



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94104954.X

[51]Int.Cl⁵

C07D401/04

[43]公开日 1995 年 3 月 15 日

[22]申请日 94.4.27

[30]优先权

[32]93.4.27 [33]DE[31]P4313697.4

[71]申请人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72]发明人 J·施托尔特富斯 S·戈德曼

A·施特劳布 M·比切姆

R·格罗斯 S·赫比什 J·胡特

H·-P·朗丁

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 齐曾度

C07D401/14 C07D417/14

C07D491/048 A61K 31/47

// C07D401/04,211:12,215:54

说明书页数:

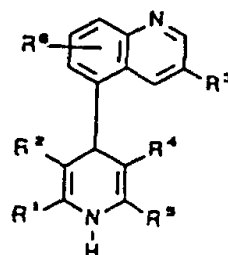
附图页数:

[54]发明名称 喹啉基-二氢吡啶酯类化合物及其制备
和作为药物的用途

[57]摘要

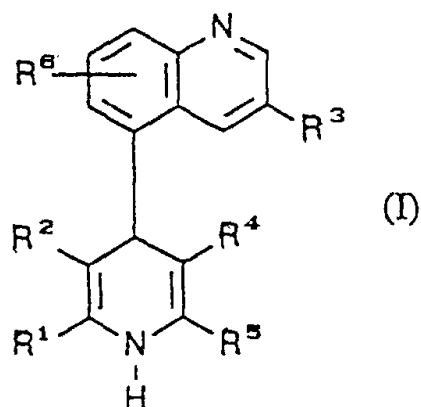
本发明涉及通式(I)的新的4-喹啉基-二氢吡啶酯类化合物,它们的制备方法以及它们作为药物的用途,特别是作为治疗心血管疾病的药物。

其中R¹至R⁵的定义如说明书所述。



(I).

1. 通式 (I) 的 4 - 喹啉基 - 二氢吡啶酯类化合物及其盐,

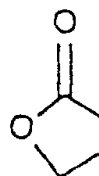


其中

R^1 和 R^5 相同或不同并且表示有最多至 8 个碳原子的直链或支链的烷基,

R^2 表示硝基或氰基, 或

R^1 和 R^2 一起形成下式的内酯环:

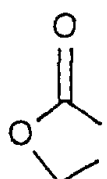


R^6 表示氢、卤素、或在每种情况下均有最多至 8 个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基,

R^3 表示 6 至 10 个碳原子的芳基, 它可任意地被下述相同或不同的取代基至多取代两次, 上述取代基包括: 卤素, 硝基, 氰基, 羟基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 三氟甲硫基, 在每种情况下均有最多至 8 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基, 或羧基; 或表

示均可任意地被卤素取代的噻吩基或吡啶基，

R^4 表示氰基、硝基或甲酰基，或者

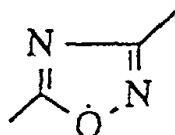
R^4 和 R^5 一起形成下式的内酯环：，或

R^4 表示式 $-CO-A-R^8$ 或 $-CO-NR^9R^{10}$ 基团，

其中 A 表示一个直连键或氧原子，

R^8 表示有 3 至 8 个碳原子的环烷基，它可任意被 $-NR^{11}$ 插入；
或者表示有最多至 12 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和

的烃基，它们均可被氧、



或被有 6 至 10 个碳原子

的亚芳基任意插入，其中的亚芳基可被卤素、硝基、氨基、羟基或羧基或被在每种情况下均有最多至 8 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基任意取代，或者所述的烃基可任意地被苯基取代或替代，所述苯基又可被氟、氯、甲基或甲氧基取代，

或者上述烃基可被式 $-S(O)_a$ 或 $-NR^{11}$ 任意插入，

a 表示数字 0，1 或 2，以及

R^{11} 表示氢或者有 6 至 10 个碳原子的芳基，该芳基可被卤素、硝基、苯基或在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基任意取代，

或者表示有最多至 6 个碳原子的直链或支链的烷基或有 3 至 8 个

碳原子的环烷基，所述烷基和环烷基两者均可任意被有 6 至 10 个碳原子的芳基取代，

以及当 A 表示氧时，所述烃基总是被相同或不同的取代基（包括有 3 至 8 个碳原子的环烷基）或被 $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}-\text{CO}-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{16}-\text{SO}_2-\text{R}^{17}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $\text{O}-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_c-(\text{CH}_2)_d-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 或 $-\text{NR}^{24}\text{COOR}^{25}$ 单取代或双取代，

其中

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{24} 和 R^{25} 相同或不同并有上述 R^{11} 的含意，并且和后者相同或不同，

b 表示数字 1、2、3、4 或 5，

d 表示数字 0、1、2、3、4 或 5，

c 有上述 a 的含意，并和后者相同或不同，

R^{20} 和 R^{21} 相同或不同，并且表示有 6 至 10 个碳原子的芳基，该芳基可被相同或不同的取代基（包括卤素、硝基、氨基、羟基或羧基）或被在每种情况下均有最多至 6 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基任意取代至多两次，

R^{22} 和 R^{23} 相同或不同并且表示氢或者有最多至 8 个碳原子的直链、支链、饱和、不饱和或环状的烃基，所述烃基可被相同或不同的取代基（包括羟基、卤素或有 3 至 6 个碳原子的环烷基）或被均有 6 至 10 个碳原子的芳基或芳氧基任意取代至多两次；而所述芳基和芳氧基又可被相同或不同的取代基（包括卤素、硝基、氨基、羟基或羧基）或被在每种情况下均有最多至 6 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基至多取代两次。或者

表示有 6 至 10 个碳原子的芳基，该芳基可被相同或不同的取代基（包括卤素、硝基、氨基、羟基或羧基）或被在每种情况下均有最多至 6 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基任意取代至多两次，或者

R^{22} 和 R^{23} 和氮原子一起形成有最多至三个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 至 7 元饱和或不饱和的杂环，该杂环可任意被有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基取代（该烷基又可被苯基取代），或可任意被苯基取代（该苯基又可被卤素取代），

或者当 A 表示氧时，该羟基被 3 至 7 元饱和或不饱和的杂环或杂环氧基取代，所述取代基的杂环部分均可含有最多至 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子或式 CO 或 SO₂ 基团。

其中的杂环部分又可被相同或不同的取代基（包括卤素或羟基）或被均有 6 至 10 个碳原子的芳基或芳磺酰基至多取代两次，而所述芳基和芳磺酰基又可被相同或不同的取代基（包括卤素、硝基、氨基、羟基或羧基）或者被在每种情况下均有最多至 6 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基取代至多两次，

或者该杂环基可任意被包括在每种情况下均有最多至 8 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基、链烯基在内的相同或不同的取代基至多取代 2 次，而所述取代基本身又可被相同或不同的 $-NR^{26}R^{27}$ 基团至多取代 2 次，

其中，

R^{26} 和 R^{27} 有上述 R^{22} 和 R^{23} 的含意，并且和后者相同或不同，

并且所有的烷基和链烯基又可任意被苯基或苯氧基取代，而所述苯基和苯氧基又可被相同或不同的取代基（包括卤素、硝基、氨基、

羟基或羧基)或者被在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基取代至多两次,

R^9 和 R^{10} 相同或不同并且表示氢, 有最多至 8 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和的烃基, 该烃基可被卤素、羟基或氰基或被在每种情况下均有 6 至 10 个碳原子的芳基、芳氧基或芳硫基或被有最多至 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 至 7 元饱和或不饱和的杂环任意取代, 所述取代基的环部分又可能被卤素或氰基或被在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、卤代烷基、卤代烷氧基或卤代烷硫基取代;

或者表示有 6 至 10 个碳原子的芳基, 或有最多至 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 至 7 元饱和或不饱和的杂环基, 所述芳基和杂环基均可被相同或不同的取代基(包括卤素或氰基)或被在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基任意取代至多两次, 或者

R^9 和 R^{10} 和氮原子一起形成 3 至 8 元饱和或不饱和的杂环, 该杂环可被氧或被式 $S(O)_e$ 、 $-CO$ 或 $-NR^{28}$ 任意插入,

其中,

e 表示数字 0、1 或 2,

R^{28} 表示氢或有 6 至 10 个碳原子的芳基, 该芳基可被相同或不同的取代基(包括卤素或氰基)或被在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、卤代烷基、卤代烷氧基、或卤代烷硫基任意取代至多两次,

或者表示有最多至 8 个碳原子的环状、直链或支链的烃基, 该烃基可被羟基或卤素或被有 6 至 10 个碳原子的芳基或有 3 个选自 S、

N 或 O 的杂原子的 5 至 7 元饱和或不饱和的杂环基任意取代，而所述芳基和杂环基又可被相同或不同的取代基（包括卤素或氰基）或被在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、卤代烷基、卤代烷氧基或卤代烷硫基取代至多两次；并且所述烃基可被在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷氧基或烷硫基、卤素，有 6 至 10 个碳原子的芳基、有最多至 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 至 7 元饱和或不饱和的杂环基或被有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基任意取代，而该烷基又可被有 6 至 10 个碳原子的芳基任意取代。

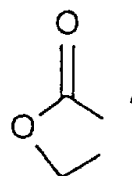
2. 按照权利要求 1 的通式 (I) 化合物及其盐，

其中

R^1 和 R^5 相同或不同，并且表示有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基，

R^2 表示硝基或氰基，或

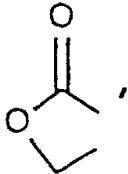
R^1 和 R^2 一起形成下式的内酯环：



R^6 表示氢、氟或氯，

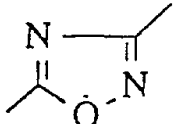
R^3 表示苯基，它可被氟、氯、溴、硝基、氰基、羟基或三氟甲基或被在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基任意取代至多两次；或者表示均可任意被氟、氯或溴取代的噻吩基或吡啶基，

R^4 表示氰基、硝基或甲酰基，或者

R^4 和 R^5 一起形成下式的内酯环：, 或

R^4 表示式 $-CO-A-R^8$ 或 $-CO-NR^9R^{10}$ 基团, 其中 A 表示一个直连键或氧原子,

R^8 表示环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基, 它们均可任意被基团 $-NR^{11}$ 插入; 或者表示有最多至 10 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和的烃基, 它们均可任意被苯基取代并且可

