



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 92113665.X

[51] Int.Cl⁵

C07D487/04

[43] 公开日 1993 年 5 月 26 日

[22]申请日 92.11.18

[30]优先权

[32]91.11.19 [33]CH [31]3374/91

[32]92.8.28 [33]CH [31]2665/92

[71]申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 H·施塔德勒 E·维尔拉
W·沃斯尔

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨九昌 田舍人

A61K 31/495

// (C07D487/04,241:00,248:00)

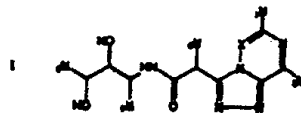
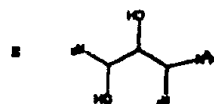
说明书页数: 32

附图页数:

[54]发明名称 氨基酸衍生物

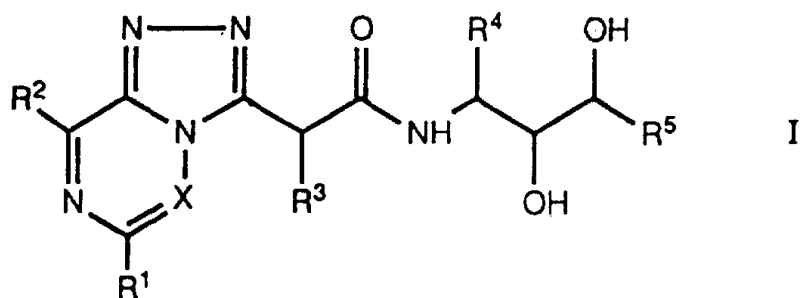
[57]摘要

以纯的光学非对映体、非对映的混合物、非对映体的外消旋化合物或非对映体外消旋化合物的混合物形式存在的式 I 化合物及其药学上有用的盐,它们对生物酶血管紧张肽原酶有抑制作用,因而可以用作药理学制剂,用来控制或预防高血压和心机能不全。可以通过将式 II 的氨基二醇与相应的酸或其活性衍生物反应制得。



<20>

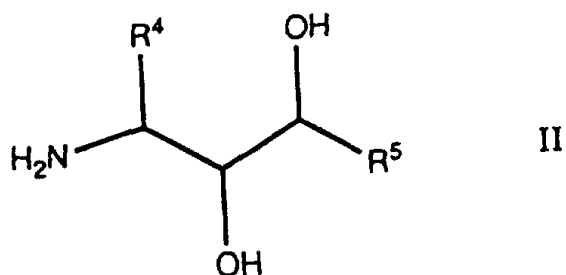
1. 以纯的光学非对映体、非对映体的混合物、非对映体的外消旋化合物或非对映体外消旋化合物的混合物形式存在的通式I的氨基酸衍生物及其药学上有用的盐的制备方法，式I如下：



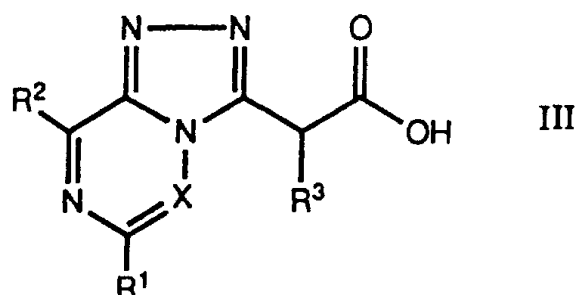
其中X代表氮原子或-CH-，R'代表苯基、吡啶基或异喹啉基，R²代环烷基、环烷基烷基、烷硫基烷基、烷基磺酰基烷基、链烯基，或者，其中X代表氮原子和/或R'代表异喹啉基和/或R³代表链烯基、烷基，R³代表氢、烷基、链烯基、咪唑基甲基、吡啶基甲基、噻唑基甲基或苄基，R⁴代表环己基甲基或苄基，R⁵代表环烷基、烷基或杂环基烷基。

该方法包括：

a) 通式II化合物



其中 R^4 和 R^5 的定义同上，
与通式III化合物或其活性衍生物反应，



其中X、 R' 、 R^2 和 R^3 的定义同上，

- b) 必要时，将获得的其中 R^2 代表烷硫基烷基的式I化合物氧化成相应的其中 R^2 代表烷基磺酰基烷基的式I化合物，和/或
- c) 必要时，将非对映体外消旋化合物的混合物拆分为非对映体的外消旋化合物或纯的光学非对映体，和/或
- d) 必要时，将非对映体的混合物拆分为纯的非对映体，和/或
- e) 必要时，将获得的化合物转化为药学上有用的盐。

2. 按权利要求1或2的方法，其中 R^2 代表环烷基、环烷基烷基、烷硫基烷基、烷基磺酰基烷基、链烯基，或者，当X代表氮原子和/或 R' 代表异喹啉基时， R^2 也可代表烷基。

3. 按权利要求1或2的方法，其中X代表-CH-。

4. 按权利要求1-3的任一方法，其中 R' 代表吡啶基，优选的是3-吡啶基。

5. 按权利要求1-4的任一方法，其中 R^2 代表环烷基或环烷基烷基，优选的是环烷基，环丙基最好。

6. 按权利要求1-5的任一方法，其中 R^3 代表咪唑基甲基、吡啶基

甲基或噻唑基甲基，优选的是吡啶基甲基或噻唑基甲基，4-噻唑基甲基最好。

7. 按权利要求1-6的任一方法，其中 R^4 代表环己基甲基。

8. 按权利要求1-7的任一方法，其中 R^5 代表环烷基烷基或烷基，优选的是环烷基，环丙基最好。

9. 按权利要求1-8的任一方法，其中X代表-CH-， R' 代表3-吡啶基， R^2 代表环丙基， R^3 代表4-噻唑基甲基， R^4 代表环己基甲基， R^5 代表环丙基。

10. 按权利要求2的方法，制备(R或S)-N-[(1S, 2R, 3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2, 3-二羟基丙基]-8-环丙基-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4, 3-a]吡嗪-3-乙酰胺。

11. 按权利要求2的方法，制备N-[(1S, 2R, 3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2, 3-二羟基丙基]-8-环丙基-6-(3-吡啶基)-均三唑并[4, 3-a]吡嗪-3-乙酰胺。

12. 按权利要求2的方法，制备(R或S)-N-[(1S, 2R, 3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2, 3-二羟基丙基]-8-环丙基-6-(3-吡啶基)- α -(4-噻唑基甲基)-均三唑并[4, 3-a]吡嗪-3-乙酰胺。

13. 按权利要求2的方法，制备(R, S)-N-[(1S, 2R, 3S)-1-苄基-3-环丙基-2, 3-二羟基丙基]-8-环丙基-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4, 3-a]吡嗪-3-乙酰胺。

14. 按权利要求2的方法，制备(R或S)-N-[(1S, 2R, 3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2, 3-二羟基丙基]-8-(环丙基甲基)-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4

, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺。

15. 按权利要求2的方法, 制备(R或S)-N-[(1S, 2R, 3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2, 3-二羟基丙基]-8-(环丙基甲基)-6-(3-吡啶基)- α -(4-噻唑基甲基)-均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺。

16. 按权利要求1的方法, 制备(R,S)- α -烯丙基-N-[(1S, 2R, 3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2, 3-二羟基丙基]-8-丙基-6-(3-吡啶基)-均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺。

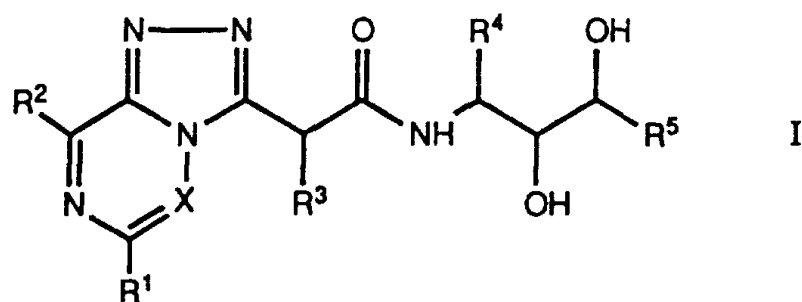
17. 一种药物的制备方法, 具体地说是用来控制或预防高血压和心机能不全的药物的制备方法, 该方法包括将一种以纯的光学非对映体、非对映体的混合物、非对映体外消旋化合物或非对映体外消旋化合物的混合物形式存在的权利要求1所述的通式I的氨基酸衍生物或其药学上有用的盐引入草本制剂中。

18. 一种含以纯的光学非对映体、非对映体的混合物、非对映体外消旋化合物或非对映体外消旋化合物的混合物形式存在的权利要求1所述的通式I的氨基酸衍生物或其药学上有用的盐和治疗学上惰性的赋形剂的药物。

