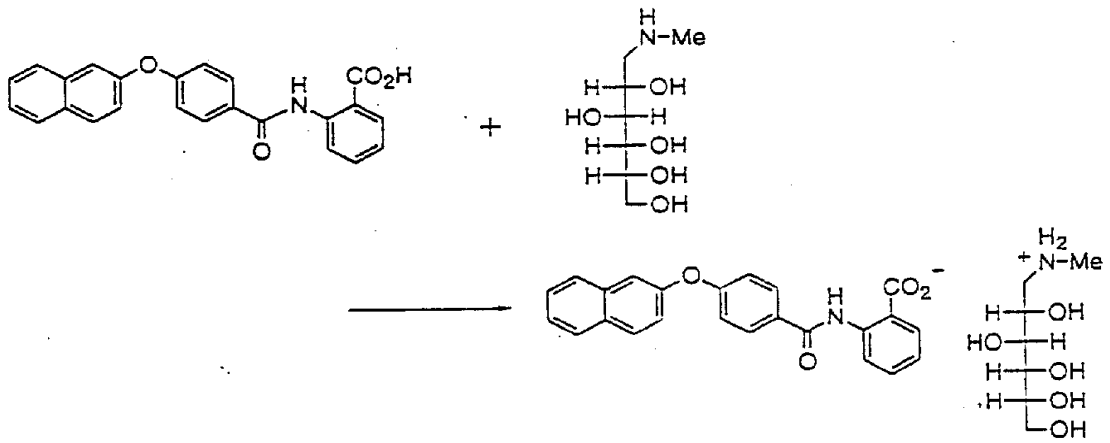
25 8. 05 - 8. 17 (m, 3 H) , 8. 65 - 8. 73 (m, 1 H) .

实施例 85

2 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯甲酸 (化合物 No. 1104)
N - 甲基 - D - 葡糖胺盐的制造

30

5



10

在 12ml 乙醇中溶解 383mg (1.0mmol) 实施例 2 得到的 2 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯甲酸，向该溶液中添加 195mg (1.0mmol) N - 甲基 - D - 葡萄糖胺的水溶液 (1ml)，在室温搅拌 1 小时。用玻璃过滤器过滤反应液，除去微小的不溶物后，浓缩滤液。将残渣的水粘稠状物溶解在 20ml 水和 1ml 甲醇的混合溶剂中，将其冻结干燥，得到 542mg (收率 94 %) 白色粉末状的标题化合物。

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ (p p m) :

20 2. 49 - 2. 51 (m, 5 H) , 2. 89 - 3. 07 (m, 2 H) , 3. 38 - 3. 47 (m, 3 H) , 3. 57 - 3. 61 (m, 1 H) , 3. 66 - 3. 67 (m, 1 H) , 3. 86 (b r. s, 1 H) , 4. 40 - 4. 44 (b r. s, 1 H) , 4. 58 (b r. s, 1 H) , 5. 43 (b r. s, 1 H) , 6. 98 (t, J = 8. 6 H z, 1 H) , 7. 20 (d, J = 8. 9 H z, 2 H) , 7. 22 - 7. 39 (m, 2 H) , 7. 45 - 7. 57 (m, 3 H) , 30 7. 87 - 8. 09 (m, 6 H) , 8. 64 (d, J = 8. 3 H z, 1 H) .

实施例 86

1 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) - 2 - (四唑 - 5 - 基) 苯
(化合物 No. 1109) 钠盐的制造

5



10 在 80ml 乙醇中加热溶解 732mg (1.80mmol) 实施例 79 得到的
1 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) - 2 - (四唑 - 5 - 基) 苯 (化
合物 No. 1109) , 向该溶液中添加 0.897ml (1.80mmol) 2 当量氢氧化
钠水溶液 , 在室温搅拌 2.5 小时。浓缩反应液 , 将残渣的透明薄片溶解在
30ml 蒸馏水中。用滤器 (0.45 μ m) 过滤该溶液后 , 将滤液冻结干燥 ,
得到 767mg (收率 99 %) 白色粉末状的标题化合物。