被氧、亚苯基或被式 、 $-S(O)_a$ 或 $-NR^{11}$ 基团任

意插入, 其中

a 表示数字 0、1 或 2, 并且

R^{11} 表示氢或苯基, 该苯基可任意被卤素、甲基、甲氧基或硝基取代; 或者表示环丙基、环戊基、环己基或有最多至 5 个碳原子的直链或支链的烷基, 所述环烷基和烷基可任意被苯基取代,

并且当 A 表示氧时, 上述烃基总是被环丙基、环丁基、环戊基或环己基或者被基团 $-CO-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}-CO-NR^{15}$ 、 $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$ 、 $-SO_2-NR^{18}R^{19}$ 、 $O-NO_2$ 、 $-O(CH_2)_b-R^{20}$ 、 $-S(O)_c-(CH_2)_d-R^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 或 $-NR^{24}-COOR^{25}$ 取代, 其中

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{24} 和 R^{25} 相同或不同, 并且有上述 R^{11} 的含意, 并且和后者相同或不同,

b 表示数字 1、2、3 或 4,

d 表示数字 0、1、2、3 或 4，

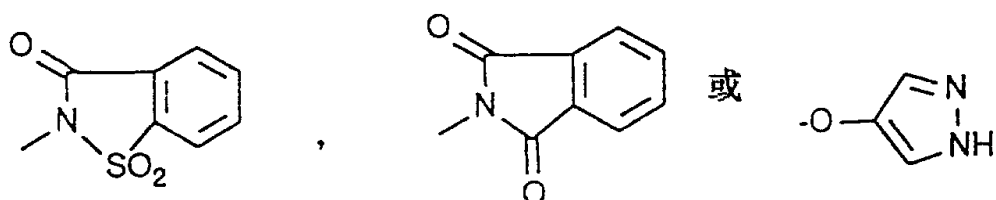
c 有上述 a 的含意并且和后者相同或不同，

R^{20} 和 R^{21} 相同或不同，并且表示苯基，它可被相同或不同的取代基（包括氟、氯、溴、硝基、羟基或羧基）或被在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基任意取代最多至 2 次，

R^{22} 和 R^{23} 相同或不同，并且表示氢或有最多至 6 个碳原子的直链、支链、饱和、不饱和或环状的烃基，所述烃基可被相同或不同的取代基（包括氟、氯、环丙基、环戊基、环己基、苯基或苯氧基）任意取代至多 2 次，所述苯基或苯氧基又可被氟、氯、溴、硝基、氨基、羟基或羧基或被在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基取代；或表示苯基，它可被氟、氯、羟基或羧基或被在每种情况下均有最多至 3 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基任意取代，或者

R^{22} 和 R^{23} 和氮原子一起形成吗啉、哌啶或哌嗪环，它们均可任意被有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基、苯基或苄基取代，

或者当 A 表示氧时，上述烃基可被吡啶基、四氢吡喃基、吡唑基、呋喃基、苯并二氢吡喃基、哌嗪基、哌啶基或四氢异喹啉基取代，或被下式基团取代



而上述的杂环类又可被氟、氯或在每种情况下均有最多至 3 个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基或被苯基、苄基或苯磺酰基取代，而所述苯基、苄基和苯磺酰基本身又可被氟、氯、溴、硝基、氨基、羟基或羧基或被在每种情况下均有最多至 3 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基取代，

R^9 和 R^{10} 相同或不同，并且表示氢或有最多至 6 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和的烃基，所述烃基可任意被氟、氯或苯基取代；或者表示可任意被氟、氯，在每种情况下均有最多至 6 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、三氟甲基或三氟甲氧基取代的苯基，或

R^9 和 R^{10} 和氮原子一起形成 5 至 6 元饱和或不饱和的杂环，它们均可被氧原子或被式 $-NR^{28}$ 基团任意插入，其中

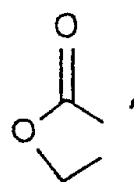
R^{28} 表示氢或苯基或有最多至 6 个碳原子的环状、直链或支链的烃基。

3. 按照权利要求 1 的通式 (I) 化合物及其盐，其中

R^1 和 R^5 相同或不同，并且表示甲基或乙基，

R^2 表示硝基或氰基，或

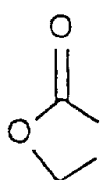
R^1 和 R^2 一起形成下式的内酯环：



R^6 表示氢，

R^3 表示可任意被氟、氯、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基取代的苯基，

R^4 表示氰基、硝基或甲酰基，或

R^4 和 R^5 一起形成下式的内酯环：, 或

R^4 表示式 $-CO-A-R^8$ 或 $-CO-NR^9R^{10}$ 基团, 其中 A 表示一个直连键或氧原子,

R^8 表示均可任意被基团 $-NR^{11}$ 插入的环丙基、环丁基、环戊基或环己基; 或者表示有最多至 8 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和的取代的烃基, 所述烃基可被氧原子、亚苯基或被式 $-S(O)_a$ 或 $-NR^{11}$ 基团任意插入, 并且可任意被苯基取代, 其中 a 表示数字 0 或 2, 并且

R^{11} 表示氢或可任意被氟、氯、甲基或甲氧基取代的苯基, 或者表示环丙基、环戊基、环己基或有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基, 所述环烷基和烷基可任意被苯基取代,

并且当 A 表示氧时, 上述烃基总是被环丙基、环丁基、环戊基或环己基或被基团 $-CO-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}-CO-R^{15}$ 、 $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$ 、 $-SO_2-NR^{18}R^{19}$ 、 $O-NO_2$ 、 $-O-(CH_2)_bR^{20}$ 、 $-S(O)_c-(CH_2)_d-R^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 或 $-NR^{24}-COOR^{25}$ 取代, 其中

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{24} 和 R^{25} 相同或不同, 并且有上述 R^{11} 的含意, 并且与后者相同或不同,

b 表示数字 1、2、3 或 4,

d 表示数字 0、1、2、3 或 4,

c 有上述 a 的含意, 并且与后者相同或不同,

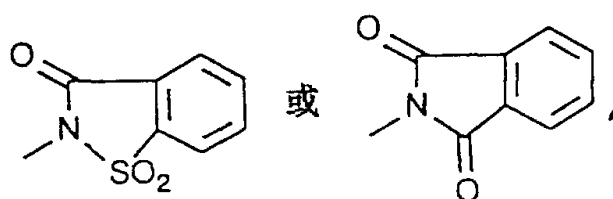
R^{20} 和 R^{21} 相同或不同并且表示可任意被氟、氯、甲基或甲氧基

取代的苯基，

R^{22} 和 R^{23} 相同或不同，并且表示氢或有最多至 4 个碳原子的直链、支链、饱和、不饱和或环状的烃基，所述烃基可任意被氟、氯、环丙基、环戊基、环己基、苯基或苯氧基取代，而所述苯基和苯氧基又可被氟、氯或羟基或被甲基或甲氧基取代；或者表示可任意被氟、氯、甲基或甲氧基取代的苯基，或

R^{22} 和 R^{23} 和氮原子一起形成均可任意被苯基取代的哌啶或哌嗪环，

或者当 A 表示氧时，上述烃基可被吡啶基、四氢吡喃基、吡唑基、呋喃基、苯并二氢吡喃基、哌嗪基、哌啶基或异喹啉烷基取代，或被下式基团取代：



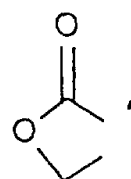
R^9 和 R^{10} 相同或不同，并且表示氢或有最多至 6 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和的烃基，所述烃基可任意被苯基取代；或者表示苯基或吡啶基。

4. 按照权利要求 1 的通式 (I) 化合物及其盐，其中

R^1 和 R^5 表示甲基，

R^2 表示氰基或硝基，或

R^1 和 R^2 一起形成下式的内酯环：



R^6 表示氢，并且

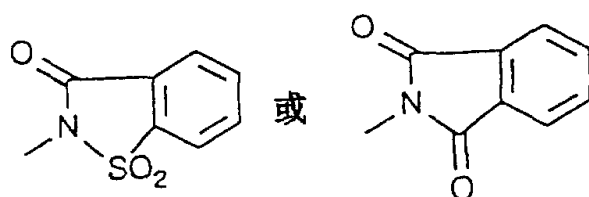
R^3 表示可任意被氟、氯、羟基、甲基或甲氧基取代的苯基，

R^4 表示式 $-CO-A-R^8$ 或 $-CO-NR^9R^{10}$ 基团，其中
A 表示一个直连键或氧原子，

R^8 表示均可任意被基团 $-NR^{11}$ 插入的环丙基、环丁基、环戊基或环己基，或者表示有最多至 6 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和的烃基，所述烃基可被氧原子或硫原子或基团 $-NR^{11}$ 任意插入，其中

R^{11} 表示甲基、苯基或苄基，

并且当 A 表示氧时，上述烃基总是被吡啶基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基取代，或被基团 $-NR^{14}-CO-R^{15}$ 、 $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$ 、 $-O-(CH_2)_b-R^{20}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}-COOR^{25}$ 、



取代，其中

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{24} 和 R^{25} 相同或不同，并且表示氢或可任意被氟、氯、甲基或甲氧基取代的苯基；或者表示有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基，所述烷基可任意被苯基取代，

b 表示数字 1 或 2，

R^{20} 表示可任意被甲基或甲氧基取代的苯基，

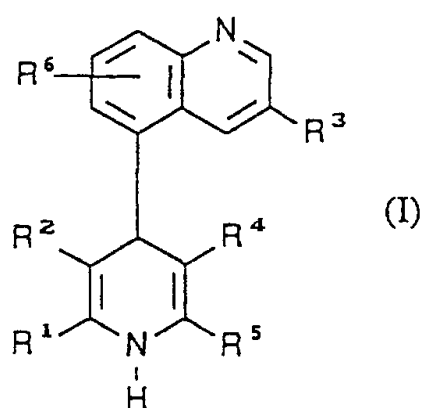
R^{22} 和 R^{23} 相同或不同，并且表示氢、苯基或有最多至 4 个碳原

子的直链或支链的烃基，所述烃基可任意被环丙基、环戊基、环己基、苯基或苯氧基取代，而所述苯基和苯氧基又可被羟基、甲基或甲氧基取代，或者

R^{22} 和 R^{23} 和氮原子一起形成可任意被苯基取代的哌啶环，

R^9 和 R^{10} 相同或不同，并且表示氢、环丙基或有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基。

5. 制备通式 (I) 化合物及其盐的方法，

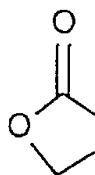


其中

R^1 和 R^5 相同或不同并且表示有最多至 8 个碳原子的直链或支链的烷基，

R^2 表示硝基或氰基，或

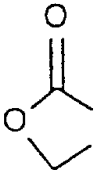
R^1 和 R^2 一起形成下式的内酯环：



R^6 表示氢、卤素、或在每种情况下均有最多至 8 个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基，

