〔19〕中华人民共和国专利局

〔51〕Int.Cl.⁴
C07D 211/90
C07D 491/048
C07D 409/04
C07D 405/04
C07D 401/04
A61K 31/44

〔12〕发明专利申请公开说明书

〔11〕CN 87 1 05876 A

CN 87 1 05876 A

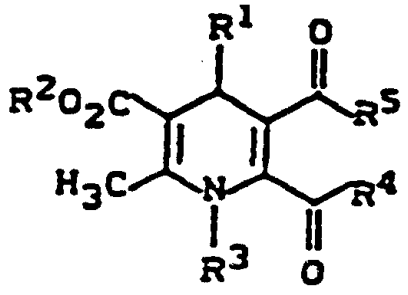
〔43〕公开日 1988年3月23日

[21]申请号 87 1 05876
[22]申请日 87.8.28
[30]优先权
[32]86.8.30 [33]DE [31]P3629545.0
[71]申请人 拜尔公司
地址 联邦德国莱沃库森
[72]发明人 西格弗里德·戈德曼
汉斯—朱尔金·阿尔 沃尔特·帕尔斯
希尔马·比肖夫 迪特尔·佩津纳
克劳斯·施洛斯曼 约瑟夫·本德
[74]专利代理机构 中国专利代理有限公司
代理人 罗宏 马崇德

[54]发明名称 二氢吡啶类化合物及其制备方法和应用

[57]摘要

具有如下结构式的降血糖的二氢吡啶化合物或其生理上可接受的盐。

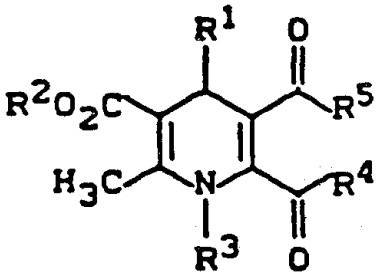


881A01666/20—141

(BJ)第1456号

权　利　要　求　书

1．以异构体、异构体混合物、光学对映体或外消旋物的形式存在的通式（I）的二氢吡啶化合物和其生理上可接受的盐，



（I）

其中R^1代表苯基、萘基、噻吩基、吡啶基、苯并吡喃基或苯并硫吡喃基，上述基团可以带有多至两个相同或不同的取代基，这些取代基选自包括卤素，各含多至6个碳原子的烷基、烷氧基、和烷硫基，各含多至3个碳原子和3个氟原子的氟烷基和氟烷氧基，硝基和氰基的一系列基团；

R^2代表各含多至8个碳原子的直链的、支链的或环状的烷基，在烷基链上可以杂有一个氧或硫原子，也可以由卤素、苯基、氰基、羟基、氨基、每个烷基各含多至3个碳原子的烷基氨基或二烷基氨基，或N—苄基甲基氨基所取代；

R^3代表各含多至6个碳原子的直链的、支链的或环状的烷基，在烷基链上可以杂有氧原子，也可以由卤素、羟基、氨基、苯基、吗啉代、羧基、或含多至4个碳原子的烷氧羰基所取代；

R^4和R^5各代表羟基或合起来代表-O-。

2．以异构体、异构体混合物、光学对映体或外消旋物的形式存在的权利要求1的通式（I）的化合物和其生理上可接受的盐，其中：

R^1代表苯基或噻吩基这些基团可带有多至两个相同或不同的取代基，这些取代基选自包括氟、氯、各带有多至3个碳原子的烷基和烷氧基、三氟甲基、硝基和氰基的一系列基团；

R^2代表各含多至6个碳原子的直链或支链烷基，在烷基链上可以杂有氧原子，也可以由氟、氯或苯基所取代；

R^3代表含多至6个碳原子的直链或支链烷基，可以由羟基或含多至两个碳原子的烷氧羰基所取代；

R^4和R^5各代表羟基，或合起来代表$-O-$。

3．以异构体、异构体混合物、光学对映体或外消旋物的形式存在的权利要求1的通式（I）的化合物和其生理上可接受的盐，其中：

R^1代表可由多至两个相同或不同的取代基所取代的苯基，这些取代基选自包括氯、含多至3个碳原子的烷基、三氟甲基和硝基的一组基团；

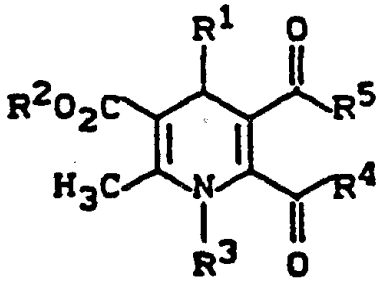
R^2代表含多至4个碳原子的直链或支链烷基，在烷基链中可杂有氧原子；

R^3代表含多至4个碳原子的直链或支链烷基；

R^4和R^5各代表羟基，或合起来代表$-O-$。

4．用于防治疾病的权利要求1-3的通式（I）的化合物。

5．制备通式（I）化合物的方法，



（I）

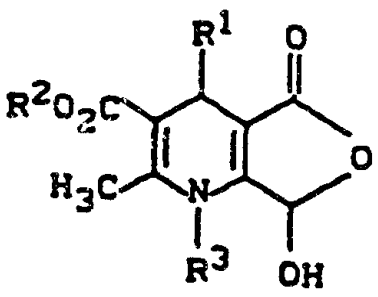
其中R^1代表苯基、萘基、噻吩基、吡啶基、苯并吡喃基或苯并硫吡喃基，上述基团可以带有多至两个相同或不同的取代基，这些取代基选自包括卤素，各含多至6个碳原子的烷基、烷氧基和烷硫基，各含多至3个碳原子和3个氟原子的氟烷基和氟烷氧基，硝基和氰基的一系列基团；

