



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94104622.2

[51]Int.Cl⁵

C07D401 / 04

[43]公开日 1995 年 2 月 15 日

[22]申请日 94.4.23

[30]优先权

[32]93.4.27 [33]DE[31]P4313690.7

[71]申请人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72]发明人 S·戈德曼 J·施托尔特富斯
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 吴大建 王景朝

C07D495 / 04 A61K 31 / 47

/ / C07D401 / 04,215 : 12,209 : 14

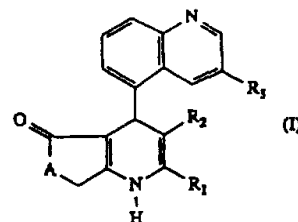
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 稠合的喹啉基二氢吡啶,其制备方法及其药用

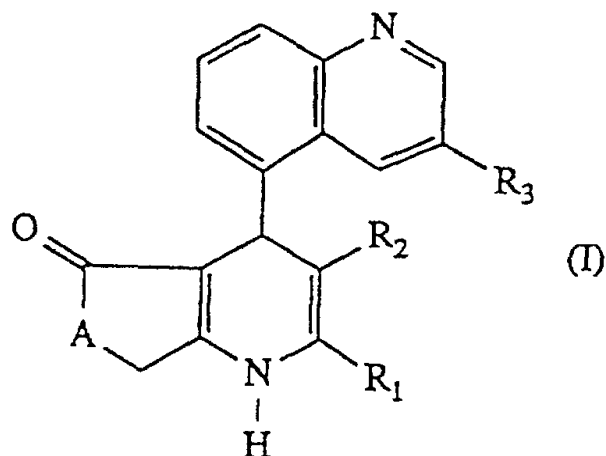
[57]摘要

本发明涉及上式 (I) 的稠合的 4-喹啉基二氢吡啶类化合物及其盐, 式 (I) 中 A、R₁、R₂ 作 R₃ 的定义如说明书所述。本发明化合物显示出很有价值的广谱药理活性, 对心脏的收缩力和平滑肌系统的紧张产生影响, 可用于治疗心机能不全和心律失常并可用于降低血糖和粘膜消肿, 以及影响盐和液体平衡。



权利要求书

1. 通式 (I) 的 4-喹啉基二氢吡啶类化合物:



其中:

A 代表硫原子或 $-\text{CH}_2-$ 基团,

R^1 代表氢、氨基、氰基、甲酰基或三氟甲基, 或代表具有至多 8 个碳原子的直链或支链烷基, 它可被羟基或式 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^8$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_a-\text{OR}^{8'}$ 或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-\text{NR}^9 \text{R}^{10}$ 基团任意取代,

其中:

R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 可相同或不同且表示氢、苯基或具有至多 6 个碳原子的直链或支链烷基,

R^8 和 $\text{R}^{8'}$ 可相同或不同且表示具有至多 6 个碳原子的直链或支链烷基,

a 和 b 可相同或不同且表示 2、3、4 或 5,

R^2 代表式 $-\text{CO}-\text{NR}^{11} \text{R}^{12}$ 或 $-\text{CO}-\text{D}-\text{R}^{13}$ 基团,

其中：

R^{11} 和 R^{12} 可相同或不同且表示氢、具有至多 8 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和烃基，它可被下列基团任意取代：卤素、羟基、氰基、各自具有 6 - 10 个碳原子的芳基、芳氧基或芳硫基、具有至多 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 - 7 元饱和或不饱和杂环、其中在其环状部分可被下列基团取代：卤素、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、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，

具有 6 - 10 个碳原子的芳基或具有至多 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 - 7 元饱和或不饱和杂环，它可相同或不同地被下列基团任意取代至多 2 次，卤素、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、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，

或者

R^{11} 和 R^{12} 与包括氮原子一起形成 3 - 8 元饱和或不饱和杂环，它可被氧原子或式 $S(O)_d$ 、 $-CO-$ 或 $-NR^{15}$ 基团任意间断，

其中：

d 表示 0、1 或 2，

R^{15} 表示氢或具有 6 - 10 个碳原子的芳基，它可相同或不同地被下列基团任意取代至多 2 次：卤素、氰基、各自具有至多 8 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基、烷硫基或烷氧羰基，各自具有至多 4 个碳原子的卤代烷基、卤代烷

氧基或卤代烷硫基，或表示具有至多 8 个碳原子的环状的、饱和或不饱和的直链或支链烃基，它可被下列基团任意取代：羟基、卤素、具有 6 - 10 个碳原子的芳基、具有至多 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 - 7 元饱和或不饱和杂环，其环状部分可相同或不同地被下列基团取代至多 2 次：卤素、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、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，

以及该杂环可被下列基团任意取代：各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷氧基或烷硫基、卤素、具有 6 - 10 个碳原子的芳基、具有至多 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 - 7 元饱和或不饱和杂环、或在其部分上可被具有 6 - 10 个碳原子的芳基取代的具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基，

D 表示直键或氧原子，

R¹³ 表示氢、具有 6 - 10 个碳原子的芳基或具有至多 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 - 7 元饱和或不饱和杂环，其环可相同或不同地被下列基团任意取代至多 3 次：卤素、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、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，
或者

表示具有至多 10 个碳原子的环状、直链或支链、饱和或不饱和的烃基，它可相同或不同地被下列基团任意间断至多 3 次：氧、-CO-、-CO-NH-、-O-CO-、

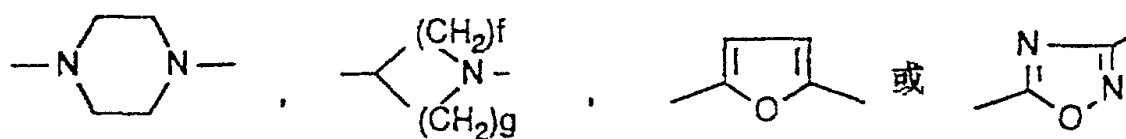
$-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ 、
 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_e-$ 或 $-\text{NR}^{16}$ ，

其中：

e 具有上述 d 的含义，且与后者相同或不同，

R^{16} 具有上述 R^{15} 的定义，且与后者相同或不同，

或者该烃基可相同或不同地被下列基团任意间断至多 3 次：具有
 6 - 10 个碳原子的亚芳基或下列各式的杂环基：



其中：

f 和 g 可相同或不同且表示 1 或 2，且芳基和杂环部分可被下列基团取代：卤素、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、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，

并且该烃基可相同或不同地被下列基团任意取代至多 3 次：具有
 3 - 8 个碳原子的环烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、 $-\text{O}-\text{NO}_2$ 、各自具有至多 8 个碳原子的直链或支链烷硫基、烷氧基或酰氧基、各自具有 6 - 10 个碳原子的芳基、芳氧基或芳硫基、或具有至多 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 - 7 元饱和或不饱和杂环、其环部分可相同或不同地被下列基团任意取代至多 3 次：卤素、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、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，

该烃基可被式 $-\text{CO}_2\text{R}^{17}$ 、 $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ 或 $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 基团取代，