19. 一种用于控制或预防高血压和心机能不全的药物, 所述药物含以纯的光学非对映体、非对映体的混合物、非对映体外消旋化合物或非对映体外消旋化合物的混合物形式存在的权利要求1所述的式I氨基酸衍生物或其药学上有用的盐和治疗学上惰性的赋形剂。

20. 权利要求1所述的以纯的光学非对映体、非对映体的混合物、非对映体的外消旋化合物或非对映体外消旋化合物的混合物形式存在的式I氨基酸衍生物或其药学上有用的盐作为控制或预防高血压和/或心机能不全的药物的用途。

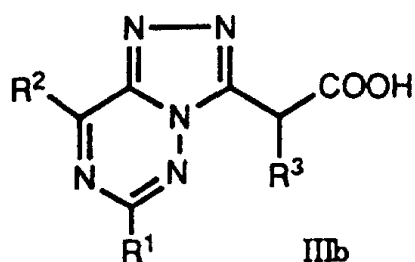
21. 以纯的光学非对映体、非对映体的混合物、非对映体的外消旋化合物或非对映体外消旋化合物的混合物形式存在的式I氨基酸衍生物及其药学上有用的盐，按权利要求1的方法或明显的化学上等价的方法制备，式I如下：



其中X代表氮原子或-CH-，R'代表苯基、吡啶基或异噻啉基，R²代环烷基、环烷基烷基、烷硫基烷基、烷基磺酰基烷基、链烯基，或者，其中X代表氮原子和/或R'代表异噻啉基和/或R³代表链烯基、烷基，R³代表氢、烷基、链烯基、咪唑基甲基、吡啶基甲基、噻唑基甲基或苄基，R⁴代表环己基甲基或苄基，R⁵代表环烷基、烷基或杂环基烷基。

22. 如前所述的发明。

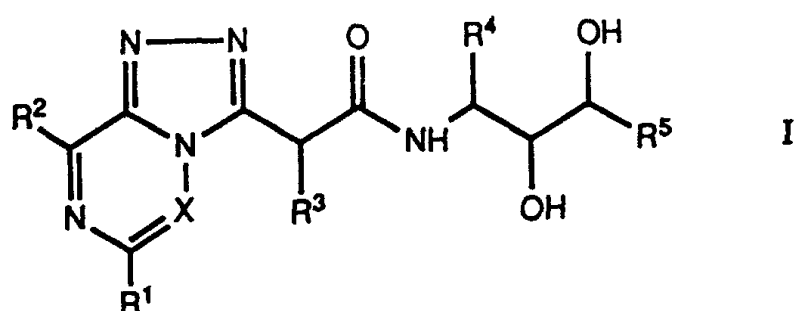
23. 下列通式的化合物



其中 R^1 代表苯基、吡啶基或异喹啉基, R^2 代表环烷基、环烷基烷基、烷硫基烷基、烷基磺酰基烷基、链烯基或烷基, R^3 代表氢、烷基、链烯基、咪唑基甲基、吡啶基甲基、噻唑基甲基或苄基。

氨基酸衍生物

本发明涉及氨基酸衍生物。具体地说，涉及以纯的光学非对映体、非对映体的混合物、非对映体的外消旋化合物或非对映体外消旋化合物的混合物形式存在的通式I的氨基酸衍生物及其药学上有用的盐，



其中X代表氮原子或-CH-， R^1 代表苯基、吡啶基或异噻啉基， R^2 代表环烷基、环烷基烷基、烷硫基烷基、烷基磺酰基烷基、链烯基，或者，其中X代表氮原子和/或 R^1 代表异噻啉基和/或 R^3 代表链烯基、烷基， R^3 代表氢、烷基、链烯基、咪唑基甲基、吡啶基甲基、噻唑基甲基或苄基， R^4 代表环己基甲基或苄基， R^5 代表环烷基、烷基或杂环基烷基。

这些化合物是新的，并具有有价值的药效特性。

本发明的目的是式I化合物及其药学上有用的盐本身、它们作为活性治疗物质的用途、这些化合物的制备、含这些化合物的药物和这些药物的制备以及式I化合物及其药学上有用的盐用来防病治病的用

途或用于增进健康，特别是用来控制或预防高血压和心机能不全。

本说明书中，单独使用或联合使用的“烷基”一词代表含1-8个碳原子，优选的是含1-4个碳原子的直链和支链、饱和的烃基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、另丁基、叔丁基、戊基、己基等。“环烷基”代表含3-8个碳原子，优选的是含3-6碳原子的饱和环烃基，例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。“链烯基”代表含2-8碳原子，优选的是含2-4个碳原子的直链和支链不饱和烃基，例如乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基等。“杂环基”代表至少含一个氮原子，此外还可以含一个氧原子、氮原子或硫原子作为成环原子的5元或6元饱和杂环，所述杂环通过氮原子连接在-CH(OH)-基团上，另外的氮原子可以被烷基化，所述杂环基例如吗啉基、哌啶基、哌嗪基、硫代吗啉基、S-氧代硫代吗啉基、S,S-二氧代硫代吗啉基、吡咯烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、N-甲基哌啶基等。

“药学上有用的盐”包括无机酸盐或有机酸盐，例如氢氯酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸对甲苯磺酸等。本领域一般技术人员根据本领域的状况以及将被转化为盐的化合物的性质，可以容易地制备出所述的盐。

式I化合物至少有三个不对称碳原子，因而其存在的形式有：纯的光学非对映体、非对映体的混合物、非对映体的外消旋化合物或非对映体外消旋化合物的混合物。本发明包括所有形式。非对映体混合物、非对映的外消旋化合物或非对映体外消旋化合物的混合物可以按照常用的方法进行分离，例如采用柱色谱、薄层色谱、高压液相色谱等方法进行分离。

一组具体的式I化合物包括其中 R^2 代表环烷基、环烷基烷基、烷基烷基、烷基磺酰基烷基、链烯基或，当X代表氮原子和/或 R' 代

表异喹啉基时, R^2 也代表烷基。

其中X代表-CH-的式I化合物是优选的。 R' 代表吡啶基、特别是3-吡啶基的式I化合物也是优选的。优选的 R^2 是环烷基或环烷基烷基, 环烷基较好, 环丙基最好。优选的 R^3 是咪唑基甲基、吡啶基甲基或噻唑基甲基, 吡啶基甲基或噻唑基甲基较好, 4-噻唑基甲基最好。优选的 R^4 是环己基甲基。优选的 R^5 是环烷基或烷基, 环烷基较好, 环丙基最好。

从上述内容明显可知, X代表-CH-、 R' 代表3-吡啶基、 R^2 代表环丙基、 R^3 代表4-噻唑基甲基、 R^4 代表环己基甲基、 R^5 代表环丙基的式I化合物是最优选的。

优选的式I化合物有:

(R或S) - N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基 - 2, 3-二羟基丙基] - 8-环丙基 - 6-(3-吡啶基) - α - (3-吡啶基甲基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺,

N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基 - 2, 3-二羟基丙基] - 8-环丙基 - 6-(3-吡啶基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺,

(R或S) - N-(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基 - 2, 3-二羟基丙基] - 8-环丙基 - 6-(3-吡啶基) - α - (4-噻唑基甲基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺,

(R, S) - N-[(1S, 2R, 3S) - 1-苄基 - 3-环丙基 - 2, 3-二羟基丙基] - 8-环丙基 - 6-(3-吡啶基) - α - (3-吡啶基-甲基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺,

(R或S) - N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基 - 2, 3-二羟基丙基] - 8-(环丙基甲基) - 6-(3-吡啶基) - α - (3-吡啶基甲基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺基,

(R或S) - N-[(1S, 2R, 3R) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2, 3-二羟基丙基] - 8-(环丙基甲基) - 6-(3-吡啶基) - α -(4-噻唑基甲基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺, 和

(R, S) - α -烯丙基-N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2, 3-二羟基丙基] - 8-丙基-6-(3-吡啶基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺。

优选的式I化合物还有:

N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2, 3-二羟基丙基] - 6-(4-异喹啉基) - 8-丙基-均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺,

(S或R) - N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2, 3-二羟基丙基] - 6-(4-异喹啉基) - 8-丙基- α -(3-吡啶基甲基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺, 和

(R或S) - N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2, 3-羟基丙基] - 6-(4-异喹啉基) - 8-丙基- α -(3-吡啶基甲基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺。

优选的式I化合物的例子还有:

N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2, 3-二羟基丙基] - 8-丙基-6-(3-吡啶基) - 均三唑并[3, 4-f] [1, 2, 4] 三嗪-3-乙酰胺,

(R或S) - N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2, 3-二羟基丙基] - 8-丙基-6-(3-吡啶基) - α -(3-吡啶基甲基) - 均三唑并[3, 4-f] [1, 2, 4] 三嗪-3-乙酰胺,