R^2代表各含多至8个碳原子的直链的、支链的或环状的烷基，在烷基链上可以杂有一个氧或硫原子，也可以由卤素、苯基、氰基、羟基、氨基、每个烷基含多至3个碳原子的烷基氨基或二烷基氨基、或N-苄基-N-甲基氨基所取代；

R^3代表各含多至6个碳原子的直链的、支链的或环状的烷基，在烷基链上可以杂有氧原子，也可以由卤素、羟基、氨基、苯基、吗啉代、羧基或含多至4个碳原子的烷氧羰基所取代；

R^4和R^5各代表羟基，或合起来代表$-O-$；

此方法的特点是，为制备通式（I）的化合物（其中R^4和R^5合起来代表$-O-$），在-30℃至+60℃之间，在惰性溶剂中，在氧化剂的存在下，使通式（II）的二氢吡啶—邻位羟基内醚（其中R^1、R^2和R^3定义同前）氧化，



(II)

生成的酸酐在惰性溶剂中和0-100℃下（需要时，在碱的存在下）水

解，得到通式（I）化合物，其中R^4和R^5各代表羟基。

6．根据权利要求5的方法，其特点是二甲基亚砜、铬（VI）化合物、铬酸钠或重铬酸钾、二氧化锰或高锰酸钾用作氧化剂。

7．根据权利要求5和6的制备通式（I）的化合物的方法，式中：

R^1代表苯基或噻吩基，这些基团可带有多至两个相同或不同的取代基，这些取代基选自包括氟、氯、各带有多至3个碳原子的烷基和烷氧基、三氟甲基、硝基和氰基的一系列基团；

R^2代表含多至6个碳原子的直链或支链烷基，在烷基链上可以杂有氧原子，也可以由氟、氯或苯基所取代；

R^3代表含多至6个碳原子的直链或支链烷基，可以由羟基或含多至两个碳原子的烷氧羰基所取代；

R^4和R^5各代表羟基，或合起来代表$-O-$。

8．根据权利要求5和6的制备通式（I）化合物的方法，式中：

R^1代表可由多至两个相同或不同的取代基取代的苯基，这些取代基选自包括氟、含多至3个碳原子的烷基、三氟甲基和硝基的一组基团；

R^2代表含多至4个碳原子的直链或支链烷基，在烷基链中可杂有氧原子；

R^3代表含多至4个碳原子的直链或支链烷基；

R^4和R^5各自代表羟基，或合起来代表$-O-$。

9．含有至少一种权利要求1-3的通式（I）的化合物的药物。

10．制备药物的方法，其特点是，权利要求1-3的通式（I）的化合物被转变为适于给药的形式，必要时还使用辅料和赋形剂。

11．权利要求1-3的通式（I）的化合物在影响血糖的药物制剂中

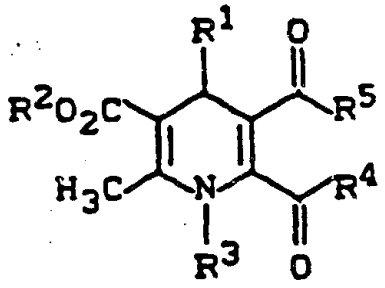
的应用。

说　　明　　书

二氢吡啶类化合物及其制备方法和应用

本发明是关于二氢吡啶化合物，其制备方法和在医药、特别是影响血糖的药物中的应用的。

本发明涉及通式（I）的二氢吡啶化合物（其异构体、异构体混合物、光学对映体或其外消旋物）和其生理上可接受的盐，



（I）

其中：R^1 代表苯基、萘基、噻吩基、吡啶基、苯并吡喃基或苯并硫吡喃基，上述基团各可以带有多至两个相同或不同的取代基，这些取代基选自包括卤素、各含多至6个碳原子的烷基烷氧基和烷硫基、各含多至3个碳原子和3个氟原子的氟烷基和氟烷氧基、硝基和氰基的一系列基团；

R^2 代表含多至8个碳原子的直链、支链或环状的烷基，在烷基链上可以杂有一个氧或硫原子，也可以由卤素、苯基、氰基、羟基、氨基，每个烷基含多至3个碳原子的烷基氨基或二烷基氨基，或N－苄基甲基氨基所取代；

R^3 代表含多至6个碳原子的直链、支链、或环状的烷基，在烷基链上可以杂有氧原子，也可以由卤素、羟基、氨基、苯基、吗啉代、

羧基或含多至4个碳原子的烷氧羰基所取代；

R^4和R^5各代表羟基，或合起来代表-O-，

可能提到的较好的通式（I）的化合物（其异构体、异构体混合物、光学对映体、或外消旋物）及其生理上可以接受的盐是下面这些，其中：

R^1代表苯基或噻吩基，这些基团带有多至两个相同的或不同的取代基，这些取代基选自包括氟、氯、各带有多至3个碳原子的烷基、烷氧基、三氟甲基、硝基和氰基的一系列基团；