其中：

R^{17} 具有上述 R^{15} 的定义且与后者相同或不同，

R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 具有上述 R^{11} 和 R^{12} 的定义且与后者相同或不同，

R^3 代表具有 6—10 个碳原子的芳基，它可相同或不同地被下列基团任意取代至多 2 次：卤素、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、各自具有至多 8 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧羰基、或者羧基，
或代表被卤素任意取代的噻吩基或吡啶基。

2. 根据权利要求 1 的通式 (I) 化合物及其盐：

其中：

A 代表硫原子或 $-\text{CH}_2-$ 基团，

R^1 代表氢、氨基、氰基、甲酰基或三氟甲基、或代表具有至多 6 个碳原子的直链或支链烷基，它可被羟基或式 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^8$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_a-\text{OR}^{8'}$ 或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 基团任意取代，

其中：

R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 可相同或不同且代表氢或具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基，

R^8 和 $\text{R}^{8'}$ 可相同或不同且表示具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基，

a 和 b 可相同或不同且表示 2、3 或 4，
 R^2 代表式 $-CO-NR^{11}R^{12}$ 或 $-CO-D-R^{13}$ 基团，

其中：

R^{11} 和 R^{12} 可相同或不同且表示氢，具有至多 6 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和烃基，它可被下列基团任意取代：氟、氯、羟基、氰基、或苯基、苯氧基、苯硫基、吡啶基，其环状部分可被下列基团取代：氟、氯、各自具有至多 2 个碳原子的烷基、烷氧基或烷氧羰基、或三氟甲基、三氟甲氧基，

或表示苯基或吡啶基，它可被下列基团任意取代：氟、氯、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基、烷硫基或烷氧羰基，或三氟甲基或三氟甲氧基，

或者

R^{11} 和 R^{12} 与包括氮原子一起形成 5 - 7 元饱和或不饱和杂环，它可被氧原子或式 $S(O)_d$ 、 $-CO-$ 或 $-NR^{15}$ 基团任意间断，

其中：

d 表示 0、1 或 2，

R^{15} 表示氢或可被下列基团任意取代的苯基：氟、氯、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基、三氟甲基或三氟甲氧基，或表示具有至多 4 个碳原子的环状、饱和或不饱和、直链或支链烃基，它可被氟、氯或苯基任意取代，或表示具有至多 2 个选自 O、S 和 N 的杂原子的 5 - 7 元饱和或不饱和杂环，其环部分可被下列基团取代：

氟、氯、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基、三氟甲基或三氟甲氧基，

D 表示直键或氧原子，

R^{13} 表示氢或可被下列基团任意取代的苯基或吡啶基：氟、氯、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基、烷硫基或烷氧羰基、三氟甲基或三氟甲氧基，

或表示具有至多 8 个碳原子的环状、直链或支链、饱和或不饱和的烃基，它可被下列基团相同或不同地任意间断至多 2

次：氧、 $-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-O-CO-$ 、

$-CO-O-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-SO_2-NH-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、

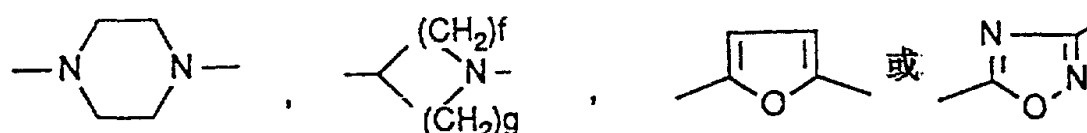
$-S(O)_e-$ 或 $-NR^{16}$ ，

其中：

e 具有上述 d 的定义，且与后者相同或不同，

R^{16} 具有上述 R^{15} 的定义，且与后者相同或不同，

或者该烃基可被亚苯基或下列各式的杂环基任意间断：



其中：

f 和 g 可相同或不同且表示 1 或 2，

并且该烃基可相同或不同地被下列基团任意取代至多 2 次：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氟、氯、硝基、氰基、羧基、 $-O-NO_2$ 、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链

烷硫基、烷氧基或酰氧基、或苯基、苯氧基、苯硫基、吡啶基，其环部分可相同或不同地被下列基团取代至多 2 次：氟、氯、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基、烷硫基、或烷氧羰基，三氟甲基或三氟甲氧基，或者该烃基可被式 $-\text{CO}_2-\text{R}^{17}$ 、 $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ 或 $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 基团取代，

其中：

R^{17} 具有上述 R^{15} 的定义且与后者相同或不同，

R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 具有上述 R^{11} 和 R^{12} 的定义且与后者相同或不同，

以及

R^3 代表可被下列基团任意取代的苯基：氟、氯、硝基、氰基、三氟甲基、各自具有至多 6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基、羟基，或代表可被氟、氯或溴任意取代的噻吩基或吡啶基。

3. 根据权利要求 1 的通式 (I) 化合物及其盐：

其中：

A 代表硫原子或 $-\text{CH}_2-$ 基团，

R^1 代表氢、氨基、氰基、甲酰基、或三氟甲基，或代表具有至多 3 个碳原子的直链或支链烷基，它可被下列基团任意取代：羟基或式 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^8$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_a-\text{OR}^{8'}$ 或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 基团，

其中：

R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 可相同或不同且表示氢、甲基或乙基，

R^8 和 $R^{8'}$ 可相同或不同且表示甲基或乙基，

以及

a 和 b 可相同或不同且表示 2 或 3，

R^2 代表式 $-CO-NR^{11}R^{12}$ 或 $-CO-D-R^{13}$ 基团，

其中：

R^{11} 和 R^{12} 可相同或不同且表示氢、具有至多 6 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和烃基，它可被氟、氯、苯基或吡啶基任意取代，

或表示可被氟、氯、甲基或甲氧基任意取代的苯基或吡啶基，或者

R^{11} 和 R^{12} 与包括氮原子一起形成 5 - 6 元不饱和杂环，它可被氧、硫或基团 NR^{15} 任意间断，

其中：

R^{15} 表示氢或被氟、氯、甲基、甲氧基、或三氟甲基任意取代的苯基，

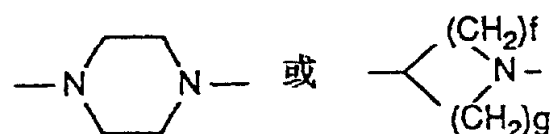
或表示具有至多 4 个碳原子的环状、饱和或不饱和、直链或支链烃基，它可被苯基或吡啶基任意取代，

D 表示直键或氧原子，

R^{13} 表示氢或可被氟、氯、甲基、甲氧基或三氟甲基任意取代的苯基，或表示具有至多 6 个碳原子的环状、直链或支链、饱和或不饱和烃基，它可被氧、硫、 $-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-SO_2-NH-$ 、 $-NH-SO_2-$ 或 $-NR^{16}$ 任意间断，

其中：

R^{16} 具有上述 R^{15} 定义且与后者相同或不同，
或者该烃基可被亚苯基或下列各式的杂环基任意间断：



其中：

f 和 g 可相同或不同且表示 1 或 2，

并且该烃基可被下列基团任意取代：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氟、氯、硝基、羟基、各自具有至多 5 个碳原子的直链或支链烷硫基或烷氧基、或苯基、苯氧基、苯硫基或吡啶基，其环部分可被氟、氯、甲基、甲氧基或甲硫基取代，或可被式 $-\text{CO}_2-\text{R}^{17}$ 、 $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ 或 $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 基团取代，

