[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00819303.7

[51] Int. Cl.
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)
C07D 337/00 (2006.01)
C07D 221/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 2 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1301997C

[22] 申请日 2000.12.28 [21] 申请号 00819303.7
[30] 优先权
[32] 2000. 1.12 [33] US [31] 60/175,650
[86] 国际申请 PCT/US2000/035508 2000.12.28
[87] 国际公布 WO2001/051493 英 2001.7.19
[85] 进入国家阶段日期 2002.9.9
[73] 专利权人 奥索－麦克尼尔药品公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 J·H·多德 J·L·布林顿
K·C·鲁珀特 D·A·哈尔
[56] 参考文献
US4705785A 1987.11.10
US5075440A 1991.12.24
审查员 刘 芳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 姜建成

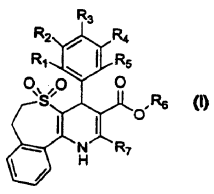
权利要求书 4 页 说明书 15 页

[54] 发明名称

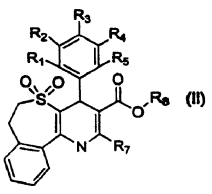
具有钙拮抗剂活性的苯并砜

[57] 摘要

本发明提供式(I)和(II)的新的苯并砜。这些化合物可用作具有心血管、抗哮喘和抗支气管收缩活性的钙通道阻滞剂。因此，本发明也提供药用组合物和方法，以预防和治疗疾病如过敏、变态反应、哮喘、支气管痉挛、痛经、食管痉挛、青光眼、早产、泌尿道疾病、胃肠动力障碍和心血管疾病。

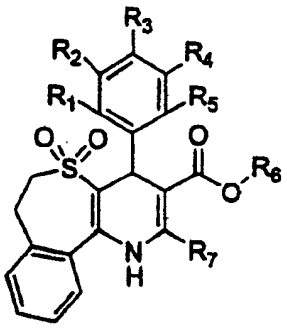


(I)



(II)

1. 一种式 I 化合物



式 I

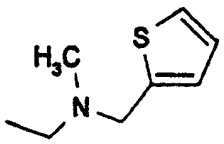
或其药学上可接受的盐，其中

(a) R_1、R_2、R_3、R_4和R_5独立地选自 H、OH、卤素和NO_2；

R_6选自C_{1-5}直链或支链烷基、氨基烷基；和

(b) R_7选自烷基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中R_6选自甲基、-$(CH_2)_2N(CH_3)CH_2$-苯基和



。

3. 权利要求 2 的化合物，其中R_4为NO_2而R_7为甲基。

4. 权利要求 2 的化合物，其中R_4和R_5为 Cl，和R_7为甲基。

5. 权利要求 1 的化合物，其中R_7为甲基。

6. 权利要求 1 的化合物，它为 4-(2-氯代苯基)-1,4,6,7-四氢-2-甲基-[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸甲酯, 5,5-二氧化物。

7. 权利要求 1 的化合物，它为 4-(2,3-二氯代苯基)-1,4,6,7-四氢-2-甲基-[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸-2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙酯, 5,5-二氧化物。

8. 权利要求 1 的化合物，它为 4-(2,3-二氯代苯基)-1,4,6,7-四氢-2-

甲基-[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸甲酯, 5,5-二氧化物。

9. 权利要求 1 的化合物，它为 1,4,6,7-四氢-2-甲基-4-(五氟代苯基)-[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸甲酯, 5,5-二氧化物。

10. 权利要求 1 的化合物，它为 1,4,6,7-四氢-2-甲基-4-(2-硝基苯基)-[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸甲酯, 5,5-二氧化物。

11. 权利要求 1 的化合物，它为 4-(3-氯代苯基)-1,4,6,7-四氢-2-甲基-[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸甲酯, 5,5-二氧化物。

12. 权利要求 1 的化合物，它为 4-(2,3-二氯代苯基)-1,4,6,7-四氢-2-甲基-[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸-2-[甲基(2-噻吩基甲基)氨基]乙酯, 5,5-二氧化物。

13. 权利要求 1 的化合物，它为 1,4,6,7-四氢-2-甲基-4-(3-硝基苯基)-[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸甲酯, 5,5-二氧化物。

14. 权利要求 1 的化合物，它为 4-(2-氯-6-羟基苯基)-1,4,6,7-四氢-2-甲基-[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸甲酯, 5,5-二氧化物。

15. 权利要求 1 的化合物，它为 4-(2-氯代苯基)-1,4,6,7-四氢-2-甲基-[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸-2-[甲基(2-噻吩基甲基)氨基]乙酯, 5,5-二氧化物。

16. 权利要求 1 的化合物，它为 4-(2-氯代苯基)-1,4,6,7-四氢-2-甲基-[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸-2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙酯, 5,5-二氧化物。

17. 权利要求 1 的化合物，其中 R_6 是氨基烷基。

18. 权利要求 17 的化合物，其中式 I 中的 R_7 为甲基，而 R_1、R_2、R_3、R_4 和 R_5 独立地选自氢、卤素和 NO_2。

19. 一种药用组合物，它包括权利要求 1 或 17 的化合物和药学上可接受的载体。

20. 权利要求19的药用组合物在制备用于治疗患有其病情可通过减少流入细胞的钙离子而被调节减轻的疾病的患者的药物中的用途，其中钙离子流入细胞的作用引起了所述疾病。