R^2代表含多至6个碳原子的直链或支链烷基，在烷基链上可以杂有氧原子，也可以由氟、氯或苯基所取代；

R^3代表含多至6个碳原子的直链或支链烷基，可以由羟基或含多至两个碳原子的烷氧羰基所取代。

R^4和R^5各代表羟基，或合起来代表-O-。

可能提到的最好的通式（I）的化合物（其异构体、异构体混合物、光学对映体或外消旋物）和其生理上可接受的盐是下面这些，其中：

R^1代表可由多至两个相同或不同的取代基所取代的苯基，这些取代基选自包括氯、含多至3个碳原子的烷基、三氟甲基或硝基的基团；

R^2代表含多至4个碳原子的直链或支链烷基，在烷基链中可杂有氧原子；

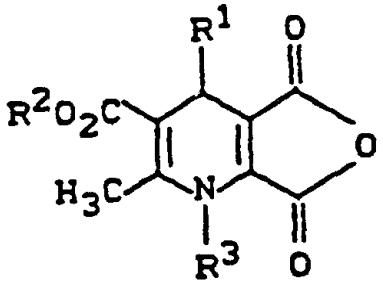
R^3代表含多至4个碳原子的直链或支链烷基；

R^4和R^5各代表羟基，或合起来代表-O-。

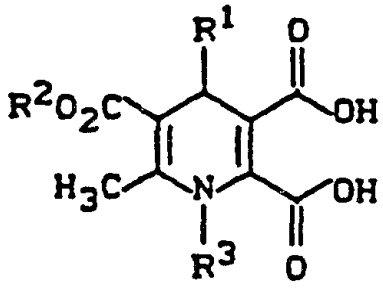
本发明的化合物以立体异构体形式存在，其或表现为镜影体（对映异构体），或不表现为镜影体（非对映异构体）。本发明是关于对

映异构体和外消旋物形式，以及非对映异构体混合物的。外消旋物，象非对映异构体一样，可以用已知的方法（参阅E.L.ELiel著,碳化合物的立体化学，McGraw Hill，*1962*）拆分成立体异构单一的组分。

通式（I）的二氢吡啶二羧酸酐相应于结构式（Ia），而通式（I）的二氢吡啶二羧酸相应于结构式（Ib），



(Ia)



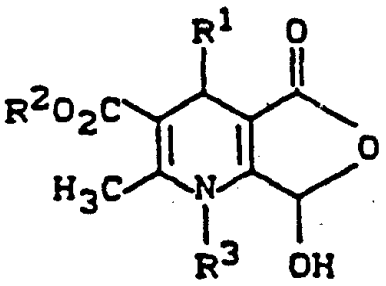
(Ib)

本发明的化合物可以是其盐的形式，二氢吡啶二羧酸酐的生理上可接受的盐一般地是本发明的化合物（Ia）与无机或有机酸所成的盐。可以列举的例子有：氢卤化物、硫酸氢盐、硫酸盐、磷酸氢盐、乙酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、乳酸盐或苯甲酸盐。

二氢吡啶二羧酸（Ib）的生理上可接受的盐可以是本发明化合物的金属盐或胺盐。特别好的盐是钠、钾、镁或钙盐，以及由氨或有机胺衍生出来的铵盐。有机胺例如乙胺、二或三乙胺、二或三乙醇胺、

二环已胺、二甲氨基乙醇、精氨酸或乙二胺。

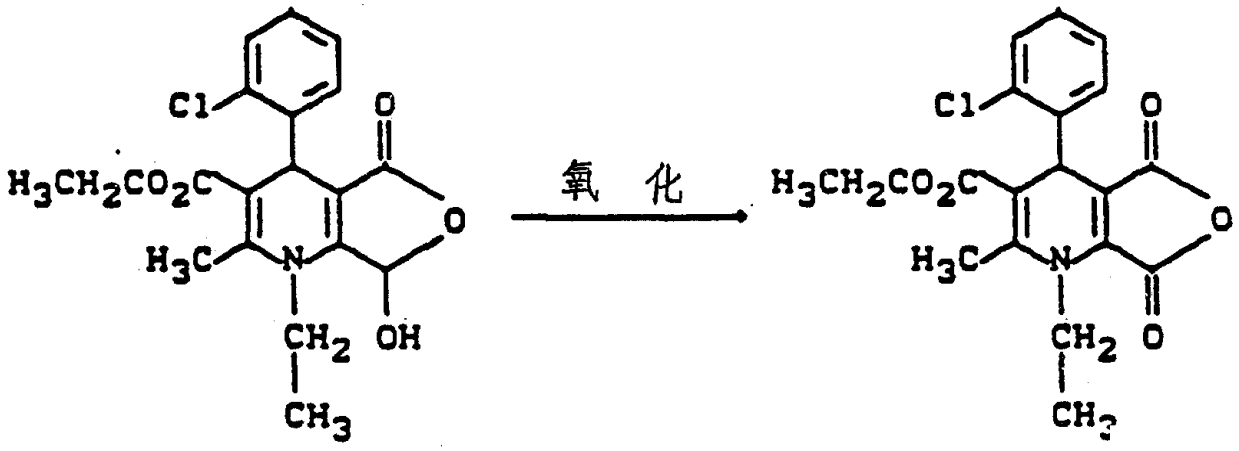
本发明的通式（Ia）的二氢吡啶二羧酸酐可由通式（Ⅱ）的二氢吡啶—邻位羟基内醚在惰性溶剂中氧化制备，