(S或R) - N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2, 3-二羟基丙基] - 8-丙基-6-(3-吡啶基) - α -(3-吡

啉基甲基) - 均三唑并[3, 4-f][1, 2, 4]三嗪-3-乙酰胺,

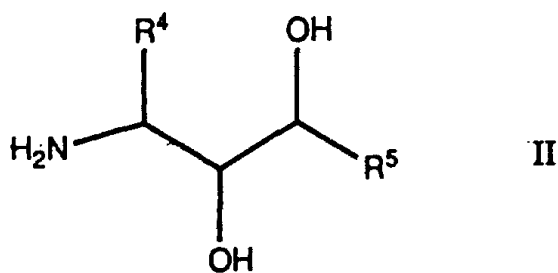
(S或R) - N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2, 3-二羟基丙基] - 8-丙基-6-(3-吡啶基) - α - (3-吡啶基甲基) - 均三唑并[3, 4-f][1, 2, 4]三嗪-3-乙酰胺,

(S或R) - N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2, 3-二羟基丙基] - 8-异丁基-6-(3-吡啶基) - α - (3-吡啶基) - 均三唑并[3, 4-f][1, 2, 4]三嗪-3-乙酰胺和

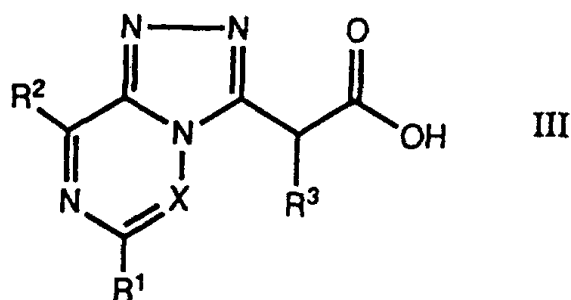
(R或S) - N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2, 3-二羟基丙基] - 8-异丁基-6-(3-吡啶基) - α - (3-吡啶基甲基) - 均三唑并[3, 4-f][3, 4-f][1, 2, 4]三嗪-3-乙酰胺。

纯的光学非对映体、非对映体的混合物、非对映体的外消旋化合物或非对映体外消旋化合物的混合物等形式的式I化合物及其药学上可接受的盐可以通过下述方法制备:

a) 通式II的化合物



其中 R^4 和 R^5 的定义同上,
与通式III化合物或其活性衍生物反应,



其中X、R¹、R²和R³的定义同上，

- b) 必要时，将获得的其中R²代表烷硫基烷基的式I化合物氧化成相应的其中R²代表烷基磺酰基烷基的式I化合物，和/或
- c) 必要时，将非对映体外消旋化合物的混合物拆分为非对映体的外消旋化合物或纯的光学非对映体，和/或
- d) 必要时，将非对映体的混合物拆分为纯的非对映体，和/或
- e) 必要时，将获得的化合物转化为药学上有用的盐。

式II化合物的酰化作用可以按照已知方法进行。特别适宜的酰化剂是活性的酸衍生物如酯、混合酯、酰卤、酸酐或混合酸酐。反应在0℃至室温温度下、在有机溶剂或混合溶剂中进行，所述溶剂在反应条件下是惰性的。所述溶剂包括芳香族烃例如苯、甲苯或二甲苯，氯化烃如二氯甲烷或氯仿，醚类如乙醚、四氢呋喃或二氧六环等。反应在肽化学所常用的反应条件下进行，即：在缩合剂存在下进行较好，所述缩合剂如HBTU(0-苯并三唑基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐)、BOP(苯并三唑-1-基氧-三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐)、BOPC(双(2-氧代-3-咪唑烷基)次膦酰氯)、HOBT(N-羟基苯并三唑)、DCC(二环己基碳化二亚胺)、EDC(N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐)等。反应在0℃-50℃下、优选的是在室温下、在有机溶剂或溶剂混合物中可以容易地进行，所述溶剂在反应条件下是稳定的。本发明优选的溶剂有二甲基甲酰胺、二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃等。

R²代表烷硫基烷基的I化合物的氧化也可以按已知方法进行。氧

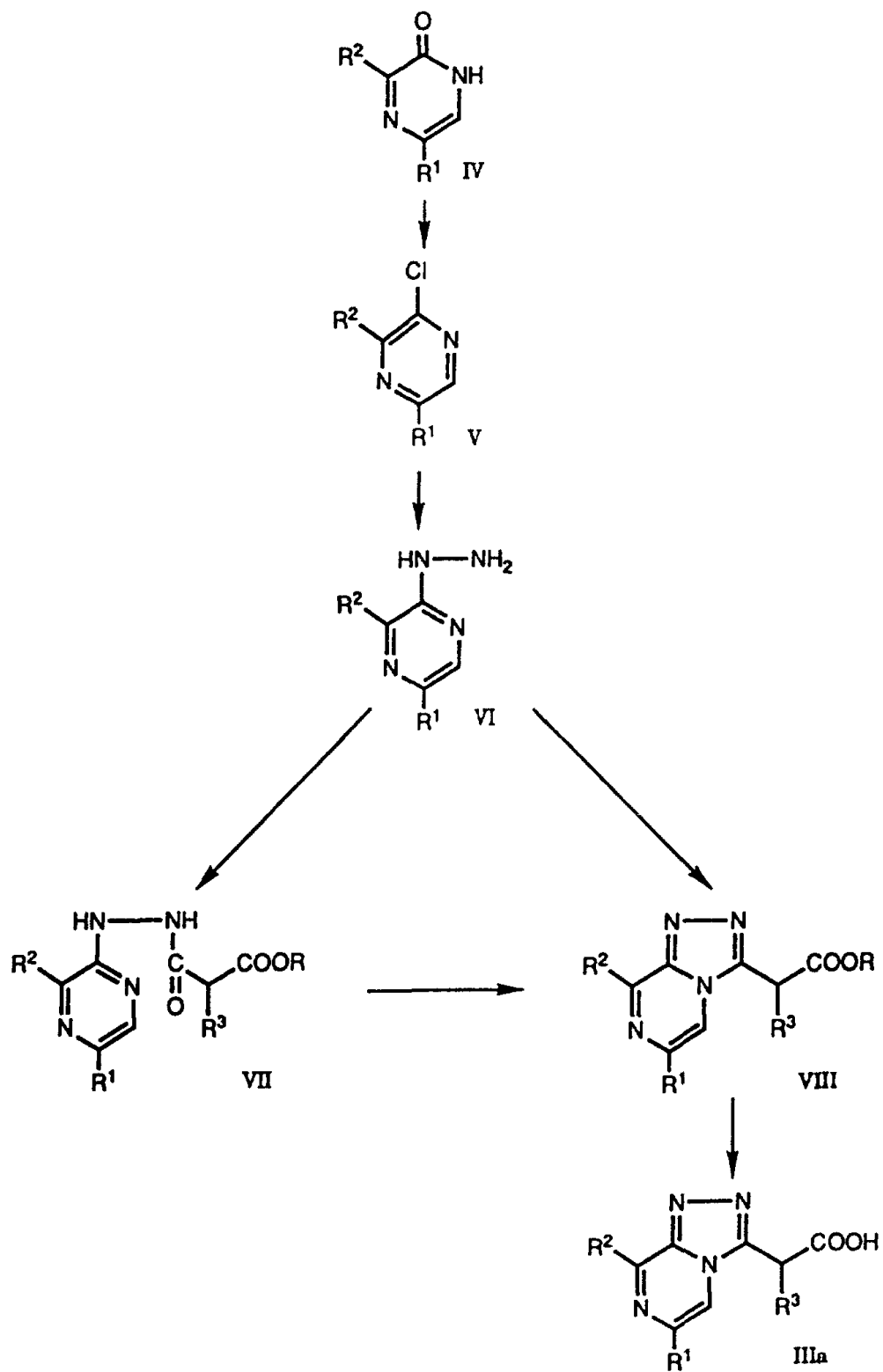
化可以按如下方法进行，例如，将其与下述试剂反应：过氧化氢，有机过酸如过乙酸、过苯甲酸、过苯二甲酸等，过酯，高碘酸钠，过一硫酸钾（在链烷醇/水中）等。氧化反应可以在惰性溶剂中方便地进行，所述溶剂如卤代烃，例如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷等。当过氧化氢用作氧化剂时，反应也可以在乙酸中进行。通常，氧化在0℃-30℃温度下进行，优选的是0℃左右。

