



[12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 85 1 06982 A

C07D 487/00
A61K 31/495
/(C07D 487/04,
243:00, 237:00)
(C07D 487/04,
255:00, 237:00)

CN 85 1 06982 A

[43] 公开日 1987年5月20日

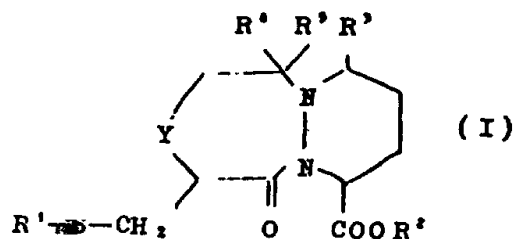
[21] 申请号 85 1 06982
[22] 申请日 85. 9. 14
[71] 申请人 弗·哈夫曼—拉罗切有限公司
地址 瑞士-4002巴塞尔
[72] 发明人 塞德里克·赫伯特·哈萨尔
占奥夫里·劳顿 萨利·里德沙

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部
代理人 穆德骏 唐 跃

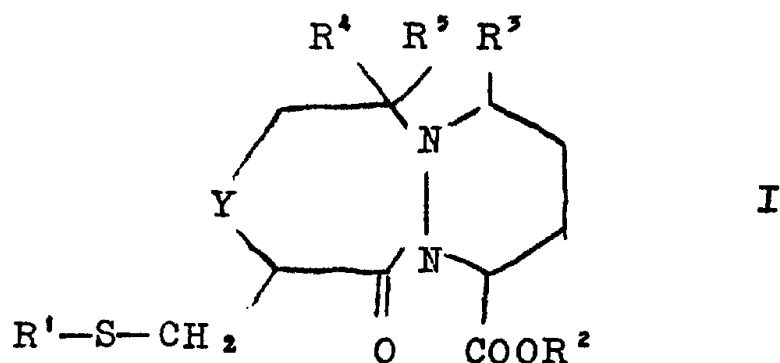
[54] 发明名称 二环化合物及其制备方法

[57] 摘要

通式为(I)的化合物其中R¹是氢、链烷酰基或芳酰基; R²是氢或烷基; R³是氢或芳基; R⁴和R⁵各是氢或R⁴和R⁵合在一起是氧基, 且Y是—CH₂—, —CH₂CH₂—或—N(R⁶)—, 其中R⁶是氢、烷基或芳烷基, 以及当R²是氢时, I式化合物与碱形成的可作为药物的盐, 而当Y是—N(R⁶)—时, I式化合物与酸形成的可作为药物的盐, 都有抗高血压作用, 并且可以成药的形式作为药物。而成药则可用已知的方法制得。

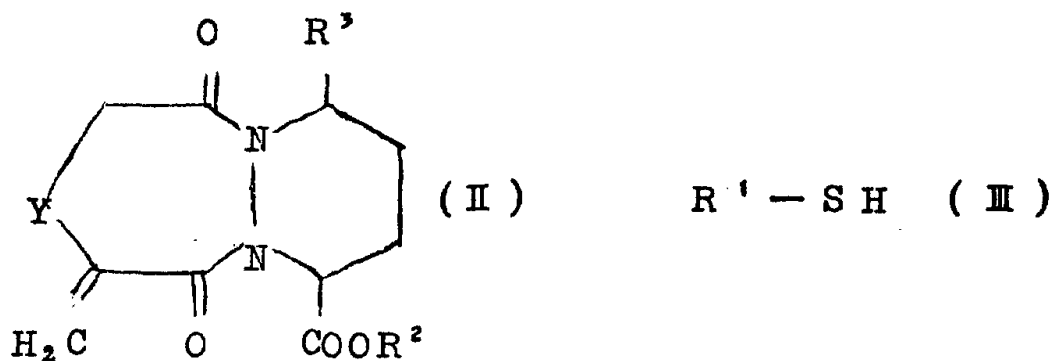


1、一种具有下述通式 I 所示的化合物的制备方法其特征在于：



其中 R^1 代表氢，链烷酰基或芳酰基； R^2 代表氢或烷基； R^3 代表氢或芳基； R^4 和 R^5 各代表氢或 R^4 和 R^5 合在一起代表氧基； Y 代表 $-CH_2-$ ， $-CH_2CH_2-$ 或 $-NCR^6-$ ；在这里 R^6 表示氢，烷基或芳烷基，以及在 R^2 代表氢时，上述化合物和碱生成可作为药物的盐和在 Y 代表 $-N(R^6)-$ 时，上述化合物和酸生成可作为药物的盐的制备方法，而该制备方法包括下述内容：

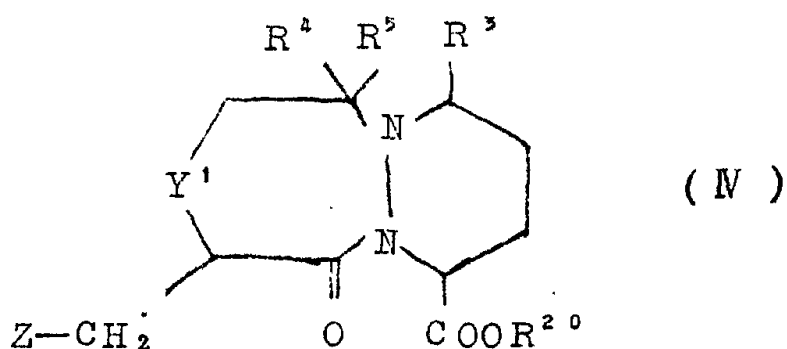
a) 为制备通式 I 的，其中 R^4 和 R^5 一起代表氧基的化合物，把下述通式 II 化合物和通式 III 的化合物进行反应；其中通式 II 中 R^2 ， R^3 ， Y 具有上述已给出的含义，通式 III 中 R^1 具有前面已给出的含义，



或

b) 为制备具有通式 I 的化合物；其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基， R^2

代表烷基，且 Y 代表 $-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ ，其中 R^6 代表烷基或芳烷基，可把通式 IV 的化合物和具有通式 V 化合物的碱金属盐进行反应，



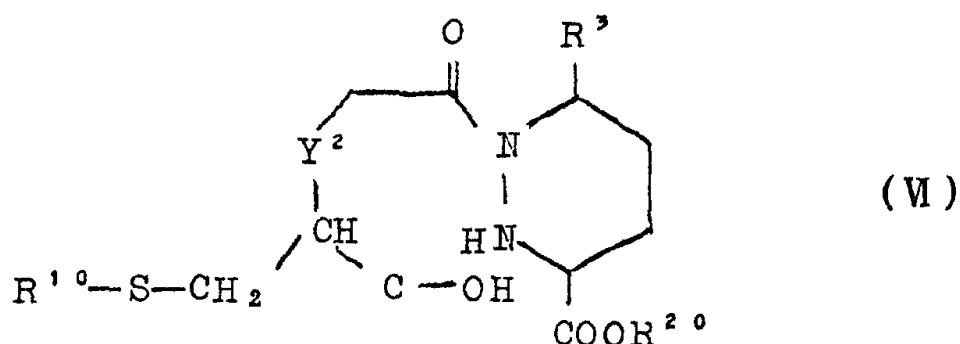
通式 IV 中 R^3 ， R^4 和 R^5 具有已给出的含义， R^{20} 代表烷基， Y' 代表 $-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{60})-$ ；其中 R^{60} 代表烷基或芳烷基，且 Z 代表剩余基团，



通式 V 中 R^{10} 代表链烷酰基或芳酰基，

或

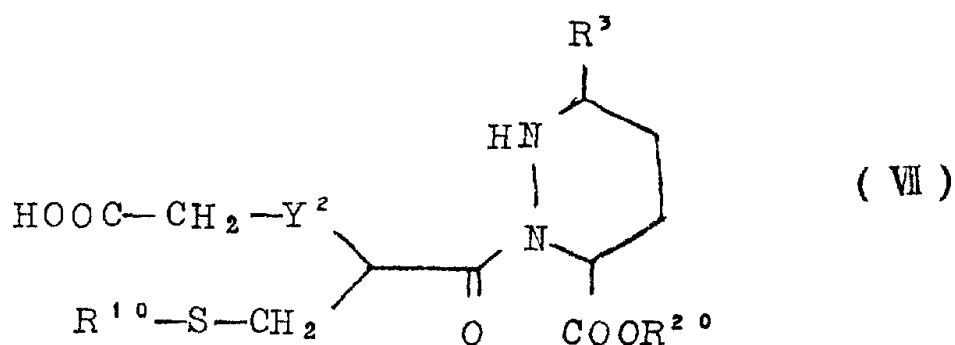
c) 为制备具有通式 I 的化合物；其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基， R^2 代表烷基、 R^4 和 R^5 一起代表氧基，且 Y 代表 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，可环化具有通式 VI 的化合物，



其中 R^3 ， R^{10} 和 R^{20} 具有已给出的含义，且 Y^2 代表 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，

或

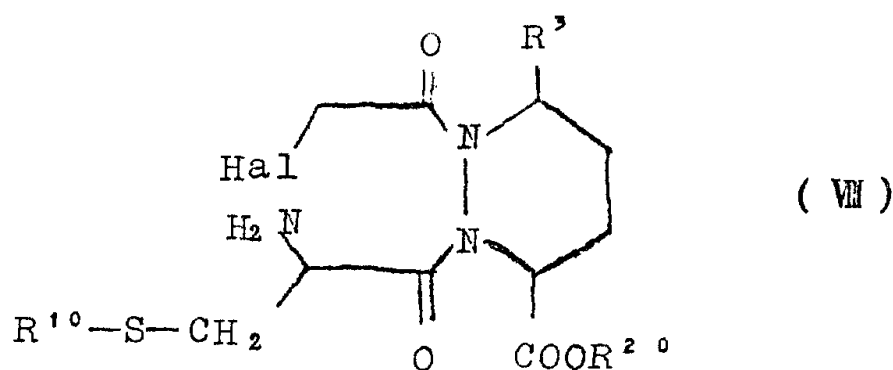
d) 为制备具有通式 I 的化合物；其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基， R^2 代表烷基， R^4 和 R^5 一起代表氧基，且 Y 代表 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ，可环化具有通式 VII 的化合物；



其中 R^3 、 R^{10} 、 R^{20} 和 Y^2 具有已给出的含义，

或

e) 为制备具有通式 I 的化合物；其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基， R^2 代表烷基， R^4 和 R^5 一起代表氧基，且 Y 代表 $-NH-$ ，可环化具有通式 VIII 的化合物，



其中 R^3 、 R^{10} 和 R^{20} 具有已给出的含义，Hal 代表卤素，

或

f) 为制备具有通式 I 的化合物；其中 R^1 代表烷酰基或芳酰基， R^2 代表烷基，且 R^4 和 R^5 各代表氢，可还原通式 I 化合物；其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基， R^2 代表烷基，且 R^4 和 R^5 一起代表氧基，

或

g) 为制备具有通式 I 的化合物，其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基，且

Y 代表 $-N-(R^6)-$ ；其中 R^6 代表烷基或芳酰基，可用通式 I 的化合物和具有通式 K 的化合物反应；其在式 I 中， R^1 代表链烷酰基或芳酰基，且 Y 代表 $-NH-$ ，



在 K 式中， R^{60} 和 Z 具有已给出的含义，

或

h) 为制备具有通式 I 的化合物；其中 R^1 代表氢，可用碱处理具有通式 I 的；其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基的化合物，

或

i) 为了制备式 I 的化合物，其中 R^2 代表氢，可用酸或碱处理式 I 的；而其中 R^2 代表烷基的化合物，

或

j) 为制备具有通式 I 的化合物；其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基，且 Y 代表 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-N(R^6)-$ ；其中 R^6 代表烷基或芳烷基，恰当对具有通式 I 的；其中 R^1 代表氢的相应的化合物，进行链烷酰基化或芳酰基化，

或

k) 如果需要的话，分离获得的非对映异构体的外消旋物的混合物；使之成为非对映异构体的外消旋物或旋光纯的非对映异构体，

和/或

l) 如果需要，拆分得到的外消旋物，使之成为旋光对映体，

和

m) 如果需要，用碱把所获得的具有通式 I 的；其中 R^2 代表氢的化合物，转变为可作为药物的盐，而用酸把所获得的具有通式 I 的；其中 Y 代表 $-N(R^6)-$ 的化合物，转变为可作为药物的盐。