（Ⅱ）

其中R^1、R^2和R^3定义同前。

如果以4-(2-氯苯基)-1-乙基-7-羟基-2-甲基-5-氧代-1，4，5，7-四氢呋喃并〔3，4-b〕吡啶-3-羧酸乙酯用作原料，此反应可以下反应式说明：



此氧化反应通常以二甲基亚砜作为氧化剂，在活化剂的存在下，在适宜溶剂中进行。

可以使用的活化剂是羧酸酐（较好的是乙酸酐或三氟乙酸酐）、羧酸酰卤（较好的是草酰氯）、或二环已基碳化二亚胺／磷酸、吡啶三氧化硫配合物、五氧化二磷或氯磺酰异氰酸酯。

适宜的溶剂是那些在反应条件下不变化的常用的溶剂，较好的有碳氢化合物（如苯、甲苯、二甲苯或已烷）、醚类（如乙醚、二噁烷或四氢呋喃），或卤代碳氢化合物（如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、*1，2*-二氯乙烷或*1，2*-二氯乙烯，或上面提到的溶剂的混合物。

此氧化反应最好是以二甲基亚砜作为氧化剂，在三氟乙酸酐的存在下进行。已经证明，使用大量过量的二甲基亚砜，使之同时用作溶剂，有许多优点。

进行此氧化反应也可以用铬（VI）化合物，最好是用在稀硫酸／丙酮、乙酸或吡啶中的氧化铬（VI）、和重铬酸钠或重铬酸钾、二氧化锰或高锰酸钾等（如Houbenweyl's 著 Methoden der Organischen Chemie—有机化学的方法—*4*卷／*1*a，*1*b中所述）作为氧化剂。

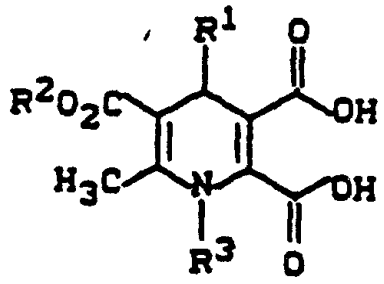
本发明的方法通常是在*-30*℃至*60*℃的温度范围内进行的，最好是在*-10*℃至*30*℃。

本发明的方法通常是在常压下进行的，但也可以在减压或加压下进行。

例如本发明的方法可如下进行：

将二氢吡啶—邻位羟基内醚溶解在过量的二甲基亚砜中，冷却下加入三氟乙酸酐。反应终了后，以常规方法（萃取、层析和／或结晶）处理混合物。

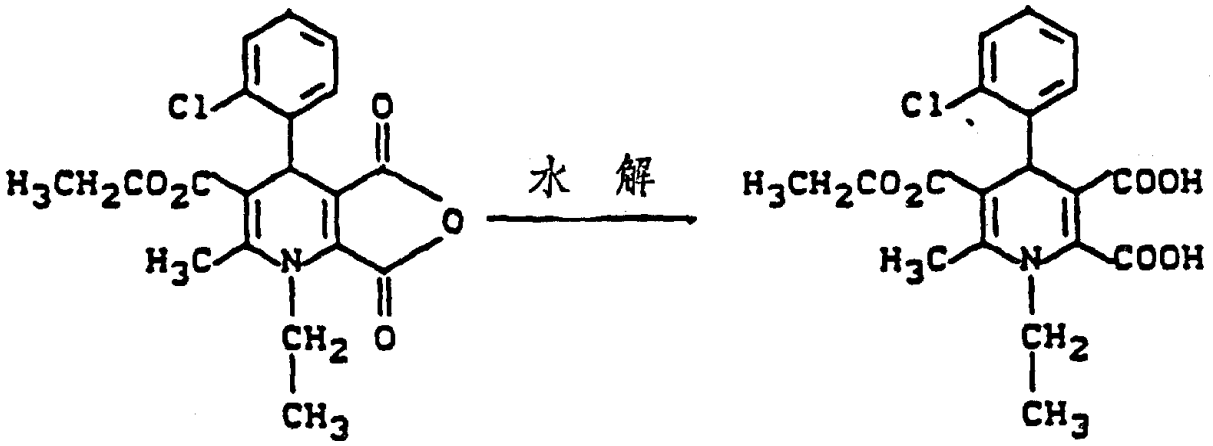
本发明的通式（Ib）的化合物，



(Ib)

可由使通式(Ⅰa)的二氢吡啶二羧酸酐(其中R^1、R^2和R^3定义同前)水解的方法制备，如需要，此游离酸可转化成盐。

如果*4*-(*2*-氯苯基)-*5*,*7*-二氧代-*1*-乙基-*2*-甲基-*1*,*4*,*5*,*7*-四氢呋喃并〔*3*,*4*-b〕吡啶-*3*-羧酸乙酯用作原料，此方法可用以下反应式说明：