15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) δ (p p m) :

7. 1 5 (t d , J = 1. 5 a n d 7. 8 H z , 1 H) ,

7. 2 5 (d t , J = 2. 9 a n d 8. 8 H z , 2 H) ,

20 7. 3 1 (t d , J = 1. 5 a n d 8. 8 H z , 1 H) ,

7. 3 9 (d d , J = 2. 5 a n d 8. 8 H z , 1 H) ,

7. 4 7 - 7. 5 4 (m , 2 H) , 7. 6 0 (d , J = 2.

4 H z , 1 H) , 7. 9 0 (d , J = 7. 8 H z , 1 H) ,

25 7. 9 0 (d , J = 7. 8 H z , 1 H) , 7. 9 6 (d ,
J = 7. 8 H z , 1 H) , 8. 0 3 (d , J = 9. 3 H z ,
1 H) , 8. 2 5 - 8. 3 0 (m , 3 H) , 8. 7 9 (d d ,
J = 1. 0 a n d 8. 3 H z , 1 H) , 1 3. 3 9 (b r.

30 s , 1 H) .

实施例 87

2 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯基乙酰氨基) 苯甲酸 (化合物 No. 1126)
钠盐的制造

5



10 在 100ml 乙醇中加热溶解 9.538g (24.00mmol) 实施例 13 得到的
2 - (4 - (2 - 萘氧基) 苯基乙酰氨基) 苯甲酸 (化合物 No. 1126) ,
向该溶液中添加 11.976ml (24.00mmol) 2 当量的氢氧化钠水溶液, 在
室温搅拌 1.5 小时。浓缩反应液, 将残渣的透明薄片溶解在 200ml 蒸馏
水中。用滤器 (0.45 μ m) 过滤该溶液后, 将滤液冻结干燥, 得到 9.97g
(收率 99 %) 白色粉末状的标题化合物。

15

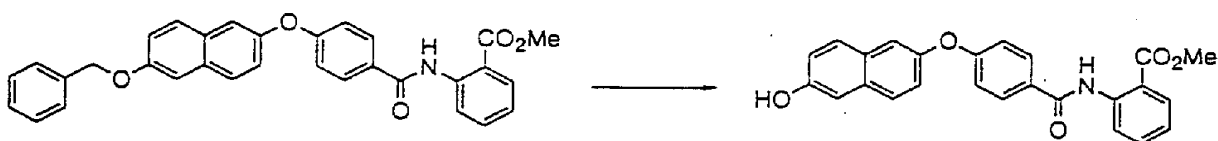
¹H - NMR (DMSO - d₆) δ (p p m) :

3.65 (s, 2 H), 6.95 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.2
5 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.33-7.36 (m, 1 H), 7.37-7.53 (m, 5 H), 7.93 (t,
20 J = 7.3 Hz, 2 H), 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 8.46 (d, J = 8.3 Hz, 1 H),
14.80-14.91 (m, 1 H).

实施例 88

2 - (4 - (6 - 羟基 - 2 - 萘氧基) 苯基乙酰氨基) 苯甲酸甲酯 (化
合物 No. 1201) 的制造

25



30

在 50ml THF 中溶解 1.35g (2.68mmol) 实施例 22 得到的 2 - (4
- (6 - 苄氧基 - 2 - 萘氧基) 苯基乙酰氨基) 苯甲酸甲酯 (化合物 No.
1205) , 向其中添加 630mg 10% Pd/C 。将该反应系置于氢气氛下,

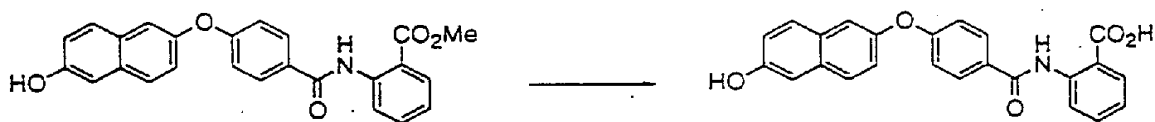
在室温搅拌 32 小时。用硅藻土过滤反应液，然后浓缩滤液，得到 1.04g (收率 94%) 2 - (4 - (6 - 羟基 - 2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯甲酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) :