其中：

R^{17} 具有上述 R^{15} 的定义且与后者相同或不同，

R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 具有上述 R^{11} 和 R^{12} 的定义且与后者相同或不同，

以及

R^3 代表可被下列基团任意取代的苯基：氟、氯、硝基、三氟甲基、或各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，或代表可被氟或氯任意取代的噻吩基。

4. 根据权利要求 1 的通式 (I) 化合物及其盐：

其中：

A 代表硫原子或 $-CH_2-$ 基团,

R^1 代表氢、氨基或甲基,

R^2 代表式 $-CO-NR^{11}R^{12}$ 或 $-CO-D-R^{13}$ 基团,

其中:

R^{11} 和 R^{12} 可相同或不同且表示氢或具有至多 6 个碳原子的直链、支链或环状烷基,

D 表示氧原子,

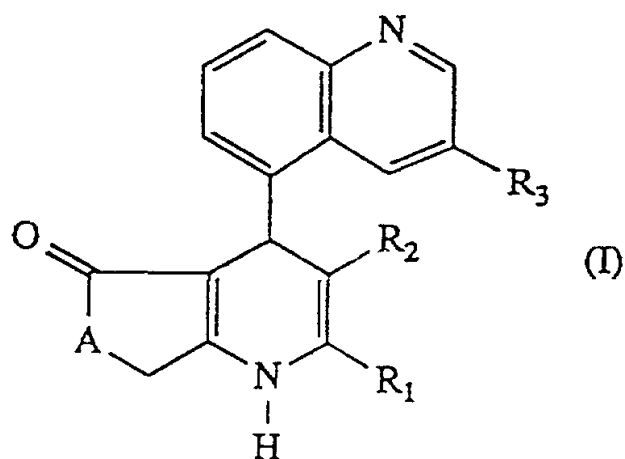
R^{13} 表示氢或具有至多 6 个碳原子的直链或支链烷基, 它可被下列基团任意取代: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷氧基或烷硫基、氟、苯基、苯氧基或 $NR^{20}R^{21}$,

其中:

R^{20} 和 R^{21} 各自代表氢、可被苯基任意取代的具有至多 4 个碳原子的烷基, 或苯基,

R^3 代表可被氟、氯、甲基或甲氧基任意取代的苯基。

5. 制备通式 (I) 化合物及其盐的方法:



其中：

A 代表硫原子或 $-\text{CH}_2-$ 基团，

R^1 代表氢、氨基、氰基、甲酰基或三氟甲基、或代表具有至多 8 个碳原子的直链或支链烷基，它可被羟基或式 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^8$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_a-\text{OR}^{8'}$ 或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-\text{NR}^9 \text{R}^{10}$ 基团任意取代，

其中：

R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 可相同或不同且代表氢或具有至多 6 个碳原子的直链或支链烷基，

R^8 和 $\text{R}^{8'}$ 可相同或不同且表示具有至多 6 个碳原子的直链或支链烷基，

a 和 b 可相同或不同且表示 2、3、4 或 5，

R^2 代表式 $-\text{CO}-\text{NR}^{11} \text{R}^{12}$ 或 $-\text{CO}-\text{D}-\text{R}^{13}$ 基团，

其中：

R^{11} 和 R^{12} 可相同或不同且表示氢、具有至多 8 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和烃基，它可被下列基团任意取代：卤素、羟基、氰基、各自具有 6—10 个碳原子的芳基、芳氧基或芳硫基、具有至多 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5—7 元饱和或不饱和杂环、其中在其环状部分可被下列基团取代：卤素、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、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，

具有 6—10 个碳原子的芳基或具有至多 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5—7 元饱和或不饱和杂环，它可相同或不同

地被下列基团任意取代至多 2 次，卤素、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、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，

或者

R^{11} 和 R^{12} 与包括氮原子一起形成 3 - 8 元饱和或不饱和杂环，它可被氧原子或式 $S(O)_d$ 、 $-CO-$ 或 $-NR^{15}$ 基团任意间断，

其中：

d 表示 0、1 或 2，

R^{15} 表示氢或具有 6 - 10 个碳原子的芳基，它可相同或不同地被下列基团任意取代至多 2 次：卤素、氰基、各自具有至多 8 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基、烷硫基或烷氧羰基，各自具有至多 4 个碳原子的卤代烷基、卤代烷氧基或卤代烷硫基，或表示具有至多 8 个碳原子的环状的、饱和或不饱和的直链或支链烃基，它可被下列基团任意取代：羟基、卤素、具有 6 - 10 个碳原子的芳基、具有至多 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 - 7 元饱和或不饱和杂环，其环状部分可相同或不同地被下列基团取代至多 2 次：卤素、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、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，

以及该杂环可被下列基团任意取代：各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷氧基或烷硫基、卤素、具有 6 - 10 个碳原子的芳基、具有至多 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的

5 - 7 元饱和或不饱和杂环、或在其部分上可被具有 6 - 10 个碳原子的芳基取代的具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基，

D 表示直键或氧原子，

R¹³ 表示氢、具有 6 - 10 个碳原子的芳基或具有至多 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 - 7 元饱和或不饱和杂环，其环可相同或不同地被下列基团任意取代至多 3 次：卤素、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、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，或者

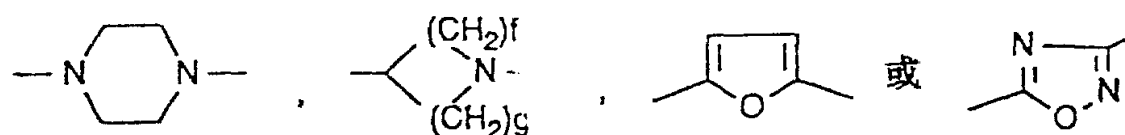
表示具有至多 10 个碳原子的环状、直链或支链、饱和或不饱和的烃基，它可相同或不同地被下列基团任意间断至多 3 次：氧、-CO-、-CO-NH-、-O-CO-、-CO-O-、-NH-CO-、-SO₂-NH-、-NH-SO₂-、-S(O)_e- 或 -NR¹⁶，

其中：

e 具有上述 d 的含义，且与后者相同或不同，

R¹⁶ 具有上述 R¹⁵ 的定义，且与后者相同或不同，

或者该烃基可相同或不同地被下列基团任意间断至多 3 次：具有 6 - 10 个碳原子的亚芳基或下列各式的杂环基：



其中：

f 和 g 可相同或不同且表示 1 或 2，且芳基和杂环部分可被下列基团取代：卤素、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、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，

并且该烃基可相同或不同地被下列基团任意取代至多 3 次：具有 3—8 个碳原子的环烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、 $-O-NO_2$ 、各自具有至多 8 个碳原子的直链或支链烷硫基、烷氧基或酰氧基、各自具有 6—10 个碳原子的芳基、芳氧基或芳硫基、或具有至多 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5—7 元饱和或不饱和杂环、其环部分可相同或不同地被下列基团任意取代至多 3 次：卤素、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、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，