2、根据权项 I 的方法所述，其特征为 R^1 代表氢。

3、根据权项1或权项2的方法所述，其特征为 R^2 代表氢。

4、根据权项1至3中任一权项的方法所述，其特征为 R^3 代表氢。

5、根据权项1至4中任一权项的方法所述，其特征为Y代表
—CH₂—。

6、根据权项1至5中任一权项的方法所述，其特征为 R^1 、 R^2
和 R^3 各代表氢，且Y代表—CH₂—。

7、根据权项1的方法所述，其特征为可制备八氢—9—巯基甲基
—6，10—二氧基—6H—吡嗪并〔1，2—*a*〕〔1，2〕二氮杂萘—1—羧酸。

8、根据权项1的方法所述，其特征为可制备八氢—9—巯基甲基
—10—氧基—6H—吡嗪并〔1，2—*a*〕〔1，2〕二氮杂萘—1—羧酸。

9、根据权项1的方法所述，其特征为可制备十氢—10—巯基甲
基—6，11—二氧基—6H—吡嗪并〔1，2—*a*〕〔1，2〕二氮
芳辛—1—羧酸。

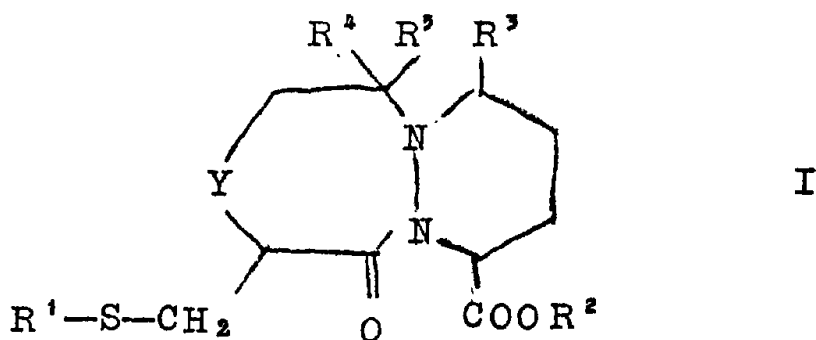
10、根据权项1至9中任一权项方法所述，其特征为在不对称碳
原子上有 R^1 —S—CH₂和 R^2 —OOC—取代基，其构型是(S)
型。

11、一种作为抗高血压药物的制备方法，其特征在于该法包括了
将在权项1中陈述的通式I的化合物或当 R^2 代表氢时，把I式化合物
与碱形成可作为药物的盐或当Y代表N(R^6)—时，把I式化合物与
酸生成可作为药物的盐制备成植物制剂药物。

12、一种药物和在治疗上是惰性的赋形剂，其特征在于这种药物
含有权项1中所述的通式I的化合物，或含有下述的药用盐；即当 R^2
代表氢时，I式化合物与碱生成的药用盐，或当Y代表N(R^6)—时，
I式化合物与酸生成的药用盐。

1 3、一种抗高血压的药物；其含有在权项 1 中所陈述的通式 I 的化合物；或含有当 R^2 代表氢时，I 式化合物与碱形成药用盐；或含有当 Y 代表 $N(R^6)$ 时；I 式化合物与酸形成药用盐，和一种在治疗上惰性的赋形剂。

1 4、通式 I 的化合物



其中 R^1 代表氢，链烷基或芳烷基； R^2 代表氢或烷基； R^3 代表氢或芳基； R^4 和 R^5 各代表氢或 R^4 和 R^5 合在一起代表氧基；且 Y 代表 $-CH_2-$ ， $-CH_2CH_2-$ 或 $-N(R^6)-$ ；其中 R^6 代表氢，烷基或芳烷基，以及当 R^2 代表氢时，I 式化合物与碱形成药用盐，和当 Y 代表 $-N(R^6)-$ 时，I 式化合物与酸形成药用盐，当制备上述 I 式化合物及其药用盐类时，应按照权项 1 中所述方法或根据其明显的化学当量关系制备。

1 5、根据权项 1 4 所述化合物，其特征为 R^1 代表氢，每当制备时，应按照权项 2 要求的方法或根据明显的化学当量关系制备。

1 6、根据权项 1 4 或 1 5 所述化合物，其特征为 R^2 代表氢，每当制备时，应按照权项 3 要求的方法或根据其明显的化学当量关系制备。

1 7、根据权项 1 4 至 1 6 中任一权项所述的化合物，其特征为 R^3 代表氢，每当制备时，应按照权项 4 要求的方法或根据其明显的化学当量关系制备。

1 8，根据权项 1 4 至 1 7 中任一权项所述的化合物，其特征为 Y

代表 $-\text{CH}_2-$ ，每当制备时，应按照权项5要求的方法或根据其明显的化学当量关系制备。

19、根据权项14至18中任一权项所述的化合物，其特征为 R^1 ， R^2 和 R^3 各代表氢，且 Y 代表 $-\text{CH}_2-$ ，当制备时，按照权项6要求的方法或根据其明显的化学当量关系制备。

20、八氢-9-硫基甲基-6，10-二氧基-6H-吡嗪并-[1,2-a][1,2]二氮杂萘-1-羧酸，每当制备时，按照权项8中所要求的方法或依靠其明显的化学当量关系制备。

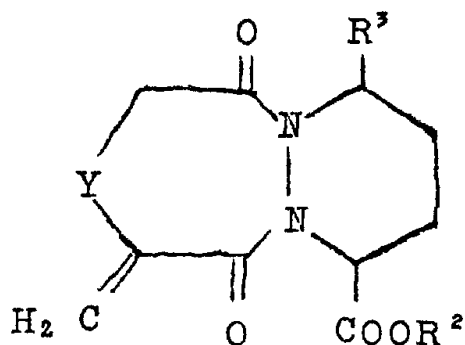
21、八氢-9-硫基甲基-10-氧基-6H-吡嗪并-[1,2-a][1,2]二氮杂萘-1-羧酸，每当制备时，按照权项8要求的方法或根据其明显的化学当量关系制备。

22、十氢-10-硫基甲基-6，11-二氧基-6H-吡嗪并-[1,2-a][1,2]二氮芳辛-1-羧酸，每当制备时，按照权项9中要求的方法或根据其明显的化学当量关系制备。

23、根据权项14至22中任一权项所述化合物，其特征为在不对称碳原子上有 $\text{R}^1-\text{S}-\text{CH}_2-$ 和 $\text{R}^2-\text{OOC}-$ 取代基的，构型是(S)型，每当制备时，按照权项10中要求的方法或根据其明显的化学当量关系制备。

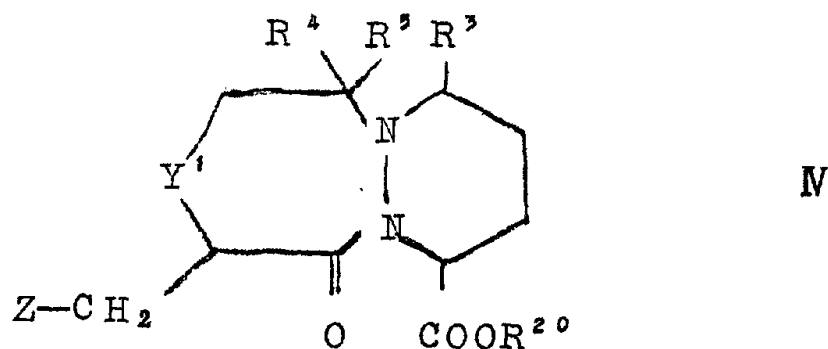
24、上文所述的本发明。

25、通式为II的化合物；其特征在于：



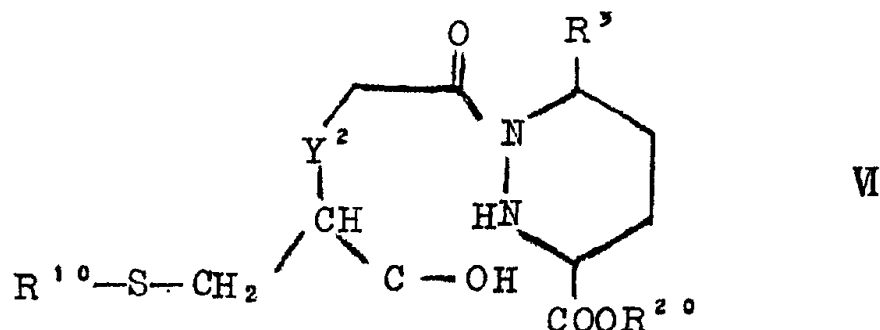
其中 R^2 代表氢或烷基； R^3 代表氢或芳基；且 Y 代表 $-CH_2-$ ， $-CH_2CH_2-$ 或 $-N(R^6)-$ ；其中 R^6 代表氢，烷基或芳烷基。

26、通式为 IV 的化合物；其特征在于：



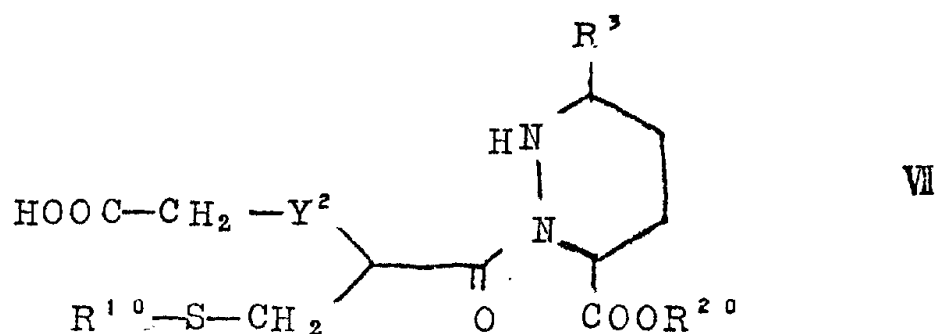
其中 R^3 代表氢或芳基； R^4 和 R^5 各代表氢，或 R^4 和 R^5 合在一起代表氧基； R^{20} 代表烷基； Y' 代表 $-CH_2-$ ， $-CH_2CH_2-$ 或 $-N(R^{60})-$ ；其中 R^{60} 代表烷基或芳烷基； Z 代表剩余基团。

27、通式为 V 的化合物其特征在于，



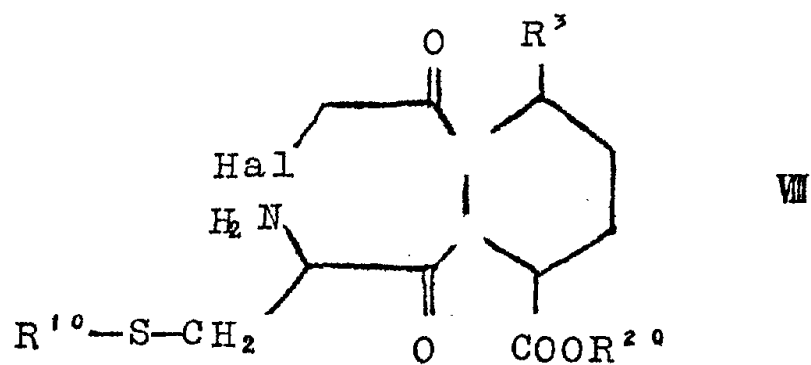
其中 R^3 代表氢或芳基； R^{10} 代表链烷酰基或芳酰基， R^{20} 代表烷基；且 Y^2 代表 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 。

28、通式为 VII 的化合物；



其中 R^3 代表氢或芳基； R^{10} 代表链烷酰基或芳酰基； R^{20} 代表烷基；且 Y^2 代表 $-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$ 。

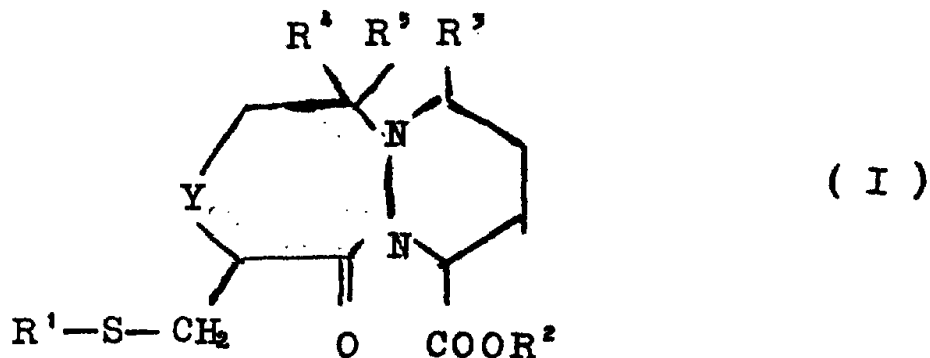
29、通式为Ⅷ的化合物其特征在于



其中 R^3 代表氢或芳基； R^{10} 代表链烷酰基或芳酰基； R^{20} 代表烷基；且 Hal 代表卤素。

二环化合物及其制备方法

本发明涉及二环化合物，及其制备方法，以及含有该化合物的药物。具体地讲，本发明涉及具有下述通式的二环化合物。



其中 R^1 代表氢、链烷酰基或芳酰基； R^2 代表氢或烷基； R^3 代表氢或芳基； R^4 和 R^5 各代表氢或 R^4 和 R^5 合在一起代表氧基； Y 代表 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-N(R^6)-$ 在这里 R^6 表示氢、烷基或芳烷基。以及在 R^2 代表氢时，通式 I 化合物和碱生成可作为药物的盐。在 Y 代表 $-N(R^6)-$ 时，式 I 化合物和酸生成可作为药物的盐。

通式 I 的化合物中，至少含有一个不对称的碳原子。本发明不仅包括了这些旋光性一致的化合物，而且还包括各种非对映异构体的外消旋物和不同的非对映异构体外消旋物的混合物。在通式 I 的化合物中，对具有 R^1-S-CH_2- 和 R^2-COO- 取代基的不对称碳原子的构型，最好的是 (S) 型。