3.88 (s, 3H), 5.26 (br. s, 1H),
6.90 - 7.20 (m, 6H), 7.35 (br. s,
1H), 7.50 - 7.70 (m, 3H), 7.90 -
8.05 (m, 3H), 8.84 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$,
1H), 11.95 (br. s, 1H).

实施例 89

2 - (4 - (6 - 羟基 - 2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯甲酸 (化合物 No. 1202) 的制造



使用 1.04g (2.52mmol) 实施例 88 得到的 2 - (4 - (6 - 羟基 - 2 - 萘氧基) 苯甲酰氨基) 苯甲酸甲酯 (化合物 No. 1201) 作原料，与实施例 2 同样地得到 0.78g (收率 78%) 标题化合物。

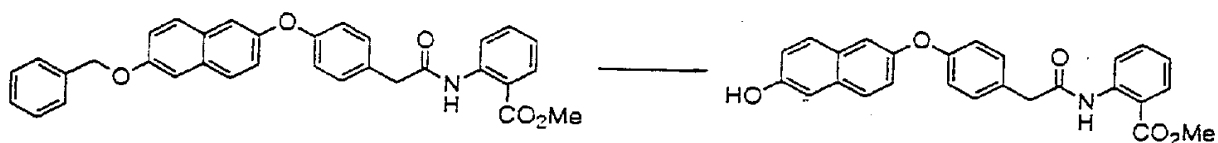
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) :

7.05 - 7.20 (m, 6H), 7.24 (s, 1H),
7.60 (dt, $J = 2.0 \text{ and } 9.0 \text{ Hz}$, 1H),
7.74 (dd, $J = 9.0 \text{ and } 13.0 \text{ Hz}$, 2H),
7.95 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H), 8.03 (dd,
 $J = 1.7 \text{ and } 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J =$
9.0 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 12.2
(br. s, 1H), 13.7 (br. s, 1H).

实施例 90

2 - (4 - (6 - 羟基 - 2 - 萘氧基) 苯基乙酰氨基) 苯甲酸甲酯 (化合物 No. 1207) 的制造

5



10 使用 50mg (0.097mmol) 实施例 38 得到的 2 - (4 - (6 - 苄氧基 - 2 - 萘氧基) 苯基乙酰氨基) 苯甲酸甲酯 (化合物 No. 1223) 作原料, 与实施例 88 同样地得到 22mg (收率 53 %) 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) :

15 3. 76 (s, 2H), 3. 89 (s, 3H), 5. 26 (br. s, 1H), 7. 02 - 7. 15 (m, 5H), 7. 22 (dd, $J = 2. 3$ and $8. 9$ Hz, 1H), 7. 31 - 7. 37 (m, 3H), 7. 53 (dt, $J = 1. 7$ and $8. 9$ Hz, 1H), 7. 60 (d, $J = 9. 2$ Hz, 1H), 20 7. 64 (d, $J = 8. 9$ Hz, 1H), 8. 01 (dd, $J = 1. 7$ and $8. 3$ Hz, 1H), 8. 72 (d, $J = 8. 3$ Hz, 1H), 11. 10 (br. s, 1H).