该烃基可被式 $-CO_2R^{17}$ 、 $-CONR^{18}R^{19}$ 或 $-NR^{20}R^{21}$ 基团取代，

其中：

R^{17} 具有上述 R^{15} 的定义且与后者相同或不同，

R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 具有上述 R^{11} 和 R^{12} 的定义且与后者相同或不同，

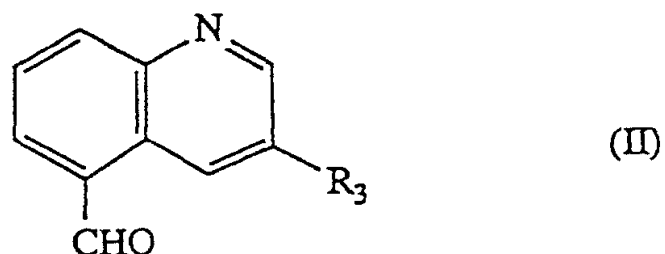
R^{23} 代表具有 6—10 个碳原子的芳基，它可相同或不同地被下列基团任意取代至多 2 次：卤素、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、各自具有至多 8 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧羰基、或者羧基，

或代表被卤素任意取代的噻吩基或吡啶基，

该方法的特征在于：

当 A 代表 $-CH_2$ 基团时：

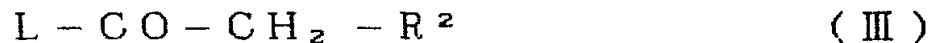
[A]，使通式 (II) 化合物：



其中：

R^3 具有上述定义，

开始与通式 (III) 的酰基化合物反应，



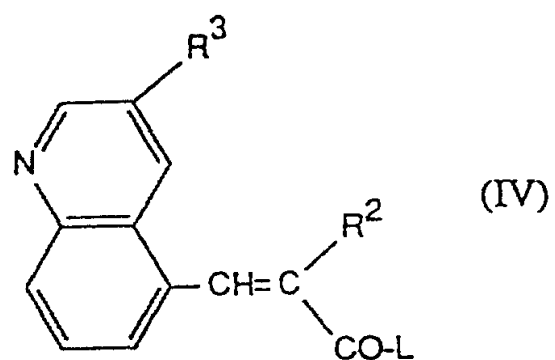
其中：

R^2 具有上述定义，

L 具有上述 R^1 的定义，其中当为羟基和 / 或氨基官能团时，这

些官能团任选以保护形式存在，

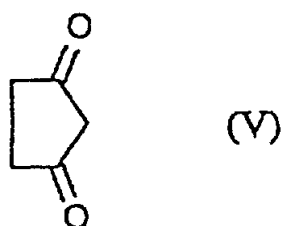
任选分离出通式 (IV) 的亚基化合物：



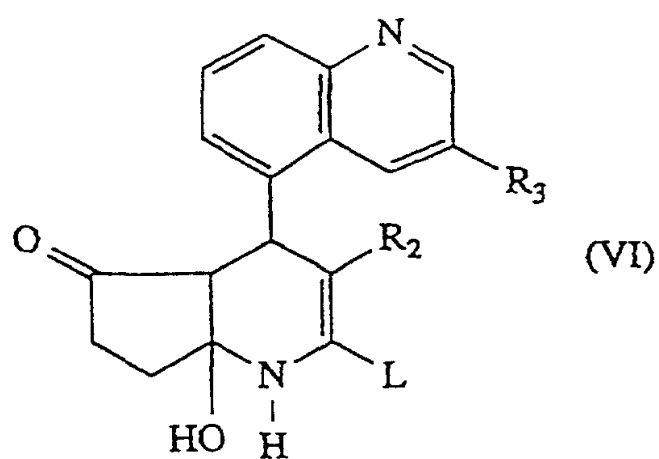
其中：

R^2 、 R^3 和 L 具有上述定义，

接着与式 (V) 化合物：



以及活性铵化合物如乙酸铵反应，任选分离出通式 (VI) 的中间体



其中：

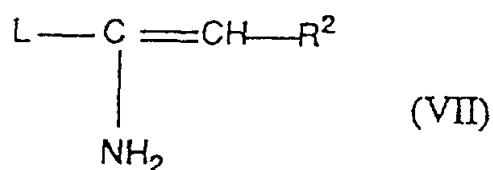
R^2 、 R^3 和 L 具有上述定义，

反应在惰性溶剂中进行，

并且在最后一步，在辅助剂存在下，使通式 (VI) 化合物脱水，

或者

[B] . 使通式 (II) 化合物直接与式 (V) 化合物以及通式 (VII) 化合物反应：

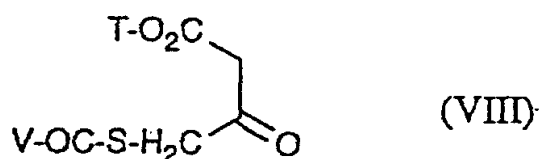


其中：

L 和 R^2 具有上述定义，以及

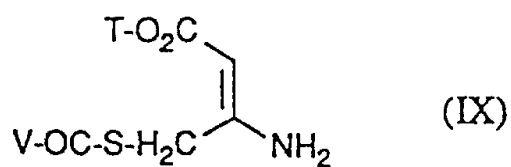
[C] . 当通式 (I) 中 A 代表硫原子的化合物时，使通式 (II) 化合物开始与通式 (III) 化合物反应，如 [A] 中所述任选分离出相应的通式 (IV) 的亚基化合物，

然后接着与通式 (VIII) 化合物在氨或铵盐存在下反应：



其中：

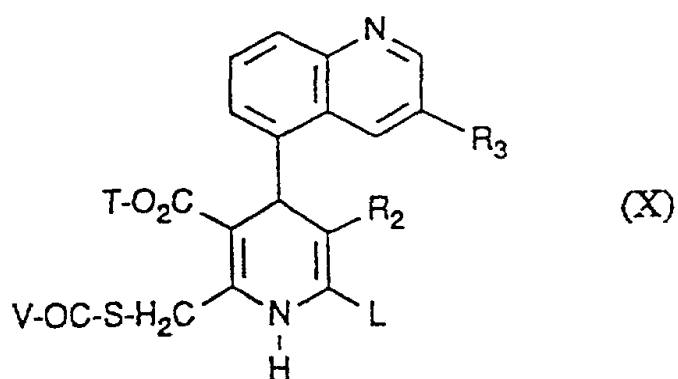
T 和 V 可相同或不同且表示 $C_1 - C_6$ 烷基，或直接与通式 (IX) 化合物反应：