本说明书中所用的术语“烷基”意指一个直链或支链烷基；其碳原子数为 1~8，最好是 1~4（例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基等等）。术语“芳基”意指苯基，或带有一个或更多个选自卤素、烷基、烷氧基、三氟甲基等等取代基的苯基。芳基的

实例是苯基、4-氯苯基、对-甲苯基、4-甲氧基苯基等等。术语“芳烷基”意指被芳基取代了一个氢原子的烷基，芳烷基的实例是苯甲基、2-苯乙基、3-苯丙基、4-氯苯甲基、4-甲氧基苯甲基等等。术语“链烷酰基”意指一个由链烷羧酸衍生来的链烷酰基；而该链烷羧酸含有1~8个碳原子，最好是1~4个碳原子，例如醋酸、丙酸、丁酸、戊酸、新戊酸等等。术语“芳酰基”意指一个由苯甲酸，或带有一个或多个选自卤素、烷基、烷氧基、三氟甲基等等取代基的苯甲酸衍生来的芳酰基。苯甲酸如象4-氯苯甲酸、对-苯甲酸、4-甲氧基苯甲酸等等。术语“烷氧基”意指一个联接着一个氧原子的烷基，烷氧基的实例是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等等。术语“卤素”意指氟、氯、溴、碘。

在 R^2 代表氢时通式I的化合物和碱生成可作为药物的盐。这些盐的实例是碱金属盐（比如钠盐和钾盐）、碱土金属盐（比如钙盐和镁盐）、铵盐和与有机碱如二环己基胺等生成的盐。在Y代表 $-N(R^6)-$ 时通式I的化合物和酸生成可作为药物的盐；而酸的实例是无机酸（如氢氯酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸）和有机酸（如醋酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、甲苯磺酸等）。

本发明所提供的最好的一类化合物是，其中 R^1 代表氢、 R^2 优先代表氢，对于 R^3 ，优先代表氢，Y优先代表 $-CH_2-$ 。

根据上面所述，很显然，特别好的通式I化合物是其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各代表氢，且Y代表 $-CH_2-$ 的化合物。

上面所述通式I优先选用的化合物主要是：

八氢-9-基甲基-6，-10-二氧-6H-吡嗪并〔1,2-a〕
-〔1,2〕-二氮杂草-1-羧酸和

八氢-9-基甲基-10-氧基-6H-吡嗪并〔1,2-a〕
-〔1,2〕-二氮杂草-1-羧酸

另外一些使人感兴趣的通式 I 的化合物的实例是：

9-乙酰硫甲基-八氢-6, 10-二氧基-6 H-吡嗪并-
〔1, 2-a〕〔1, 2〕二氮杂萘-1-羧酸,

9-乙酰硫甲基-八氢-10-氧基-6 H-吡嗪并-〔1, 2-d〕
〔1, 2〕二氮杂萘-1-羧酸。

9-乙酰硫甲基-八氢-6, 10-二氧基-6 H-吡嗪并
〔1, 2-a〕〔1, 2〕二氮杂萘-1-羧酸叔丁酯和

9-乙酰硫甲基-八氢-10-氧基-6 H-吡嗪并-〔1, 2-a〕
〔1, 2〕二氮杂萘-1-羧酸叔丁酯。

此外, 还有一些使人感兴趣的通式 I 的化合物的实例是：

十氢-10-甲基-6, 11-二氧基-6 H-吡嗪并〔1, 2-a〕
〔1, 2〕二氮芳辛-1-羧酸。

10-乙酰硫甲基-十氢-6, 11-二氧基-6 H-吡嗪并
〔1, 2-a〕〔1, 2〕二氮芳辛-1-羧酸叔丁酯。

9-乙酰硫甲基-8-苄基-八氢-6, 10-二氧基-6 H-吡
嗪并〔1, 2-a〕〔1, 2, 5〕三氮杂萘-1-羧酸。

8-苄基-八氢-9-基甲基-6, 10-6 H-吡嗪并-
〔1, 2-a〕〔1, 2, 5〕三氮杂萘-1-羧酸。

9-乙酰硫甲基-8-甲基-八氢-6, 10-二氧基-6 H-吡
嗪并〔1, 2-a〕〔1, 2, 5〕三氮杂萘-1-羧酸。

八氢-9-基甲基-8-甲基-6, 10-二氧基-6 H-吡嗪
并〔1, 2-a〕〔1, 2, 5〕三氮杂萘-1-羧酸。

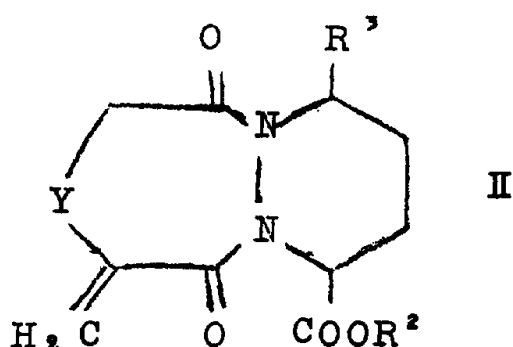
9-乙酰硫甲基-8-苄基-八氢-6, 10-二氧基-6 H-吡
嗪并〔1, 2-a〕〔1, 2, 5〕三氮杂萘-1-羧酸叔丁酯。

9-乙酰硫甲基-8-甲基-八氢-6, 10-二氧基-6 H-吡
嗪并〔1, 2-a〕〔1, 2, 5〕三氮杂萘-1-羧酸叔丁酯和

9-乙酰硫甲基-八氢-6, 10-二氧基-6H-吡嗪并[1, 2-a][1, 2]二氮杂萘-1-羧酸甲酯。

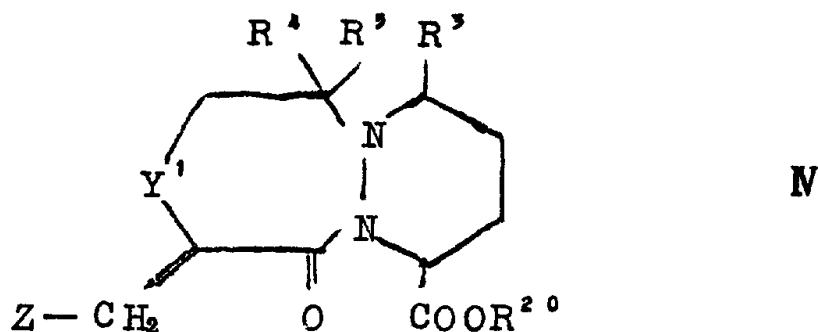
按照本发明所提供的制备方法，通式I的化合物及它们可作为药物的盐可按下述进行制备，

a) 为制备通式I化合物；其中R⁴和R⁵合在一起代表氧基，可将下述通式II化合物和通式III化合物进行反应；其中通式II中R²、R³、Y具有前面给出的含义。通式III中R¹具有前面给出的含义。



或

b) 为制备具有通式I的化合物；其中R¹代表链烷酰基或芳酰基，R²代表烷基，且Y代表—CH₂—、—CH₂CH₂—、或—N(R⁶)—；其中R⁶代表烷基或芳烷基，可用通式IV化合物和具有通式V化合物的碱金属盐进行反应；



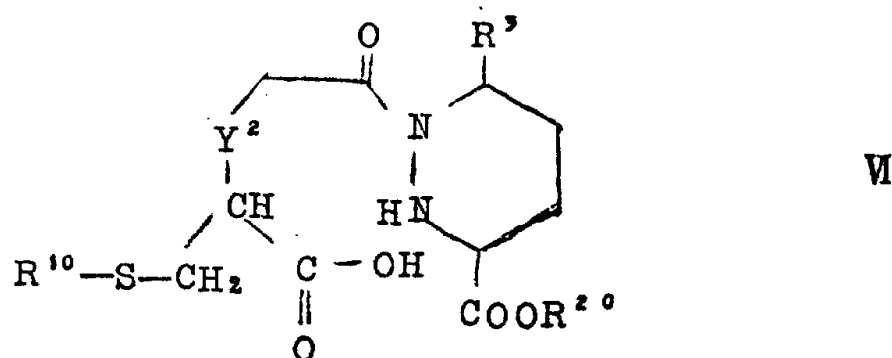
通式N中R³、R⁴和R⁵具有前面给出的含义，R²⁰代表烷基，Y'代表—CH₂—、—CH₂CH₂—或—N(R⁶⁰)—；其中R⁶⁰代表烷基或芳烷基、且Z代表剩余基团。



通式 V 中 R^{10} 代表链烷酰基或芳酰基。

或

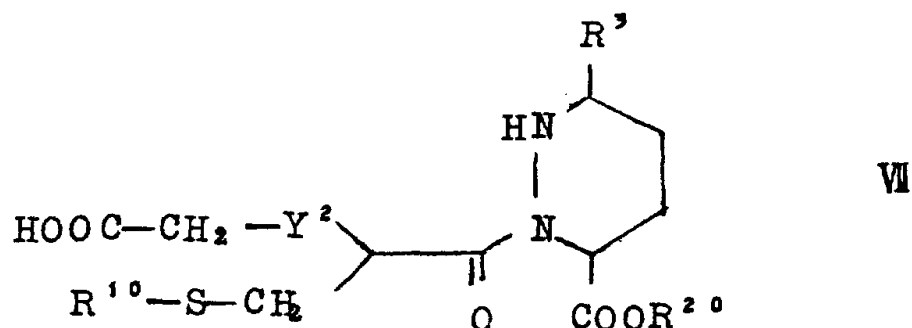
c) 为制备具有通式 I 化合物；其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基， R^2 代表烷基， R^4 和 R^5 合在一起代表氧基，且 Y 代表 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ，可环化具有通式 VI 的化合物；



其中 R^3 、 R^4 和 R^{20} 具有前面给出的含义，且 Y^2 代表 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 。

或

d) 为制备具有通式 I 的化合物；其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基， R^2 代表烷基， R^4 和 R^5 合在一起代表氧基，且 Y 代表 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ，可环化具有通式 VII 的化合物；

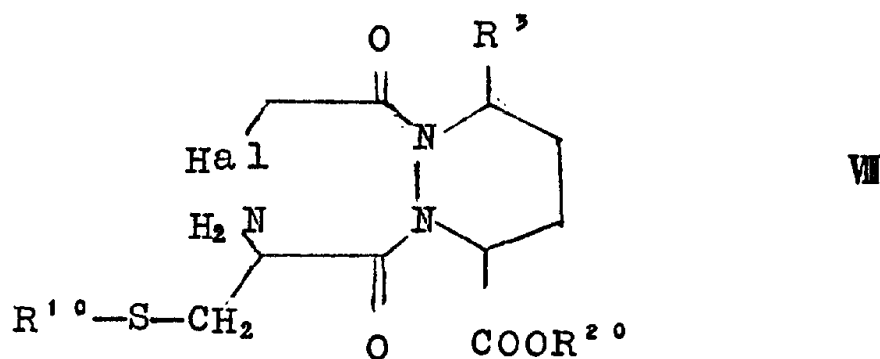


其中 R^3 、 R^{10} 、 R^{20} 和 Y^2 具有前面给出的含义。

或

e) 为制备具有通式 I 的化合物；其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基， R^2

代表烷基， R^4 和 R^5 合在一起代表氧基，且 Y 代表 $-NH-$ ，可环化具有通式 VIII 的化合物；



其中 R^3 、 R^{10} 和 R^{20} 具有前面给出的含义。Hal 代表卤素。
或

f) 为制备具有通式 I 的化合物；其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基， R^2 代表烷基，且 R^4 和 R^5 各代表氢，可还原通式 I 的化合物；其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基， R^2 代表烷基，且 R^4 和 R^5 合在一起代表氧基。

或

g) 为制备具有通式 I 的化合物；其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基，且 Y 代表 $-N(R^6)-$ ；其中 R^6 代表烷基或芳烷基，可把通式 I 的化合物；其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基，且 Y 代表 $-NH-$ ，和具有通式 IX 的化合物进行反应；



其中 R^{60} 和 Z 具有前面给出的含义。

或

h) 为制备具有通式 I 的化合物；其中 R^1 代表氢，可用碱处理具有通式 I 的化合物；而其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基。

或

i) 为制备通式 I 化合物；其中 R^2 代表氢，可用酸或碱处理式 I 化合

物；而其中 R^2 代表烷基。

或

j) 为制备具有通式 I 化合物；其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基，且 Y 代表 $-CH_2-$ ， $-CH_2CH_2-$ 或 $-N(R^6)-$ ；其中 R^6 代表烷基或芳烷基，恰当地对具有通式 I 的；其中 R^1 代表氢的相应的化合物，进行链烷酰基化或芳酰基化。

或

k) 如果需要的话，分离所获得的非对映异构体的外消旋物的混合物；使之成为非对映异构体的外消旋物或旋光化的非对映异构体。

和/或

l) 如果需要的话，拆分得到的外消旋物，使之成为旋光对映体。

以及

m) 如果需要的话，用碱把所获得的具有通式 I 的化合物，转变成为可作为药物的盐；而式 I 中的 R^2 代表氢，用盐把所获得的具有通式 I 的化合物转变成可作为药物盐；而 I 式中的 Y 代表 $-N(R^6)-$ 。