式II所示的原料是已知的，或者按照类似于制备已知化合物的方法进行制备。

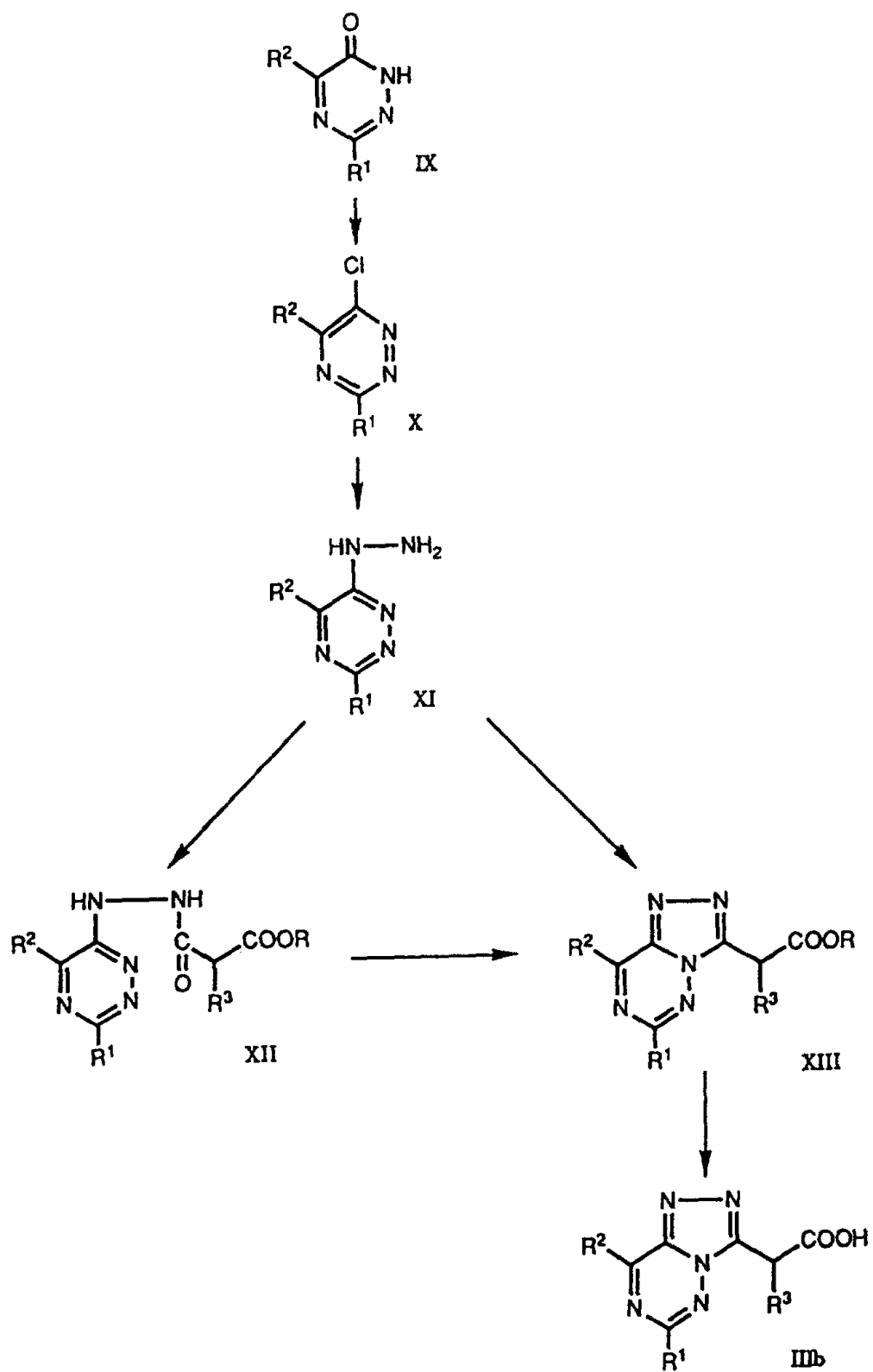
X代表-CH-的式III所示的原料见EP-A0,369,743，或者按照类似于制备已知化合物的方法进行制备。

其余的式III所示的化合物是新的，并且是本发明的目的之一。可以从相应的1,2,4-三唑酮开始，按照各种已知的方法以及类似于EP-A 0,369,743所介绍的方法进行制备。这些制备方法以及按照EP-A0,369,743的方法被列于下述反应I和II中。在这些反应中，R代表烷基，R'、R²和R³的定义同上。反应II中，式IX所示的1,2,4-三唑酮可以按照类似于Heterocyclic Chem.,15,1271(1978)介绍的1,2,4-三唑酮的制备方法进行制备。

反应 I



反应 II



式I化合物及其药学上有用的盐对生物酶血管紧张肽原酶有抑制作用。后者从肾进入血液，并在那里引起血管紧张肽原的分裂，生成十肽菌素血管紧张肽I，然后，在肺、肾和其它器官中，十肽菌素血管紧张肽I被分裂成八肽血管紧张肽II。血管紧张肽II不信通过动脉的收缩直接增加血压，而且通过肾上腺释放钠离子保持荷尔蒙醛甾酮间接地增加血压，这还伴随着细胞外流体体积的增加。这一增加是由于血管紧张肽II本身的作用或者是由于其分裂产物七肽血管紧张肽III的作用。血管紧张肽原酶的酶活性抑制剂能够抑制血管紧张肽I的生成，因而血管紧张肽II的生成量减少。所述活性肽荷尔蒙浓度的降低是血管紧张肽原酶抑制剂能够降低血压的真正原因。

血管紧张肽原酶抑制剂的活性可以通过下述体外试验加以证明。

用纯的人体血管紧张肽原酶

进行的体外试验

试验在Eppendorf试管中进行。培养混合物包括(1) 100ml 人体血管紧张肽原酶的缓冲液A(0.1M磷酸钠溶液，PH7.4，含0.1%牛血清蛋白，0.1%叠氮化钠和1mM乙二胺四乙酸)的溶液，它足以保证每小时每毫升2-3ng血管紧张肽I的血管紧张肽原酶活性；(2) 145ml 缓冲液A；(3) 30ml 10mM人体十四肽血管紧张肽原酶培养基(hTD)的10mM盐酸溶液；(4) 15ml 二甲基亚砷，其中含或不含抑制剂；(5) 10ml 0.03M硫酸羟基吡啶的水溶液。

将一式三份的样品分别在37℃和4℃下培养3小时。每试验管用2×100ml 样品，以便于通过RIA(标准放射性免疫测定法；医用固相试验仪)测量产生的血管紧张肽I。用于RIA的抗体的交叉反应性是：血管紧张肽I 100%；血管紧张肽II 0.0013%；hTD(血管紧张肽I-Val-Ile-His-Ser-OH) 0.09%。血管紧张肽I的产量由37℃下和4℃下试验结果的差值决定。

进行下列对照试验:

(a) 在37℃下和4℃下培养不含血管紧张肽原酶和抑制剂的hTD样品。这两个值之差为血管紧张肽I产量的基准值。

(b) 在37℃下和4℃下培养含血管紧张肽原酶、但不含抑制剂的hTD样品。所得的值之差为血管紧张肽I产量的最大值。

在每个样品中,测得的血管紧张肽I的产量要减去血管紧张肽产量的基准值。最大值与基准值之差为由血管紧张肽原酶引起的培养基最大水解值(=100%)。

结果以 IC_{50} 值的形式给出,它表示酶活性被抑制50%所需的抑制剂浓度。 IC_{50} 值由分对数—对数图的线型回归曲线求得。

试验得到的值列在下表:

表

化合物	IC_{50} 值(nmol /lt)
A	51
B	2.0
C	17
D	2.3
E	100
F	150
G	16

A=(R或S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-环丙基-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酰胺

B=(R或S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基

-2, 3-二羟基丙基] -8-环丙基-6-(3-吡啶基) - α -
 (4-噻唑基甲基) -均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺
 C=(R或S) -N-[(1S, 2R, 3S) -1-(环己基甲基) -3-环丙基-
 2, 3-二羟基丙基] -8-(环丙基甲基) -6-(3-吡啶基)
 - α -(3-吡啶基甲基) -均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙
 酰胺
 D=(R或S) -N-[(1S, 2R, 3S) -1-(环己基甲基) -3-环丙基
 -2, 3-二羟基丙基] -8-(环丙基甲基) -6-(3-吡啶基
) - α -(4-噻唑基甲基) -均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-
 乙酰胺
 E=(R, S) -N-[(1S, 2R, 3S) -1-苄基-3-环丙基-2, 3-二羟
 基-丙基] -8-环丙基-6-(3-吡啶基) - α -(3-吡啶基
 甲基) -均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺
 F=(R或S) -N-[(1S, 2R, 3S) -1-(环己基甲基) -3-环丙基
 -2, 3-二羟基丙基] -8-异丁基-6-(3-吡啶基) - α -
 (3-吡啶基甲基) -均三唑并[3, 4-f] [1, 2, 4] 三嗪-
 3-乙酰胺
 G=(R, S) - α -烯丙基-N-[(1S, 2R, 3S) -1-(环己基甲基)
 -3-环丙基-2, 3-二羟基丙基] -8-丙基-6-(3-吡啶基
) -均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺

式I化合物及其药学上有用的盐可以用作药物, 例如, 可以以药
 用制剂的形式使用。所述药用制剂可以经肠给药如口服, 例如, 制成
 片剂、包衣片剂、糖衣药丸、硬和软明胶胶囊、溶液、乳液或混悬液
 , 经鼻给药, 例如, 制成喷鼻剂, 或者经直肠给药, 例如制成栓剂。
 但也可以非肠道给药, 例如肌肉给药或静脉给药, 例如, 制成注射溶
 液。

式I 化合物及其药学上有用的盐可以与药学上惰性的无机或有机赋形剂一起加工，制成片剂、包衣片剂、糖衣药丸和硬明胶胶囊。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等可以用作例如赋形剂，用于制备片剂、糖衣药丸和硬明胶胶囊。

适用于软明胶胶囊的赋形剂例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。

适用于制备溶液和糖浆的赋形剂例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖。

适用于注射液的赋形剂例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

适用于栓剂的赋形剂例如天然油或硬化油、蜡、脂肪、半液态或液态多元醇等。

此外，药用制剂还可含防腐剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、调味剂、盐(用于改变渗透压)、缓冲剂、涂覆剂或抗氧化剂。它们还可含其它有治疗价值的物质。

按照本发明，式I 化合物及其药学上有用的盐可以用于控制或防止高血压和心机能不全。剂量不以在很大的范围内变化，当然，剂量应适合于每个特定病例的具体需要。总之，如果口服给药，日剂量约为3mg-3g就足够了，优选的约为10mg-1g，例如每人约300mg，分1-3次服用较好，每次的量可以相同，但是，必要时，也可以超过上述规定的上限值。通常，儿童比成人剂量减半。

下列实施例用来说明本发明，但并不是对本发明的限制。所有温度均采用摄氏度。

实施例1

将0.587g (1.55mmol) HBTU和0.215ml (1.55mmol) 三乙胺加入0.600g (1.55mmol) rac-8-环丙基-6-(3-吡啶基) - α -(3

—吡啶基甲基)—均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酸和0.352 g (1.55 mmol) (1S, 2R, 3S) - 3-氨基-4-环己基-1-环丙基-1, 2-丁二醇(EP-A 0,332,008) 的乙腈(30 ml) 溶液中, 得到的混悬液在室温下搅拌12小时。加入饱和氯化钠溶液后, 混合物用乙酸乙酯提取三次。有机层用饱和碳酸氢钠溶液、水和饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥、过滤, 减压蒸发。硅胶色谱分离(二氯甲烷/甲醇9:1) 后, 得到0.240 g 纯的、极性较小的差向异构体(R或S) - N-[(1S, 2R, 3R) - 1-(环己基甲基)-3-环丙基-2, 3-二羟基丙基] - 8-环丙基-6-(3-吡啶基) - α - (3-吡啶基甲基)-均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺, MS: (FAB) 596 (M+H)⁺, 和0.160 g 纯的、极性较大的(S或R) - N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基)-3-环丙基-2, 3-二羟基丙基] - 8-环丙基-6-(3-吡啶基) - α - (3-吡啶基甲基)-均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺, MS: (FAB) 596 (M+H)⁺, 均为无色泡沫体。

原料rac-8-环丙基-6-(3-吡啶基) - α - (3-吡啶基甲基)-均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酸按下述方法制备:

(a) 在10℃下, 将49 g (240 mmol) DCC加入25.18 g (185 mmol) 2-环丙基-2-氧代乙酸的钠盐(Collect. Czech. Chem. Commun. 40, 1038 (1975))、38.28 g (185 mmol) 3-(氨基乙酰基) 吡啶二盐酸盐(J. Chem. Soc. 1938, 753) 和25.34 g (185 mmol) HOBT的750 ml 二氯甲烷的混悬液中, 混合物在室温下搅拌过夜。滤去产生的脬, 滤液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 随后用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 用硫酸镁干燥, 过滤并减压蒸发。硅胶色谱分离(二氯甲烷/甲醇97:3), 得到21 g N-[2-氧代-2-(3-吡啶基) 乙基] - α - 氧环丙基乙酰胺, 无色晶体, MS: (EI) 233 (M+H)⁺。

(b) 用8.90 g (116 mmol) 乙酸处理9.00 g (38.76 mmol) N-[2-氧代

-2-(3-吡啶基)乙基]- α -氧环丙基乙酰胺在80ml乙醇中的溶液,混合物加热回流2小时。将溶剂蒸发,剩余物溶于二氯甲烷中。

溶液依次用水、饱和碳酸氢钠溶液、水和饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,然后减压蒸发。硅胶色谱分离(二氯甲烷/甲醇9:1)并用乙醚重结晶后,得到6.00g 3-环丙基-5-(3-吡啶基)-2-(1H)-吡嗪酮,黄色粉末, m.p. 168-170℃, MS: (EI) 213M。

(C) 将6.00g (28.13mmol) 3-环丙基-5-(3-吡啶基)-2-(1H)-吡嗪酮在50ml 三氯氧化磷中的溶液加热回流2小时。浅褐色的溶液在旋转蒸发器上减压蒸发,蒸余物倒入冰水中。用二氯甲烷提取、硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发后,得到5.2g 2-氯-3-环丙基-5-(3-吡啶基)吡嗪,无色粉末, MS: (EI) 230M⁺。

(d) 用7ml (140mmol) 水合肼处理5.20g (22.4mmol) 2-氯-3-环丙基-5-(3-吡啶基)吡嗪的乙醇(50ml)溶液,混合物加热回流7小时。冷却至室温,抽滤出沉淀后,得到2.7g 3-环丙基-2-肼基-5-(3-吡啶基)吡嗪,黄色闪光片晶, m.p. 179-181℃, MS: (EI) 227M⁺。

(e) 将0.760g (4mmol) 对甲苯磺酸加入0.900g (4mmol) 3-环丙基-2-肼基-5-(3-吡啶基)吡嗪和1.5g (6mmol) (3-吡啶基甲基)丙二酸二乙酯(Arch. Pharm. 308, 663(1975))的二甲苯(70ml)溶液中,混合物在水分离器中加热回流2小时。减压蒸去二甲苯后,剩余物溶于二氯甲烷中。有机层用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,随后用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,减压蒸发。经硅胶色谱分离(二氯甲烷/甲醇13:1)后,得到0.800g rac-8-环丙基-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酸乙酯,无色油状物(Rf: 0.33, 硅胶, 二氯甲烷/甲醇, 9:1)。

(f) 用10ml 2N氢氧化钠溶液处理0.300g (0.724mmol) rac-8-环丙

基-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酸乙酯乙醇(20ml)溶液,混合物在室温下搅拌6小时。然后加入10ml 2N盐酸,混合物蒸发后,剩余物分配在10ml水和50ml 10:1二氯甲烷和甲醇的混合物中。有机相用硫酸镁干燥,过滤,减压蒸发。得到0.258g rac-8-环丙基-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酸,无色、无定形粉末,MS:(EI)342(M-CO₂)⁺。

实施例2

按类似于实施例1的方法,制得下述化合物:

由rac-8-环丙基-6-(3-吡啶基)- α -(4-噻唑基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酸和(1S,2R,3S)-3-氨基-4-环己基-1-环丙基-1,2-丁二醇制得(R或S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-环丙基-6-(3-吡啶基)- α -(4-噻唑基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酰胺,MS:(FAB)602(M+H)⁺,和(S或R)-N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-环丙基-6-(3-吡啶基)- α -(4-噻唑基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酰胺,MS:(FAB)602(M+H)⁺,均为无色泡沫体;

由8-环丙基-6-(3-吡啶基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酸和(1S,2R,3S)-3-氨基-4-环己基-1-环丙基-1,2-丁二醇,制得N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-环丙基-6-(3-吡啶基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪基-3-乙酰胺,MS:(FAB)505(M+H)⁺,无色泡沫体;

由rac-8-(环丙基甲基)-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酸和(1S,2R,3S)-3

- 氨基-4-环己基-1-环丙基-1, 2-丁二醇, 制得(R或S) - N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2, 3-二羟基丙基] - 8-(环丙基甲基) - 6-(3-吡啶基) - α - (3-吡啶基甲基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺, MS: (FAB) 610 (M+H)⁺, 和(S或R) - N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2, 3-二羟基丙基] - 8-(环丙基甲基) - 6-(3-吡啶基) - α - (3-吡啶基甲基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺, MS: (FAB) 610 (M+H)⁺, 均为无色泡沫;