R^3 表示 6 至 10 个碳原子的芳基，它可任意地被下述相同或不同的取代基至多取代两次，上述取代基包括：卤素，硝基，氰基，羟基，三氟甲基，三氟甲氧基，三氟甲硫基，在每种情况下均有最多至 8 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基，或羧基；或表示均可任意地被卤素取代的噻吩基或吡啶基，

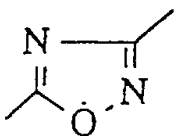
R^4 表示氰基、硝基或甲酰基，或者

R^4 和 R^5 一起形成如下式的内酯环：，或

R^4 表示式 $-CO-A-R^8$ 或 $-CO-NR^9R^{10}$ 基团，

其中 A 表示一个直连键或氧原子，

R^8 表示有 3 至 8 个碳原子的环烷基，它可任意被 $-NR^{11}$ 插入；或者表示有最多至 12 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和

的烃基，它们均可被氧、 或被有 6 至 10 个碳原子

的亚芳基任意插入，其中的亚芳基可被卤素、硝基、氨基、羟基或羧基或被在每种情况下均有最多至 8 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基任意取代，或者所述的烃基可任意地被苯基取代或替代，所述苯基又可被氟、氯、甲基或甲氧基取代，

或者上述烃基可被式 $-S(O)_a$ 或 $-NR^{11}$ 任意插入，

a 表示数字 0，1 或 2，以及

R^{11} 表示氢或者有 6 至 10 个碳原子的芳基，该芳基可被卤素、硝基、苯基或在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基任意取代，

或者表示有最多至 6 个碳原子的直链或支链的烷基或有 3 至 8 个碳原子的环烷基，所述烷基和环烷基两者均可任意被有 6 至 10 个碳原子的芳基取代，

以及当 A 表示氧时，所述烃基总是被相同或不同的取代基（包括有 3 至 8 个碳原子的环烷基）或被 $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}-\text{CO}-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{16}-\text{SO}_2-\text{R}^{17}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $\text{O}-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_c-(\text{CH}_2)_d-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 或 $-\text{NR}^{24}\text{COOR}^{25}$ 单取代或双取代，

其中

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{24} 和 R^{25} 相同或不同并有上述 R^{11} 的含意，并且和后者相同或不同，

b 表示数字 1、2、3、4 或 5，

d 表示数字 0、1、2、3、4 或 5，

c 有上述 a 的含意，并和后者相同或不同，

R^{20} 和 R^{21} 相同或不同，并且表示有 6 至 10 个碳原子的芳基，该芳基可被相同或不同的取代基（包括卤素、硝基、氨基、羟基或羧基）或被在每种情况下均有最多至 6 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基任意取代至多两次，

R^{22} 和 R^{23} 相同或不同并且表示氢或者有最多至 8 个碳原子的直链、支链、饱和、不饱和或环状的烃基，所述烃基可被相同或不同的取代基（包括羟基、卤素或有 3 至 6 个碳原子的环烷基）或被均

有 6 至 10 个碳原子的芳基或芳氧基任意取代至多两次；而所述芳基和芳氧基又可被相同或不同的取代基（包括卤素、硝基、氨基、羟基或羧基）或被在每种情况下均有最多至 6 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基至多取代两次。或者

表示有 6 至 10 个碳原子的芳基，该芳基可被相同或不同的取代基（包括卤素、硝基、氨基、羟基或羧基）或被在每种情况下均有最多至 6 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基任意取代至多两次，或者

R^{22} 和 R^{23} 和氮原子一起形成有最多至三个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 至 7 元饱和或不饱和的杂环，该杂环可任意被有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基取代（该烷基又可被苯基取代），或可任意被苯基取代（该苯基又可被卤素取代），

或者当 A 表示氧时，该羟基被 3 至 7 元饱和或不饱和的杂环或杂环氧基取代，所述取代基的杂环部分均可含有最多至 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子或式 CO 或 SO₂ 基团。

其中的杂环部分又可被相同或不同的取代基（包括卤素或羟基）或被均有 6 至 10 个碳原子的芳基或芳磺酰基至多取代两次，而所述芳基和芳磺酰基又可被相同或不同的取代基（包括卤素、硝基、氨基、羟基或羧基）或者被在每种情况下均有最多至 6 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基取代至多两次，

或者该杂环基可任意被包括在每种情况下均有最多至 8 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基、链烯基在内的相同或不同的取代基至多取代 2 次，而所述取代基本身又可被相同或不同的 $-NR^{26}R^{27}$ 基团至多取代 2 次，

其中，

R^{26} 和 R^{27} 有上述 R^{22} 和 R^{23} 的含意，并且和后者相同或不同，

并且所有的烷基和链烯基又可任意被苯基或苯氧基取代，而所述苯基和苯氧基又可被相同或不同的取代基（包括卤素、硝基、氨基、羟基或羧基）或者被在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基取代至多两次，

R^9 和 R^{10} 相同或不同并且表示氢，有最多至 8 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和的烃基，该烃基可被卤素、羟基或氰基或被在每种情况下均有 6 至 10 个碳原子的芳基、芳氧基或芳硫基或被有最多至 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 至 7 元饱和或不饱和的杂环任意取代，所述取代基的环部分又可能被卤素或氰基或被在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、卤代烷基、卤代烷氧基或卤代烷硫基取代；

或者表示有 6 至 10 个碳原子的芳基，或有最多至 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 至 7 元饱和或不饱和的杂环基，所述芳基和杂环基均可被相同或不同的取代基（包括卤素或氰基）或被在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基任意取代至多两次，或者

R^9 和 R^{10} 和氮原子一起形成 3 至 8 元饱和或不饱和的杂环，该杂环可被氧或被式 $S(O)_e$ 、 $-CO$ 或 $-NR^{28}$ 任意插入，

其中，

e 表示数字 0、1 或 2，

R^{28} 表示氢或有 6 至 10 个碳原子的芳基，该芳基可被相同或不同的取代基（包括卤素或氰基）或被在每种情况下均有最多至 4 个碳

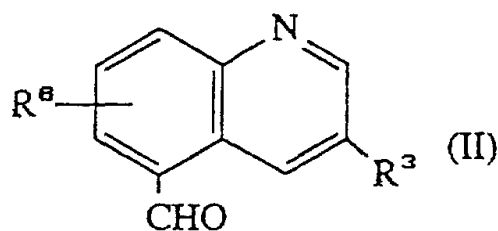
原子的直链或支链的烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、卤代烷基、卤代烷氧基、或卤代烷硫基任意取代至多两次，

或者表示有最多至 8 个碳原子的环状、直链或支链的烃基，该烃基可被羟基或卤素或被有 6 至 10 个碳原子的芳基或有 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 至 7 元饱和或不饱和的杂环基任意取代，而所述芳基和杂环基又可被相同或不同的取代基（包括卤素或氰基）或被在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、卤代烷基、卤代烷氧基或卤代烷硫基取代至多两次；并且所述烃基可被在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷氧基或烷硫基、卤素、有 6 至 10 个碳原子的芳基、有最多至 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 至 7 元饱和或不饱和的杂环基或被有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基任意取代，而该烷基又可被有 6 至 10 个碳原子的芳基任意取代。

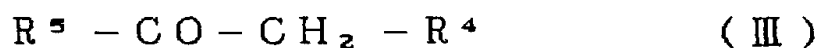
该方法的特征在于，

当 R^1 和 R^2 不形成内酯环时，

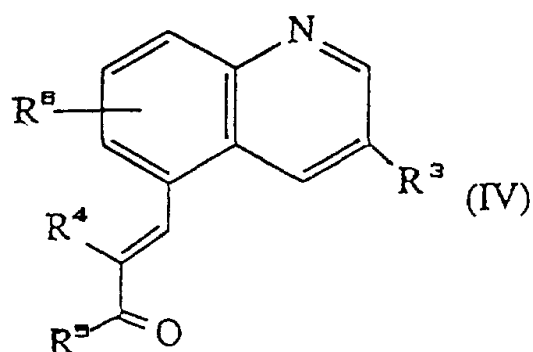
[A] 使通式 (II) 化合物首先和通式 (III) 的酰基衍生物反应，随之可任意分离相应的通式 (IV) 的叶立德 (ylidene) 化合物，然后将产物或者在氨或铵盐存在下与式 (V) 反应，或者和通式 (VI) 的氨基衍生物直接反应，所述反应可任意地在惰性有机溶剂中进行，



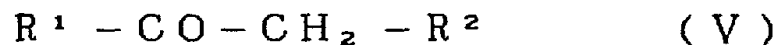
其中 R^3 和 R^6 有上述含意，



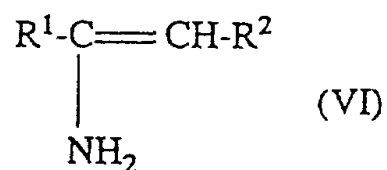
其中 R^4 和 R^5 有上述含意，



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 有上述含意，



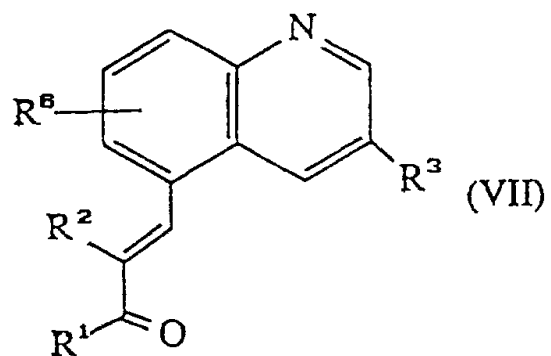
其中 R^1 和 R^2 有上述含意，



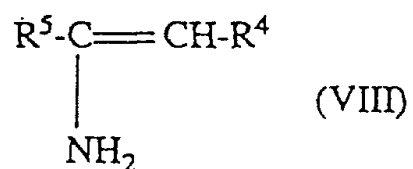
其中 R^1 和 R^2 有上述含意，或者

[B] 使通式 (II) 的醛类化合物首先和通式 (V) 化合物反应，随之可任意分离通式 (VI) 的叶立德化合物，并且下一步中，将产物在惰性溶剂中在氨或铵盐存在下和通式 (III) 的上述化合物反应或者