根据实施方法 a)，具有通式 II 的化合物和具有通式 III 的化合物的反应，可用已知的方法进行。不论是否存在惰性的有机溶剂，反应都可进行。当使用惰性有机溶剂时，它们可以是：脂族烃或芳族烃（如正乙烷、苯、甲苯等等），卤代烃（如二氯甲烷、氯仿、1, 1, 1-三氯乙烷等），脂族醚（如二乙基醚、乙二醇二甲基醚、四氢呋喃、二恶烷等），酰胺（如二甲基替甲酰胺），脂族酮（如丙酮、甲乙酮等）等等。优先选用的溶剂是卤代烃，特别是二氯甲烷。反应温度不严格，可约在室温和反应混合物的回流温度之间。优先选择在室温下进行反应。

在实施方法 b) 中，其剩余基团用 Z 表示的，具有通式 N 的化合物可作为原料，例如，其中 Z 可以是卤素原子如氯原子或溴原子，烷基磺酸基团如甲烷磺酸基或芳基磺酸基如对一甲苯磺酸基。

根据实施方法 *b*)，具有通式 IV 的化合物和具有通式 V 化合物的碱金属盐的反应，在惰性有机溶剂中能很方便地进行。这类碱金属盐可以是钠盐或优先选用钾盐。在催化剂量的碱金属碘化物（如碘化钠、碘化钾等）存在的情况下，可利于反应的进行。合适地惰性有机溶剂是脂族酮（如丙酮、甲乙酮等），卤代烃（如二氯甲烷、三氯甲烷、1, 1, 1-三氯乙烷等），脂族酯（如醋酸乙酯、醋酸丁酯等），酰胺类（如二甲基甲酰胺等）等等。

反应温度不严格要求，例如，反应温度在约 10°C 至反应混合物的回流温度之间，反应都可进行。在反应混合物的回流温度下进行反应最好。

根据实施方法 *c*)，通式 VI 的化合物的环化可用已知的方法进行。在优先选用的方案中，按已知的方法，用适当的卤化剂如五卤化磷（如五氯化磷等）或亚硫酸卤（如亚硫酸氯等）处理，使具有通式 VI 的化合物转变为相应的酰基卤（如酰基氯），随后再自发地进行环化，得到所要求的具有通式 I 的化合物。

根据实施方法 *d*)，具有通式 VII 的化合物的环化可用已知的方法进行。在优先选用的方案中，按已知的方法，用一种适宜地卤化剂如五卤化磷（如五氯化磷等）或亚硫酸卤（如亚硫酸氯等）处理，使具有通式 VII 的化合物转变为相应的酰基卤（如酰基氯），随后再自发地进行环化，得到所需要的通式 I 的化合物。

依据实施方法 *e*)，具有通式 VIII 的化合物的环化在下述条件下很容易进行。例如，在有碱的情况下，如碱金属碳酸盐或碳酸氢盐（如碳酸氢钠水溶液），并且存在惰性有机溶剂如脂族烃或芳族烃（如正己烷、苯、甲苯等等），卤代烃（如二氯甲烷、氯仿、1, 1, 1-三氯乙烷等），酯族醚或环醚（如二乙基醚、乙二醇二甲基醚、四氢呋喃、二恶烷等），酰胺（如二甲替甲酰胺），脂族酮（如丙酮、甲乙酮等）等等。

尽管这种环化反应优先选用约在室温下进行，但是，如果需要的话，也可在高温下进行，例如温度升到反应混合物的回流温度。

根据实施方法 *f*)，用甲硼烷还原具有通式 I 的化合物；其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基， R^2 代表烷基，且 R^4 和 R^5 合在一起代表氧基，还原反应可方便地进行，合适的甲硼烷的络合物是甲硼烷/四氢呋喃，甲硼烷/二甲硫，甲硼烷/ N, N -二乙苯胺等等。用甲硼烷进行的还原反应，适宜在低温下进行，且在惰性有机溶剂中进行。例如，在温度约 0°C 至 20°C 之间，用甲硼烷/四氢呋喃的络合物，在四氢呋喃惰性有机溶剂中进行还原反应。

根据实施方法 *g*)，具有通式 I 的化合物；其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基，且 Y 代表 $-NH-$ ，可和具有通式 IX 的化合物，用已知的方法，进行反应。反应适宜在惰性有机溶剂存在的情况下进行。如用卤化烃（如二氯甲烷、氯仿等），酰胺（如二甲替甲酰胺等），腈（如乙腈等）等等溶剂。

如果需要的话，反应可以在有机碱存在的情况下进行。例如，三烷基胺（如三乙胺、三乙基异丙胺等等）。吡啶， N, N -二甲基苯胺等，反应温度是室温或是高温，例如在反应混合物的回流温度下进行反应。

根据实施方法 *h*)，用碱处理，使具有通式 I 的；其中 R^1 代表链烷酰基或芳酰基的化合物，转变为具有通式 I 的；其中 R^1 代表氢的化合物。这种处理可用已知的方法进行。合适的碱是碱金属氢氧化物（如氢氧化钠和氢氧化钾），以及氢氧化铵。进行处理的温度可约是室温或是反应混合物的沸点温度。优先选用室温。

根据实施方法 *i*)，用碱进行处理，使具有通式 I 的；其中 R^2 代表烷基的化合物，转变为具有通式 I 的；其中 R^2 代表氢的化合物，这种处理可用已知的方法进行。当烷基是叔丁基时，用酸处理。合适的碱是碱金属氢氧化物（如氢氧化钠和氢氧化钾），以及氢氧化铵。处理温

度可约在室温和反应混合物的沸点温度之间，优先选用在室温下进行处理。当用酸处理时，特别适宜的酸是无水三氟醋酸，在这种情况下，处理适宜在室温下进行。

根据实施方法 *j*)，具有通式 I 的，其中 R^1 代表氢的化合物的链烷酰基化或芳酰基化，可用已知的方法进行。例如，在碱和惰性有机溶剂存在的情况下，使具有通式 I 的化合物和适当的酸的反应衍生物（如酰基氯）进行反应，使之链烷酰基化。合适的碱是：有机碱如三烷基胺（如三乙基胺）、吡啶、N，N-二甲基苯胺等等，合适的惰性有机溶剂是卤代烃（如二氯甲烷，氯仿等）、酰胺（如二甲基甲酰胺等）等等。反应温度不严格，可在室温和反应混合物的回流温度之间。

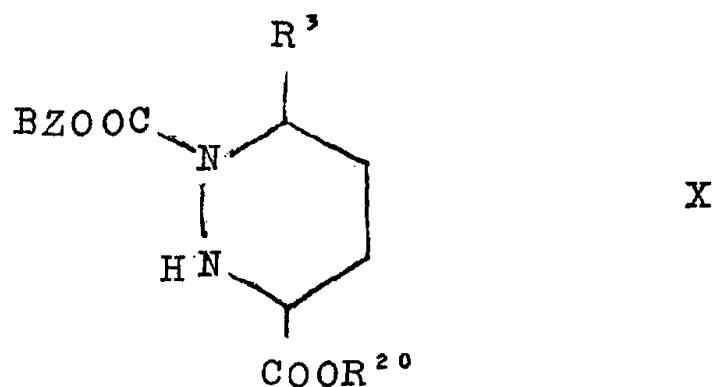
根据实施方法 *k*)，把非对映异构体的混合物分离为非对映异构体的外消旋物或旋光纯的非对映异构体，可用已知的方法进行。例如，采用一种适当的溶剂体系（例如乙酸乙酯/正己烷）进行色层分离（如在硅胶上）。

根据实施方法 *l*)，把外消旋物拆分为旋光对映体，可以按已知的方法进行。例如，在这种情况下，需要用合适的旋光性碱或旋光性酸处理，并分离所得到的旋光性盐（如用分级结晶的方法），并且需要用惯用的方法，从这些盐中分出旋光性一致的化合物。

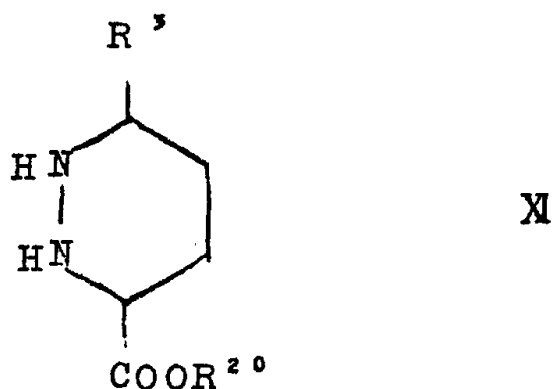
根据实施方法 *m*)，用碱把具有通式 I 的；其中 R^2 代表氢的化合物转变为药物所需的盐，且用酸把具有通式 I 的；其中 Y 代表 $-N(R^3)-$ 的化合物，转变为药物所需的盐，这可以按惯用的方法，用合适的酸或碱进行处理。

在实施方法 *a*) 中，作为原料的具有通式 II 的化合物，也是本发明制备的新的物质。

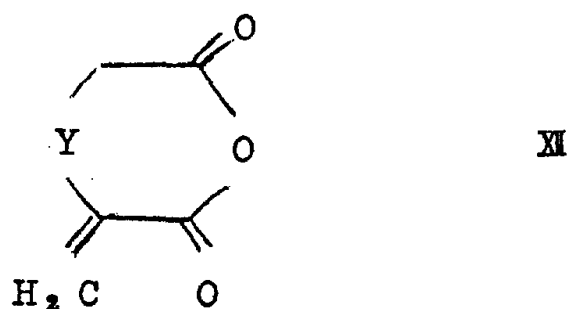
可以制备具有通式 II 的化合物，例如，具有通式 X 的化合物



其中 R^3 和 R^{20} 具有前面给出的含义，且 Bz 代表苄基，从此化合物中断裂出苄氧基羰基，而形成具有通式 XI 的化合物。

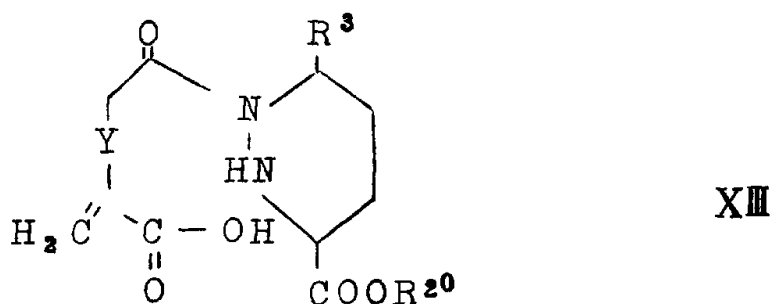


其中 R^3 和 R^{20} 具有前面给出的含义，用此化合物 (XI) 和具有通式 XII 的酞反应



其中 Y 有前面给出的含义。

就发生环化反应而生成了具有通式 XIII 的化合物



其中 R^3 、 R^{20} 和 Y 有已给出的含义。

并且如果需要的话，可用酸或碱处理所生成的具有通式 II 的；其中 R^2 代表烷基的化合物，以得到相应的具有通式 II 的；其中 R^2 代表氢的化合物。如果需要的话，也可以酯化这种化合物，以得到相应的具有通式 II 的；其中 R^2 代表烷基的化合物。

从通式 X 的化合物中，断裂出氧基羰基，可按照已知的方法进行。例如，在催化剂如贵金属催化剂（如钯吸附在碳上）存在的情况下，和在惰性溶剂（例如链烷醇如甲醇等）中，用氢进行断裂反应。

所生成的具有通式 XI 的化合物再和具有通式 XII 的酞进行反应，生成具有通式 XIII 的化合物。这一反应适宜在惰性有机溶剂中，如在卤代烃或最好是脂族醚或环醚（如二恶烷）中进行，反应温度在室温与反应混合物的回流温度之间，优先选用室温。

具有通式 XIII 的化合物的环化反应，可用已知的方法进行。在最佳的反应条件下，按已知的方法，用合适的卤化剂如五卤化磷（如五氯化磷等）或亚硫酸卤（如亚硫酸氯等），处理具有通式 XIII 的化合物，使之变成相应的酰基卤（例如酰基氯），其自发地进行环化，以形成具有通式 II 的；其中 R^2 代表烷基的化合物。

如果需要的话，用酸或碱处理上述方法所获得的具有通式 II 的；其中 R^2 代表烷基的化合物，就可以使它转变为具有通式 II 的；其中 R^2 代表氢的化合物。可以用已知的方法进行这种处理。适合的碱是碱金属

氢氧化物（如氢氧化钠和氢氧化钾）以及氢氧化铵。处理温度可约在室温和反应混合物的沸点温度之间，室温更具有优越性。

具有通式 II 的；其中 R^2 代表氢的化合物的酯化反应，可用已知的方法进行。例如，用合适地重氮烷烃如重氮甲烷进行处理。

制备上述具有通式 XIII 的化合物；其中 $R^{2'}$ 代表叔·丁基，且 Y 代表 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ，可选择的另一个方法是，把具有上述通式 XI 的；其中 $R^{2'}$ 代表叔·丁基的化合物和 2-亚甲基-戊二酸氢酯或-己二酸氢酯进行反应；而其中的酯基为碳原子数为 1~3 的烷基，并且用碱处理反应产物。