25

实施例 91

2 - (4 - (6 - 羟基 - 2 - 萘氧基) 苯基乙酰氨基) 苯甲酸 (化合物 No. 1208) 的制造

30



使用 22mg (0.05mmol) 实施例 90 得到的 2 - (4 - (6 - 羟基 - 2 - 萘氧基) 苯基乙酰氨基) 苯甲酸甲酯 (化合物 No. 1207) 作原料, 与实施例 2 同样地得到 9mg (收率 42 %) 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) :

3. 8 3 (s, 2 H), 7. 0 7 - 7. 2 8 (m, 6 H),
7. 4 1 - 7. 4 6 (m, 3 H), 7. 6 5 (d, J =
7. 6 H z, 1 H), 7. 7 5 (d, J = 8. 9 H z,
1 H), 7. 8 1 (d, J = 8. 9 H z, 1 H), 8. 0 4
(d d, J = 1. 3 a n d 7. 9 H z, 1 H), 8. 5 9
(d, J = 8. 3 H z, 1 H), 9. 7 2 (s, 1 H),
1 1. 2 4 (b r. s, 1 H), 1 3. 6 5 (b r. s,
1 H) .

实施例 92

人体外 IgE 抗体产生抑制作用

按照免疫杂志 (J. Immunol.) 146 卷, 1836 - 1842 页, 1991 年;
免疫杂志 (J. Immunol.) 147 卷, 8 - 13 页, 1991 年中记载的方法,
用以下方法测定 IgE 和 IgG 抗体浓度。

即, 用密度梯度离心法分离从健康人中采集的末梢静脉血分离淋巴
细胞。将所得的淋巴细胞洗净后, 悬浮在培养液 (RPMI - 1640 (Gibco
社制) + 10% heat - inactivated FCS (Whittaker 社制) + 100 $\mu\text{g/ml}$
链霉素 + 100U/ml 青霉素 G + 2mM L - 谷氨酰胺) 中, 作为被试验药,
在表 3 - 1 至 3 - 2 记载的各浓度的本发明化合物存在下或不存在下,
在人白细胞介素 4 (IL - 4, GENZYME 社制) (0.1mg/ml), 抗 CD40
抗体 (anti CD40Ab, BIOSOURCE 社制, クロ - ン B - B20) (2mg/
ml) 和人白细胞介素 10 (IL - 10, GENZYME 社制) (0.2mg/ml)
共同存在下培养一周。追加培养液, 再培养一周后, 以多层 (sandwich)
ELISA 法测上清液中的 IgE 和 IgG 抗体浓度。

ELISA 法中, 关于 IgE 抗体浓度, 初级抗体: 使用家兔抗人 IgE (ϵ)
抗体 (ICN 社制), 二级抗体: 使用生物素 · 抗人 IgE 单克隆抗体 (G7

- 26, PharMingen 社制), 关于 IgG 抗体浓度, 初级抗体: 使用抗人 IgG 单克隆抗体 (G18 - 145, PharMingen 社制), 二级抗体: 使用生物素 - 驴 - 抗人 IgG 抗体 (H + L) (Jackson 社制), 而对 IgE 抗体浓度、IgG 抗体浓度, 酶使用抗生物素蛋白 - 生物素 - HRP (Ardin - Biotin - Horse Radish Peroxidase: ABC 试剂盒, Vector Lab. 社制), 基质使用 TMB (3,3',5,5' - N - 四甲联苯胺) Microwell Peroxidase Substrate System (Kirkegaard and Perry Laboratories Inc. 社制), 按照以往公知的 ELISA 法进行测定。

10 根据本发明化合物不存在时的浓度计算出抑制率 (%)。(参考: 上嶋等, 美国过敏和免疫学(American Academy of Allergy and Immunology)1995 年度年会, Program No. 818)。

结果示于表 3 - 1 ~ 3 - 2 中。

表 3 - 1

萘衍生物的抗体产生抑制作用 (体外)

化合物 No.	浓度 (μ M)	抗体产生抑制率 (%)	
		I g E	I g G
1101	3	30.3	- 2.8
1104	1	35.9	- 4.7
	3	85.6	- 6.2
	10	98.2	20.5
1105	3	42.4	- 6.4
1106	3	42.6	- 25.3
1107	3	44.9	- 17.2
1111	3	38.0	20.0
1116	3	93.0	36.9
1118	3	77.2	- 12.9
1120	3	19.9	13.6
1122	3	59.9	9.7
1123	3	21.7	- 0.8
1126	1	63.9	- 5.0
	3	93.5	35.4
	10	97.9	84.0
1148	3	25.5	10.3
3103	3	19.9	- 2.8
3102	3	41.9	3.5
4103	3	45.5	- 4.2
5104	3	51.4	1.6
7102	3	15.4	5.4
8102	3	60.0	9.7