此水解反应通常是在适宜的溶剂中在碱的存在下进行。

适宜的碱是常用的碱性化合物，其中较好的包括：碱金属或碱土金属氢氧化物(如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钡)、或碱金属碳酸盐(如碳酸钠、碳酸氢钠或碳酸钾)、或碱金属醇化物(如甲醇钠、甲醇钾、乙醇钠、乙醇钾、或叔丁醇钾)、氨或有机胺(如三乙胺或二异丙胺)。

适宜的溶剂是在反应条件下不变化的常用的溶剂，其中较好的包括：水或醇类（如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇）、或醚类（如乙醚、二噁烷或四氢呋喃）、或二甲基甲酰胺、六甲基磷酰胺、丙酮或乙腈。也可以使用上述溶剂的混合物。

进行此水解反应最好以含水的碱金属氢氧化物溶液（如氢氧化钾或氢氧化钠在醇（如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇）中的溶液）作溶剂。

此水解反应是在0°-100℃的温度范围，特别是在20-60℃下进行的。

此水解反应可在常压、加压或减压下进行，通常在常压下进行。

通常，相对每摩尔的二氢吡啶二羧酸酐，碱的用量是2-6摩尔，最好是2-4摩尔。

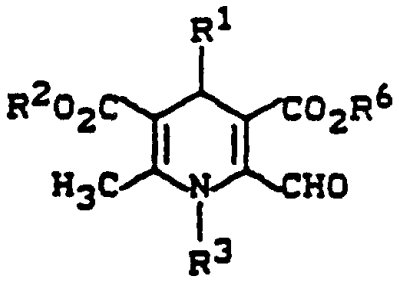
已经证明，对每摩尔二氢吡啶二羧酸酐，碱的用量至少为2摩尔，并且一步制得相应的盐是有益的。

此方法可如下进行：

将二氢吡啶二羧酸酐溶解在适宜的溶剂中，加入相应的碱，用常规方法处理。

用作原料的通式（Ⅱ）的二氢吡啶—邻位羟基内醚可由下法制得：

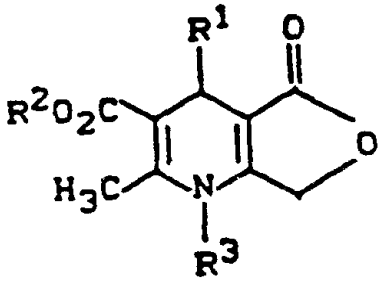
〔A〕通式（Ⅲ）的甲酰化合物，



(III)

其中R^1、R^2和R^3定义同前，R^6代表有多至8个碳原子的直链或支链烷基在一适当溶剂中先与碱反应，然后再与酸反应；或者

〔B〕通式(Ⅳ)的二氢吡啶—内酯化合物（其中R^1、R^2和R^3定义同前）在一适当的溶剂中溴化（必要时在碱的存在下），然后水解，或直接羟基化。



(Ⅳ)

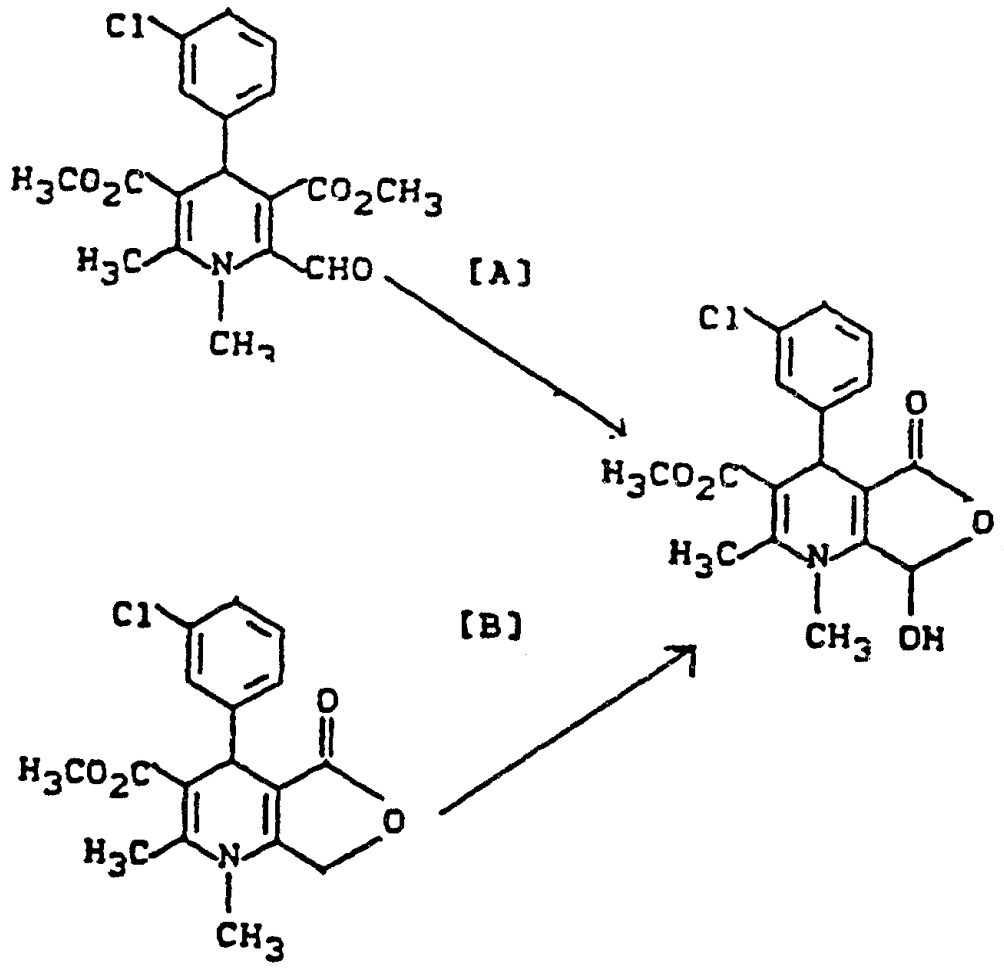
本发明所用的原料(Ⅱ)的A和B法制备，根据所用原料(Ⅲ)和(Ⅳ)的性质，可用以下反应式说明：