21. 权利要求 20 的用途，其中所述患者有正常血压或低血压。

22. 权利要求 20 的用途，其中所述疾病选自过敏、变态反应、哮喘、支气管痉挛、痛经、食管痉挛、青光眼、早产、泌尿道疾病、胃肠动力障碍和心血管疾病。

23. 权利要求 22 的用途，其中所述疾病为哮喘。

24. 权利要求 22 的用途，其中所述心血管疾病选自高血压、局部缺血、心绞痛、充血性心力衰竭、心肌梗死和中风。

25. 权利要求 19 的药用组合物在制备用于抑制患者疾病发作的药物中的用途，所述疾病的病情通过减少流入细胞的钙离子而被调节减轻，其中钙离子流入细胞的作用引起了所述疾病。

26. 权利要求 25 的用途，其中所述患者有正常血压或低血压。

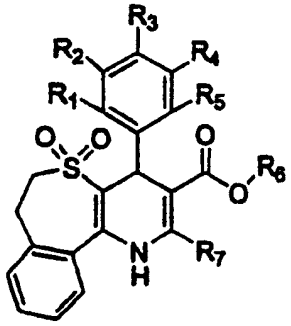
27. 权利要求 25 的用途，其中所述疾病选自过敏、变态反应、哮喘、支气管痉挛、痛经、食管痉挛、青光眼、早产、泌尿道疾病、胃肠动力障碍和心血管疾病。

28. 权利要求 27 的用途，其中所述疾病为哮喘。

29. 权利要求 27 的用途，其中所述心血管疾病选自高血压、局部缺血、心绞痛、充血性心力衰竭、心肌梗死和中风。

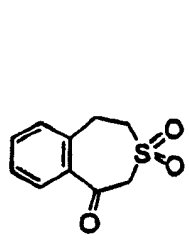
30. 一种向患者给予权利要求 19 的药用组合物的设备，它包括容器和其中的药用组合物，其中所述容器有向患者传递治疗和/或预防剂量的所述药用组合物的装置。

31. 一种制备式 I 化合物的方法，

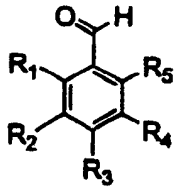


式 I

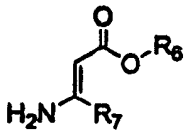
它包括使式 1a 化合物与式 1b 和 1c 化合物反应，生成式 1d 化合物:



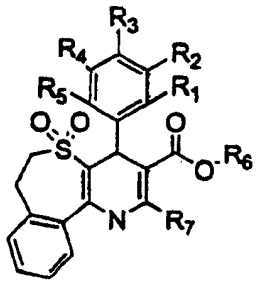
1a



1b



1c



1d 。

具有钙拮抗剂活性的苯并砜

发明领域

本发明涉及用作钙通道阻滞剂的新的苯并砜。这类化合物及相关的药用组合物用于治疗和预防多种疾病如过敏、变态反应、哮喘、支气管痉挛、痛经、食管痉挛、青光眼、早产、泌尿道疾病、胃肠动力障碍和心血管疾病。

发明背景

硫代环烯并[3,2-*b*]吡啶是平滑肌组织摄取钙离子的抑制剂。它们通过松弛或防止由钙机理引起的组织收缩来起作用(Dodd 等,Drug Des.Discov.1997 15:135-48)。这些化合物为有效的抗高血压药和支气管扩张药。

硫代环烯并[3,2-*b*]吡啶也用于心血管疾病，包括高血压、局部缺血、心绞痛、充血性心力衰竭、偏头痛、心肌梗死和中风的治疗。这类化合物也用于其它疾病如过敏、变态反应、哮喘、痛经、食管痉挛、胃肠动力障碍、青光眼、早产和泌尿道疾病的治疗。

Dodd 等评估了一系列在砜环上有 5-9 个成员的硫代环烯并[3,2-*b*]吡啶的钙拮抗剂活性。发现将砜环大小从 5 个成员增加到 8 个成员时，会引起体外药效增加两个数量级。发现有利于气管作用超过主动脉作用的芳族取代形式是 2-NO_2 和 2-Cl、6-F。发现使体内活性最大化的酯侧链为 N-苯基-N-甲基氨基乙基部分(Dodd 等, Drug Des. Discov.1997, 45:135-48 和 Drug Des.Discov.1993 10:65-75)。

如下列出版物所举例说明的，已知大量的与硫代环烯并[3,2-b]吡啶有关的化合物。Straub 的美国专利第 5,708,177 号，公开了通过氧化及后续的对其反向对映体的还原，制备旋光性的邻位取代的 4-芳