表 3 - 2

化合物 No.	浓度 (μ M)	抗体产生抑制率 (%)	
		I g E	I g G
1204	3	64.0	- 11.4
1202	3	76.6	- 8.7
1206	3	84.0	11.5
1224	3	78.6	83.2
1216	3	84.7	19.3
1214	3	86.1	41.6
1218	3	91.4	47.8
1210	3	92.8	59.9
1212	3	89.1	74.6
1150	3	64.4	3.3
1158	3	57.7	- 5.2
1160	3	59.7	- 1.3
1162	3	82.1	- 0.3
1208	3	86.2	- 8.4
1220	3	99.1	43.4
1222	3	98.9	36.6
1226	3	98.4	50.6
1228	3	98.9	42.4

从表 3 - 1、3 - 2 的结果可看出，本发明化合物具有 IgE 抗体产生抑制作用。

因此，暗示出可用作由 IgE 抗体产生引起的支气管性气喘、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、特应性皮炎、过敏性休克、螨过敏、花粉症、食物过敏等过敏性疾病的预防剂和/或治疗剂。并且该作用对 IgE 抗体产生抑制作用有较强的选择性。这样，本发明的化合物作为由 IgG 抗体产生抑制的免疫抑制剂的作用小，可用作过敏性疾病的选择性预防剂和/或治疗剂。

实施例 93

10 人末梢血单核细胞的 TF 产生抑制作用

利用比重离心法分离从健康人采集的末梢静脉血分离单核细胞。用 MEM (Minimum essential medium, Gibco 社制) 将其洗净后，以细胞密度达到 1×10^6 细胞/ml 那样悬浮在培养液 (RPMI - 1640 (Gibco 社制)，含有 25mM HEPES 缓冲剂，100 μ g/ml 链霉素，100U/ml 青霉素 G，2mmol L - 谷氨酰胺) 中。将该细胞悬浮液播种在 96 孔的微型培养皿上，每孔 0.15ml，作为被试验药，添加 0.05ml 含有表 4 - 1 ~ 4 - 2 记载的各浓度的本发明化合物的培养液，然后用二氧化碳恒温箱培养 1 小时，然后添加 1 μ g/ml 的 LPS (脂多糖，E. Coli 0111 B4, DIFCO 社制)，再追加培养 16 小时。除去上清液，用生理盐水洗涤后，添加 0.1ml 的 16mM OG (正辛基 - β - D - 吡喃半乳糖苷)，进行振动使 TF 溶化。向其中添加 0.2ml 生理盐水 (最终稀释 1.5 倍)，作为凝固促进活性 (TF 式活性) 测定用试样。再使被试验药形成 0.1M 那样溶解在 DMSO 中，然后用培养液稀释。最终 DMSO 浓度达到 0.01 % 以下。

25 在 96 孔微型培养皿上分别注入血浆 (50 μ l/孔) 和上述调制的凝固促进活性 (TF 式活性) 测定用试样或者促凝血酶原激酶 (human thromboplastin, Thromborel S, Behringwerke 社制) (50 μ l/孔)，在微型培养皿中于 37 $^{\circ}$ C 培育 5 小时。然后，添加含 100 μ l/ml 磷脂质 (Platelin, Organon Technica 社制) 的 25mM CaCl₂ (50 μ l/孔)，开始凝固反应。使用 540nm 的吸光度进行 7 - 20 分钟凝固反应的测定。凝固时间使用数据分析软件 SOFTmax (Molecular Devices 社制) 的最大速度时间。用二次曲线将凝固时间的对数值和标准促凝血酶原激酶浓度的对数值进行回归，作成测量线，计算出被试验药的 TF 产生抑制率 (%) (参考文献:

免疫方法杂志 (J. Immunol, Methods), 13 卷, 21 - 29 页, 1990 年,
 美国科学院报告集 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA), 89 卷, 10370 -
 10374 页, 1992 年)。

结果示于表 4 - 1 ~ 4 - 2 中。

表 4 - 1

萘衍生物的人末梢血单核细胞 TF 产生抑制作用

化合物 Na	浓度 (μ M)	T F 产生抑制率 (%)
1104	1	45.3
	3	90.4
	10	100.0
3102	3	100.0
4103	1	16.5
	3	74.4
	10	100.0
7102	3	10.6
	10	81.1
5102	1	19.8
	3	74.1
	10	99.9
6102	3	75.8
	10	100.0
1148	3	92.9
1109	1	74.9
	3	99.4
	10	99.7
1111	1	- 9.0
	3	96.2
	10	100.0
1113	1	25.3
	3	83.6
	10	100.0

表 4 - 2

化合物Na	浓度 (μ M)	TF 产生抑制率 (%)
1116	3	96.6
1118	3	86.9
1126	3	26.5
1146	3	23.5
1202	3	33.4
1204	1	75.7
	3	100.0
	10	100.0
3103	3	77.9
3104	3	96.9

从表 4 - 1 ~ 4 - 2 可看出, 本发明化合物具有 TF 产生抑制作用。

因此, 暗示本发明化合物可用作被认为 TF 产生和机能亢进的疾病, 即 DIC, 伴随感染、延迟型免疫反应、SLE 等自身免疫疾病、各种器官移植排斥反应、肾小球肾炎、病毒性肝炎等的各种血栓症, 闭塞性动脉硬化症, 脑栓塞, 脑梗塞, 肺栓塞, 肺梗塞, 心绞痛, 心肌梗塞, 再狭窄, 伯格氏病, 内膜胞厚性疾病, 白内障的人工晶体埋入手术后的混浊等的预防剂和/或治疗剂。

实施例 94

小鼠体内 IgE 抗体产生抑制作用

将悬浮在 0.2ml 生理盐水中的 0.5μg TNP - KLH (由三硝基苯基 - 钥孔喊血蓝素, 由 KLH 和三硝苯磺酸制得, 按照文献免疫杂志 (J. Immunol.), 97 卷, 421 - 430 页, 1966 年) 记载的方法调制) 和 1mg 氢氧化铝凝胶注射到 1 只 BDF1 小鼠 (8 周龄) 腹腔内进行免疫。从免疫的当日开始, 作为被试验药, 以 1 天二次, 10 天皮下投给表 5 记载的本发明化合物 (100mg/kg/天, 在盐水中的 0.5% Tween (吐温) 80 溶液, N = 10)。在对照组中以相同的日程投给在盐水中的 0.5% Tween 80 溶液 (N = 10)。10 天后从心脏采血, 用 ELISA 法 (参考文献: 免疫通报 (Immunol. Lett.), 23 卷, 251 - 256 页, 1990 年; 欧洲免疫杂志 (Eur. J. Immunol.), 20 卷, 2499 - 2503 页, 1990 年)

测定血清中的抗 TNP IgE、IgG₁ 和 IgM 抗体的浓度同时计算出相对于对照组的抗体产生抑制率(%)。

结果列于表 5 中。

表 5 萘衍生物的抗体产生抑制作用(体内)

化合物 No.	抗体产生抑制率(%)		
	IgE	IgG ₁	IgM
1104	60.4	24.4	56.1
1126	78.9	46.8	70.2

从表 5 的结果可看出,在体内本发明化合物有抗体产生抑制作用,已清楚其强度是 IgE > IgM > IgG₁。

因此,暗示本发明化合物可用作由 IgE 抗体产生引起的支气管性气喘、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、特应性皮炎、过敏性休克、螨过敏、花粉症、食物过敏、荨麻疹、溃疡性胃肠炎、嗜酸性白细胞性胃肠炎等过敏性疾病的预防剂和/或治疗剂。