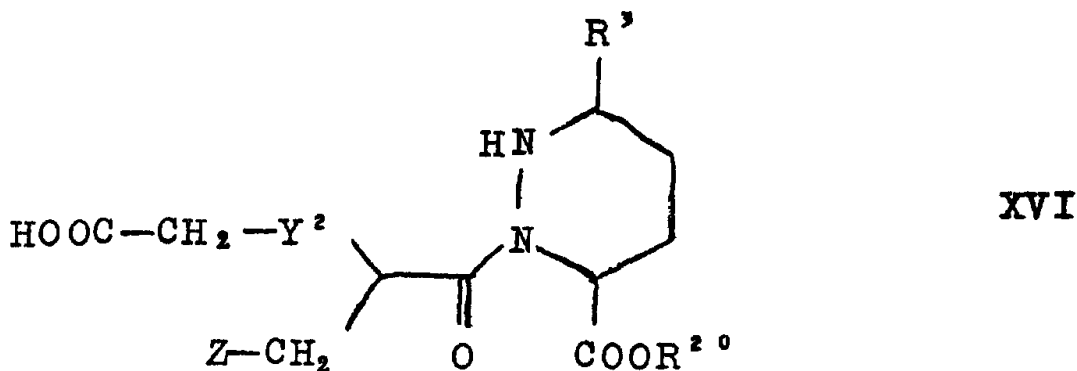
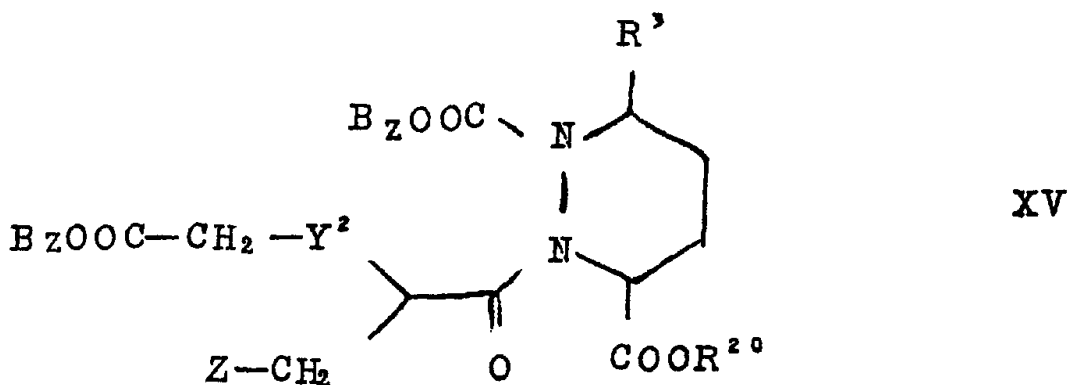
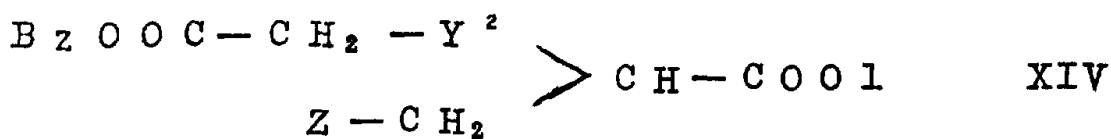
用已知方法，把具有通式 XI 的；其中 $R^{2'}$ 代表叔·丁基的化合物和 α -亚甲基-戊二酸氢酯或-己二酸氢酯进行反应，而其中酯基为 $C_{1\sim 3}$ 的烷基，则前面所提到的半酯就转变为反应衍生物，如活化酯，它再和具有通式 XI 的化合物反应，该反应适于在惰性有机溶剂（即醚如四氢呋喃等）中，并且温度在约 $0^\circ C$ 和室温之间进行。

用碱处理反应生成物，就生成具有通式 XIII 的化合物；其中 $R^{2'}$ 代表叔丁基，且 Y 代表 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ，可采用上面已叙述的相类似的方法，即用碱处理，使具有通式 II 的；其中 R^2 代表烷基的化合物，转变为具有通式 II 的；其中 R^2 代表氢的化合物的方法，进行这一处理。

在实施方法 b) 中，用作原料的具有通式 IV 的化合物也是本发明制得的新的物质。

可以制备具有通式 IV 的；其中 Y 代表 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 的化合物。例如，用具有上述通式 X 的化合物和具有通式 XIV 的化合物进行反应，而 XIV 式中的 Y^2 、Z 和 Bz 具有已给出的含义，再从生成的具有通式 XV 的；其中 R^3 、 $R^{2'}$ 、 Y^2 、Z 和 Bz 具有已给出的含义的化合物中，除去苄基和苄氧基羰基，并且对所生成的具有通式

XV I的酸进行环化；而其中R³、R²⁰、Y²和Z具有已给出的含义。



并且如果需要的话，再还原所生成的具有通式N的化合物；其中R'和R''合在一起代表氧基，且Y'代表—CH₂—或—CH₂CH₂—，就生成相应的，具有通式N的；其中R'和R''各代表氢的化合物。

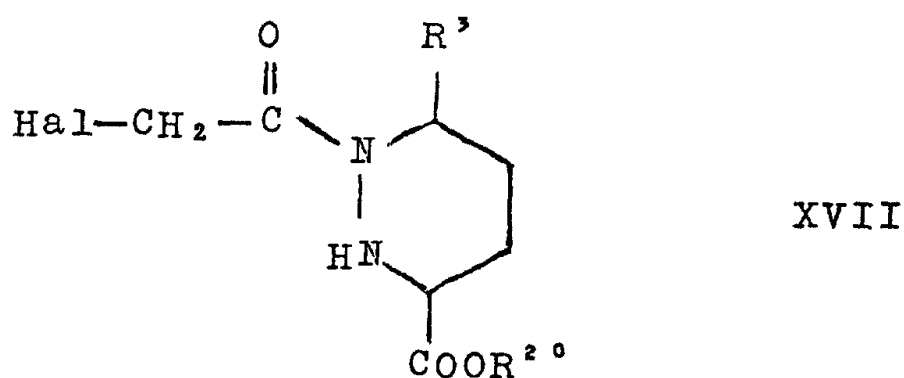
具有通式X的化合物和具有通式XIV的化合物的反应可用惯用的方法进行，例如，可在一种惰性有机溶剂中（如卤代烃比如二氯甲烷），并且在碱（如一种碱金属碳酸盐，比如碳酸钠或碱金属碳酸氢盐如碳酸氢钠）存在下，进行反应，而反应温度适宜是室温。

从通式 XV 的化合物中，除去苄基和苄氧基羰基，可按照通常已知的方法进行。例如，在催化剂如贵金属催化剂（即钯吸附在碳上）存在下，用氢反应，或当 R^2 不代表叔丁基时，在冰醋酸中用溴化氢进行反应。

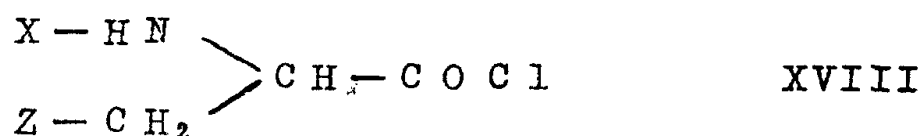
具有通式 XVI 的酸的环化反应，可用已知的方法进行。在优先选用的方案中，按已知的方法，用一种合适的卤化剂如五卤化磷（如五氯化磷等）或亚硫酸卤（如亚硫酸氯等）进行处理，使具有通式 XVI 的化合物转变为相应的酰基卤（例如酰基氯），随后自发地进行环化，就生成具有通式 IV 的化合物；其中 R^4 和 R^5 合在一起代表氧基，且 Y^1 代表 $-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$ 。

对具有通式 IV 的化合物；其中 R^4 和 R^5 合在一起代表氧基，且 Y^1 代表 $-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$ ，可用甲硼烷方便地进行还原反应，合适的甲硼烷的络合物比如甲硼烷/四氢呋喃、甲硼烷/二甲硫、甲硼烷/ N, N -二乙基苯胺或相似的配合物，在惰性有机溶剂中，且在低温下，用甲硼烷进行这种还原反应是合适的。例如在四氢呋喃中，用甲硼烷/四氢呋喃，反应温度在大约 $0^\circ C$ 至 $20^\circ C$ 之间。

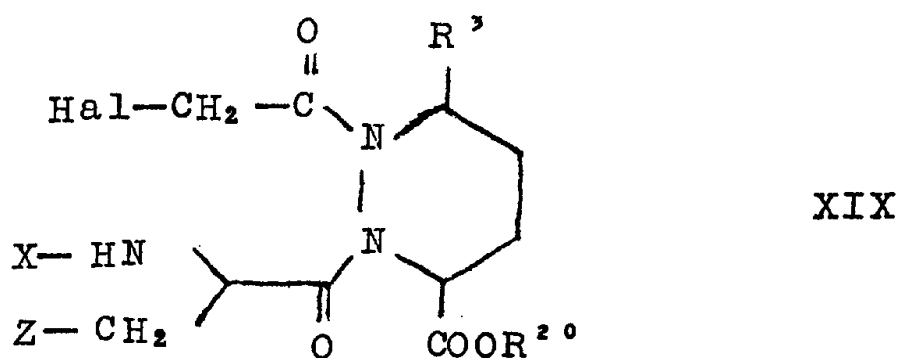
可制备具有通式 IV 的；其中 Y^1 代表 $-N(R^6)-$ 的化合物。例如，把上述的通式 XI 的化合物和卤代乙酰卤反应，就生成具有通式 XVII 的化合物；



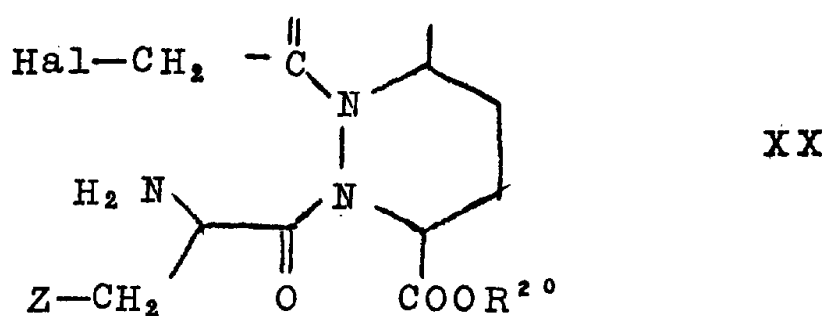
其中 R^3 、 R^{20} 和 Hal 具有已给出的含义，用此化合物和具有通式 XVIII 的化合物反应；



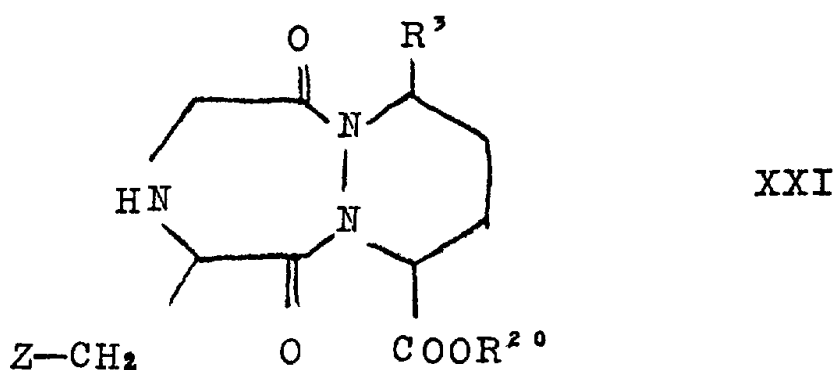
其中Z具有已给出的含义，且X代表氨保护基，在所生成的具有通式XIX的；其中R³、R²⁰、X、Z和Hal具有已给出的含义的化合物中，断裂掉用X表示的氨保护基。



然后环化所生成的具有通式XX的化合物；



其中R³、R²⁰、Z和Hal具有已给出的含义。把所生成的具有通式XXI的化合物；



其中R³、R²⁰和Z具有已给出的含义，和具有通式X的化合物进行反应，如果需要的话，把所生成的具有通式N的化合物；其中R⁴和R⁵合在一起代表氧基，且Y'代表-N(R⁶⁰)，还原成相应的具

有通式 IV 的化合物；其中 R^4 和 R^5 各代表氢。

把具有通式 XI 的化合物和卤代乙酰卤，如氯代乙酰氯、溴代乙酰溴、碘代乙酰碘等进行反应，这可按已知的方法进行。例如，在惰性有机溶剂中，如卤代烃（如二氯甲烷等），且在碱如碱金属碳酸盐或碳酸氢盐（如碳酸氢钠等等）中进行反应，而反应适宜在温度约为 0°C 至室温下进行。

在通式 XVIII 的化合物中，用 X 表示的氮保护基，可以是任何惯用的氮保护基。最好是，用碱如用三氟代乙酰基处理，以便除掉用 X 代表的氮保护基。

具有通式 XVII 的化合物和具有通式 XVIII 的化合物的反应，可用已知的方法进行。例如，在一种惰性有机溶剂如卤代烃（如二氯甲烷等）中，且在碱中，如在碱金属碳酸盐或碳酸氢盐（如碳酸氢钠等）中进行反应。温度约在 0°C 至室温时，便于反应进行。