直接和通式 (VII) 的烯氨酸衍生物反应，



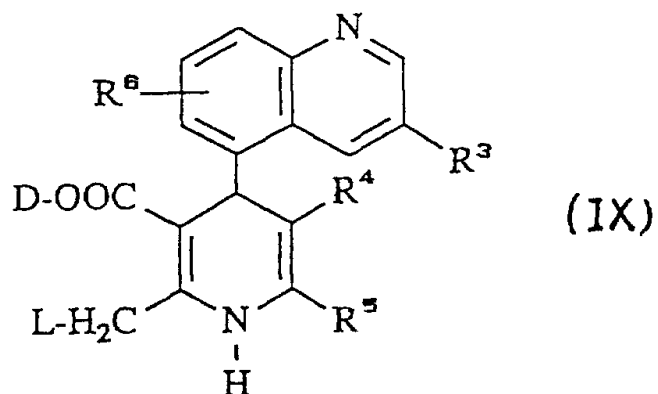
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^6 有上述含意，



其中 R^4 和 R^5 有上述含意，

或者当 R^1 和 R^2 一起形成内酯环时，

[C] 按照 [A] 及 [B] 中的方法，首先制备通式 (IX) 化合物，然后按公知的方法进行酸或碱催化的环合反应，



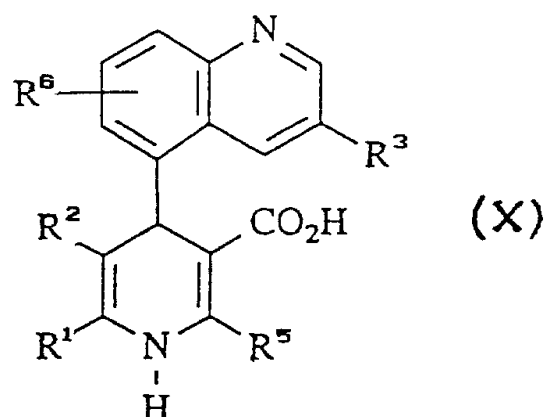
其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 有上述含意，

D 表示 C_{1-6} 烷基，

L 表示离去基团例如氯或乙酰氧基，

或者

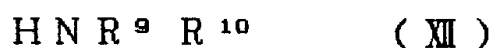
[D] 当 R^4 表示式 $-CO-A-R^8$ ($A = \text{氧}$) 或 $-CO-NR^9 R^{10}$ 时，使式 (X) 化合物，任意地经过其活性酸衍生物，与通式 (XI) 的醇或通式 (XII) 的胺反应，



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 有上述含意，此时若使用手性羧酸，则得到相应的手性酯或手性酰胺，



或



其中 R^8 、 R^9 和 R^{10} 有上述含意。

6. 用于治疗心血管疾病的权利要求 1 所述的通式 (I) 化合

物。

7. 含有至少一种权利要求 1 所述的通式 (I) 化合物的药剂。

8. 药剂的制备方法, 其特征在于将至少一种权利要求 1 所述的通式 (I) 化合物任选地和常规的辅剂及赋形剂一起转化成合适的给药形式。

9. 权利要求 1 所述的通式 (I) 化合物在增强收缩力作用的药剂中的用途。

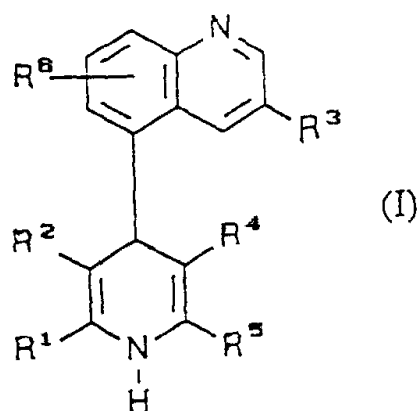
喹啉基-二氢吡啶酯类化合物 及其制备和作为药物的用途

本发明涉及新的 4-喹啉基-二氢吡啶酯类化合物，它们的制备方法以及它们作为药物的用途，特别是作为治疗心血管疾病的药物。

已经知道，1,4-二氢吡啶类化合物具有血管舒张性质并能用作冠状治疗剂和抗高血压药。并且已知 1,4-二氢吡啶类化合物能抑制平滑肌和心肌的收缩并能用于治疗心血管疾病。另外，根据 U S 5 1 0 0 9 0 0, 具有增加收缩力作用的 4-喹啉基-二氢吡啶类化合物已经是公知的。

根据现有技术的知识，未曾料到本发明的化合物会具有增加收缩力的作用，即对于心肌具有增加收缩力作用，而对血管一般无作用。

本发明涉及通式 (I) 的新的 4-喹啉基-二氢吡啶酯类化合物及其盐。

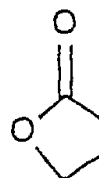


其中

R^1 和 R^2 相同或不同并且表示有最多至 8 个碳原子的直链或支链的烷基，

R^2 表示硝基或氰基，或

R^1 和 R^2 一起形成下式的内酯环：

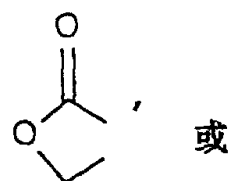


R^6 表示氢、卤素、或在每种情况下均有最多至 8 个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基，

R^3 表示 6 至 10 个碳原子的芳基，它可任意地被下述相同或不同的取代基至多取代两次，上述取代基包括：卤素，硝基，氰基，羟基，三氟甲基，三氟甲氧基，三氟甲硫基，在每种情况下均有最多至 8 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基，或羧基；或表示均可任意地被卤素取代的噻吩基或吡啶基，

R^4 表示氰基、硝基或甲酰基，或者

R^4 和 R^5 一起形成下式的内酯环：



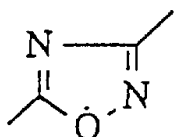
或

R^4 表示式 $-CO-A-R^8$ 或 $-CO-NR^9R^{10}$ 基团，

其中 A 表示一个直连键或氧原子，

R^8 表示有 3 至 8 个碳原子的环烷基，它可任意被 $-NR^{11}$ 插入；或者表示有最多至 12 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和

的烃基，它们均可被氧、



或被有 6 至 10 个碳原子

的亚芳基任意插入，其中的亚芳基可被卤素、硝基、氨基、羟基或羧基或被在每种情况下均有最多至 8 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基任意取代，或者所述的烃基可任意地被苯基取代或替代，所述苯基又可被氟、氯、甲基或甲氧基取代，

或者上述烃基可被式 $-S(O)_a$ 或 $-NR^{11}$ 任意插入，

a 表示数字 0，1 或 2，以及

R^{11} 表示氢或者有 6 至 10 个碳原子的芳基，该芳基可被卤素、硝基、苯基或在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基任意取代，

或者表示有最多至 6 个碳原子的直链或支链的烷基或有 3 至 8 个碳原子的环烷基，所述烷基和环烷基两者均可任意被有 6 至 10 个碳原子的芳基取代，

以及当 A 表示氧时，所述烃基总是被相同或不同的取代基（包括有 3 至 8 个碳原子的环烷基）或被 $-CONR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}-CO-R^{15}$ 、 $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$ 、 $-SO_2-NR^{18}R^{19}$ 、 $O-NO_2$ 、 $-O-(CH_2)_b-R^{20}$ 、 $-S(O)_c-(CH_2)_d-R^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 或 $-NR^{24}COOR^{25}$ 单取代或双取代，

其中

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{24} 和 R^{25} 相同或不同并有上述 R^{11} 的含意，并且和后者相同或不同，

b 表示数字 1、2、3、4 或 5，

d 表示数字 0、1、2、3、4 或 5，

c 有上述 a 和含意，并和后者相同或不同，

R^{20} 和 R^{21} 相同或不同，并且表示有 6 至 10 个碳原子的芳基，该芳基可被相同或不同的取代基（包括卤素、硝基、氨基、羟基或羧基）或被在每种情况下均有最多至 6 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基任意取代至多两次，

R^{22} 和 R^{23} 相同或不同并且表示氢或者有最多至 8 个碳原子的直链、支链、饱和、不饱和或环状的烃基，所述烃基可被相同或不同的取代基（包括羟基、卤素或有 3 至 6 个碳原子的环烷基）或被均有 6 至 10 个碳原子的芳基或芳氧基任意取代至多两次；而所述芳基和芳氧基又可被相同或不同的取代基（包括卤素、硝基、氨基、羟基或羧基）或被在每种情况下均有最多至 6 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基至多取代两次。或者

表示有 6 至 10 个碳原子的芳基，该芳基可被相同或不同的取代基（包括卤素、硝基、氨基、羟基或羧基）或被在每种情况下均有最多至 6 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基任意取代至多两次，或者

R^{22} 和 R^{23} 和氮原子一起形成有最多至三个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 至 7 元饱和或不饱和的杂环，该杂环可任意被有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基取代（该烷基又可被苯基取代），或可任意被苯基取代（该苯基又可被卤素取代），

或者当 A 表示氧时，该烃基被 3 至 7 元饱和或不饱和的杂环或杂环氧基取代，所述取代基的杂环部分均可含有最多至 3 个选自 S、N

或 O 的杂原子或式 CO 或 SO₂ 基团。

其中的杂环部分又可被相同或不同的取代基（包括卤素或羟基）或被均有 6 至 10 个碳原子的芳基或芳磺酰基至多取代两次，而所述芳基和芳磺酰基又可被相同或不同的取代基（包括卤素、硝基、氨基、羟基或羧基）或者被在每种情况下均有最多至 6 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基取代至多两次，

或者该杂环基可任意被包括在每种情况下均有最多至 8 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基、链烯基在内的相同或不同的取代基至多取代 2 次，而所述取代基本身又可被相同或不同的 -NR²⁶R²⁷ 基团至多取代 2 次，

其中，

R²⁶ 和 R²⁷ 有上述 R²² 和 R²³ 的含意，并且和后者相同或不同，

并且所有的烷基和链烯基又可任意被苯基或苯氧基取代，而所述苯基和苯氧基又可被相同或不同的取代基（包括卤素、硝基、氨基、羟基或羧基）或者被在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基取代至多两次，

R⁹ 和 R¹⁰ 相同或不同并且表示氢，有最多至 8 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和的烃基，该烃基可被卤素、羟基或氰基或被在每种情况下均有 6 至 10 个碳原子的芳基、芳氧基或芳硫基或被有最多至 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 至 7 元饱和或不饱和的杂环任意取代，所述取代基的环部分又可能被卤素或氰基或被在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、卤代烷基、卤代烷氧基或卤代烷硫基取代；