由rac-8-(环丙基甲基) - 6-(3-吡啶基) - α - (4-噻唑基甲基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酸和(1S, 2R, 3S) - 3-氨基-4-环己基-1-环丙基-1, 2-丁二醇, 制得(R或S) - N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2, 3-二羟基丙基] - 8-(环丙基甲基) - 6-(3-吡啶基) - α - (4-噻唑基甲基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺, MS: (ISP) 616 (M+H)⁺, 和(S或R) - N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2, 3-二羟基丙基] - 8-(环丙基甲基) - 6-(3-吡啶基) - α - (4-噻唑基甲基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺, MS: (ISP) 616 (M+H)⁺, 均为无色泡沫体;

由8-(环丙基甲基) - 6-(3-吡啶基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酸和(1S, 2R, 3S) - 3-氨基-4-环己基-1-环丙基-1, 2-丁二醇, 制得N-[(1S, 2R, 3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2, 3-二羟基丙基] - 8-(环丙基甲基) - 6-(3-吡啶基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酰胺, MS: (ISP) 519 (M+H)⁺, 无色泡沫体;

由rac-6-(4-异噻唑基) - 8-丙基 - α - (3-吡啶基甲基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酸和(1S, 2R, 3S) - 3-氨基

-4-环己基-1-环丙基-1,2-丁二醇,制得(R或S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-6-(4-异喹啉基)-8-丙基- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酰胺,MS:(FAB)648(M+H)⁺,和(S或R)-N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-6-(4-异喹啉基)-8-丙基- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酰胺,MS:(FAB)648(M+H)⁺,均为无色泡沫体;

由6-(4-异喹啉基)-8-丙基-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酸和(1S,2R,3S)-3-氨基-4-环己基-1-环丙基-1,2-丁二醇,制得N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-6-(4-异喹啉基)-8-丙基-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酰胺,MS:(EI)556M⁺,无色泡沫体,

由rac-8-环丙基-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酸和(1S,2R,3S)-3-氨基-1-环丙基-4-苄基-1,2-丁二醇,制得(R,S)-N-[(1S,2R,3S)-1-苄基-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-环丙基-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酰胺,MS:(FAB)590(M+H)⁺,无色泡沫体(1:1差向异构体混合物);

由8-丙基-6-(3-吡啶基)-均三唑并[3,4-f][1,2,4]三嗪-2-乙酸和(1S,2R,3S)-3-氨基-4-环己基-1-环丙基-1,2-丁二醇,制得N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-丙基-6-(3-吡啶基)-均三唑并[3,4-f][1,2,4]三嗪-3-乙酰胺,MS:(FAB)508(M+H)⁺,无色泡沫体;

由rac-8-丙基-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[3,4-f][1,2,4]三嗪-3-乙酸, 制得(1S,2R,3S)-3-氨基-4-环己基-1-环丙基-1,2-丁二醇, 制得(R或S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-丙基-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[3,4-f][1,2,4]三嗪-3-乙酰胺, MS: (FAB) 599(M+H)⁺, 制得(S或R)-N-[(1S,2R,3S)-1-环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-丙基-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[3,4-f][1,2,4]三嗪-3-乙酰胺, MS: (FAB) 599(M+H)⁺, 均为无色泡沫体;

由rac-8-异丁基-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[3,4-f][1,2,4]三嗪-3-乙酸和(1S,2R,3S)-3-氨基-4-环己基-1-环丙基-1,2-丁二醇, 制得(R或S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-异丁基-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[3,4-f][1,2,4]三嗪-3-乙酰胺, MS: (FAB) 613(M+H)⁺, (S或R)-N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-异丁基-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[3,4-f][1,2,4]三嗪-3-乙酰胺, MS: (FAB) 613(M+H)⁺, 均为无色泡沫体。

原料酸按下述方法制备:

rac-8-环丙基-6-(3-吡啶基)
- α -(4-噻唑基甲基)-均三
唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酸

按类似于实施例1(c,f)的方法, 将3-环丙基-2-胍基-5-(3-吡啶基)吡嗪与(4-噻唑基甲基)丙二酸二乙酯(EP-A 0,307,

837) 缩合, 随后碱性皂化, 得到rac-8-环丙基-6-(3-吡啶基)- α -(4-噻唑基甲基)-均三唑并[4, 3-a]吡嗪-3-乙酸, 无色粉末(Rf: 0.161, 硅胶, 二氯甲烷/甲醇, 4:1)。

8-(环丙基-6-(3-吡啶基)-均三唑并[4, 3-a]吡嗪-3-乙酸

按类似于实施例1(c, f)的方法, 将3-环丙基-2-胍基-5-(3-吡啶基)吡嗪与丙二酸二乙酯缩合, 随后碱性皂化, 得到8-环丙基-6-(3-吡啶基)-均三唑并[4, 3-a]吡嗪-3-乙酸, 无色粉末, MS: (EI) 251(M-CO₂)⁺。

rac-8-(环丙基甲基)-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4, 3-a]吡嗪-3-乙酸

按类似于实施例1(a-f)的方法, 将2-氧代-3-环丙基丙酸(J. Med. Chem. 30, 1074(1987))与3-(氨基乙酰基)吡啶二盐酸盐偶合, 得到N-[2-氧代-2-(3-吡啶基)乙基]- α -氧代-3-环丙基丙酰胺, 无色粉末, MS: (EI) 218(M-CO)⁺, 然后在乙醇中与氯化铵反应, 得到3-(环丙基甲基)-5-(3-吡啶基)-2-(1H)-吡嗪酮, MS: (EI) 227M⁺, 无色粉末。用三氯氧化磷氯化处理, 得到2-氯-3-(环丙基甲基)-5-(3-吡啶基)吡嗪, 棕灰色粉末, MS: (EI) 245M⁺, 与水合肼反应, 得到3-(环丙基甲基)-2-胍基-5-(3-吡啶基)吡嗪, 淡黄色粉末, m. p. 161-163°C, MS: (EI) 241 M⁺。与(3-吡啶基甲基)丙二酸二乙酯缩合, 随后碱性皂化, 得到rac-8-(环丙基甲基)-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4, 3-a]吡嗪-3-乙酸, 无色粉末, MS: (ISN) 400(M-H)⁻。

rac-8-(环丙基甲基)-6-(3-

吡啶基) - α - (4-噻唑基甲基)

- 均三唑并[4,3-a] 吡嗪-3-乙酸

按类似于实施例1(c,f)的方法, 将3-(环丙基甲基)-2-胍基-5-(3-吡啶基)吡嗪与(4-噻唑基甲基)丙二酸二乙酸缩合, 随后碱性皂化, 得到rac-8-(环丙基甲基)-6-(3-吡啶基)- α -(4-噻唑基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酸, 无色粉末, MS: (ISN) 405 (M-H)⁻。

8-(环丙基甲基)-6-(3-吡啶

基)-均三唑并[4,3-a] 吡嗪-3-乙酸

按类似于实施例1(c,f)的方法, 将3-(环丙基甲基)-2-胍基-5-(3-吡啶基)吡嗪与丙二酸二乙酯缩合, 得到8-(环丙基甲基)-6-(3-吡啶基)-均三唑并[4,3-a] 吡嗪-3-乙酸乙酯, 无色粉末, m.p. 140-141°C, MS: (EI) 337 M⁺。随后碱性皂化, 得到8-(环丙基甲基)-6-(3-吡啶基)-均三唑并[4,3-a] 吡嗪-3-乙酸, 无色粉末(Rf: 0.12, 二氯甲烷/甲醇, 4:1)。

rac-6-(4-异喹啉酰基)-8-

丙基- α -(3-吡啶基甲基)-

均三唑并[4,3-a] 吡嗪-3-乙酸

按类似于实施例1(b-f)的方法, 在乙醇中将N-[(异喹啉基羰基)甲基]-2-氧戊酰胺与氯化铵反应, 得到5-(4-异喹啉基)-3-丙基-2(1H)-吡嗪酮, 无色粉末, MS: (EI) 265 M⁺。用三氯氧化磷氯化处理, 得到4-(5-氯-6-丙基-2-吡嗪基)异喹啉, MS: (EI) 283 M⁺, 无色粉末, 与水合胍反应, 得4-(5-胍基-6-丙基-2-吡嗪基)异喹啉, 淡黄色粉末, m.p. 161-163°C, MS: (EI) 279 M⁺。与(3-吡啶基甲基)丙二酸二乙酯缩合, 随后碱性皂化, 得到rac-6-(4-异喹啉基)-8-丙基- α -(3-吡啶基甲

基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酸, 无色粉末, MS: (EI) 394 (M-CO₂)⁺。

rac-6-(4-异喹啉基)-8-
丙基-均三唑并[4, 3-a] 吡嗪
-3-乙酸

按类似于实施例1(c, f)的方法, 将4-(5-胍基-6-丙基-2-吡嗪基)异喹啉与丙二酸二乙酸缩合, 随后碱性皂化, 得到rac-6-(4-异喹啉基)-8-丙基-均三唑并[4, 3-a] 吡嗪-3-乙酸, 无色粉末, MS: (EI) 303 (M-CO₂)⁺。