断开在具有通式 XIX 的化合物中，用 X 表示的氮保护基，所用已知的方法决定于保护基的性质，以得到具有通式 XX 的化合物。

在下述条件下，具有通式 XX 的化合物的环化反应可很容易的进行。例如在碱中，如在含水的碱金属碳酸盐或碳酸氢盐（如碳酸氢钠等）中并且在惰性有机溶剂中，如在脂族烃或芳族烃（如正己烷、苯、甲苯等等），卤代烃（如二氯甲烷、氯仿、1, 1, 1-三氯乙烷等等）、脂族醚或环醚（如二乙基醚、乙二醇二甲基醚、四氢呋喃、二恶烷等）、酰胺（如二甲替甲酰胺等）、酯族酮（如丙酮、甲乙酮等）或相似化合物中进行环化。尽管这一环化反应最好在室温下，但如果需要的话，它也可在高温下进行，例如可在温度升到反应混合物的回流温度下进行。

上面提到的用 X 表示的氮保护基的除去，和环化反应，如果需要的话，也可按相反的次序进行。例如用碱金属氢化物如氢化钠，在惰性有机溶剂如酰胺（如二甲替甲酰胺等）中，在室温下，对具有通式 XIX 的

化合物进行环化，然后用已知的方法，断开用 X 表示的保护基。

具有通式 XXI 的化合物和具有通式 X 的化合物的反应，可用已知的方法进行。反应适于在惰性有机溶剂中进行。例如卤代烃（如二氯甲烷、氯仿等）、酰胺（如二甲替甲酰胺等）、腈（如乙腈等）或相似化合物。如果需要的话，反应可在一种有机碱中进行，如三烷基胺（如三乙胺、二乙基异丙胺等）、吡啶、N, N-二乙基苯胺等。反应可在约室温或高温下进行，例如在反应混合物的回流温度下进行。

对具有通式 IV 的化合物；其中 R' 和 R'' 合在一起代表氧基，且 Y' 代表 $-N(R^{60})-$ ，其还原反应可用甲硼烷方便地进行。适宜的甲硼烷的络合物，如象甲硼烷/四氢呋喃、甲硼烷/二甲硫、甲硼烷/N, N-二乙苯胺或其它类似的络合物。用甲硼烷进行的这种还原反应，适宜在一种惰性有机溶剂中，并且在低温下进行，例如，在四氢呋喃中，温度在大约在 0°C 到 20°C 下，用甲硼烷/四氢呋喃进行还原反应。

按照不同于上面所述的方法，即不同于制备具有通式 IV 的；其中 Y' 代表 $-N(R^{60})-$ 的化合物的方法，用于代替具有通式 XVIII 的化合物的，可以是一种相应的化合物；其中 Z 代表羟保护基（如苯氧基）。在该方法后面几个步骤中，一直保留着羟保护基直到环化反应完成为止。于是，用已知的方法将它转变为羟基。例如，当羟保护基是苯氧基时，可在贵金属 催化剂如钯的存在下，用催化氢化作用，使该保护基转变为羟基。所生成的化合物对应于通式 XXI；但是用 Z 代表羟基，该化合物再和具有通式 X 的化合物进行反应，如同上面所述，并且用已知的方法把反应产物转变为具有通式 IV 的化合物；其中 R' 和 R'' 合在一起代表氧基，且 Y' 代表 $-N(R^{60})-$ ；例如，与链烷磺酰卤如甲烷磺酰氯反应。最后，如果需要的话，所得到的具有通式 IV 的化合物可被还原，如上面所述，得到相应的；其中 R' 和 R'' 各代表氢的化合物。

在实施方法 c) 中，用作原料的具有通式 VI 的化合物，也是本发明

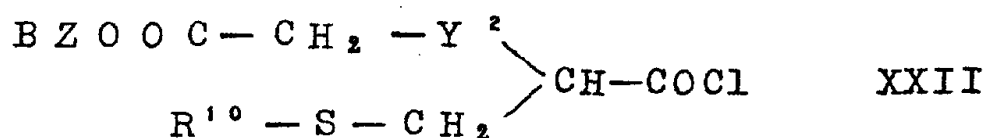
制成的一种新的物质。

可以制备具有通式VI的化合物，例如，用具有上述通式XIII的；其中Y代表—CH₂—或—CH₂—CH₂—的化合物和上述通式V的化合物反应，就制得式VI的化合物。

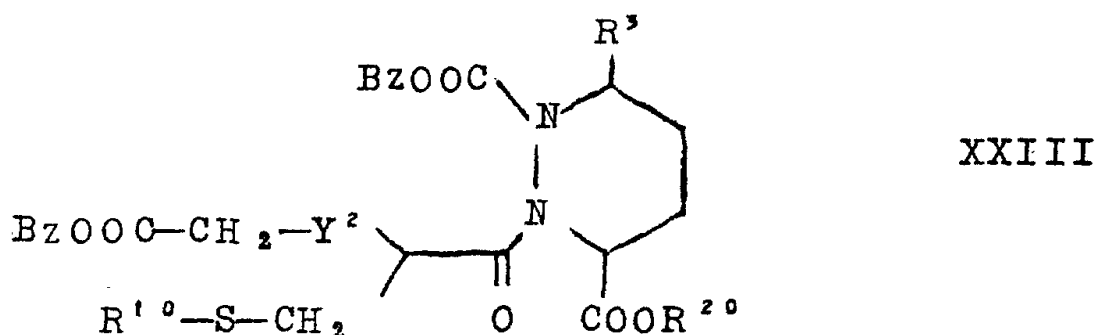
具有通式XIII的；其中Y代表—CH₂—或—CH₂—CH₂—的化合物，和具有通式V的化合物反应，可用已知的方法进行。不论是否在惰性有机溶剂中，反应都可进行。当使用惰性有机溶剂时，它们是：脂族烃或芳族烃（如正己烷、苯、甲苯等），卤代烃（如二氯甲烷、氯仿、1,1,1-三氯乙烷等），脂族醚或环醚（如二乙基醚、乙二醇二甲基醚、四氢呋喃、二恶烷等），酰胺（如二甲替甲酰胺），脂族酮（如丙酮、甲基·乙基酮等）或其它相似化合物。优先选用的溶剂是卤代烃，特别是二氯甲烷。反应温度不严格，可在约室温和反应混合物的回流温度之间，优先选用的方案是在约室温下进行反应。

在实施方法d)中，用作原料的具有通式VII的化合物，也是本发明制成的新的物质。

可以制备具有通式VII的化合物，例如，用上述通式X的化合物和具有通式XXII的化合物进行反应，就可制得式XXIII的化合物；



在式XXII中，R²⁰，Y²和Bz具有前面给出的含义，再从所生成的具有通式XXIII的化合物中，除去苄基和苄氧基羰基



在 XXIII 式中, R^3 、 R^{10} 、 R^{20} 、 Y^2 和 Bz 具有已给出的含义。

具有通式 X 的化合物和具有通式 XXII 的化合物的反应可用惯用的方法进行；例如，在惰性有机溶剂中（如卤代烃比如二氯甲烷）中，并且加入碱（如碱金属碳酸盐比如碳酸钠或碱金属碳酸氢盐比如碳酸氢钠），反应适宜在室温下进行。

从具有通式XXIII的化合物中，除去苄基和苄氧基羰基，可按照通常已知的方法进行；例如，在催化剂如贵金属催化剂（如钯吸附在碳上）存在下，用氢，或当R²⁰不代表叔丁基时，在冰醋酸中用溴化氢进行反应。

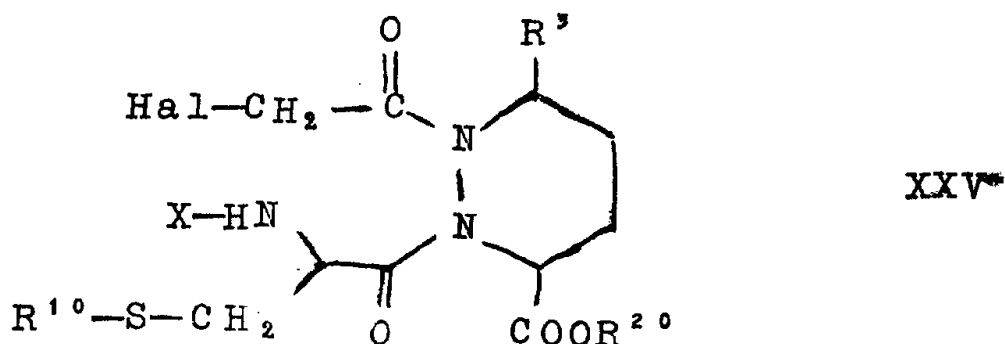
在实施方法e)中, 作为原料的具有通式Ⅳ的化合物, 也是本发明制成的一种新的物质。

可以制备具有通式Ⅳ的化合物，例如，用上述通式XVII的化合物和具有通式XXIV的化合物反应，



其中 R^{10} 和 X 具有已给出的含义,

然后, 在生成的具有通式 XXV 的化合物中, 断开由 X 表示的保护基,



其中 R^1 、 R^{10} 、 R^{20} 、 X 和 $H a 1$ 具有已给出的含义。

具有通式 XVI I 的化合物和具有通式 XXIV 的化合物的反应, 可用

已知的方法进行。例如，在惰性有机溶剂中，如卤代烃（如二氯甲烷等），并且加入碱，如碱金属碳酸盐或碳酸氢盐（如碳酸氢钠等），反应温度适宜约从0℃至室温温度。

在通式XXV的化合物中，断开用X表示的保护基，所用的已知方法决定于保护基的性质。

在实施方法a)、b)和g)中，作为原料的具有通式III、V和K的化合物，是已知化合物。

上面所述的，在原料的制备中，所使用的具有通式X、XII、XIV、XVIII、XXII和XXIV的化合物，是已知化合物，或类似于已知化合物，而这种相类似的化合物可用制备已知化合物的类似方法制得。

通式I的化合物及其上述的适用于制药的盐类，都可用作抗高血压的药剂。由于它们能抑制血管紧张肽转化酶（ACE）；而这种ACE会促使血管紧张肽I转变为血管紧张肽II，因此上述化合物及其药用盐类，对减轻或缓和与血管紧张肽有关的高血压症是有用的。

在玻璃试管内，上述化合物抑制血管紧张肽转化酶的活性，可用下述试验进行测定。

所采用的测定方法是以Cushman和Cheung的方法（*Biochem Pharmacol* 20, 1637—1648）为基础，并结合Hayakari等人提出的修改方法（*Anal Biochem*, 84, 361—369）。在有或没有不同浓度的试验物存在时，在37℃温度下，把作用物（马尿酸（基）—组氨酰（基）—亮氨酸，2 mM）与血管紧张肽转化酶（ACE）一起保温，放在含有氯化钠（300 mM）的磷酸钾缓冲液中（PH=8.3；100 mM）24分钟，该溶液的总体积为500微升。（如果试验物是酯，则在进行上述试验以前，应先用猪肝酯酶裂解该试验物）。然后在0℃温度下，在上述溶液中，加入3毫升磷酸钾缓冲液（PH为8.3；

200 mM)，反应就终止了，再加入已溶于1.5毫升二恶烷的2，4，6-三氯-S-三嗪（3%），并搅拌该溶液混合物直到黄色发色团完全显色为止。然后将试样进行离心分离，以便除掉任何已经生成的沉淀物。对由2，4，6-三氯-S-三嗪和游离马尿酸反应生成的黄色发色团，可用分光光度法，在382纳米波长处，进行测定。IC₅₀值被定义为：在上述条件下，能使血管紧张肽转化酶裂解马尿酸（基）-组氨酰（基）-亮氨酸减少50%时，试验物存在的浓度。

在上述试验中，用通式I中有代表性的化合物作试验物时，其所得到的结果列表如下：

表

化合物	IC ₅₀ (nM)
A	4.0
B	2.6
C	1.9
D	5.0

化合物A=八氢-9(S)-硫甲基-6，10-二氧-6H-吡嗪并〔1，2-a〕〔1，2〕二氮杂萘-1(S)-羧酸。

化合物B=八氢-9(S)-硫甲基-10-氧基-6H-吡嗪并〔1，2-a〕〔1，2〕二氮杂萘-1(S)-羧酸。

化合物C=十氢-10(R，S)-硫甲基-6，11-二氧基-6H-吡嗪并〔1，2-a〕〔1，2〕二氮芳辛-1(S)-羧酸。

化合物D=八氢-9-硫甲基-8-甲基-6，10-二氧基-6H-吡嗪并〔1，2-a〕〔1，2，5〕三氮杂萘-1(S)-羧酸（非对映异构体1）。

式 I 的化合物及其上述的药用盐类可以成药的形式用作药物，它们与共存的药物载体材料结合在一起，这种载体材料可以是适宜于肠道使用的（口服），或非肠道使用的有机载体材料或无机载体材料。这类载体材料的实例有水、明胶、阿拉伯胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、菜籽油、聚（亚烷基）二醇、凡士林等。成药可以是固体形式的（例如制成小药片、糖衣药丸、栓剂或胶囊），或可以是液体形式的（例如制成溶液、悬浮液或乳状液的药剂）。