基-或杂芳基-1,4-二氢吡啶的方法。Wustrow 等的美国专利第 5,075,440 号，公开了用作具有心血管、抗哮喘和抗支气管收缩活性的钙通道拮抗剂的吡啶并[2,3-f][1,4]硫氮杂䓬和吡啶并[3,2-b][1,5]苯并硫氮杂䓬。Schwender 和 Dodd 各自的美国专利第 4,879,384 和 4,845,225 号公开了取代的硫代环烯并[3,2-b]吡啶，它们也用作具有心血管、抗哮喘和抗支气管收缩活性的钙通道拮抗剂。美国专利第 4,285,955 和 4,483,985 号公开了具有钙通道拮抗活性的、在简单的二氢吡啶上的无环砜取代。美国专利第 4,532,248 号公开了许多种类的二氢吡啶，包括稠合于二氢吡啶核的环砜。公开了全部该类的强心活性。然而，这些化合物不是钙通道阻滞剂。最后，Pagani (G.P.A.,J.Chem.Soc.Perkin Trans. 2,1392(1974))公开了 10-苯基-2H-噻喃并[3,2-b]喹啉。

“软性药物(Soft drugs)”(也称作“前药”)是有生物活性的药物，在其设计的作用位点上达到其疗效后它们被代谢失活。用软性药物代替其不可失活的类似物，可避免不需要的副作用。软性药物通常为已知的(参见，如，Biggadike 等,2000,J.Med.Chem.43:19-21;Lee 等,1998,Curr.Opin.Drug Disc.Dev.1:235-44)。然而，尚不知道二氢吡啶软性药物。

发明概述

本发明提供如下定义的新的苯并砜及其制备方法。本发明也提供含有所述化合物和药学上可接受的载体的药用组合物。

本发明进一步提供治疗患有其病情可通过减少流入细胞的钙离子而被调节减轻的疾病的患者的方法，而钙离子流入细胞的作用引起了该疾病，该方法包括给予患者治疗有效剂量的本发明的药用组合物。

本发明还进一步提供抑制患者疾病发作的方法，所述疾病的病情通过减少流入细胞的钙离子而被调节减轻，而钙离子流入细胞的作用引起了该疾病，该方法包括给患者预防有效剂量的本发明的药

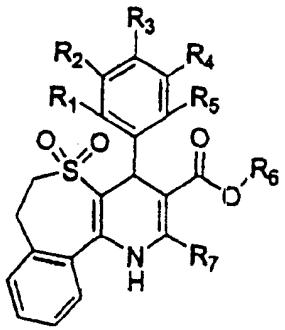
用组合物。

最后，本发明提供向患者给予所述药用组合物的设备，它包括容器及其中的药用组合物，其中容器有向患者传递治疗和/或预防剂量的所述药用组合物的装置。

发明详述

本发明提供式 I 化合物，

式 I



或其药学上可接受的盐，其中

(a) R_1、R_2、R_3、R_4和R_5独立地选自 H、OH、卤素、氰基、NO_2、烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{1-8}烷基磺酰基、C_{1-4}烷氧羰基、C_{1-8}烷硫基、二氟甲氧基、二氟甲硫基、三氟甲基和噁二唑(由R_1和R_2形成);

(b) R_6选自 H、C_{1-5}直链或支链烷基、烷基胺、芳基、3-哌啶基、N-取代的 3-哌啶基和 N-取代的 2-吡咯烷基亚甲基，其中所述的 N-取代的 3-哌啶基和所述 N-取代的 2-吡咯烷基亚甲基可由 C_{1-8}直链或支链烷基或苄基取代，且所述的取代烷基可由 C_{1-8}烷氧基、C_{2-8}链烷酰氧基、苯乙酰氧基、苯甲酰氧基、羟基、卤素、对-甲苯磺酰基氧基、甲磺酰基氧基、氨基、烷氧羰基或 NR'R" 取代，其中

(i) R'和 R"独立地选自 H、C_{1-8}直链或支链烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、苄基和苯乙基，或(ii)R'和 R"共同形成选自哌啶子基、吡

咯烷基、吗啉代、硫代吗啉代、哌嗪基、2-噻吩基、3-噻吩基的杂环及所述杂环的N-取代衍生物，所述的N-取代衍生物由H、C_{1-8}直链或支链烷基、苄基、二苯甲基、苯基和/或取代苯基(由NO_2、卤素、C_{1-8}直链或支链烷基、C_{1-8}烷氧基和/或三氟甲基所取代)取代；和

(c) R_7选自H、氨基、烷基、芳基、三氟甲基、烷氧甲基、2-噻吩并和3-噻吩基。

下列化合物为本发明的实施方案：

[3]苯并硫杂环庚烯并(Benzothiepino) [1,2-*b*]吡啶-3-羧酸,4-(2-氯代苯基)-1,4,6,7-四氢-2-甲基-, 甲酯, 5,5-二氧化物。

[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸,4-(2,3-二氯代苯基)-1,4,6,7-四氢-2-甲基-, 2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙酯, 5,5-二氧化物;

[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸, 4-(2,3-二氯代苯基)-1,4,6,7-四氢-2-甲基-, 甲酯, 5,5-二氧化物;

[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸, 1,4,6,7-四氢-2-甲基-4-(五氟代苯基)-, 甲酯, 5,5-二氧化物;

[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸, 1,4,6,7-四氢-2-甲基-4-(2-硝基苯基)-, 甲酯, 5,5-二氧化物;

[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸, 4-(3-氯代苯基)-1,4,6,7-四氢-2-甲基-, 甲酯, 5,5-二氧化物;