原料N-[(异喹啉基羰基)甲基]-2-氧戊酰胺按下述方法制备:

按类似于Org. Synth. 64, 19(1986)所述制备2, 2-二乙氧基-2-(4-吡啶基乙基)二胺的方法, 从4-乙酰基异喹啉(J. Am. Chem. Soc. 67, 1268(1945))开始, 将其与羟胺反应, 制备其甲苯磺酸酯, 随后用乙醇钠重排, 得到2, 2-二乙氧基-2-(4-异喹啉基)乙胺, m. p. 236 °C(分解)。

将0.8 ml 2-氧-正戊酸、2.7 ml (15.5 mmol) 三乙胺和1.07 g (7.8 mmol) HOBT加入2.6 g (7.8 mmol) 2, 2-二乙氧基-2-(4-异喹啉基)乙胺的二氯甲烷(40 ml)混悬液中, 随后用1.59 g DCC的8 ml 二氯甲烷溶液处理反应混合物。24小时后, 滤去生成的脬, 滤液用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸发。硅胶色谱分离(二氯甲烷/乙醚, 9:1), 得到1.5 g黄色油状物, 将其溶于50 ml 2N盐酸中, 室温下搅拌24小时。减压蒸去溶剂, 乘余物用甲苯共沸干燥数次。得到1.1 g N-[(4-异喹啉基羰基)甲基]-2-氧戊酰胺盐酸盐, 浅褐色粉末。MS: (EI) 256 (M-CO)。

rac-8-丙基-6-(3-吡啶基)
-α-(3-吡啶基甲基)-均三唑

并[3, 4-f] [1, 2, 4] 三嗪-3- 乙酸

按类似于实施例1(C-f) 的方法, 从5- 丙基-3-(3- 吡啶基) - as- 三嗪-6(1H) - 酮开始, 用三氯氧化磷将其氯化, 得到6- 氯-5- 丙基-3-(3- 吡啶基) - as- 三嗪, 无色粉末, m. p. 74-76 °C, MS: (EI) 234 M^+ , 与肼反应, 得到6- 肼基-5- 丙基-3-(3- 吡啶基) - as- 三嗪, 黄色粉末, MS: (EI) 230 M^+ 。与(3- 吡啶基甲基) 丙二酸二乙酯缩合, 随后碱性皂化, 得到rac-8- 丙基-6-(3- 吡啶基) - α -(3- 吡啶基甲基) - 均三唑并[2, 4-f] [1, 2, 4] 三嗪-3- 乙酸, 无色粉末, MS: (FAB) 346 ($M-CO + H$) $^+$ 。

8- 丙基-6-(3- 吡啶基) - 均三

唑并[3, 4-f] [1, 2, 4] 三嗪-

3- 乙酸

按类似于实施例1(e, f) 的方法, 将6- 肼基-5- 丙基-3-(3- 吡啶基) - as- 三嗪与丙二酸二乙酯缩合, 随后碱性皂化, 得到8- 丙基-6-(3- 吡啶基) - 均三唑并[3, 4-f] [1, 2, 4] 三嗪-3- 乙酸, 无色粉末, MS: (FAB) 299 ($M+H$) $^+$ 。

原料5- 丙基-3-(3- 吡啶基) - as- 三嗪-6-(1H) - 酮的制备方法如下:

将6.50g (36mmol) D, L- 戊氨酸乙酯盐酸盐的10ml 水溶液加入6.4g (36mmol) 吡啶-3- carboximidate 甲酯(J. Org. Chem. 26, 416 (1961)) 的乙醚(10ml) 混悬液中, 混合物在室温下搅拌3小时。加入50ml 二氯甲烷后, 分出有机相, 用硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸发。得到的淡黄色油状物(6.05g) 与1.5ml (30mmol) 水合肼的20ml 异丙醇溶液一起加热回流2小时。冷至室温后, 混合物物用10ml 水处理, 用二氯甲烷提取。有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸发。硅胶色谱分离(

二氯甲烷/甲醇, 9:1) 后, 得到2.50g rac-2.5-二氢-5-丙基-3-(3-吡啶基)-as-三嗪-6-(1H)-酮, 无色粉末, m.p. 144-146 °C, MS: (EI) 218M⁺。

将6.4ml (10.5mmol) 10% Javelle 水加入1.09g (5mmol) rac-2.5-二氢-5-丙基-3-(3-吡啶基)-as-三嗪-6-(1H)-酮的10ml 1N氢氧化钠溶液中, 边加边用冰冷却, 随后混合物在室温下搅拌12小时。用二氯甲烷提取, 用硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸发, 得到0.58g 5-丙基-3-(3-吡啶基)-as-三嗪-6(1H)-酮, 无色粉末, m.p. 160-162 °C, MS: (EI) 216M⁺。

rac-8-异丁基-6-(3-吡啶基)

-α-(3-吡啶基甲基)-均三唑

并[3, 4-f][1, 2, 4]三嗪-3-乙酸

按类似于实施例1(c-f)的方法, 从5-异丁基-3-(3-吡啶基)-as-三嗪-6(1H)-酮开始, 用三氯化磷氯化, 得到6-氯-5-异丁基-3-(3-吡啶基)-as-三嗪, 无色粉末, m.p. 63-65 °C。MS: (EI) 248M, 将其与胍反应, 得到6-胍基-5-异丁基-3-(3-吡啶基)-as-三嗪, 黄色粉末, m.p. 126-129 °C, MS: (EI) 244M。与(3-吡啶基甲基)丙二酸二乙酯缩合, 随后碱性皂化, 得到rac-8-异丁基-6-(3-吡啶基)-α-(3-吡啶基甲基)-均三唑并[3, 4-f][1, 2, 4]三嗪-3-乙酸, 无色粉末, MS: (FAB) 359(M-CO₂+H)⁺。

原料5-异丁基-3-(3-吡啶基)-as-三嗪-6(1H)-酮的制法如下:

用D, L-亮氨酸乙酯盐酸盐代替D, L-戊氨酸乙酯盐酸盐, 按类似于制备5-丙基-3-(3-吡啶基)-as-三嗪-6(1H)-酮的方法, 制得5-异丁基-3-(3-吡啶基)-as-三嗪-6-(1H)-酮,

无色粉末, m. p. 141-144 °C, MS: (EI) 230 M⁺。

原料(1S, 2R, 3S) - 3- 氨基- 1- 环丙基- 4- 苄基- 1, 2- 丁二醇的制法如下:

(1S, 2R, 3S) - 3- 氨基- 1- 环丙基- 4- 苄基- 1, 2- 丁二醇

在轻度回流下, 在30分钟的时间内, 将9.96 ml (124.5 mmol) 环丙基溴的乙醚(100 ml) 溶液滴加到3.03 g (124.5 mmol) 镁与10 ml 无水乙醚的混合物中, 随后加热回流2.5小时。随后在回流条件下, 在45分钟时间内, 将6.25 g (22.63 mmol) [1S, 2R] - 1- 苄基- 2- 氰基- 2- 羟基乙基] 氨基甲酸叔丁酯(EP-A 0, 266, 950) 滴加到反应混合物中, 然后再加热回流2.5小时。最后, 将混合物冷却(10 °C), 滴加10 %柠檬酸, 混合物用乙醚提取两次。有机相用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸馏。硅胶色谱分离(甲苯/乙酸乙酯, 9:1) 后, 得到[(1S, 2R) - 1- 苄基- 2- (环丙基羰基) - 2- 羟基乙基] 氨基甲酸叔丁酯, 浅黄色固体, MS: (EI) 246 (M-C₃H₇O)⁺ 。

将2.83 g (8.77 mmol) [(1S, 2R) - 1- 苄基- 2- (环丙基羰基) - 2- 羟基乙基] 氨基甲酸叔丁酯溶于130 ml 二氯甲烷中制成溶液, 将3 ml 乙酸加入其中, 然后在0-10 °C下, 用0.332 mg (8.78 mmol) 硼氢化钠分批处理该混合物。反应溶液在5 °C下继续搅拌2小时, 然后将其分配在2N碳酸氢钠溶液和二氯甲烷中。分出有机相, 用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸发。剩余物用乙醚/己烷结晶, 得到2.1 g [(1S, 2R, 3S)] - 1- 苄基- 3- 环丙基- 2, 3- 二羟基丙基] 氨基甲酸叔丁酯, 无色针状晶体, m. p. 83-85 °C。

用20 ml 2N盐酸处理2.0 g (6.23 mmol) [(1S, 2R, 3S) - 1- 苄基- 3- 环丙基- 2, 3- 二羟基丙基] 氨基甲酸叔丁酯的甲醇(20 ml)