其中：

T和V具有上述定义，

任选分离出通式（X）化合物：



其中：

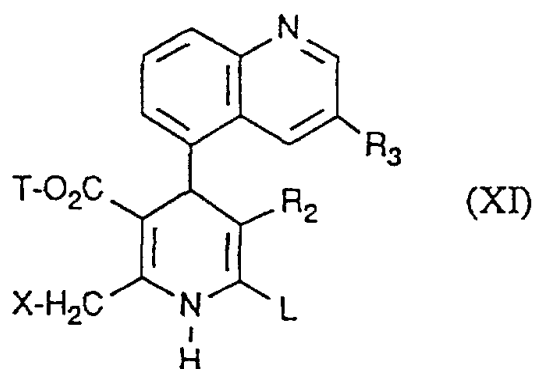
R^2 、 R^3 、L、V和T具有上述定义，

反应在惰性溶剂中进行，

然后用碱或酸使通式（X）化合物环化，

或者

[D]，使通式（XI）化合物



其中：

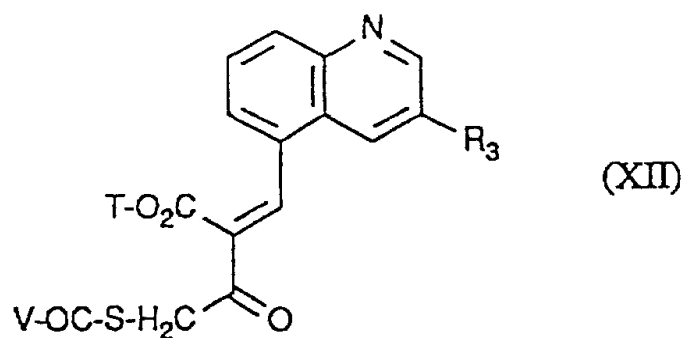
R^2 、 R^3 、T和L具有上述定义，

X代表卤素，

在惰性溶剂中与硫代酰基酸的盐反应从而转化为通式（X）化合物，
然后按 [B] 中所述进行环化，

或者

[E] . 使通式（II）化合物开始与通式（VIII）化合物反应，任
选分离出相应的通式（XII）的亚基化合物，

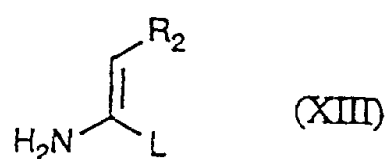


其中：

R^3 、T和V具有上述定义，

并且在第二步中，与通式（XIII）化合物的反应，是在惰性溶剂中进

行，



其中：

R^2 和 L 具有上述定义。

6. 权利要求 1 的通式 (I) 化合物用于治疗心血管病。

7. 含有至少一种权利要求 1 的通式 (I) 化合物的药物。

8. 制备药物的方法，其特征在于至少一种权利要求 1 的通式 (I) 化合物任选与常规辅助物质和载体物质一起转化成适合于给药的形式。

9. 权利要求 1 的通式 (I) 化合物在具有增强收缩力作用的药物中的用途。

说明书

耦合的喹啉基二氢吡啶， 其制备方法及其药用

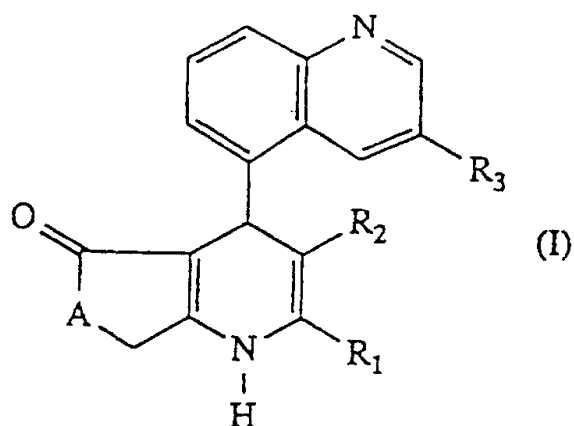
本发明涉及新的耦合的 4-喹啉基二氢吡啶类化合物、它们的制备方法以及它们在药物中特别是在治疗心血管病的药剂中的用途。

已知 1, 4-二氢吡啶类化合物具有血管舒张性质，可用作冠状药和抗高血压药。此外，已知 1, 4-二氢吡啶类化合物能产生平滑肌和心肌的收缩力的抑制作用，因此可用于治疗冠状和血管疾病。

某些 4-喹啉基二氢类化合物的增强收缩力作用也是已知的 (US 5 100 900)。

由现有技术知识不能预见到本发明的化合物具有按增强收缩力的方式增强心肌的收缩力的作用，而同时几乎没有或没有血管作用。

本发明涉及通式 (I) 的耦合的 4-喹啉基二氢吡啶类化合物及其盐：



其中：

A 代表硫原子或 $-\text{CH}_2-$ 基团，

R^1 代表氢、氨基、氰基、甲酰基或三氟甲基，或代表具有至多 8 个碳原子的直链或支链烷基，它可被羟基或式 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^8$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_a-\text{OR}^{8'}$ 或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-\text{NR}^9 \text{R}^{10}$ 基团任意取代，

其中：

R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 可相同或不同且表示氢、苯基或具有至多 6 个碳原子的直链或支链烷基，

R^8 和 $\text{R}^{8'}$ 可相同或不同且表示具有至多 6 个碳原子的直链或支链烷基，

a 和 b 可相同或不同且表示 2、3、4 或 5，

R^2 代表式 $-\text{CO}-\text{NR}^{11} \text{R}^{12}$ 或 $-\text{CO}-\text{D}-\text{R}^{13}$ 基团，

其中：

R^{11} 和 R^{12} 可相同或不同且表示氢、具有至多 8 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和烃基，它可被下列基团任意取代：卤素、羟基、氰基、各自具有 6—10 个碳原子的芳基、芳氧基或芳硫基、具有至多 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5—7 元饱和或不饱和杂环、其中在其环状部分可被下列基团取代：卤素、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、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，

具有 6—10 个碳原子的芳基或具有至多 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5—7 元饱和或不饱和杂环，它可相同或不同

地被下列基团任意取代至多 2 次，卤素、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、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，

或者

R^{11} 和 R^{12} 与包括氮原子一起形成 3 - 8 元饱和或不饱和杂环，它可被氧原子或式 $S(O)_d$ 、 $-CO-$ 或 $-NR^{15}$ 基团任意间断，

其中：

d 表示 0、1 或 2，

R^{15} 表示氢或具有 6 - 10 个碳原子的芳基，它可相同或不同地被下列基团任意取代至多 2 次：卤素、氰基、各自具有至多 8 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基、烷硫基或烷氧羰基，各自具有至多 4 个碳原子的卤代烷基、卤代烷氧基或卤代烷硫基，或表示具有至多 8 个碳原子的环状的、饱和或不饱和的直链或支链烃基，它可被下列基团任意取代：羟基、卤素、具有 6 - 10 个碳原子的芳基、具有至多 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 - 7 元饱和或不饱和杂环，其环状部分可相同或不同地被下列基团取代至多 2 次：卤素、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、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，

以及该杂环可被下列基团任意取代：各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷氧基或烷硫基、卤素、具有 6 - 10 个碳原子的芳基、具有至多 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的

5 - 7 元饱和或不饱和杂环、或在其部分上可被具有 6 - 10 个碳原子的芳基取代的具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基，

D 表示直键或氧原子，

R¹³ 表示氢、具有 6 - 10 个碳原子的芳基或具有至多 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5 - 7 元饱和或不饱和杂环，其环可相同或不同地被下列基团任意取代至多 3 次：卤素、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、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，或者