[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸, 4-(2,3-二氯代苯基)-1,4,6,7-四氢-2-甲基-, 2-[甲基(2-噻吩基甲基)氨基]乙酯, 5,5-二氧化物;

[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸, 1,4,6,7-四氢-2-甲基-4-(3-硝基苯基)-, 甲酯, 5,5-二氧化物;

[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸, 4-(2-氯-6-羟基苯基)-1,4,6,7-四氢-2-甲基-, 甲酯, 5,5-二氧化物;

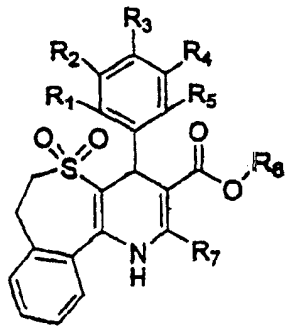
[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸, 4-(2-氯代苯基)-1,4,6,7-

四氢-2-甲基-, 2-[甲基(2-噻吩基甲基)氨基]乙酯, 5,5-二氧化物; 和

[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸, 4-(2-氯代苯基)-1,4,6,7-四氢-2-甲基-, 2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙酯, 5,5-二氧化物。

本发明也提供式I化合物的软性药物类似物。这些软性药物的特征在于结合于酯基的化学不稳定部分依次与二氢吡啶环结构结合。该软性药物使所述药品发挥其局部作用，并接着于血流中被代谢，因而减少了不希望的全身效应(如低血压)。使用该软性药物类似物，允许以较大剂量的要求保护的二氢吡啶化合物给药，而不使患者经受难以忍受水平的不需要的全身效应。

特别地，本发明提供式II化合物，



式II

或其药学上可接受的盐，其中

(a) R_1、R_2、R_3、R_4和R_5独立地选自氢、OH、卤素、氰基、NO_2、烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{1-8}烷基磺酰基、C_{1-4}烷氧羰基、C_{1-8}烷硫基、二氟甲氧基、二氟甲硫基、三氟甲基和噁二唑(由R_1和R_2形成);

(b) R_7选自氢、氨基、烷基、芳基、三氟甲基、烷氧甲基、2-噻吩基和3-噻吩基; 和

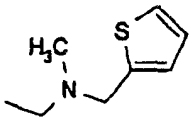
(c) R_8选自-烷基-OH、烷基胺、内酯、环状碳酸酯、烷基取代的环状碳酸酯、芳基取代的环状碳酸酯、-芳基-C(O)OR'''、-烷基-芳基-C(O)OR'''、-烷基-OC(O)R'''、-烷基-C(O)R'''、-烷基-C(O)OR'''、-烷基-N(R'')C(O)R'''及-烷基-N(R'''')C(O)OR''', 其中

R'''和R''''独立地选自氢、氨基、烷基、芳基、芳基稠合的环烷基和杂环基，所述的氨基、烷基、芳基、芳基稠合的环烷基和杂环基任选被卤素、氰基、NO_2、内酯、氨基、烷基氨基、芳基取代的烷基氨基、酰胺、氨基甲酸酯、氨基甲酰基、环状碳酸酯、烷基、卤素取代的烷基、芳烷基、烷氧基、杂环基和/或芳基(所述芳基任选被OH、卤素、氰基、NO_2、烷基、氨基、二甲氨基、烷氧基、烷基磺酰基、C_{1-4}烷氧羰基、烷硫基和/或三氟甲基取代)所取代。

上述式I化合物的每个实施方案也被设计为式II化合物的实施方案。另外，在式II化合物的一个实施方案中，R_7为甲基且R_1、R_2、R_3、R_4和R_5独立地选自氢、卤素、三氟甲基和NO_2。在式II的另一实施方案中，R_8选自-烷基-OH、烷基胺、内酯、环状碳酸酯、烷基取代的环状碳酸酯、芳基取代的环状碳酸酯、-芳基-C(O)OR'''，-烷基-芳基-C(O)OR'''、-烷基-C(O)R'''、-烷基-N(R'')C(O)R'''和-烷基-N(R'''')C(O)OR'''。更特别地，R_8选自-$(CH_2)_2OC(O)CH(CH_2CH_3)_2$、-$(CH_2)_2OC(O)CH(CH_3)_2$、-$(CH_2)_2OC(O)PH$-$OCH(CH_3)_2$、-$CH_2OC(O)CH_2N(CH_3)CH_2PH$、-$CH_2OC(O)CH_2$-PH-$N(CH_3)_2$和-$CH_2OC(O)CH(CH_2)_6$。

除非另外说明，术语“烷基”指仅由碳和H组成的饱和直链、支链或环状取代基。例如，烷基可被OH、卤素、氰基、NO_2、烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{1-8}烷基磺酰基、C_{1-4}烷氧羰基和C_{1-8}烷硫基所取代。术语“烷氧基”指O-烷基，其中烷基如前定义。芳基取代基包括，例如，苯基、萘基、二苯基、氟代苯基、二氟代苯基、苄基、苯甲酰氧基苯基、乙酯基苯基、乙酰基苯基、乙氧基苯基、苯氧基苯基、羟苯基、羧基苯基、三氟甲基苯基、甲氧基乙基苯基、乙酰氨基苯基、甲苯基、二甲苯基、二甲基氨基甲酰苯基等。“Ar”可以是芳基或杂芳基。术语“杂环基”、“杂环”或“杂环残基”表示单环或稠合的环或具有至少一个非碳原子作为环原子的环，如，吡啶、