（反应式A、B见下页）

方法A：

适当的溶剂是水和所有的在反应条件下不变化的有机溶剂，其中较好的包括：醇类（如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇）、醚类（如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、或乙二醇单或二甲基醚）、乙腈、吡啶、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜或六甲基磷酰胺。也可以是上述溶剂的混合物。

适当的碱是常用的无机或有机碱。其中较好的包括：碱金属氢氧化物（如氢氧化钠或氢氧化钾）、碱金属醇化物（如甲醇钠、乙醇钠、甲醇钾、乙醇钾或叔丁醇钾）、碱金属（如钠）、碱金属氢化物（如氢化钠、氢化钾）、碱金属氨化物（如氨基钠）或二异丙基氨基锂。



可用的酸是常用的有机或无机酸。其中较好的包括：无机酸（如盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸），或有机羧酸（如乙酸）。

此反应的过程是，首先将式(Ⅲ)的甲酰化合物在适当的溶剂中与100－5摩尔（最好是50－10摩尔，相对于每摩尔甲酰化合物）的碱反应，然后用酸处理反应混合物。混合物以常用的方法处理。

此反应通常在0°－150℃下进行，最好是20°－100℃。

此反应可在常压，加压或减压下进行。通常是在常压下进行。

用作原料的通式(Ⅲ)的甲酰化合物是已知的，或者可用已知的方法制备〔DOS(德国公布的专利说明书) 2,629,892〕。

方法B：

溴化反应用常用溴化剂进行，如N－溴代琥珀酰亚胺或溴，最好是溴。

适当的碱是常用的碱性化合物。其中较好的包括：碱金属（如钠或钾）、碱金属氢化物（如氢化钠或氢化钾）、碱金属氨化物（如氨基钠或二异丙基氨基锂）、或有机金属化物（如苯基锂、正丁基锂、仲丁基锂或叔丁基锂），或醇化物（如甲醇钠、乙醇钠、甲醇钾、乙醇钾或叔丁醇钾）。

在反应条件下不变化的所有的有机溶剂都是适当的溶剂。其中较好的包括：醚类（如乙醚、二噁烷或四氢呋喃）、或碳氢化合物（如苯、甲苯、二甲苯、己烷或环己烷、或石油馏分）。也可以用上述溶剂的混合物。

溴化反应是在－120℃至+100℃（最好是在－80℃至+50℃）下进行。

此溴化反应可如下进行。首先，相对每摩尔原料化合物（Ⅳ），用5－1摩尔（较好的是用2－1摩尔，最好是1摩尔）的碱，反应产生阴离子，然后用溴将此阴离子转化成溴化物。最好不分离出此溴化物，再将此溴化物转化成相应的通式（Ⅱ）的羟基化合物。此水解反应以水用已知的方法进行，必要时可有痕量酸（如盐酸或硫酸）存在。

方法B 可以在常压、加压或减压下进行，但通常是在常压下进行。

然而，将化合物（Ⅳ）转化成化合物（Ⅱ），也可以用文献上的其他已知方法，不限于这里所述的方法。

羟基化反应也可以由2－磺酰基氧杂氮丙啶，用过氧化钼／吡啶／磷酸盐，或用氧／亚磷酸盐进行。都是在惰性有机溶剂中在碱的存在下进行的〔E.Vedejs，J.Am.Chem.Soc.（美国化学会誌）96，

5944 页 (1974)；或J。Org.Chem.（有机化学杂誌）43，188 页 (1978)；或者J.M.Billmers, J.Finn, J.Org.Chem.（有机化学杂誌）49，3243 (1984)；或者H.H.Wassermann, B.H。Lipschutz , Tetrahedron Letters（四面体通讯）1975，1731）。

用作原料的通式（N)的内酯是已知物，或用已知的方法可以制得〔DOS (德国公布的专利说明书）3，410，645〕。

本发明的通式（I)的化合物表现出有用的药理作用。

这些化合物的降血糖作用是在雄性体重140-190克的Wistar鼠上试验的。为此目的，这些鼠在给药前禁食18小时。受试药在临给药前溶解于纯二甲基亚砜中。溶于二甲基亚砜的受试药物和纯的二甲基亚砜对照通过鼠尾静脉注射给药。

在给药后30、60和120分钟后，从每只鼠的眶后静脉丛取血。用自动稀释器取血30微升，并用0.3毫升（0.16%）乙酸双氧铀脱去蛋白质。离心分离后，上清液里的葡萄糖在Gemsaec快速分析仪上，用4-氨基非那宗作为显色剂，以葡糖氧化酶法光学测定。以Student t- 检验法评价结果。确定P＜0.05为有效限值。