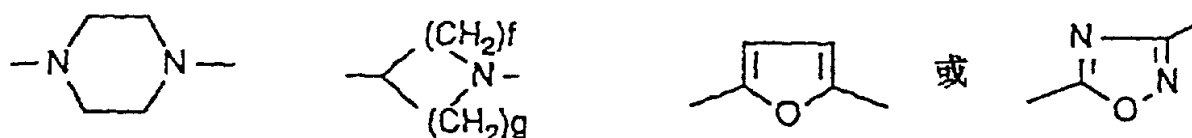
表示具有至多 10 个碳原子的环状、直链或支链、饱和或不饱和的烃基，它可相同或不同地被下列基团任意间断至多 3 次：氧、-CO-、-CO-NH-、-O-CO-、-CO-O-、-NH-CO-、-SO₂-NH-、-NH-SO₂-、-S(O)_e- 或 -NR¹⁶，

其中：

e 具有上述 d 的含义，且与后者相同或不同，

R¹⁶ 具有上述 R¹⁵ 的定义，且与后者相同或不同，

或者该烃基可相同或不同地被下列基团任意间断至多 3 次：具有 6 - 10 个碳原子的亚芳基或下列各式的杂环基：



其中：

f 和 g 可相同或不同且表示 1 或 2，且芳基和杂环部分可被下列基团取代：卤素、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、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，

并且该烃基可相同或不同地被下列基团任意取代至多 3 次：具有 3—8 个碳原子的环烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、 $-O-NO_2$ 、各自具有至多 8 个碳原子的直链或支链烷硫基、烷氧基或酰氧基、各自具有 6—10 个碳原子的芳基、芳氧基或芳硫基、或具有至多 3 个选自 S、N 或 O 的杂原子的 5—7 元饱和或不饱和杂环、其环部分可相同或不同地被下列基团任意取代至多 3 次：卤素、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、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，

该烃基可被式 $-CO_2R^{17}$ 、 $-CONR^{18}R^{19}$ 或 $-NR^{20}R^{21}$ 基团取代，

其中：

R^{17} 具有上述 R^{15} 的定义且与后者相同或不同，

R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 具有上述 R^{11} 和 R^{12} 的定义且与后者相同或不同，

R^3 代表具有 6—10 个碳原子的芳基，它可相同或不同地被下列基团任意取代至多 2 次：卤素、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、各自具有至多 8 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧羰基、或者羧基，

或代表被卤素任意取代的噻吩基或吡啶基。

生理上无害的盐是本发明化合物与无机酸或有机酸形成的盐，优选的盐是与无机酸形成的盐，例如盐酸、氢溴酸、磷酸或硫酸，或与有机羧酸或磺酸形成的盐，例如乙酸、马来酸、富马酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸或萘二磺酸。

本发明化合物可以立体异构体形式存在，立体异构体形式以像和镜像彼此相关（对映体）或无关（非对映体）。本发明涉及对映体和外消旋体以及非对映体混合物。外消旋体和非对映体可按已知方法分离成立体异构体的单一成份（参见：E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962）。

优选通式（I）化合物及其盐：

其中：

A 代表硫原子或 $-CH_2-$ 基团，

R^1 代表氢、氨基、氰基、甲酰基或三氟甲基、或代表具有至多 6 个碳原子的直链或支链烷基，它可被羟基或式 $-NR^6R^7$ 、 $-O-CO-R^8$ 、 $-O-(CH_2)_a-OR^{8'}$ 或 $-O-(CH_2)_b-NR^9R^{10}$ 基团任意取代，

其中：

R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 可相同或不同且代表氢或具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基，

R^8 和 $R^{8'}$ 可相同或不同且表示具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基，

a 和 b 可相同或不同且表示 2、3 或 4，

R^2 代表式 $-CO-NR^{11}R^{12}$ 或 $-CO-D-R^{13}$ 基团，

其中：

R^{11} 和 R^{12} 可相同或不同且表示氢，具有至多 6 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和烃基，它可被下列基团任意取代：氟、氯、羟基、氰基、或苯基、苯氧基、苯硫基、吡啶基，其环状部分可被下列基团取代：氟、氯、各自具有至多 2 个碳原子的烷基、烷氧基或烷氧羰基、或三氟甲基、三氟甲氧基，

或表示苯基或吡啶基，它可被下列基团任意取代：氟、氯、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基、烷硫基或烷氧羰基，或三氟甲基或三氟甲氧基，

或者

R^{11} 和 R^{12} 与包括氮原子一起形成 5 - 7 元饱和或不饱和杂环，它可被氧原子或式 $S(O)_d$ 、 $-CO-$ 或 $-NR^{15}$ 基团任意间断，

其中：

d 表示 0、1 或 2，

R^{15} 表示氢或可被下列基团任意取代的苯基：氟、氯、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基、三氟甲基或三氟甲氧基，或表示具有至多 4 个碳原子的环状、饱和或不饱和、直链或支链烃基，它可被氟、氯或苯基任意取代，或表示具有至多 2 个选自 O、S 和 N 的杂原子的 5 - 7 元饱和或不饱和杂环，其环部分可被下列基团取代：氟、氯、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基或烷

氧基、三氟甲基或三氟甲氧基，

D 表示直键或氧原子，

R¹³ 表示氢或可被下列基团任意取代的苯基或吡啶基：氟、氯、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基、烷硫基或烷氧羰基、三氟甲基或三氟甲氧基，

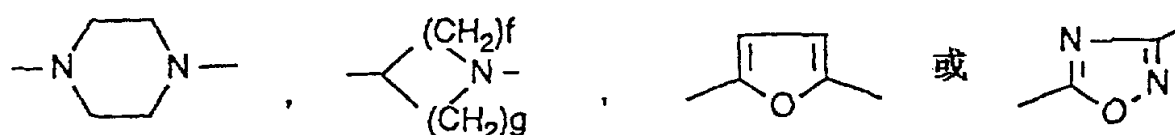
或表示具有至多 8 个碳原子的环状、直链或支链、饱和或不饱和的烃基，它可被下列基团相同或不同地任意间断至多 2 次：氧、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_e-$ 或 $-\text{NR}^{16}$ ，

其中：

e 具有上述 d 的定义，且与后者相同或不同，

R¹⁶ 具有上述 R¹⁵ 的定义，且与后者相同或不同，

或者该烃基可被亚苯基或下列各式的杂环基任意间断：



其中：

f 和 g 可相同或不同且表示 1 或 2，

并且该烃基可相同或不同地被下列基团任意取代至多 2 次：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氟、氯、硝基、氰基、羧基、 $-\text{O}-\text{NO}_2$ 、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷硫基、烷氧基或酰氧基、或苯基、苯氧基、苯硫基、吡啶

基，其环部分可相同或不同地被下列基团取代至多 2 次：氟、氯、氰基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基、烷硫基、或烷氧羰基，三氟甲基或三氟甲氧基，或者该烃基可被式 $-\text{CO}_2-\text{R}^{17}$ 、 $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ 或 $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 基团取代，