嘧啶、噁唑啉、吡咯、咪唑、吗啉、呋喃、吲哚、苯并呋喃、吡唑、吡咯烷、哌啶、噻吩和苯并咪唑。例证的烷基胺包括-$(CH_2)_2N(Me)CH_2(Ar)$如-$(CH_2)_2N(Me)CH_2(PH)$、-CH_2CH_2-N(Me)-CH_2(杂芳基)和



。符号“Ph”或“PH”指苯基。术语“卤代基”指氟代基、氯代基、溴代基或碘代基。用于溶剂如CH_2Cl_2或甲苯中的“脱水剂”包括但不限于硫酸和乙酐。“独立地”指当存在不至一个取代基时，所述取代基可不相同。

本发明的化合物在二氢吡啶环内的4-位上是不对称的，并因而作为旋光对映体存在。因此，由可存在于其旋光对映体、外消旋体和外消旋混合物中的其它不对称中心产生的所有可能的光学异构体、对映体、对映异构体和非对映体也是本发明的一部分。可用本领域技术人员所知道的方法，例如，对映体纯的酸的非对映异构体盐的分级重结晶，分离对映体。或者，可用层析法在Pirkle型柱中分离对映体。

如在本文中所用的，术语“药学上可接受的盐”指具有需要的游离碱的药理学活性的游离碱的盐，而这种游离碱不是生物学上或其它方面不需要的。这些盐可衍生自无机酸或有机酸。无机酸的实例有盐酸、硝酸、氢溴酸、硫酸和磷酸。有机酸的实例有乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对-甲苯磺酸、甲磺酸、水杨酸等。

可用易购到的初始原料和本领域所熟知的反应步骤制备所述化合物(Edema 等,J.Org.Chem.58:5624-7,1993;Howard 等 J.Amer. Chem.Soc.82:158-64,1960)

本发明也提供包括所述化合物和药学上可接受的载体的药用组

合物。

可根据常规的制药技术制备含与药用载体紧密混合的作为活性成分的本发明化合物的药用组合物。取决于用药，如全身用药，包括但不限于静脉内、口服、经鼻或不经肠的要求的制剂形式，所述载体可采取各种形式。在制备口服剂型的组合物中，可采用任何常用的药用载体，如在口服液体制剂(如，悬液、酏剂和溶液)的情况下有水、甘醇、油、醇、增香剂、防腐剂、着色剂、糖浆等，而在口服固体制剂(如，粉剂、胶囊和片剂)的情况下，载体有如淀粉、糖、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。

在一实施方案中，本发明的化合物通过吸入给药。对于吸入给药，所述化合物可以在打算通过计量剂量吸入器给药的溶液中，或为打算用于干粉吸入器或吹入器的形式。更具体地，所述化合物可采用合适的推进剂，如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适用气体，从压力容器、加压包装或喷雾器以气雾剂形式方便地传递。通过提供传递计量的阀可确定剂量单位。用药学上可接受的材料如明胶制备的、用于吸入器或吹入器的胶囊和药物筒可配制成含有所述化合物和适用的粉末基质如内酯或淀粉的粉末混合物。

因给药方便，片剂和胶囊代表有利的口服剂量单位形式，其中采用固体药用载体。如需要，片剂可通过标准技术包有糖衣或肠溶衣。针对不经肠给药，载体通常会含灭菌水，尽管也可包括用来帮助溶解或用作防腐剂的其它成分。也可制备可注射的悬液，其中可采用适当的液体载体、悬浮剂等。如上如述，所述化合物也可以雾化剂形式给药。

本发明的药用组合物每剂量单位(如，片剂、胶囊、粉剂、注射剂、一茶匙容量的液体剂(teaspoonful)等) 可含约 0.001-约 100 mg/kg，优选约 0.01-约 20 mg/kg 的本发明化合物。

本发明的化合物抑制钙离子摄入平滑肌细胞内，并因此起到了

松驰或预防钙离子介导的平滑肌组织的收缩的作用。

因而，本发明进一步提供治疗患有可通过减少钙离子流入细胞而缓解的疾病的患者的方法，而钙离子流入细胞内的作用是该疾病的原因，所述方法包括给予患者治疗有效剂量的本发明药用组合物。举例来说，在患有哮喘的患者中，患者的气管因气管的平滑肌细胞（“SMC'S”）的发炎而收缩。钙离子流入 SMC'S(其作用是该疾病的原因)的减少将有望减轻所述疾病。

本发明还进一步提供抑制患者发生可通过减少钙离子流入细胞而缓解的疾病的方法，而钙离子流入细胞内的作用是该疾病的原因，所述方法包括给予患者预防有效剂量的本发明的药用组合物。

在一个实施方案中，所述疾病选自过敏、变态反应、哮喘、支气管痉挛、痛经、食管痉挛、青光眼、早产、泌尿道疾病、胃肠动力障碍和心血管疾病。在优选的实施方案中，所述疾病为哮喘。心血管疾病可为，例如，高血压、局部缺血、心绞痛、充血性心力衰竭、心肌梗死或中风。