溶液，将溶液加热至50℃，保持90分钟。冷却后混合物用40ml 1N氢氧化钠溶液中和，然后减压下，用旋转蒸发器浓缩至干。剩余物分配在水和二氯甲烷中。有机相用水和饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，减压蒸发。得到(1S,2R,3S)-3-氨基-1-环丙基-4-苯基-1,2-丁二醇，白色结晶固体，MS: (EI) 150 ($M-C_4H_8O$)⁺。

实施例3

按类似于实施例1的方法，制得了下述化合物：

从rac-8-(3-甲基硫烷基丙基)-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑[4,3-a]吡嗪-3-乙酸和(1S,2R,3S)-3-氨基-4-环己基-1-环丙基-1,2-丁二醇开始，制得(R或S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-(3-甲基硫烷基基丙基)-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酰胺，MS: (FAB) 644 ($M+H$)⁺，和(S或R)-N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-(3-甲基硫烷基丙基)-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4,3- α]吡嗪-3-乙酰胺，MS: (FAB) 644 ($M+H$)⁺，无色泡沫；

从rac- α -烯丙基-8-丙基-6-(3-吡啶基)-均三唑并[4,3- α]吡嗪-3-乙酸和(1S,2R,3S)-3-氨基-4-环己基-1-环丙基-1,2-丁二醇开始，制得(R,S)- α -烯丙基-N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-丙基-6-(3-吡啶基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酰胺，MS: (FAB) 547, ($M+H$)⁺，无色泡沫体。

原料酸按下述方法制备：



- 6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶
基甲基)-均三唑并[4,3-a]
吡嗪-3-乙酸

按类似于实施例1(a-f)的方法, 将5-(甲基硫烷基)-2-氧戊酸(J. Med. Chem. 30, 1074(1987))与3-(氨基乙酰基)吡啶二盐酸盐偶合, 得到N-[2-氧代-2-(3-吡啶基)乙基]- α -氧代-5-甲基硫烷基戊酰胺, 无色粉末, MS: (EI) 280M⁺, 在乙酸中与氯化铵反应, 得到3-(3-甲基硫烷基丙基)-5-(3-吡啶基)-2(1H)-吡嗪酮, MS: (EI) 261M⁺, 无色粉末。用三氯氧化磷氯化, 得到2-氯-3-(3-甲基硫烷基丙基)-5-(3-吡啶基)吡嗪, 棕灰色粉末, MS: (EI) 244(M-Cl)⁺, 与水合肼反应, 得到2-肼基-3-(3-甲基硫烷基丙基)-5-(3-吡啶基)吡嗪, 淡黄色粉末, MS: (EI) 275M。与(3-吡啶基甲基)丙二酸二乙酯缩合, 随后碱性皂化, 得到rac-8-(3-甲基硫烷基丙基)-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酸, 无色泡沫体, MS: (EI) 390(M-CO₂)⁺。

rac- α -烯丙基-8-丙基-
6-(3-吡啶基)-均三唑并[4,3-a]
]吡嗪-3-乙酸

在0℃下, 将135mg(3.1mmol)氢化钠一次加入975mg(3mmol)8-丙基-6-(3-吡啶基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酸乙酯(EP-A 0,369,743)的二甲基甲酰胺(25ml)溶液中。等到氢气放出完全后, 将0.25ml(3mmol)烯丙基溴的5ml二甲基甲酰胺溶液缓慢滴加到反应混合物中, 得到溶液搅拌2小时。反应溶液倒入冰水中, 然后用二氯甲烷提取三次。有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸发。硅胶色谱分离(二氯甲烷/甲醇25:1)后, 得到800mg rac- α -烯丙

基-8-丙基-6-(3-吡啶基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酸乙酯, 无色油状物, MS: (EI) 365M, 按类似于实施例1(f)的方法皂化, 得到rac- α -烯丙基-8-丙基-6-(3-吡啶基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酸, MS: (EI) 293(M-CO₂)⁺, 无色粉末。

实施例4

0℃下, 将62.9mg(0.311mmol) 间氯过苯甲酸(85%) 加入100mg(0.115mmol) (R或S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-(3-甲基硫烷基丙基)-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酰胺的二氯甲烷(2ml) 溶液中, 混合物在室温下搅拌12小时。反应溶液用10ml 二氯甲烷稀释, 随后用10%亚硫酸钠溶液、饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤。有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸发。硅胶色谱分离(二氯甲烷/甲醇/氨10:10:1) 后, 得到50mg(R或S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-(3-甲磺酰基丙基)-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酰胺, 无色晶体, MS: (ISP) 676(M+H)⁺。

按类似于上述的方法, 由(S或R)-N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-(3-甲基硫烷基丙基)-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酰胺制得(S或R)-N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-(3-甲磺酰基丙基)-6-(3-吡啶基)- α -(3-吡啶基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酰胺, 无色晶体, MS: (ISP) 676(M+H)⁺。

实施例A
口服水混悬液
组成

(R或S) - N- [(1S, 2R, 3S) - 1- (环己基甲基) - 3- 环丙基- 2, 3- 二羟基丙基] - 8- 环丙 基- 6- (3- 吡啶基) - α - (4- 噻唑基甲基 - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪- 3- 乙酰胺 (制成直径为数微米的小粒子)	5.0 g
吐温- 80	
羟丙基甲基纤维素	1.0 g
调味剂	适量
对羟基苯甲酸甲酯	0.2 g
对羟基苯甲酸丙酯	0.04 g
水	加至100 ml

实施例B
组成

(R或S) - N- [(1S, 2R, 3S) - 1- (环己基甲基) - 3- 环丙 基- 2, 3- 二羟基丙基] - 8- 环丙基- 6- (3- 吡啶基) - α - (4- 噻唑基甲基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪- 3- 乙酰胺甲磺酸盐	10 g
对羟基苯甲酸甲酯	0.2 g
对羟基苯甲酸丙酯	0.04 g
调味剂	适量

水

加至100ml

实施例C

组成

- | | |
|---|--------|
| 1) (R或S) - N-[(1S, 2R, 3S) - 1- (环己基甲基) - 3- 环丙基- 2, 3- 二羟基丙基] - 8- 环丙基- 6- (3- 吡啶基) - α - (4- 噻唑基甲基) - 均三唑并[4, 3-a] 吡嗪- 3- 乙酰胺甲磺酸盐 | 200 mg |
| 2) 无水乳糖 | 160 mg |
| 3) 羟丙基甲基纤维素 | 18 mg |
| 4) 羧甲基纤维素钠 | 20 mg |
| 5) 硬脂酸镁 | 2 mg |
| 片剂重 | 400 mg |

制备方法

将1) 和2) 强烈搅拌。然后混合物用3) 的水溶液浸湿捏和，得到物质造粒，干燥，过筛。得到的粒子与4) 和5) 混合，然后压成大小适宜的片。

实施例D

胶囊

组成

- 1) (R或S) - N-[(1S, 2R, 3S) - 1- (环己基甲基) -

3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-环丙基-6-(3-吡啶基)- α -(4-噻唑基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酰胺甲磺酸盐

200 mg

2) 无水乳糖

160 mg

3) 羟丙基甲基纤维素

18 mg

4) 羧甲基纤维素钠

20 mg

5) 硬脂酸镁

2 mg

胶囊填充物重 400 mg

制备方法

将1)和2)强烈混合。然后混合物用3)的水溶液浸湿并捏和,得到的物质造粒,干燥,过筛,得到的粒子与4)和5)混合,然后将混合物填入尺寸适宜的胶囊中。

实施例E

注射溶液

组成

1 ml

(R或S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(环己基甲基)-3-环丙基-2,3-二羟基丙基]-8-环丙基-6-(3-吡啶基)- α -(4-噻唑基甲基)-均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酰胺

甲磺酸盐

20 mg

无热源D-甘露糖醇

10 mg

注射用水

加至1.0 ml

制备方法

将活性物质和甘露糖醇溶于氮中毒的水中，随后按常规方法冷干。

实施例F

按实施例A-E所述的方法，用下述同样优选的化合物及其药学上有用的盐，可以制备相应的草本制剂：

(R或S) - N-[(1S,2R,3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2,3-二羟基丙基] - 8-环丙基-6-(3-吡啶基) - α - (3-吡啶基甲基) - 均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酰胺，
(R或S) - N-[(1S,2R,3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2,3-二羟基丙基] - 8-(环丙基甲基) - 6-(3-吡啶基) - α - (3-吡啶基甲基) - 均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酰胺，

(R或S) - N-[(1S,2R,3S) - 1-(环己基甲基) - 3-环丙基-2,3-二羟基丙基] - 8-(环丙基甲基) - 6-(3-吡啶基) - α - (4-噻唑基甲基) - 均三唑并[4,3-a]吡嗪-3-乙酰胺。