实施例 95

大鼠肥大细胞组胺释出抑制作用

将抗 DNP - Ascaris (Didets 社制) 抗血清(参照免疫杂志(J. Immunol), 10 卷, 1002 页, 1971 年调制)以 1ml/大鼠投给 5 只 7 周龄 SD 系大鼠腹腔内。48 小时后,脱血致死,再将 HBSS (Hanks Blanced Salt Solution) 以 20ml/大鼠注入腹腔内。约 90 秒按摩后,回收注入的 HBSS 洗净液,从该洗净液采集腹腔渗出的细胞。用 0.1% BSA/Tyrode - HEPES 将所得的腹腔渗出细胞进行 1 次洗净,接着使最终密度达到 5×10^6 /ml 地再悬浮在 0.1% BSA/Tyrode - HEPES 中。在该细胞悬浮液和作为被试验药的表 6 记载的本发明化合物共存或不共存下,在 37℃ 培育 10 分钟,接着,向其中添加组胺释放剂(DNP - Ascaris (DNP

- As) (Didets 社制) : 20 μ g/ml + 磷脂酰丝氨酸 (PS) : 25 μ g/ml 或者钙离子载体 A23187 : 0.2 μ g/ml) , 在 37 $^{\circ}$ C 反应 20 分钟, 然后离心沉淀细胞, 得到上清液。用荧光法 (参考文献: 药学和实验治疗学杂志 (J. Pharmacol. Exp. Ther.), 127 卷, 182 页, 1959 年) 定量所得上清液的组胺释放量。同时计算出在本发明化合物不存在下的组胺释出量和组胺抑制率 (%) 。

结果示于表 6 中。

表 6

茶衍生物的大鼠细胞组胺释出抑制作用

组胺释出剂	化合物 No.	浓度 (μ M)	组胺释出抑制率 (%)
DNP-As+PS	1104	10	42.7
		100	84.2
	1126	10	25.4
		100	90.2
A23187	1104	10	75.4
		100	78.0
	1126	10	54.2
		100	79.8

10 从表 6 的结果可看出, 本发明化合物具有抑制大鼠肥大细胞释出组胺的作用。

因此, 暗示本发明化合物可用作支气管性气喘、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、特应性皮炎、过敏性休克、螨过敏、花粉症、食物过敏、荨麻疹、溃疡性胃肠炎、嗜酸性白细胞性胃肠炎等过敏性疾病等的预防剂
15 和/或治疗剂。

实施例 96

人嗜碱细胞组胺释出抑制作用

向加肝素的人末梢血中添加 1/10 体积的 6 % 右旋糖酐 500/盐水, 在室温放置 1 小时, 得到含白血球的血浆层。通过离心采集白血球, 用 PIPE

20 - A (119mM NaCl 、 5mM KCl 、 25mM PIPES 、 40mM

NaOH、5.6mM 葡萄糖、0.03% 人血清白蛋白) 洗净后, 以最终密度达到 $4 \times 10^6/\text{ml}$ 的量悬浮在加热到 37°C 的 PIPES - ACM (PIPES A、1mM CaCl_2 、0.4mM MgCl_2) 中, 向该细胞悬浮液中添加或不添加作为被试验药的表 7 记载的本发明化合物 (在 PIPES - ACM 中添加 0.1M DMSO 溶液进行稀释, 使被试验药的最终浓度达到 $10\mu\text{M}$), 从添加 30 秒后, 添加钙离子载体 A23187 ($0.2\mu\text{g}/\text{ml}$)。在 37°C 进行 45 分钟反应后, 通过离心沉淀得到上清液。用荧光法定量所得上清液的组胺释出量。同时计算出 5 不添加本发明化合物时的组胺释出量和组胺释出抑制率 (%) (参考文献: 过敏 (アレルギー), 37 卷, 313 - 321 页, 1988 年)。