本文所用的，“治疗”疾病是指减轻或改善其病因和/或影响。“抑制”疾病的发生是指预防、延缓或降低这样的发病的可能性。

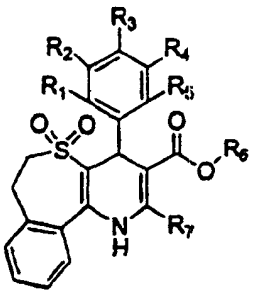
术语“患者”包括，但不限于任何动物或人工改良的动物。在优选的实施方案中，所述患者为人。

确定所述药用组合物的治疗和预防有效剂量的方法为本领域已知的。

例如，可由动物研究结果经数学处理确定所述药用组合物对人体给药的有效剂量。

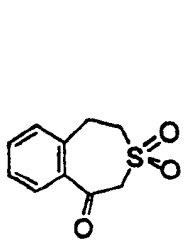
本发明进一步提供给予患者本发明的药用组合物的设备，它包括容器及其中的药用组合物，其中所述容器具有向患者传递治疗和/或预防剂量的所述药用组合物的装置。在优选的实施方案中，该设备为通过局部呼吸给药用于治疗和/或预防哮喘的气雾剂喷雾装置。

最后，本发明提供制备式 I 化合物的方法，

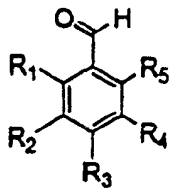


式 I

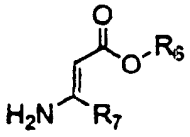
该方法包括使化合物 1a 与式 1b 和 1c 的化合物反应，生成式 1d 的相应化合物。



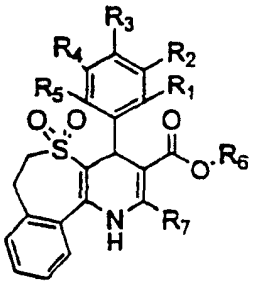
1a



1b



1c



1d

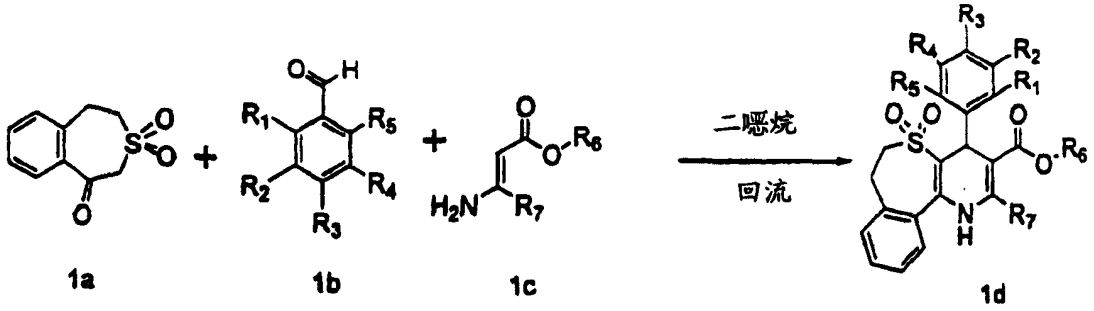
通过参考下面的实验详述可更好地理解本发明，但本领域的技术人员很容易理解，这些只是后文的权利要求中更充分描述的本发明的示例性说明。另外，在本申请中，引用了各种出版物。这些出版物公开内容通过引用结合到本申请中，以更加充分的描述本发明所属技术领域的现状。

实验详述

A. 流程与合成

可根据下列概述于流程 I 的通用方法制备式 I 化合物。初始原料都是本领域所熟知且易于获得的(1,3,5,6-四氢-2H-4,1-苯并thiazocin-2-one 的合成，Nair 等，Indian J. Chem., Sect. B (1980), 19B(9), 765-6. CODEN: IJSBDB, ISSN: 0376-4699. CAN 94:121488 AN