或者表示有 6 至 10 个碳原子的芳基，或有最多至 3 个选自 S、

N或O的杂原子的5至7元饱和或不饱和的杂环基，所述芳基和杂环基均可被相同或不同的取代基（包括卤素或氰基）或被在每种情况下均有最多至4个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基任意取代至多两次，或者

R^9 和 R^{10} 和氮原子一起形成3至8元饱和或不饱和的杂环，该杂环可被氧或被式 $S(O)_e$ 、 $-CO$ 或 $-NR^{28}$ 任意插入，

其中，

e 表示数字0、1或2，

R^{28} 表示氢或有6至10个碳原子的芳基，该芳基可被相同或不同的取代基（包括卤素或氰基）或被在每种情况下均有最多至4个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、卤代烷基、卤代烷氧基、或卤代烷硫基任意取代至多两次，

或者表示有最多至8个碳原子的环状、直链或支链的烃基，该烃基可被羟基或卤素或被有6至10个碳原子的芳基或有3个选自S、N或O的杂原子的5至7元饱和或不饱和的杂环基任意取代，而所述芳基和杂环基又可被相同或不同的取代基（包括卤素或氰基）或被在每种情况下均有最多至4个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、卤代烷基、卤代烷氧基或卤代烷硫基取代至多两次；并且所述烃基可被在每种情况下均有最多至4个碳原子的直链或支链的烷氧基或烷硫基、卤素，有6至10个碳原子的芳基、有最多至3个选自S、N或O的杂原子的5至7元饱和或不饱和的杂环基或被有最多至4个碳原子的直链或支链的烷基任意取代，而该烷基又可被有6至10个碳原子的芳基任意取代。

可能的生理学上可接受的盐是本发明化合物和无机酸或有机酸形

成的盐。优选的盐是和无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸或硫酸形成的盐，或者是和有机羧酸或有机磺酸例如乙酸、马来酸、富马酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸及苯甲酸或甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸或萘二磺酸形成的盐。

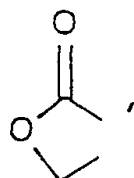
本发明的化合物能以立体异构体的形式存在，即以彼此为镜像的对映异构体或者以非镜像的非对映异构体形式存在。本发明涉及光学异构体及外消旋形式，并涉及非对映体的混合物。外消旋体和非对映体两者均可用公知的方法拆分为单一的立体异构体成份（参见E. L. Eliel “碳化合物的立体化学”，McGraw Hill, 1962）。

优选的通式（I）化合物是下述定义的通式（I）化合物及其盐，其中：

R^1 和 R^5 相同或不同，并且表示有最多至4个碳原子的直链或支链的烷基，

R^2 表示硝基或氰基，或

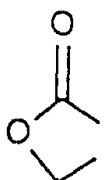
R^1 和 R^2 一起形成下式的内酯环：



R^6 表示氢、氟或氯，

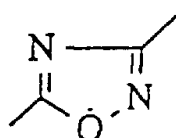
R^3 表示苯基，它可被氟、氯、溴、硝基、氰基、羟基或三氟甲基或被在每种情况下均有最多至4个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基任意取代至多两次；或者表示均可任意被氟、氯或溴取代的噻吩基或吡啶基，

R^4 表示氰基、硝基或甲酰基，或者

R^4 和 R^5 一起形成下式的内酯环： 或

R^4 表示式 $-\text{CO}-\text{A}-R^8$ 或 $-\text{CO}-\text{NR}^9 R^{10}$ 基团，其中 A 表示一个直连键或氧原子，

R^8 表示环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基，它们均可任意被基团 $-\text{NR}^{11}$ 插入；或者表示有最多至 10 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和的烃基，它们均可任意被苯基取代并且可

被氧、亚苯基或被式 、 $-\text{S}(\text{O})_a$ 或 $-\text{NR}^{11}$ 基团任

意插入，其中

a 表示数字 0、1 或 2，并且

R^{11} 表示氢或苯基，该苯基可任意被卤素、甲基、甲氧基或硝基取代；或者表示环丙基、环戊基、环己基或有最多至 5 个碳原子的直链或支链的烷基，所述环烷基和烷基可任意被苯基取代，

并且当 A 表示氧时，上述烃基总是被环丙基、环丁基、环戊基或环己基或者被基团 $-\text{CO}-\text{NR}^{12} R^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}-\text{CO}-\text{NR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{16}-\text{SO}_2-R^{17}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{18} R^{19}$ 、 $\text{O}-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_b-R^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_c-(\text{CH}_2)_d-R^{21}$ 、 $-\text{NR}^{22} R^{23}$ 或 $-\text{NR}^{24}-\text{COOR}^{25}$ 取代，其中

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{24} 和 R^{25} 相同或不同，并且有上述 R^{11} 的含意，并且和后者相同或不同，

b 表示数字 1、2、3 或 4，

d 表示数字 0、1、2、3 或 4，

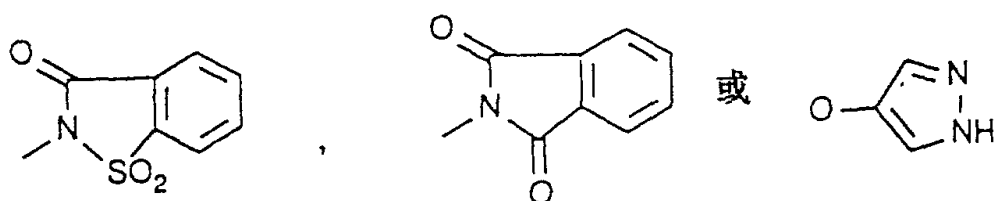
c 有上述 a 的含意并且和后者相同或不同，

R^{20} 和 R^{21} 相同或不同，并且表示苯基，它可被相同或不同的取代基（包括氟、氯、溴、硝基、羟基或羧基）或被在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基任意取代最多至 2 次，

R^{22} 和 R^{23} 相同或不同，并且表示氢或有最多至 6 个碳原子的直链、支链、饱和、不饱和或环状的烃基，所述烃基可被相同或不同的取代基（包括氟、氯、环丙基、环戊基、环己基、苯基或苯氧基）任意取代至多 2 次，所述苯基或苯氧基又可被氟、氯、溴、硝基、氨基、羟基或羧基或被在每种情况下均有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基取代；或表示苯基，它可被氟、氯、羟基或羧基或被在每种情况下均有最多至 3 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基任意取代，或者

R^{22} 和 R^{23} 和氮原子一起形成吗啉、哌啶或哌嗪环，它们均可任意被有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基、苯基或苄基取代，

或者当 A 表示氧时，上述烃基可被吡啶基、四氢吡喃基、吡嗪基、呋喃基、苯并二氢吡喃基、哌嗪基、哌啶基或四氢异喹啉基取代，或被下式基团取代，



而上述的杂环类又可被氟、氯或在每种情况下均有最多至 3 个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基或被苯基、苄基或苯磺酰基取代，而所述苯基、苄基和苯磺酰基本身又可被氟、氯、溴、硝基、氨基、羟基或羧基或被在每种情况下均有最多至 3 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧羰基取代，

R^9 和 R^{10} 相同或不同，并且表示氢或有最多至 6 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和的烃基，所述烃基可任意被氟、氯或苯基取代；或者表示可任意被氟、氯，在每种情况下均有最多至 6 个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基、烷硫基、烷氧羰基、三氟甲基或三氟甲氧基取代的苯基，或

R^9 和 R^{10} 和氮原子一起形成 5 至 6 元饱和或不饱和的杂环，它们均可被氧原子或被式 $-NR^{28}$ 基团任意插入，其中

R^{28} 表示氢或苯基或有最多至 6 个碳原子的环状、直链或支链的烃基。

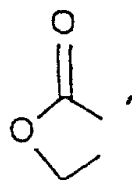
特别优选的 通式 (I) 化合物是下述定义的通式 (I) 化合物及其盐

其中：

R^1 和 R^5 相同或不同，并且表示甲基或乙基，

R^2 表示硝基或氰基，或

R^1 和 R^2 一起形成下式的内酯环：

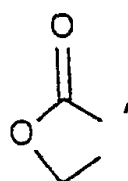


R^6 表示氢，

R^3 表示可任意被氟、氯、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、甲基、

乙基、甲氧基或乙氧基取代的苯基，

R^4 表示氰基、硝基或甲酰基，或

R^4 和 R^5 一起形成下式的内酯环：，或

R^4 表示式 $-CO-A-R^8$ 或 $-CO-NR^9R^{10}$ 基团，其中
A 表示一个直连键或氧原子，

R^8 表示均可任意被基团 $-NR^{11}$ 插入的环丙基、环丁基、环戊基或环己基；或者表示有最多至 8 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和的取代的烃基，所述烃基可被氧原子、亚苯基或被式
 $-S(O)_a$ 或 $-NR^{11}$ 基团任意插入，并且可任意被苯基取代，其中
a 表示数字 0 或 2，并且

R^{11} 表示氢或可任意被氟、氯、甲基或甲氧基取代的苯基，或者表示环丙基、环戊基、环己基或有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基，所述环烷基和烷基可任意被苯基取代，

并且当 A 表示氧时，上述烃基总是被环丙基、环丁基、环戊基或环己基或被基团 $-CO-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}-CO-R^{15}$ 、
 $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$ 、 $-SO_2-NR^{18}R^{19}$ 、 $O-NO_2$ 、
 $-O-(CH_2)_bR^{20}$ 、 $-S(O)_c-(CH_2)_d-R^{21}$ 、
 $-NR^{22}R^{23}$ 或 $-NR^{24}-COOR^{25}$ 取代，其中

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{24} 和
 R^{25} 相同或不同，并且有上述 R^{11} 的含意，并且与后者相同或不同，

b 表示数字 1、2、3 或 4，

d 表示数字 0、1、2、3 或 4，

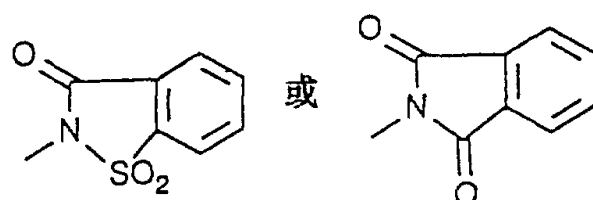
c 有上述 a 的含意，并且与后者相同或不同，

R^{20} 和 R^{21} 相同或不同并且表示可任意被氟、氯、甲基或甲氧基取代的苯基，

R^{22} 和 R^{23} 相同或不同，并且表示氢或有最多至 4 个碳原子的直链、支链、饱和、不饱和或环状的烃基，所述烃基可任意被氟、氯、环丙基、环戊基、环己基、苯基或苯氧基取代，而所述苯基和苯氧基又可被氟、氯或羟基或被甲基或甲氧基取代；或者表示可任意被氟、氯、甲基或甲氧基取代的苯基，或