其中：

R^{17} 具有上述 R^{15} 的定义且与后者相同或不同，

R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 具有上述 R^{11} 和 R^{12} 的定义且与后者相同或不同，

以及

R^3 代表可被下列基团任意取代的苯基：氟、氯、硝基、氰基、三氟甲基、各自具有至多 6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基、羟基，或代表可被氟、氯或溴任意取代的噻吩基或吡啶基。

特别优选通式 (I) 化合物及其盐：

其中：

A 代表硫原子或 $-\text{CH}_2-$ 基团，

R^1 代表氢、氨基、氰基、甲酰基、或三氟甲基，或代表具有至多 3 个碳原子的直链或支链烷基，它可被下列基团任意取代：羟基或式 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^8$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_a-\text{OR}^{8'}$ 或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 基团，

其中：

R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 可相同或不同且表示氢、甲基或乙基， R^8 和 $\text{R}^{8'}$ 可相同或不同且表示甲基或乙基，

以及

a 和 b 或相同或不同且表示 2 或 3，

R^2 代表式 $-CO-NR^{11}R^{12}$ 或 $-CO-D-R^{13}$ 基团，

其中：

R^{11} 和 R^{12} 可相同或不同且表示氢、具有至多 6 个碳原子的直链、支链、环状、饱和或不饱和烃基，它可被氟、氯、苯基或吡啶基任意取代，

或表示可被氟、氯、甲基或甲氧基任意取代的苯基或吡啶基，或者

R^{11} 和 R^{12} 与包括氮原子一起形成 5 - 6 元不饱和杂环，它可被氧、硫或基团 NR^{15} 任意间断，

其中：

R^{15} 表示氢或被氟、氯、甲基、甲氧基、或三氟甲基任意取代的苯基，

或表示具有至多 4 个碳原子的环状、饱和或不饱和、直链或支链烃基，它可被苯基或吡啶基任意取代，

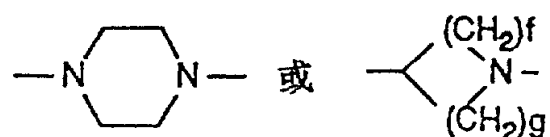
D 表示直键或氧原子，

R^{13} 表示氢或可被氟、氯、甲基、甲氧基或三氟甲基任意取代的苯基，或表示具有至多 6 个碳原子的环状、直链或支链、饱和或不饱和烃基，它可被氧、硫、 $-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-SO_2-NH-$ 、 $-NH-SO_2-$ 或 $-NR^{16}$ 任意间断，

其中：

R^{16} 具有上述 R^{15} 定义且与后者相同或不同，

或者该烃基可被亚苯基或下列各式的杂环基任意间断：



其中：

f 和 g 可相同或不同且表示 1 或 2，

并且该烃基可被下列基团任意取代：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氟、氯、硝基、羟基、各自具有至多 5 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基、或苯基、苯氧基、苯硫基或吡啶基，其环部分可被氟、氯、甲基、甲氧基或甲硫基取代，或可被式 $\text{—CO}_2\text{—R}^{17}$ 、 $\text{—CONR}^{18}\text{R}^{19}$ 或 $\text{—NR}^{20}\text{R}^{21}$ 基团取代，

其中：

R^{17} 具有上述 R^{15} 的定义且与后者相同或不同，

R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 具有上述 R^{11} 和 R^{12} 的定义且与后者相同或不同，

以及

R^3 代表可被下列基团任意取代的苯基：氟、氯、硝基、三氟甲基、或各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，或代表可被氟或氯任意取代的噻吩基。

非常特别地优选通式 (I) 化合物及其盐：

其中：

A 代表硫原子或 $\text{—CH}_2\text{—}$ 基团，

R^1 代表氢、氨基或甲基，

R^2 代表式 $-CO-NR^{11}R^{12}$ 或 $-CO-D-R^{13}$ 基团，

其中：

R^{11} 和 R^{12} 可相同或不同且表示氢或具有至多 6 个碳原子的直链、支链或环状烷基，

D 表示氧原子，

R^{13} 表示氢或具有至多 6 个碳原子的直链或支链烷基，它可被下列基团任意取代：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷氧基或烷硫基、氟、苯基、苯氧基或 $NR^{20}R^{21}$ ，

其中：

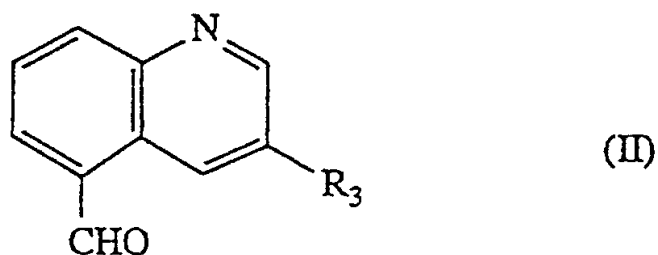
R^{20} 和 R^{21} 各自代表氢、可被苯基任意取代的具有至多 4 个碳原子的烷基，或苯基，