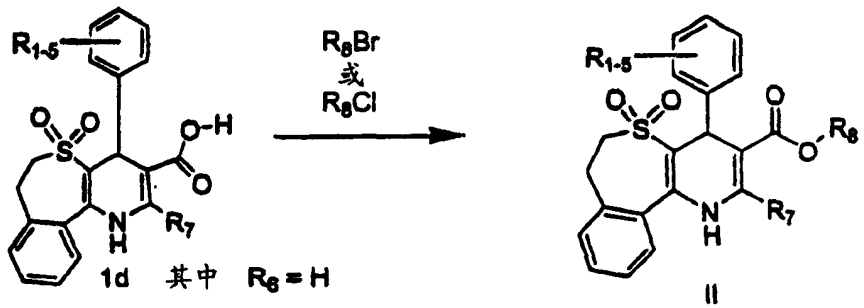
1981:121488 CAPLUS)。



流程 I

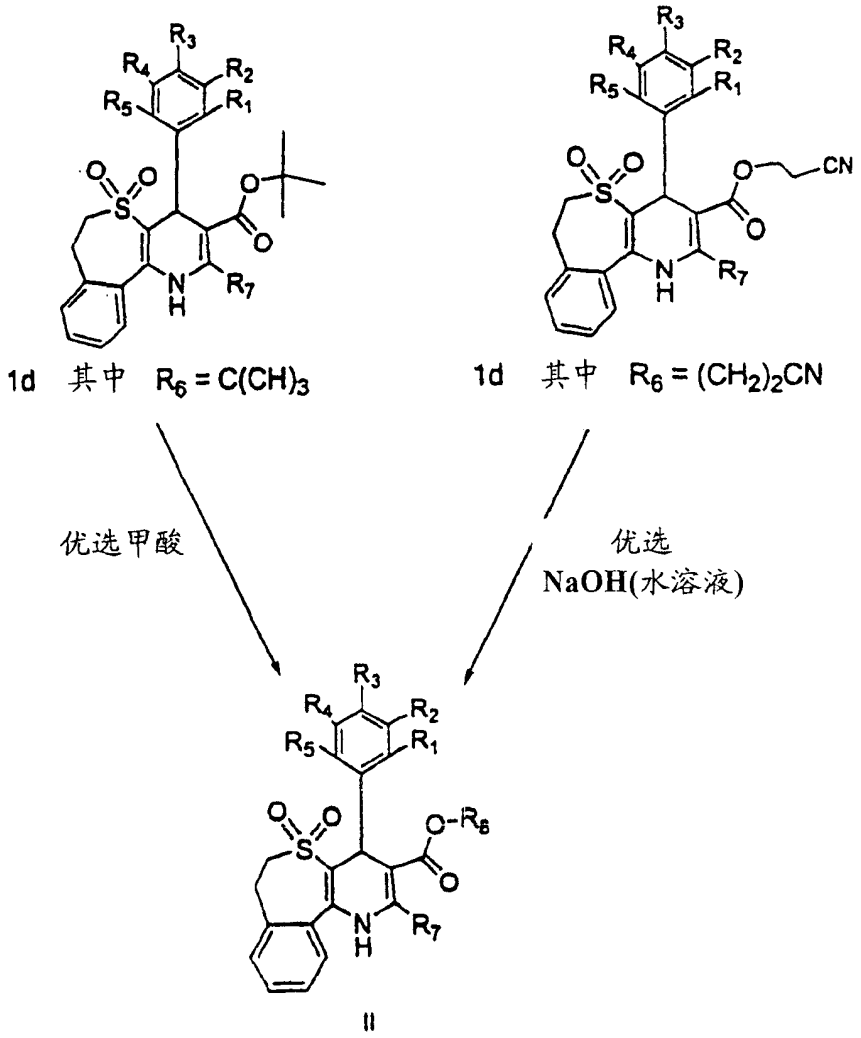
制备二氢吡啶的方法可以从本领域的许多文献中得到引证，如在 Eistert 等(Chem. Ber. 110, 1069-1085, 1977)，G.A.Pagani (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1392-7, 1974)、Mason 等(J. Chem. Soc. (C) 2171-76, 1967)，E. A. Fehnel (J. Amer. Chem. Soc. 74, 1569-74, 1952)和 M. Seiyaku (日本专利申请第 58201764 号，1984)所示。

根据流程 II 可制备式 II 化合物，其中 R_{1-8} 如上所述，优选在有机溶剂如二甲基甲酰胺(DMF)中的 K_2CO_3 或 $CsCO_3$ 的存在下。



流程 II

根据流程 III 也可制备式 II 化合物，其中 R_{1-8} 如上所述，优选分别在甲酸或 NaOH(水溶液)的存在下。

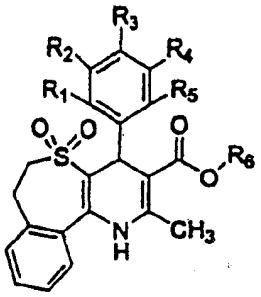


流程 III

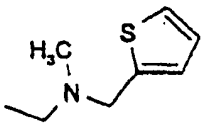
下列实施例更详细地描述本发明的代表性化合物的化学合成。本文中公开的其余化合物同样可根据这些方法中的一种或多种类似地制备。未作出使这些合成的得率最大化的尝试，但改变反应时间、温度、溶剂和/或试剂，可以用来提高这样的得率，这对本领域的技术人员来说是显而易见的。