R^{22} 和 R^{23} 和氮原子一起形成均可任意被苯基取代的哌啶或哌嗪环，

或者当 A 表示氧时，上述烃基可被吡啶基、四氢吡喃基、吡唑基、呋喃基、苯并二氢吡喃基、哌嗪基、哌啶基或异喹啉烷基取代，或被下式基团取代：



R^9 和 R^{10} 相同或不同，并且表示氢或有最多至 6 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和的烃基，所述烃基可任意被苯基取代；或者表示苯基或吡啶基。

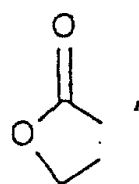
更为特别优选的通式 (I) 化合物是下述定义的通式 (I) 化合物及其盐，

其中：

R^1 和 R^5 表示甲基，

R^2 表示氰基或硝基，或

R^1 和 R^2 一起形成下式的内酯环：



R^6 表示氢，并且

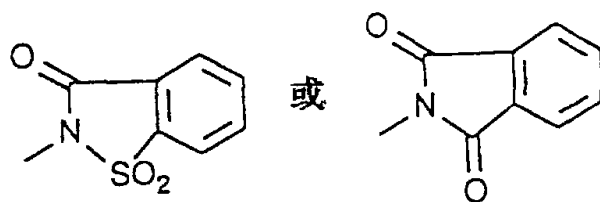
R^3 表示可任意被氟、氯、羟基、甲基或甲氧基取代的苯基，

R^4 表示式 $-CO-A-R^8$ 或 $-CO-NR^9R^{10}$ 基团，其中
A 表示一个直连键或氧原子，

R^8 表示均可任意被基团 $-NR^{11}$ 插入的环丙基、环丁基、环戊基或环己基，或者表示有最多至 6 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和的烃基，所述烃基可被氧原子或硫原子或基团 $-NR^{11}$ 任意插入，其中

R^{11} 表示甲基、苯基或苄基，

并且当 A 表示氧时，上述烃基总是被吡啶基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基取代，或被基团 $-NR^{14}-CO-R^{15}$ 、 $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$ 、 $-O-(CH_2)_b-R^{20}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}-COOR^{25}$ 、



取代，其中

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{24} 和 R^{25} 相同或不同，并且表示氢或可任意被氟、氯、甲基或甲氧基取代的苯基；或者表示有最多至 4

个碳原子的直链或支链的烷基，所述烷基可任意被苯基取代，

b 表示数字 1 或 2，

R^{20} 表示可任意被甲基或甲氧基取代的苯基，

R^{22} 和 R^{23} 相同或不同，并且表示氢、苯基或有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烃基，所述烃基可任意被环丙基、环戊基、环己基、苯基或苯氧基取代，而所述苯基和苯氧基又可被羟基、甲基或甲氧基取代，或者

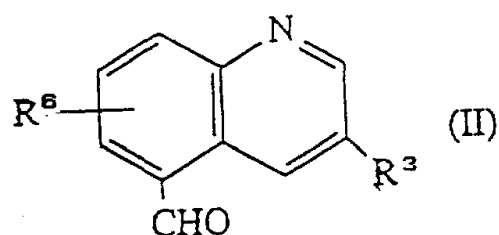
R^{22} 和 R^{23} 和氮原子一起形成可任意被苯基取代的哌啶环，

R^9 和 R^{10} 相同或不同，并且表示氢、环丙基或有最多至 4 个碳原子的直链或支链的烷基。

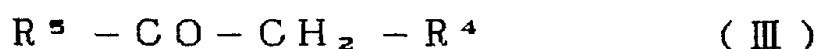
本发明通式 (1) 化合物的制备方法是：

当 R^1 和 R^2 有上述含意但不是一起形成内酯环时，

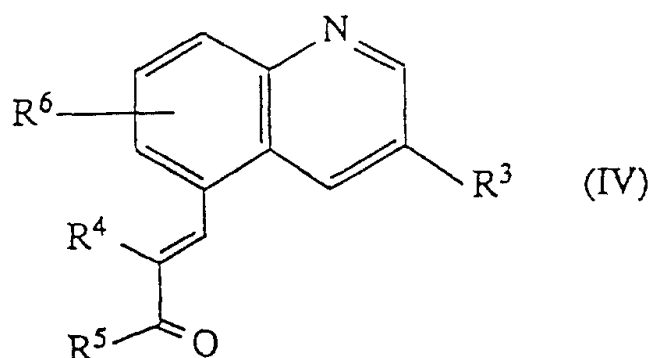
[A] 使通式 (II) 化合物首先和通式 (III) 的酰基衍生物反应，随之可任意分离相应的通式 (IV) 的叶立德 (ylidene) 化合物，然后将产物或者在氨或铵盐存在下与式 (V) 反应，或者和通式 (VI) 的氨基衍生物直接反应，所述反应可任意地在惰性有机溶剂中进行，



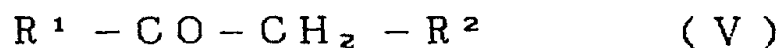
其中 R^3 和 R^6 有上述含意，



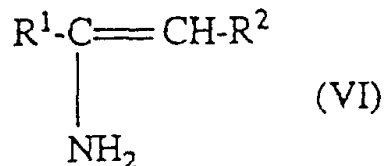
其中 R^4 和 R^5 有上述含意，



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 有上述含意，

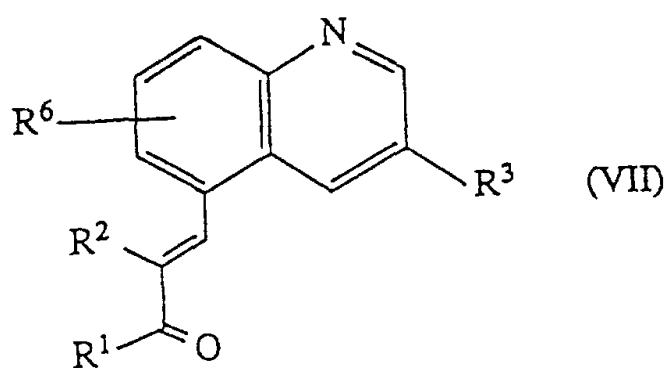


其中 R^1 和 R^2 有上述含意，

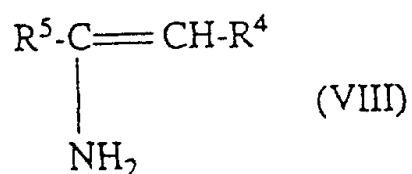


其中 R^1 和 R^2 有上述含意，或者

[B] 使通式 (II) 的醛类化合物首先和通式 (V) 化合物反应，随之可任意分离通式 (VII) 的叶立德化合物，并且下一步中，将产物在惰性溶剂中在氨或铵盐存在下和通式 (III) 的上述化合物反应或者直接和通式 (VIII) 的烯氨酸衍生物反应，



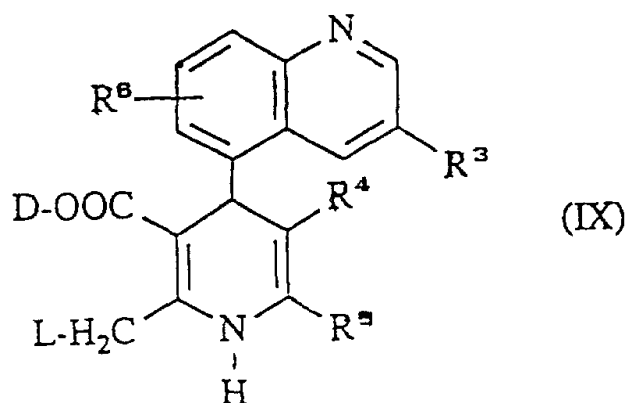
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^6 有上述含意，



其中 R^4 和 R^5 有上述含意，

或者当 R^1 和 R^2 一起形成内酯环时，

[C] 按照 [A] 及 [B] 中的方法，首先制备通式 (IX) 化合物，然后按公知的方法进行酸或碱催化的环合反应，



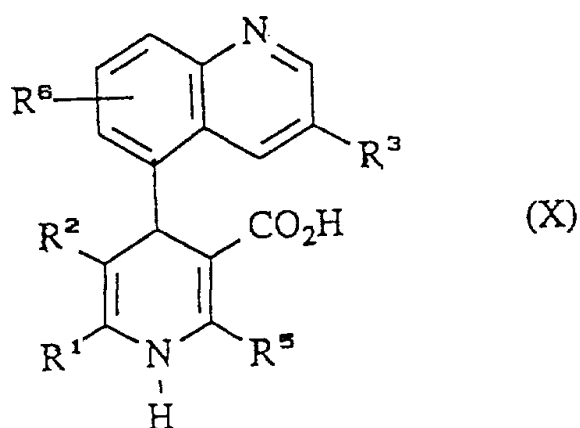
其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 有上述含意，

D 表示 C_{1-6} 烷基，

L 表示离去基团例如氯或乙酰氧基，

或者

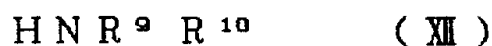
[D] 当 R^4 表示式 $-CO-A-R^8$ ($A = \text{氧}$) 或 $-CO-NR^9 R^{10}$ 时，使式 (X) 化合物，任意地经过其活性酸衍生物，与通式 (XI) 的醇或通式 (XII) 的胺反应，



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 有上述含意，此时若使用手性羧酸，则得到相应的手性酯或手性酰胺，



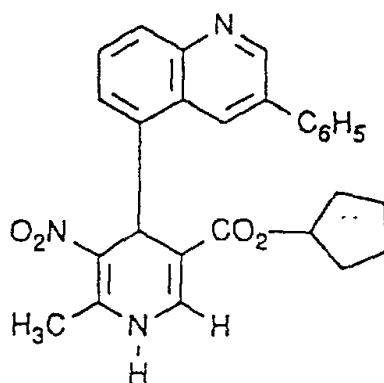
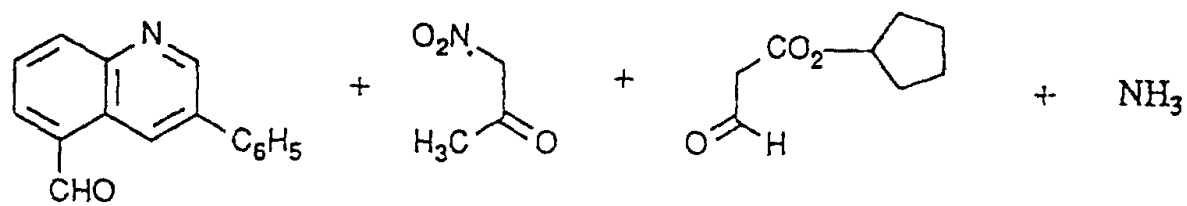
或