与仅静脉给予二甲基亚砜的对照组相比较，能够使鼠的血糖浓度从当时的水平至少降低10%的化合物，被认为有效。

下表1标出与对照相比较血糖浓度变化的百分值。

表 1

化合物(实例号)	与对照组相比血糖浓度降低值，%（每千克体重静脉给药1毫克）
2	22
3	23

本发明包括一些药物制剂，在这些制剂中，除了无毒的惰性的可用于药物的赋形剂外，还含有1种或多种本发明的化合物，或含有1种或多钟本发明的活性化合物。也包括这些制剂的制备方法。

本发明还包括按剂量单位制成的制剂，即这种制剂是个别部分形式的，如片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂、栓剂和安瓿形式。在这些剂型中有效化合物的含量相应于单一剂量的一部分或多倍。其剂量单位可含有1，2，3或4倍的单一剂量，或者含有单一剂量的$\frac{1}{2}$、$\frac{1}{3}$或$\frac{1}{4}$。各单个的剂量形式最好含有一次给药量的有效化合物，而此量通常相应于日剂量的全部、或其$\frac{1}{2}$、$\frac{1}{3}$或$\frac{1}{4}$。

无毒的惰性的可用于药物的赋形剂是指固体的、半固体的或液体的稀释剂、填充剂或各种制剂辅料。

片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂、颗粒剂、栓剂、溶液剂、悬浮剂和乳剂、糊剂、油膏剂、凝胶剂、霜剂、洗剂、粉剂和喷雾剂均是较好的药物制剂。

片剂、糖衣药丸、胶囊剂、丸剂、颗粒剂含有活性化合物，还含有常用的赋形剂，如(a)充填剂和扩充剂，如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸；(b)粘合剂，如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶和聚乙烯吡咯烷酮；(c)湿润剂，如甘油；(d)崩解剂，如琼脂、碳酸钙和碳酸钠；(e)溶液阻滞剂，如石蜡；(f)吸收加速剂，如四级铵盐化合物；(g)湿润剂，如鲸蜡醇或甘油单硬脂酸酯；(h)吸附剂，如高岭土和膨润土；(i)润滑剂，如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁和固体聚乙二醇；或(a)至(i)项下所列的物质的混合物。

此活性化合物或多种化合物，必要时还有一种或多种上述赋形剂，也可制成微囊形式。

栓剂含有活性化合物以及常用的水溶的或水不溶的赋形剂，如聚乙二醇、脂肪，如可可脂、高级酯类（如C_{14}-醇与C_{16}脂肪酸成的酯），或这些物质的混合物。

溶液剂和乳剂含有活性化合物，还含有多种常用的赋形剂，如溶剂、增溶剂和乳化剂。例如水、乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、二甲基甲酰胺、油类（特别是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、甘油缩甲醛、四氢糠醇、聚乙二醇、和脱水山梨(糖)醇脂肪酸酯，或这些物质的混合物。

为了消化道外给药，溶液剂和乳剂也可以是与血液等渗的灭菌剂的形式。

悬浮液含有活性化合物，还可含有多种常用的赋形剂，如液体稀释剂，例如水、乙醇或丙二醇；或悬浮剂，如乙氧基化的异十八烷醇、聚氧乙烯山梨(糖)醇、脱水山梨(糖)醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂、黄著胶，或这些物质的混合物。

上述的制剂形式也可含有调色剂、防腐剂和矫嗅矫味添加剂（例如薄荷油和桉树油），以及甜味剂，如糖精。

在上述药物制剂中，有治疗活性的化合物的浓度约为整个混合物的0.1-99.5%，最好是0.5-95%(重量)。

上述的药物制剂中，除含有本发明的化合物外，也可含有其他的药物活性化合物。

上述的药物制剂是用已知的常规方法配制的，如将一种或多种活性化合物与一种或多种赋形剂混合。

本发明也包括通式(I)的化合物、和/或其盐、含有式(I)化合物和/或其盐的药物制剂在预防、减轻和/或治疗上述疾病的人类用

药或兽药中的应用。

一般来说，已证明在人药和兽药中，本发明的一种或多种化合物的给药量约0.5-500，最好是50-100毫克／千克体重（24小时）。也可分成数次给药，以便达到所要的效果。每次剂量中所含有的本发明的一种或多种化合物的量最好约1-80，特别是3-30毫克／千克体重。然而有时可能需要改变上述剂量，应随所处理的对象的性质和体重、疾病的性质和严重程度、制剂和给药方式的特点、给药的间隔周期而变。