下表 1 列出了待测的本发明化合物的质谱数据、对尼群地平结合的抑制和对钙依赖的平滑肌收缩的抑制。

表 1：化合物 1-11 的分子量、质谱数据和钙通道拮抗剂活性

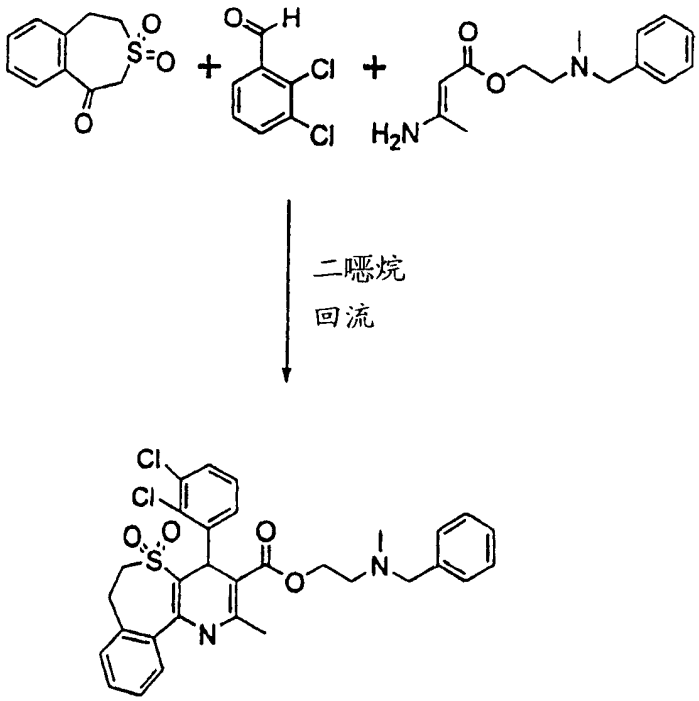


式 1a

化合物编号	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	分子量	质谱	尼群地平结合测定 IC_{50}nM
1	H	H	H	H	Cl	Me	429.92	M+H =430	612
2	H	H	H	Cl	Cl	$(CH_2)_2N(CH_3)CH_2Ph$	597.56	M+H =597	118
3	H	H	H	Cl	Cl	Me	464.37	M+H =464	38
4	F	F	F	F	F	Me	485.43	M+H =486	261
5	H	H	H	H	NO_2	Me	440.47	M+Na=463	1900
6	H	H	H	Cl	H	Me	429.92	M+H =430	337
7	H	H	H	Cl	Cl		603.59	M+H =603	38
8	H	H	H	NO_2	H	Me	440.47	M+Na=463	261
9	Cl	H	H	H	OH	Me	445.92	M+Na=468	1300
10	H	H	H	H	Cl	$(CH_2)_2N(CH_3)CH_2Ph$	569.14	M+H =569	99
11	Cl	H	H	H	H	$(CH_2)_2N(CH_3)CH_2Ph$	563.1169	M+H =563	453

实施例 1

[3]苯并硫杂环庚烯并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸, 4-(2,3-二氯苯基)-1,4,6,7-四氢-2-甲基-, 2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙酯, 5,5-二氧化物



按上面的流程 II 制备化合物 2。制备详述如下:

将 0.37g(1.76mmol)苯并酮基砜(benzoketosulfone)、0.31g (1.76mmol) 2,3-二氯苯甲醛和 0.44g(1.76mmol) 2-(N-苄基-N-甲基氨基)乙基-3-氨基巴豆酸酯在 5ml 二噁烷中的溶液回流加热 18 小时。将该反应物冷却至室温，用 100ml 乙酸乙酯稀释，并用 2 × 60ml 水洗涤，经 $MgSO_4$ 干燥，过滤，真空浓缩得到黄色油，从二乙醚中固化，得到 0.4224g 灰白色固体的二氢吡啶。

B. 测定

实施例 2

尼群地平结合物抑制作用的测定

使雌性新西兰白兔(1-2 公斤)经颈脱位处死，立即取出其心脏，洗净、切成小片。于 5 倍体积的 pH7.4 的 0.05M Hepes 缓冲液中匀化

该组织。匀浆以 4000g 离心 10 分钟，上清液以 42,000 × g 再离心 90 分钟。生成的膜沉淀再悬浮(0.7ml/g 重量)于 0.05M 的 pH7.4 的 Hepes 缓冲液中，并于 70℃下贮存至使用。各结合测定试管中的 1.0ml 总体积中含有 ^{3}H-尼群地平(0.05-0.50 nM)、缓冲液、膜(0.10ml)测试化合物。90 分钟后，于 4℃下，在 Whatman GF/C 过滤器上过滤，使结合的尼群地平与非结合的尼群地平分离。漂洗后，干燥滤膜并用液体闪烁计数器计数。

从总结合中减去非特异性结合的 ^{3}H-尼群地平(即在过量的未标记尼群地平存在下结合的量)，以得到特异性结合的放射标记的尼群地平。将在测试化合物存在下的特异性结合的尼群地平的量与无该化合物时结合的量比较。则可计算出置换(或抑制)百分率。

实施例 3

对钙依赖平滑肌收缩的抑制作用的试验

将取自因注射过量 KCl 处死的狗的气管和主动脉在 4℃下于充氧克-汉(krebs-Henseleit)缓冲液中贮存过夜。从支气管的末端起始处切下一个软骨节片宽度(5-10mm)的气管软骨环。还制备同样宽度的主动脉组织环。切下软骨后，于 37℃下，在 25ml 组织浴中，将气管肌组织和主动脉组织悬浮于充氧克-汉缓冲液中。60 分钟的平衡期之后，用 10μM 碳酰胆碱攻击该组织。5 分钟后，漂洗该组织并放置 50 分钟。然后用 50 mM KCl 攻击该组织，并于 30 分钟后对其收缩进行定量。然后漂洗该组织并再平衡 50 分钟。然后用 10 分钟加入测试化合物，用 50 mM KCl 再次攻击该组织。30 分钟后，记录其收缩。则可计算出平滑肌收缩的抑制百分率。