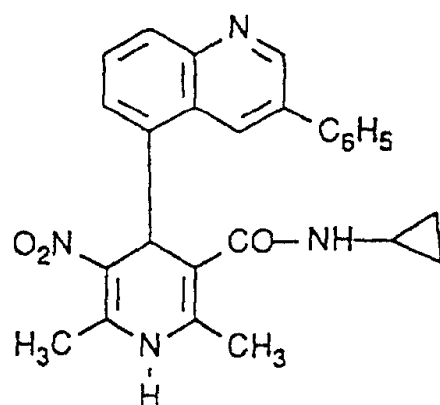
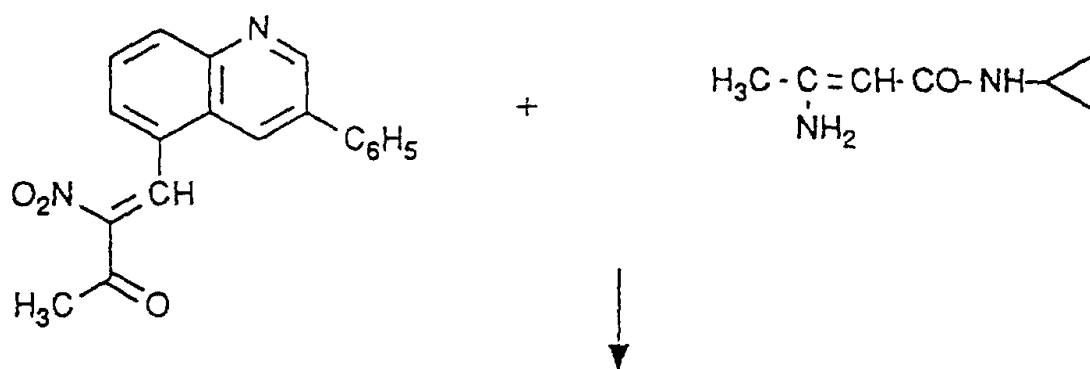
其中 R^8 、 R^9 和 R^{10} 有上述含意。

本发明的方法能用下列反应路线说明：

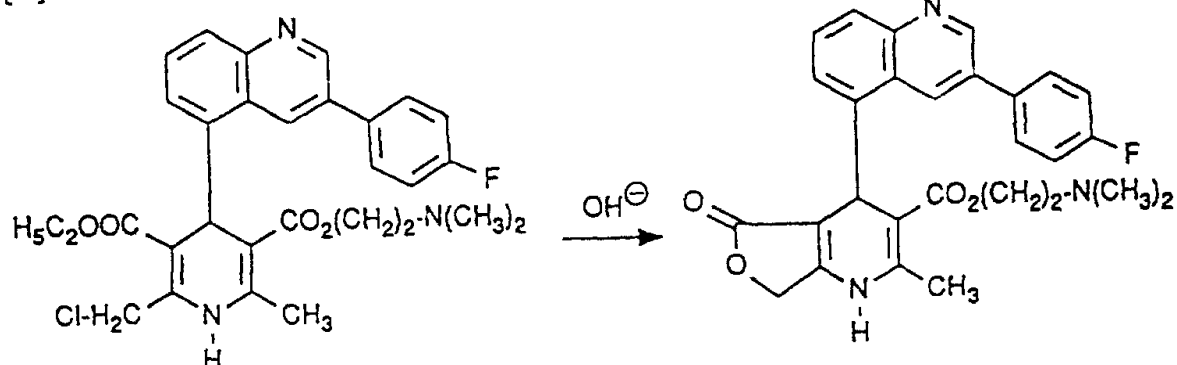
[A]



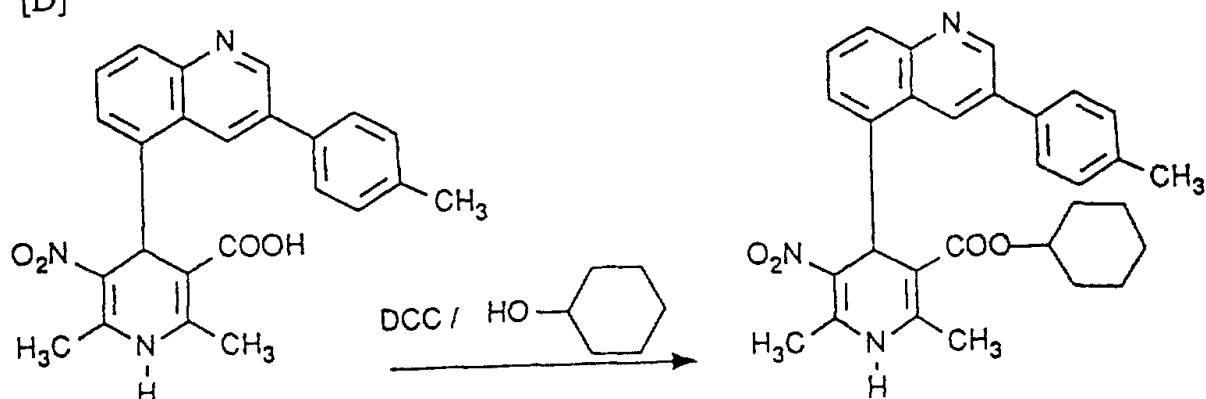
[B]



[C]



[D]



方法 [A]、[B] 和 [C] 中使用的合适的溶剂是所有惰性有机溶剂，在这些溶剂中优选醇类如甲醇、乙醇、正一或异一丙醇，醚类如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、乙二醇单或双甲基醚，冰醋酸，吡啶，二甲基甲酰胺，二甲基亚砷，乙腈或六甲基磷酰胺或甲苯。

用于方法 [D] 的合适的溶剂是除了醇类以外的上述列举的所有溶剂。

方法 [A]、[B]、[C] 和 [D] 的反应温度能在十分宽的范围内改变，但通常在 $10 \sim 200^\circ\text{C}$ ，优选 $20 \sim 150^\circ\text{C}$ 的范围内进行。

上述方法可以在大气压下或在加压或减压下完成（例如 0.5 至 5 巴），优选在常压下进行。

当实现本发明的方法时，参加反应的物质的比例不是关键的，但一般而言采用等摩尔量的反应物。

使羧酸活化的试剂是常规试剂，例如是无机卤化物如亚硫酸氯、三氯化磷或五氯化磷或是羰基二咪唑，碳化二亚胺类化合物如环己基碳化二亚胺，或 1-环己基-3-[2-(N-甲基吗啉)乙基]碳化二亚胺对甲苯磺酸盐，或 N-羟基苯邻二甲酰亚胺或 N-羟基苯并三唑。

对映体纯的化合物通过下述方法制得：例如可以通过常规方法分离其中 R⁴ 为旋光性酯基的通式 (1) 化合物的非对映体混合物，随后制备对映体纯的羧酸化合物并且然后例如用相应的醇类进行酯化反应，从而完成转化成对映体纯的二氢吡啶羧酸酯类。

合适的手性酯基是对映体纯的醇类的所有的酯类，所述醇类例如是 2-丁醇、1-苯基乙醇、乳酸、乳酸酯类、扁桃酸、扁桃酸酯类、2-氨基醇类、糖衍生物及许多其它对映体纯的醇类。

非对映体通常是用分级结晶法、柱色谱法或者 Craig 分配法分离，至于哪种方法是最佳方法必须视具体情况而决定，有时将所述各方法结合起来使用也是恰当的。特别合适的分离方法包括重结晶法或 Craig 分配法，或者该两种方法结合使用。

对映体纯的二氢吡啶类化合物的酯化反应优选在醚类如乙醚或四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、氯仿、乙腈或甲苯中进行。

通式 (II) 的醛类化合物是公知的或者可用常规方法制备 (US 5 100 900)。

另外，通式（Ⅲ）的酰基衍生物，叶立德化合物（Ⅳ）和（Ⅶ）以及通式（Ⅵ）和（Ⅷ）的烯胺衍生物是公知的或能用常规方法制备。

上述制备方法仅是用于说明，通式（1）化合物的制备方法并不限于这些方法。而且，对于制备本发明化合物，可以以同样的方式采用上述方法的任何改进方法。

本发明的化合物显示出了未预见到的且有价值的药理活性。它们影响心肌收缩力及平滑肌的紧张性。特别是它们具有增强收缩力的作用。

因此，它们在药物上可对病理上改变的血压产生影响，用于冠状治疗并且用于治疗心机能不全。它们还可用于治疗心律失常，降低血糖，粘膜消肿及影响盐和液体的平衡。

使用离体被灌注的豚鼠心脏来测定本发明化合物对心脏和血管的作用。为此，使用体重为250至350g的豚鼠的心脏。敲击动物头部将其处死，打开胸腔，插入金属导管并将其连接在分离出的主动脉中，从胸腔中分离出心脏和肺，并经主动脉导管将其连接至灌注装置，同时连续灌注。将肺从其根部分离。所使用的灌注介质是Krebs-Henseleit 溶液（118.5mmol/l的NaCl、4.75mmol/l的KCl、1.19mmol/l的 KH_2PO_4 、1.19mmol/l的 MgSO_4 、25mmol/l的 NaHCO_3 和0.013mmol/l的 Na_2EDTA ），其中含1.2mmol/l的 CaCl_2 ，加入10mmol/l的葡萄糖作为供能物质。在灌注之前将溶液过滤除去任何颗粒，向溶液中充入碳合气（95% O_2 、5% CO_2 ）以便维持pH为7.4。用压缩机以恒定流速（10ml/分钟）在32℃时灌注心脏。

为了测定心功能，将装有液体并通过液体柱与压力传感器连接的

乳胶球通过左心房插入到左心室中，并且将等体积收缩记录在高速记录仪上。通过连接在心脏上游灌注系统的压力传感器记录灌注压。

在这些条件下，灌注压减小表明冠状扩张，而左心室收缩幅度的增大或减小分别表明心肌收缩力的降低或升高。适当稀释度的本发明化合物被灌注到位于离体心脏上游一小段距离处的灌注体系中。