即在某些情况下用少于上述量的活性化合物已足够，而在另一些情况下就必须用超过上述量的活性化合物。最适宜的剂量和给药方式可以很容易地由专家根据其经验确定。

制备实例

I原料

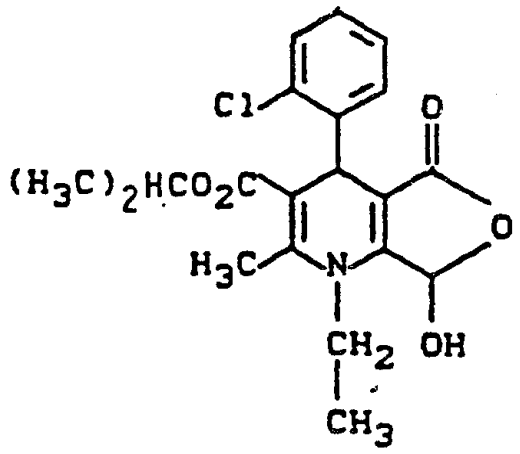
例I

4-(2-氯苯基)-1-乙基-7-羟基-2-甲基-5-氧代-1,4,5,7-四氢呋喃并〔3,4-b〕吡啶-3-羧酸异丙酯

（结构式见下页）

方法A

将5毫摩尔4-(2-氯苯基)-1-乙基-2-甲酰基-6-甲基-1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸 3-甲酯 5-异丙酯吸收在40毫摩尔2N氢氧化钾中，并在40℃的水浴上短时间地温热一下此混合物，然后在室温下搅拌1小时。加入活性炭使溶液澄清，并以盐酸酸化，抽滤分出沉淀。



收率：理论量的30%；熔点145-147℃

方法B

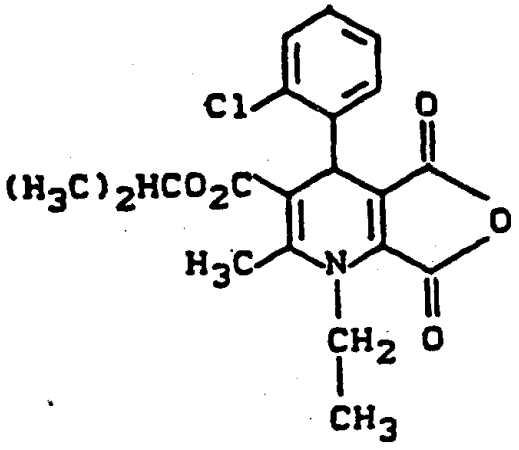
将60毫摩尔二异丙胺放入100毫升四氢呋喃中，在0℃和氮气流下，加入50毫摩尔丁基锂。然后将此混合物冷至-78℃，滴加溶解在四氢呋喃中的50毫升 4-(2-氯苯基)-1-乙基-2-甲基-5-氧代-1,4,5,7-四氢呋喃并〔3,4-b〕吡啶-3-羧酸异丙酯。此混合物在-78℃下搅拌15分钟，然后用氮气将此溶液压入50毫摩尔溴和50毫升四氢呋喃的溶液中，立即加入50毫摩尔环已烷。将此混合物温热至室温，浓缩。残余物溶于二甲基亚砜中，加入水直至溶液开始浑浊。放置2小时，以水沉淀产物，抽滤。用氯仿／甲醇9:1在硅胶上分离。

收率：理论量的30%；熔点：145-147℃。

Ⅱ。终产物

例2

4-(2-氯苯基)-5,7-二氧代-1-乙基-2-甲基-1,4,5,7-四氢呋喃并〔3,4-b〕吡啶-3-羧酸异丙酯



将3.9克（10毫摩尔）4-（2-氯苯基）-1-乙基-7-羟基-2-甲基-5-氧代-1，4，5，7-四氢呋喃并〔3，4-b〕吡啶-3-羧酸异丙酯溶解于6毫升无水二甲基亚砜中，冷却下加入3毫升三氟乙酸酐，并在室温下搅拌此混合物1小时。在硅胶上作快速层析（甲苯：乙酸乙酯＝88：2），分出黄点。浓缩后，残余物用少量甲醇结晶，立即抽滤出产物并干燥。

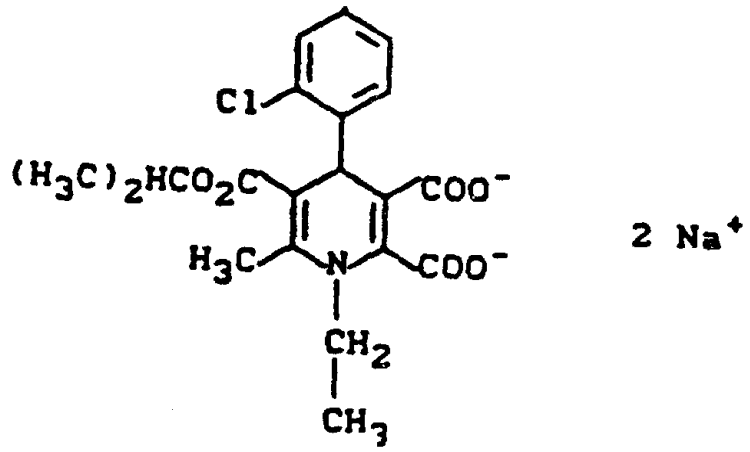
产量：1.65克（理论值的42.3%）

熔点：87-90℃。

例3

4-（2-氯苯基）-1，4-二氢-1-乙基-2-甲基-吡啶-3，5，6-三羧酸3-异丙酯二钠盐

（紧接下页）



加热下将120毫克4-(2-氯苯基)-5,7-二氧代-1-乙基-2-甲基-1,4,5,7-四氢呋喃并〔3,4-b〕吡啶-3-羧酸异丙酯溶于20毫升叔丁醇中，立即加入2当量0.2N氢氧化钠水溶液。冷冻此混合物，产物冷冻干燥。

产量：120毫克

熔点：无定形。