制药必需采用标准的制药操作，例如消毒灭菌，和/或可以加入一些辅助剂，例如在制作成药时，加入防腐剂、稳定剂、湿润剂或乳化剂，加入用于改变渗透压的盐类或缓冲剂，成药中也可以含有其他的在治疗上有用的物质。

对于成年人，可以使用的式 I 化合物及其上述的药用盐类的日剂量为：每公斤体重的用量大约是 0.1 mg 到 100 mg，最好是约 1 mg 到 50 mg。每日使用的剂量可以是一次服用量或分次服用，应该知道，上述的用量范围只是作为实例给出的，用量的范围可以上下变动，这取决于某些因素，如所使用的是某一特定的化合物或盐，给药的要求，病情严重程度，和病人的条件，这都由看护的医生来决定。

说明本发明的一些实例如下：

实例 1

在 20 ml 二氯甲烷中，加入 2.0 克 (6.8 mmol) 八氢-9-亚甲基-6,10-二氢-6H-吡嗪并[1,2-a][1,2]二氮杂萘-1(S)-羧酸叔丁酯和 1.0 毫升 (14 mmol) 硫羟乙酸，并在室温下，搅拌 20 小时，蒸发后，用色谱分离法，在硅胶柱

上，利用乙酸乙酯/正己烷作洗脱剂，分离渣油。首先得到 1.3 克 (52%) 9(S)-乙酰硫甲基-八氢-6,10-二氧-6H-吡嗪并[1,2- α][1,2]二氮杂萘-1(S)-羧酸叔丁酯，其熔点为 95~96°C (来自乙醚/正己烷)，是白色固体，最后得到 1.16 克 (46%) 9(R)-乙酰硫甲基-八氢-6,10-二氧-6H-吡嗪并[1,2- α][1,2]二氮杂萘-1(S)-羧酸叔丁酯，其为白色非结晶形固体。

用作原料的八氢-9-亚甲基-6,10-二氧-6H-吡嗪并[1,2- α][1,2]二氮杂萘-1(S)-羧酸叔丁酯的制备方法如下：

将 10 克 (0.0313mol) 1-苄氧羰基-S-吡嗪酸叔丁酯溶于 100 毫升甲醇中，在室温下，和常压下，用 5% 钨/碳作催化剂，进行氢化反应。然后用过滤方法除去催化剂，并把滤液蒸发至干。将得到的吡嗪酸叔丁酯粗产品溶于 100 毫升二恶烷中，使溶液冷却到 0°C，加入 3.94 克 (0.0313mol) α -亚甲基-戊二酸酐 (溶于 100 毫升二恶烷中)。在 20°C 温度下，搅拌上述混合物 18 小时，蒸发以除去溶剂。将残渣分配在甲基叔丁醚和饱和的碳酸氢钠溶液二相之间，用盐酸酸化水相，并用二氯甲烷提取，就得到 8.34 克 (85%) 3(S)-叔丁氧基羰基-六氢- α -亚甲基-S-氧-1-吡嗪戊酸，其熔点为 96°C-99°C，是白色结晶。将 5.0 克 (16mmol) 上述酸溶于 350 毫升四氢呋喃中，使溶液冷却到 0°C，加入 3.75 克 (18mmol) 五氯化磷，在 0°C 温度下，搅拌该混合物 1 小时，然后在 20°C 温度下，搅拌 18 小时。蒸发以除掉溶剂，然后残渣分配在乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠溶液之间，蒸发有机相，用

色谱分离法，在硅胶柱上，用乙酸乙酯/正己烷作洗脱剂，分离残渣。得到 3.7 克 (79%) 八氢-9-亚甲基-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2]二氮杂萘-1(S)-羧酸叔丁酯，其熔点 $105^{\circ} - 106^{\circ}\text{C}$ (己烷)，是白色固体。

实例 2

把 370 毫克 (1 mmol) 9(S)-乙酰硫甲基-八氢-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2]二氮杂萘-1(S)-羧酸叔丁酯溶于 5 毫升四氢呋喃中，在 0°C 温度下，用 2 毫升 0.5 M 甲硼烷/四氢呋喃处理上述溶液。在 0°C 温度下，搅拌该混合物 1 小时，再在 20°C 温度下，继续搅拌 3 小时，然后用二氯甲烷稀释。细心地加入 15 毫升稀盐酸，并在 0°C 温度下，搅拌上述混合物 0.5 小时。用碳酸钠调节混合物的 PH 为 8，然后进行相分离，蒸发有机相，用色谱分离法，在硅胶柱上，以乙酸乙酯/正己烷作洗脱液，分离残余物。就得到 150 毫克 (42%) 9(S)-乙酰硫甲基-八氢-10-氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2]二氮杂萘-1(S)-羧酸叔丁酯，是无色油状物。

实例 3

采用在实例 2 中所陈述的类似方法，可以从 370 毫克 (1 mmol) 9(R)-乙酰硫甲基-八氢-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2]二氮杂萘-1(S)-羧酸叔丁酯中，制得 200 毫克 (56%) 9(R)-乙酰硫甲基-八氢-10-氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2]二氮杂萘-1(S)-羧酸叔丁酯，是无色油状物。

实例 4

溶解 300 毫克 (0.81mmol) 9(S)-乙酰硫甲基-八氢-6,10-二氧-6H-吡嗪并[1,2- α][1,2]-二氮杂萘-1(S)-羧酸叔丁酯于 3 毫升三氟代乙酸中, 在 20℃ 温度下, 将溶液放置 1.5 小时。蒸发以后, 可得到 230 毫克 (90%) 9(S)-乙酰硫甲基-八氢-6,10-二氧-6H-吡嗪并-[1,2- α][1,2]二氮杂萘-1(S)-羧酸, 其熔点为 133°-135℃ (乙酸乙酯/正己烷), 是白色固体。

实例 5

采用在实例 4 中所描述的类似方法, 可以从 300 毫克 (0.81mmol) 9(R)-乙酰硫甲基-八氢-6,10-二氧-6H-吡嗪并[1,2- α][1,2]-二氮杂萘-1(S)-羧酸叔丁酯中, 制得 235 毫克 9(R)-乙酰硫甲基-八氢-6,10-二氧-6H-吡嗪并-[1,2- α][1,2]二氮杂萘-1(S)-羧酸, 是白色的非结晶形固体。

实例 6

采用在实例 4 中所描述的类似方法, 可以从 130 毫克 9(S)-乙酰硫甲基-八氢-10-氧-6H-吡嗪并[1,2- α][1,2]二氮杂萘-1(S)-羧酸叔丁酯中, 制得 105 毫克 9(S)-乙酰硫甲基-八氢-10-氧-6H-吡嗪并-[1,2- α][1,2]二氮杂萘-1(S)-羧酸, 是白色的泡沫胶。

实例 7

采用在实例 4 中所描述的类似方法, 可以从 180 毫克 9(R)-乙酰硫甲基-八氢-10-氧-6H-吡嗪并[1,2- α][1,

2]二氮杂萘-1(S)-羧酸叔丁酯中，制得150毫克9(R)-乙酰硫甲基-八氢-10-氧-6H-吡嗪并[1,2- α][1,2]二氮杂萘-1(S)-羧酸，是无色胶。

实例8

将160毫克(0.51mmol)9(S)-乙酰硫甲基-八氢-6,10-二氧-6H-吡嗪并[1,2- α][1,2]二氮杂萘-1(S)-羧酸溶解在1.6毫升水中，而该水中含有1.6毫升浓氢氧化铵，将该混合物在20℃温度下放置1小时。然后用盐酸调节混合物的PH为1，并用二氯甲烷进行萃取。蒸发二氯甲烷萃取液，再用正己烷研制残渣，可得到116毫克八氢-9(S)-硫甲基-6,10-二氧-6H-吡嗪并[1,2- α][1,2]二氮杂萘-1(S)-羧酸，是非晶形固体。

实例9.

用在实例8中所描述的类似方法，从210毫克9(R)-乙酰硫甲基-八氢-6,10-二氧-6H-吡嗪并[1,2- α][1,2]二氮杂萘-1(S)-羧酸中，可制得75毫克的八氢-9(R)-硫甲基-6,10-二氧-6H-吡嗪并[1,2- α][1,2]二氮杂萘-1(S)-羧酸，是非晶形固体。

实例10

用在实例8中所描述的类似方法，从110毫克9-(S)-乙酰硫甲基-八氢-10-氧-6H-吡嗪并[1,2- α][1,2]二氮杂萘-1(S)-羧酸中，可制得75毫克八氢-9(S)-硫甲基-10-氧-吡嗪并[1,2- α][1,2]二氮杂萘-1(S)-羧酸，其为非晶形固体。

实例 1 1

用在实例 8 中所描述的类似方法，从 165 毫克 9 (R) - 乙酰硫甲基 - 八氢 - 10 - 氧 - 6 H - 吡嗪并 [1, 2 - α] [1, 2] 二氮杂萘 - 1 (S) - 羧酸中，可制得 100 毫克的八氢 - 9 (R) - 硫甲基 - 10 - 氧 - 6 H - 吡嗪并 [1, 2 - α] [1, 2] 二氮杂萘 - 1 (S) - 羧酸，其为非晶形固体。

实例 1 2

用在实例 1 中所描述的类似方法，从 0.36 克十氢 - 10 - 亚甲基 - 6, 11 - 二氧 - 6 H - 吡嗪并 [1, 2 - α] [1, 2] - 二氮芳辛 (S) - 羧酸叔丁酯中，可制得 0.21 克的 10 (R, S) - 乙酰硫甲基 - 十氢 - 6, 11 - 二氧 - 6 H - 吡嗪并 - [1, 2 - α]

[1, 2]-二氮芳辛-1(S)-羧酸叔丁酯, 为白色固体, 其熔点为 $105^{\circ} - 108^{\circ}\text{C}$ (甲基叔丁基醚)。

用作原料的十氢-10-亚甲基-6, 11-二氧-6H-吡嗪并[1, 2-a][1, 2]-二氮芳辛-1(S)-羧酸叔丁酯的制备方法如下:

溶解 1.86 克 2-亚甲基己二酸乙氢酯 (*1-ethyl hydrogen 2-methylene-hexanedioate*) 于 25 毫升无水四氢呋喃中, 并使溶液冷却到 -10°C , 在不断搅拌的情况下, 加入 1.01 克三乙胺和 1.37 克氯甲酸异丁酯。在 -10°C 温度下, 搅拌上述混合物 15 分钟, 然后加入含 1.86 克嘧啶酸叔丁酯的溶液 (该化合物溶于 25 毫升无水四氢呋喃中)。在 -10°C 温度下, 搅拌混合物 30 分钟, 然后在室温下继续搅拌 16 小时。蒸发除掉溶剂, 残余物分配在乙酸乙酯和 1 N 盐酸水溶液之间, 用饱和的氯化钠溶液洗涤有机相, 和用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤有机相, 然后蒸发掉有机相, 可得到 1.99 克 1-[5-(乙氧羰基)-5-己烯酰]-六氢-3(S)-吡嗪羧酸叔丁酯, 其熔点为 $63^{\circ} - 65^{\circ}\text{C}$ (乙酸乙酯/正己烷), 是白色固体。

溶解 8.2 克 1-[5-(乙氧羰基)-5-己烯酰]-六氢-3-(S)-吡嗪羧酸叔丁酯于 25 毫升乙醇中, 并加入 23.7 毫升 1 N 氢氧化钠水溶液, 进行处理 16 小时。用 30 毫升水稀释上述溶液, 然后蒸发溶液以使溶液的体积减少到 80 毫升。用乙醚洗涤该溶液, 并用 2 N 盐酸 (水) 溶液调节该水溶液的 pH 到 3。再用二氯甲烷萃取上述水溶液, 蒸发有机相, 用色谱分离法, 在硅胶柱上, 以二氯甲烷/甲醇 (9:1) 作洗脱液, 分离残余物。可制得 3.62 克 1-[5-(羧基)-5-己烯酰]-六氢-3(S)-吡嗪羧酸叔丁酯, 其熔点为 $86^{\circ} - 88^{\circ}\text{C}$ (正己烷), 是白色固体。

溶解0.56克1-[5-(羧基)-5-己烯酰]-六氢-3-(S)-吡嗪羧酸叔丁酯于12毫升二氯甲烷中,并加入0.31克亚硫酸氯,在室温下,在慢速氮气流中,搅拌上述溶液20小时。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤该溶液,然后溶液进行蒸发。再用色谱分离法,在硅胶柱上,以乙醚作洗脱液,分离残留物,就可制得0.21克十氢-10-亚甲基-6,11-二氧-6H-吡嗪并[1,2-a][1,2]二氮芳辛-1(S)-羧酸叔丁酯,其熔点为108°-110°C(乙醚)。

实 例 13

在室温下,用2毫升三氟乙酸处理0.19克10(R,S)-乙硫硫甲基-十氢-6,11-二氧-6H-吡嗪并[1,2-a]