结果示于表 7 中。

表 7
茶衍生物的人嗜碱细胞组胺释出抑制作用

化合物 No.	组胺释出抑制率 (%)
1104	20.4
1126	55.8

15

从上述表 7 的结果可看出, 本发明化合物具有抑制从人嗜碱细胞释出组胺的作用。因此, 本发明化合物可用作荨麻疹、溃疡性胃肠炎、嗜酸性白细胞性胃肠炎、支气管性气喘、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、特应性皮炎、过敏性休克、螨过敏、花粉症、食物过敏等过敏性疾病等的 20 预防剂和/或治疗剂。

实施例 97

白三烯 B_4 (LTB_4) 产生抑制作用

将用含 10% FCS 的 DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) 培养基培养的大鼠嗜碱细胞株细胞 RBL - 1 (大日本制药 (株) 25 制) 以形成 $2 \times 10^6/\text{ml}$ 那样悬浮在 10mM HEPES - NaOH (pH 7.4) 的缓冲液中, 该缓冲液含 90mM NaCl、3.7mM KCl、0.9mM CaCl_2 、5.6mM 葡萄糖和作为被试验药的表 8 记载的本发明化合物。在 37°C 放置 5 分钟后, 使最终浓度达到 $5\mu\text{M}$ 那样加入钙离子载体 A23187。再在 37°C 反应 10 分钟后采集上清液, 用 ELISA 法 (Cayman Chemical

社制 Catalog No. 520111; 参考文献: 免疫杂志 (J. Immunol.) 119 卷, 618 - 622 页, 1977 年) 定量上清液中的白三烯 B₄ (LTB₄) 量。相对于不添加本发明化合物时的 LTB₄ 量计算 IC₅₀ 值。

结果示于表 8 中。

5

表 8

萘衍生物的白三烯 B₄ (LTB₄) 产生抑制作用

化合物 No.	IC ₅₀ (μM)
1104	0.21
1126	0.60

从上述表 8 的结果可看出, 本发明化合物具有 LTB₄ 产生抑制作用。因此, 暗示可用作荨麻疹、溃疡性胃肠炎、嗜酸性白细胞性胃肠炎、支气管性气喘、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、特应性皮炎、过敏性休克、哮喘过敏、花粉症、食物过敏等过敏性疾病等的预防剂和/或治疗剂。

再者, 从实施例 92、94、95 - 97 可知, 本发明化合物具有 IgE 抗体产生抑制作用, 或者在具有 IgE 抗体产生抑制作用的同时, 具有组胺释出抑制作用、LTB₄ 产生抑制作用, 结果, 可用作以 IgE 抗体产生抑制作用为特征的过敏性疾病的预防剂和/或治疗剂, 或者可用作以 IgE 抗体产生抑制作用、同时以例如组胺释出抑制作用和/或 LTB₄ 产生抑制作用等化学介质释出乃至产生抑制作用为特征的过敏性疾病的预防剂和/或治疗剂。

20

实施例 98

制造 1 片由下述组成的片剂

化合物 No. 1104	50mg
乳糖	230mg
马铃薯淀粉	80mg
聚乙烯吡咯烷酮	11mg
硬脂酸镁	5mg

25

混合本发明化合物 (化合物 No. 1104)、乳糖和马铃薯淀粉, 用聚乙烯吡咯烷酮的 20 % 乙醇溶液将上述混合物均匀地润湿, 然后通过 20nm 目的过滤网, 在 45 °C 干燥, 再通过 15nm 目的筛网。将如此得到的颗粒

与硬脂酸镁混合，然后压制成片剂。

工业实用性

5 本发明提供具有IgE抗体产生抑制作用、TF产生抑制作用等的萘衍生物。其中IgE抗体产生抑制作用强，而且对IgE抗体是选择性的，毒性也低。因此本发明化合物可用于由IgE抗体引起的某些支气管性气喘、结膜炎、鼻炎、皮肤炎症、过敏症等过敏性疾病及由TF产生或机能亢进引起的疾病的预防、阻止发病、防止症状恶化、改善症状以及包括治疗在上的上述疾病的处置。