按照公知方法，使用惰性无毒的药学上适用的赋形剂或溶剂，可将本发明新的化合物转化成常规制剂如包衣或未包衣片剂、丸剂、粒剂、气雾剂、糖浆剂、乳剂、悬浮液剂及溶液剂。在本申请中，在每种制剂中有治疗活性的化合物应当以浓度为混合物总重量的约 0.5 ~ 90 % 存在。也就是说，其数量应足以达到所述的剂量范围。

制剂的制备例如可通过使用溶剂和/或赋形剂使活性化合物分散，必要时也可使用乳化剂和/或分散剂；当用水作稀释剂时，也可任选使用有机溶剂作助溶剂。

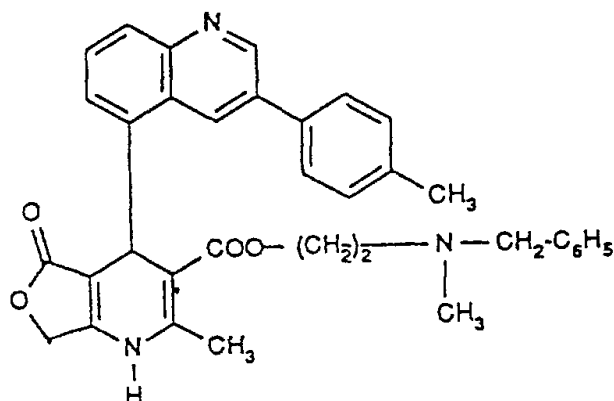
可按照常规方法给药，优选口服或肠胃外给药。特别是经舌给药或静脉内给药。

通常有利的给药剂量是：对于静脉内给药，给药量约为 0.001 ~ 1 mg/kg 体重，优选约为 0.01 ~ 0.5 mg/kg 体重，以便达到有效的治疗效果；对于口服给药，剂量为 0.01 ~ 20 mg/kg 体重，优选 0.1 ~ 10 mg/kg 体重。

尽管如此，有时也必须与上述剂量不一致，具体取决于体重、给药途径、个体对药物的反应、所用制剂的性质以及给药时间或给药的间隔时间。例如在某些情况下，使用低于上述的最低剂量已经足够，而在另一些情况下则需要超出上述上限。当给药量相对较大时，最好将其分成可全天给药的两个或两个以上的单个剂量。

实施例 1

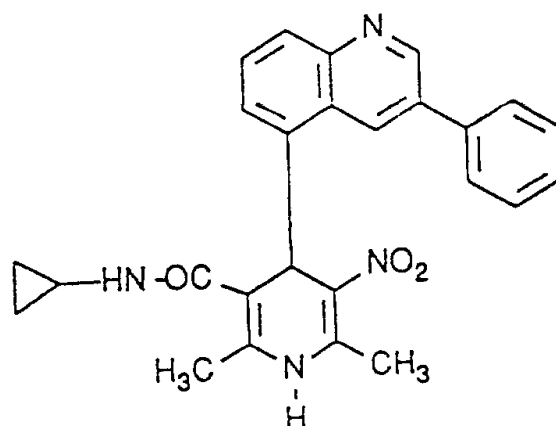
2-甲基-4-[3-(4-甲基苯基)-5-喹啉基]-5-氧代-1,4,5,7-四氢咪喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸·2-(N-苄基-N-甲基氨基)乙基酯



将 1.24 g (5 mmol) 3-氨基巴豆酸·2-(N-苄基-N-甲基氨基)乙基酯加到于 30 ml 异丙醇中的 2.3 g (5.5 mmol) 2-[3-(4-甲基苯基)-5-喹啉亚基]-4-乙酰氧基-3-氧代-丁酸乙基酯中, 并将混合物加热回流 24 小时, 冷却后浓缩, 用闪式色谱法初步纯化得 2.3 g 初步提纯的油状物。将该油状物于 1 g 氢氧化钾和 40 ml 异丙醇的混合物中加热回流 30 分钟, 冷却、用 1 N 盐酸调至中性并浓缩, 将残留物溶在乙酸乙酯/水中, 相分离后乙酸乙酯层用水洗, 干燥并浓缩, 所得粗产品在硅胶柱上提纯, 用甲苯/乙酸乙酯的混合物作洗脱剂。纯的级份被收集, 浓缩, 再用甲醇结晶, 得 550 mg 无色晶体, 熔点 173-175℃。

实施例 2

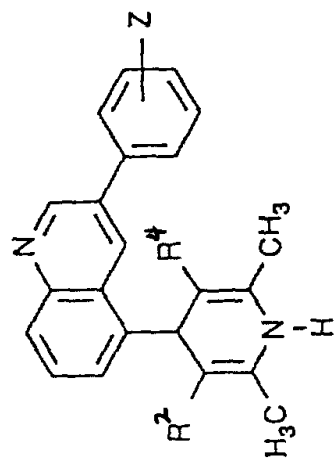
2,6-二甲基-3-硝基-4-(3-苯基-5-喹啉基)-1,4-二氢吡啶-5-(N-环丙基)-甲酰胺



将 1.4 g (10 mmol) N-环丙基-3-氨基巴豆酰胺、1.8 g (17.5 mmol) 硝基丙酮和 0.6 ml (10 mmol) 乙酸加到于 40 ml 乙醇中的 2.33 g (10 mmol) 3-苯基-喹啉-5-甲醛中，将混合物加热回流 4 小时，冷后浓缩，将残留物溶在乙酸乙酯中，用水洗涤乙酸乙酯溶液，再用碳酸氢钠溶液及水洗，干燥并浓缩。在硅胶柱上提纯，用乙酸乙酯/甲苯混合物洗脱，合并纯的级份并浓缩，残留物从乙醇中结晶，得 420 mg 黄色晶体，熔点 179 – 182 °C。

按照实施例 1 和 2 的类似方法制备列于表 1 及表 2 中的化合物。

表 1



实施例

实施例	R ²	R ⁴	Z	F °C	对映体
3	-CN	-CO ₂ -(CH ₂) ₅ -NH ₂	H	138	
4	-CN	-CO-CH ₃	H	244-249	
5	-CN	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -NH ₂	H	217 (分解)	

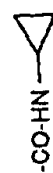
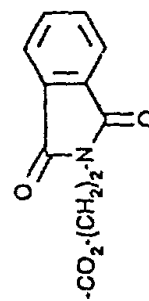
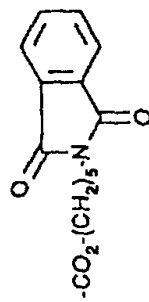


表 1

实施例、对映体

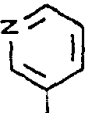
	R ²	R ⁴	Z	F ^{°C}	
9	-CN	$-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ CH_3	p-F	186	
10	-CN	$-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_2-$ 	o-Cl	199	
11	-CN	$-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{I}^-$ $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H	泡沫	
12	-CN	$-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{I}^-$ $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H	泡沫	
13	-CN	$-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-\text{CH}_3$ $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	o-F	157	
14	-CN	$-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_2-$ 	H	159	

表 1

实施例

对映体

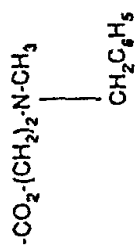
F^oC

Z

R²R⁴

15

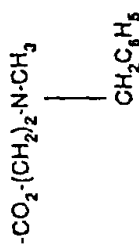
-CN



(+) 泡沫

16

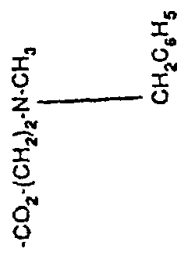
-CN



泡沫

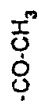
17

-CN



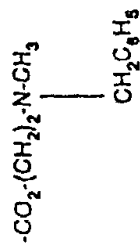
195

18

-NO₂

284

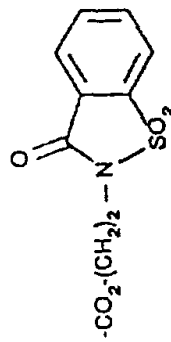
19

-NO₂

220

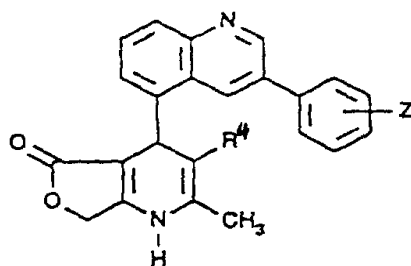
20

CN

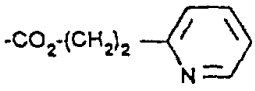
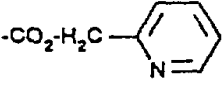
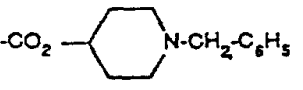
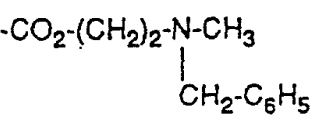
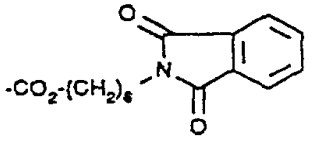
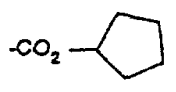
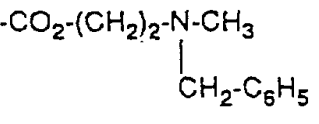
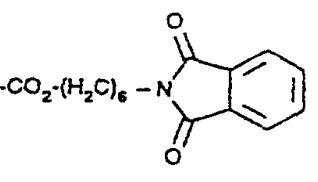
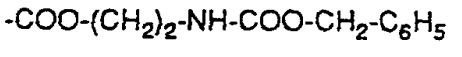
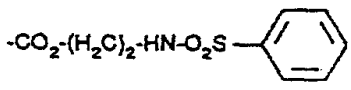


167-168

表 2



实施例	R ⁴	Z	F° C	对映体
21	-CONH-CH ₃	H		
22	-CO-NH-C ₂ H ₅	H	190	
23	-CO-NH- 	H	202-204	
24	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -N 	H	210-212	
25	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	H	239-240	
26	-CO ₂ -  -N-CH ₂ -C ₆ H ₅	p-CH ₃	160 (分解)	
27	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -N-CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₅	H	176	

实施例	R ⁴	Z	F °C	对映体
28		H	172	
29		H	262	
30		H	223-230	
31		m-OCH ₃	169-172	
32		H	235 (分解)	
33		p-F	>280	
34		p-F	169-170	
35		m-OCH ₃	泡沫	
36		H	142-144	
37		H	214-216	