[1,2]二氮芳辛-1(S)-羧酸叔丁酯2小时。蒸发该混合物,然后将残渣溶解在甲苯中,并进行蒸发。再重复这一操作二次。在氮气中,在室温下,把残渣溶于1.5毫升浓氨水和1.5毫升水中,并进行搅拌1.5小时。使溶液冷却到0°C,用浓盐酸调节PH到1。然后溶液用氯化钠进行饱和,并用二氯甲烷萃取溶液。蒸发有机相,就得到75毫克十氢-10(R,S)-硫甲基-6,11-二氧-6H-吡嗪并[1,2-a][1,2]二氮芳辛-1(S)-羧酸,其为白色的非晶形固体。

实 例 14

溶解720毫克(1.5 mmol)8-苄基-八氢-9-甲磺酰氧甲基-6,10-二氧-6H-吡嗪并[1,2-a][1,2,5]-三氮杂萘-1(S)-羧酸叔丁酯(非对映异构体1)于20毫升丁酮中,并加入340毫克(2 mmol)硫羟乙酸钾。上述混合物回流加热8小时,然后蒸发至干。残渣分配在乙酸乙酯和水之间。用碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠溶液连续地洗涤有机相,并用无水硫酸钠干燥有机

相，然后蒸发有机相，用色谱分离法，在硅胶柱上，以乙酸乙酯/正己烷作洗脱液，分离残余物。可制得400毫克9—乙酰硫甲基—8—苄基—八氢—6，10—二氧—6H—吡嗪并〔1，2-a〕〔1，2，5〕三氮杂草—1(S)—羧酸叔丁酯(非对映异构体1)，其熔点为 $156^{\circ}-158^{\circ}\text{C}$ (乙酸乙酯/正己烷)，是黄色结晶。

用作原料的8—苄基—八氢—9—甲磺酰氧甲基—6，10—二氧—6H—吡嗪并〔1，2-a〕〔1，2，5〕三氮杂草—1(S)—羧酸叔丁酯(非对映异构体1)的制备方法如下：

溶解20克(0.062mol)1—苄氧羰基—S—吡嗪酸叔丁酯于400毫升乙醇中，在常压下，用2克5%钨/碳作催化剂，对上述溶液进行氢化5小时。过滤除去催化剂，并蒸发滤液。残渣溶解于50毫升氯甲烷和75毫升碳酸氢钠水溶液的混合物中，并进行搅拌，在 0°C 温度下，用15分钟时间，加入5.16毫升溴乙酰氯(溶于150毫升二氯甲烷中)溶液。再搅拌混合物45分钟，然后进行分层。有机相用无水硫酸钠进行干燥，并蒸发之。用色谱分离法，在硅胶柱上，以乙酸乙酯/正己烷作洗脱液，分离残余物。可制得9.9克1—溴乙酰—六氢—3(S)—吡嗪羧酸叔丁酯，其熔点为 $99^{\circ}-101^{\circ}\text{C}$ (乙酸乙酯/正己烷)，是白色固体。

溶解13.9克(0.048mol)N—三氟乙酰—O—苄基—D，L—丝氨酸于150毫升二氯甲烷中，使溶液冷却到 -20°C 。在该温度下，在上述溶液中加入9.96克(0.048mol)五氯化磷，温度回升到室温，然后在室温下，搅拌溶液30分钟。蒸发以后，就可得到一含油渣，把它溶于150毫升二氯甲烷中。在 0°C 温度下，在不断搅拌的情况下，将该溶液在1小时内加入到下述混合物中，而该混合物包括9.8克1—溴乙酰基—六氢—3(S)—吡嗪羧酸叔丁酯，100

毫升二氯甲烷和 100 毫升碳酸氢钠水溶液。在室温下，搅拌上述混合溶液 17 小时，并进行分层。有机相用无水硫酸钠干燥，并蒸发之。用色谱分离法，在硅胶柱上，以乙酸乙酯/正己烷作洗脱液，分离残余物。就可制得 12.5 克 1—溴乙酰基—2—/[3—苄氧基—2 (R, S)—三氟乙酰氨基]丙酰基/—哒嗪—3 (S)—羧酸叔丁酯，其为黄色油状物。

将上述油状物溶于 650 毫升无水二甲基甲酰胺中，并在溶液中加入 980 毫克氢化钠。在 2 小时后，在 20℃ 温度下，将上述溶液倒入 1.6 升冰水中，然后用二氯甲烷萃取溶液，蒸发有机萃取液，用色谱分离法，在硅胶柱上，以乙酸乙酯/正己烷作洗脱液，分离残余物。可制得二种非对映异构体的 9—苄氧甲基—八氢—6, 10—二氧—6H—哒嗪并[1, 2-a][1, 2, 5]三氮杂萘—1 (S)—羧酸叔丁酯，其中非对映异构体 1 的产量为 3.1 克，非对映异构体 2 为 1.05 克，均为淡黄色胶。

溶解 500 毫克上述非对映异构体 1 于 10 毫升含有几滴醋酸的甲醇中，在常压下，该溶液用 50 毫克 5% 钨/碳作催化剂，进行氢化反应 17 小时。过滤除去催化剂，并蒸发滤液，可得到 440 毫克八氢—9—羟甲基—6, 10—二氧—6H—哒嗪并[1, 2-a][1, 2, 5]三氮杂萘—1 (S)—羧酸叔丁酯（非对映异构体 1），为无色胶状物。

把 0.41 毫升苄基溴溶解在 20 毫升含有 1 毫升二乙基异丙胺的乙腈中，随后在 20℃ 温度下，将上面制得的无色胶与该溶液反应 24 小时。蒸发以后，用色谱分离法，在硅胶柱上，以乙酸乙酯/正己烷作洗脱剂，分离残余物，就得到 400 毫克 8—苄基—八氢—9—羟甲基—6, 10—二氧—6H—哒嗪并[1, 2-a][1, 2, 5]三氮

杂草—1 (S)—羧酸叔丁酯 (非对映异构体 1)，其熔点 $133^{\circ} - 135^{\circ}\text{C}$ (乙酸乙酯/正己烷)，为白色固体。

溶解 8—苄基—八氢—9—羟甲基—6，10—二氧—6H—吡嗪并 [1, 2-a] [1, 2, 5] 三氮杂草—1 (S)—羧酸叔丁酯 (非对映异构体 1) 于 10 毫升二氯甲烷中，并在 20°C 温度下，该溶液与 0.2 毫升三乙胺发生反应，然后再与 0.09 毫升甲基磺酰氯反应在室温下，搅拌混合物 2 小时，然后用水洗涤混合物，并用无水硫酸钠进行干燥，蒸发混合物，就得到 230 毫克 8—苄基—八氢—9—甲基磺酰氧甲基—6，10—二氧—6H—吡嗪并 [1, 2-a] [1, 2, 5] 三氮杂草—1 (S)—羧酸叔丁酯 (非对映异构体 1)，其熔点 $55^{\circ} - 57^{\circ}\text{C}$ (乙醚/正己烷)，为白色固体。

实例 15

在 20°C 温度下，将 110 毫克 9—乙酰硫甲基—8—苄基—八氢—6，10—二氧—6H—吡嗪并 [1, 2-a] [1, 2, 5] 三氮杂草—1 (S)—羧酸叔丁酯 (非对映异构体 1)，与 0.5 毫升溶于乙酸中的 45% 溴化氢溶液发生反应 30 分钟。然后在上述溶液中加入无水乙醚，并过滤掉沉淀物。就可得到 60 毫克非晶形的 9—乙酰硫甲基—8—苄基八氢—6，10—二氧—6H—吡嗪并 [1, 2-a] [1, 2, 5] 三氮杂草—1 (S)—羧酸 (非对映异构体)。

实例 16

用在实例 8 中所描述的类似方法，以 60 毫克 9—乙酰硫甲基—8—苄基—八氢—6，10—吡嗪并 [1, 2-a] [1, 2, 5] 三氮杂草氢溴化物作原料，反应生成物经色谱分离后；色谱分离在硅胶柱上进行，用 2% 的醋酸/乙醚溶液作洗脱剂，这样就可得到 20 毫克 8—苄基—八氢—9—甲基—6，10—二氧—6H—吡嗪并 [1,

2-a } [1 , 2 , 5] 三氮杂 — 1 (S) — 羧酸 (非对映异构体
1) , 其熔点 85°C (分解了 ; 用二乙基醚 / 正己烷) , 为白色固体。

实例 17

用在实例 14 中所描述的类似方法，以 8-甲基-八氢-9-甲磺酰氧甲基-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2, 5]三氮杂草-1(S)-羧酸叔丁酯作原料，可得到二种非对映异构体（即非对映异构体 1，和非对映异构体 2）的 9-乙酰硫甲基-8-甲基-八氢-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2, 5]三氮杂草-1(S)-羧酸叔丁酯，其为胶状物。

有关用作原料的 8-甲基-八氢-9-甲磺酰氧甲基-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2, 5]三氮杂草-1(S)-羧酸叔丁酯胶状物的制备方法，可采用在例 14 中所描述的其中有关原料制备的类似方法。

实例 18

用在实例 15 中所描述的类似方法，以 110 毫克 9-乙酰硫甲基-8-甲基-八氢-6, 10-二氧-6H-吡嗪并-[1, 2- α][1, 2, 5]三氮杂草-1(S)-羧酸叔丁酯（非对映异构体 1）为原料，可得到 100 毫克 9-乙酰硫甲基-8-甲基-八氢-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2, 5]三氮杂草-1(S)-羧酸（非对映异构体 1），其为非晶形固体。

实例 19

用在例 15 中所描述的类似方法，以 80 毫克 9-乙酰硫甲基-8-甲基-八氢-6, 10-二氧-6H-吡嗪并-[1, 2- α][1, 2, 5]三氮杂草-1(S)-羧酸叔丁酯（非对映异构体 2）作原料，可制得 50 毫克 9-乙酰硫甲基-8-甲基-八氢-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2, 5]三氮杂草-1(S)-羧酸（非对映异构体 2），其为非晶形固体。

草-1(S)-羧酸(非对映异构体2), 其为非晶形固体。

实例 20

用在例8中所描述的类似方法, 以50毫克9-乙酰硫甲基-8-甲基-八氢-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2, 5]三氮杂草-1(S)-羧酸(非对映异构体1)作原料, 可制得10毫克八氢-9-甲基-8-甲基-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2, 5]三氮杂草-1(S)-羧酸(非对映异构体1), 其为白色冻干物。

实例 21

用在例8中所描述的类似方法, 以50毫克9-乙酰硫甲基-8-甲基-八氢-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2, 5]三氮杂草-1(S)-羧酸(非对映异构体2)作原料, 可制得10毫克八氢-9-甲基-8-甲基-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2, 5]三氮杂草-1(S)-羧酸(非对映异构体2), 其为白色冻干物。

实例 22

用在例1中所述的类似方法, 以2.02克八氢-9-亚甲基-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2]二氮杂草-1(S)-羧酸甲酯作原料, 就可制得1.17克9(S)-乙酰硫甲基八氢-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2]一二氮杂草-1(S)-羧酸甲酯, 其熔点127°-129°C(乙醚/正己烷), 为白色结晶, 以及制得1.2克9(R)-乙酰硫甲基-八氢-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2]二氮杂草-1(S)-羧酸甲酯, 其为无色胶状物。

用作原料的八氢-9-亚甲基-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2]二氮杂萘-1(S)-羧酸甲酯的制备方法如下:

在20℃温度下, 将用例1中所述的方法制得的, 10克八氢-9-亚甲基-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2]二氮杂萘-1(S)-羧酸叔丁酯, 与40毫升三氟乙酸一起搅拌3小时, 蒸发上述混合物, 将得到的油状物用乙醚进行处理就制得7.6克八氢-9-亚甲基-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2]-二氮杂萘-(S)-羧酸, 其熔点169°-172℃, 为白色固体。

把7.6克八氢-9-亚甲基-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2]二氮杂萘-1(S)-羧酸悬浮在200毫升乙酸乙酯中, 在0℃温度下, 在不断地搅拌的情况下, 在悬浮液中加入100毫升重氮甲烷-醚溶液。30分钟以后, 逐滴加入醋酸, 以便破坏掉悬浮液中过量的重氮甲烷。该混合物用碳酸氢钠水溶液进行洗涤, 并用硫酸钠干燥之, 蒸发混合物, 就可得到5.17克八氢-9-亚甲基-6, 10-二氧-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2]二氮杂萘-1(S)-羧酸甲酯, 其熔点73°-75℃(正己烷), 为白色固体。

含有本发明所提供的化合物的药剂, 其制备方法举例说明如下:
实例 A

可以用通用的方法生产含有下列成分的片剂:

成分	在每一片剂中含量
化学式 I 的化合物	10.0 毫克

乳糖	125.0 毫克
玉米淀粉	75.0 毫克
滑石粉	4.0 毫克
硬脂酸镁	1.0 毫克
总重量	215.0 毫克

实例 B

可以采用通用的方法，生产含有下列成分的胶囊药丸：

成分	在每一胶囊丸中含量
化学式 I 的化合物	25.0 毫克
乳糖	150.0 毫克
玉米淀粉	20.0 毫克
滑石粉	5.0 毫克
胶囊药丸总重量	200.0 毫克