R^3 代表可被氟、氯、甲基或甲氧基任意取代的苯基。

另外，现已发现制备本发明的通式 (I) 化合物的方法，其特征在于：

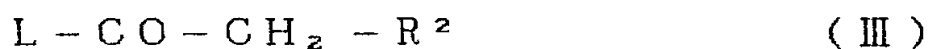
当其中 A 代表 $-CH_2-$ 基团时，

[A]，使通式 (II) 化合物：



其中：

R^3 具有上述定义，
 开始与通式 (III) 的酰基化合物反应，

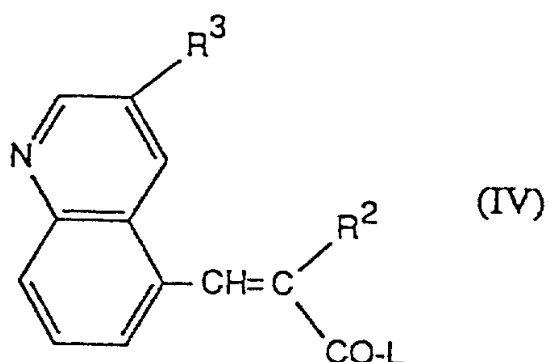


其中：

R^2 具有上述定义，

L 具有上述 R^1 的定义，其中当为羟基和 / 或氨基官能团时，这些官能团任选以保护形式存在，

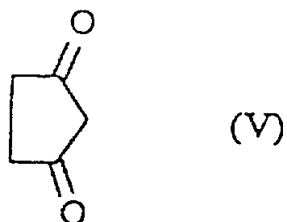
任选分离出通式 (IV) 的亚基化合物：



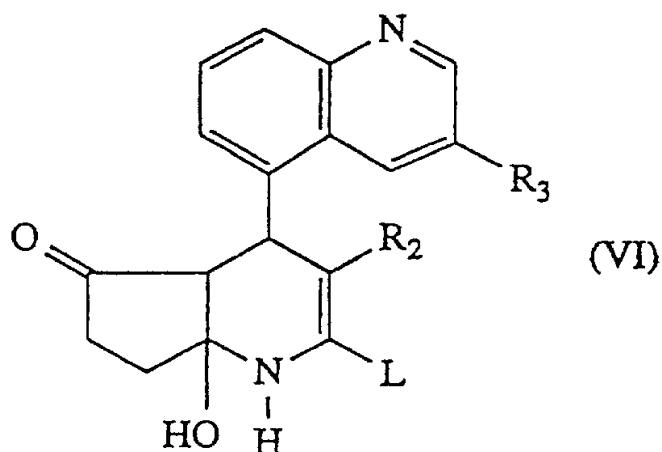
其中：

R^2 、 R^3 和 L 具有上述定义，

接着与式 (V) 化合物：



以及活性铵化合物如乙酸铵反应，任选分离出通式 (VI) 的中间体：



其中：

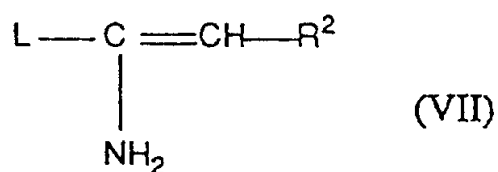
R^2 、 R^3 和 L 具有上述定义，

反应在惰性溶剂中进行，

并且在最后一步，在辅助剂存在下，使通式 (VI) 化合物脱水，

或者

[B]，使通式 (II) 化合物直接与式 (V) 化合物以及通式 (VII) 化合物反应：



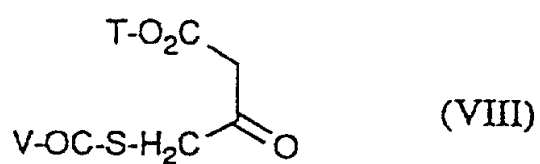
其中：

L 和 R^2 具有上述定义，以及

[C]，当通式 (I) 中 A 代表硫原子的化合物时，使通式 (II) 化合物开始与通式 (III) 化合物反应，如 [A] 中所述任选分离出相

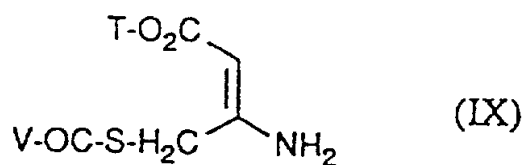
应的通式 (IV) 的亚基化合物,

然后接着与通式 (VIII) 化合物在氨或铵盐存在下反应:



其中:

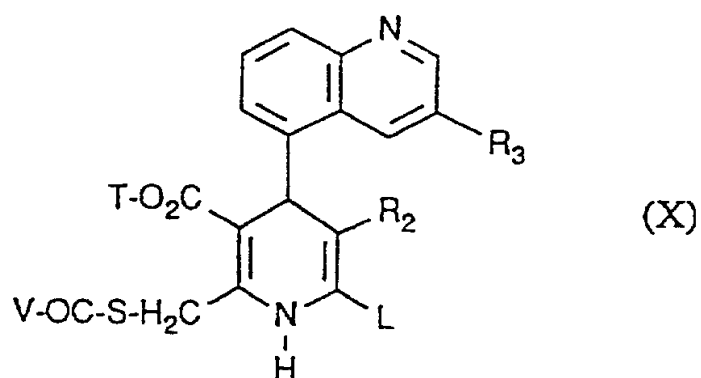
T 和 V 可相同或不同且表示 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, 或直接与通式 (IX) 化合物反应:



其中:

T 和 V 具有上述定义,

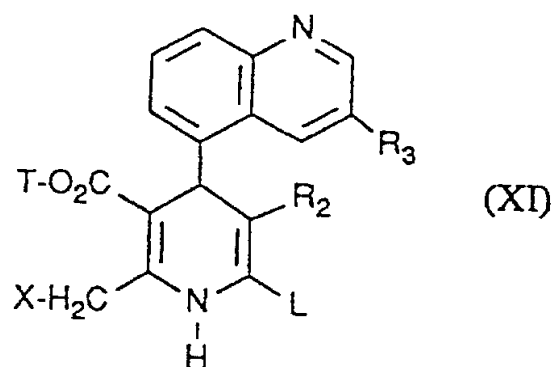
任选分离出通式 (X) 化合物:



其中:

R^2 、 R^3 、L、V和T具有上述定义，
 反应在惰性溶剂中进行，
 然后用碱或酸使通式（X）化合物环化，
 或者

[D] . 使通式（XI）化合物



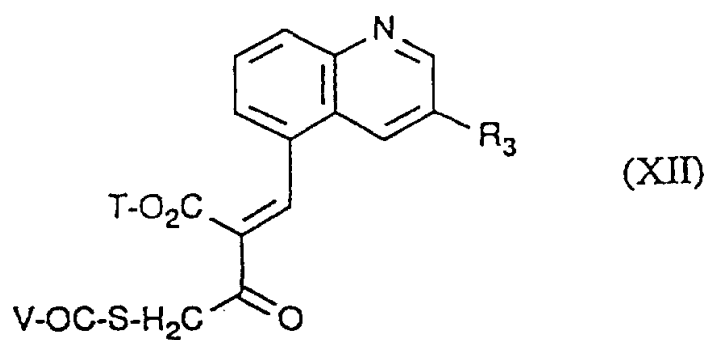
其中：

R^2 、 R^3 、T和L具有上述定义，

X代表卤素，

在惰性溶剂中与硫代酰胺酸的盐反应从而转化为通式（X）化合物，
 然后按 [B] 中所述进行环化，
 或者

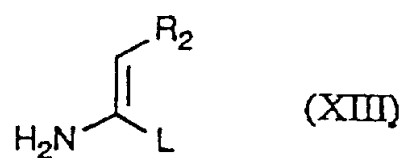
[E] . 使通式（II）化合物开始与通式（VIII）化合物反应，任
 选分离出相应的通式（XII）的亚基化合物，



其中：

R^3 、T和V具有上述定义，

并且在第二步中，与通式（XIII）化合物反应，在惰性溶剂中进行，

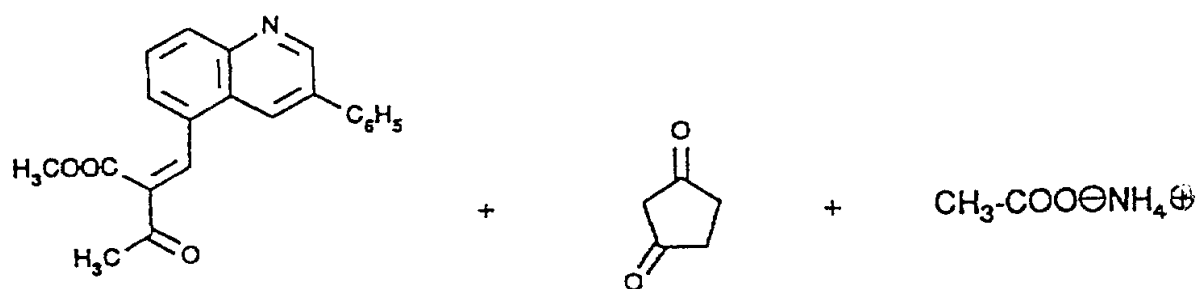


其中：

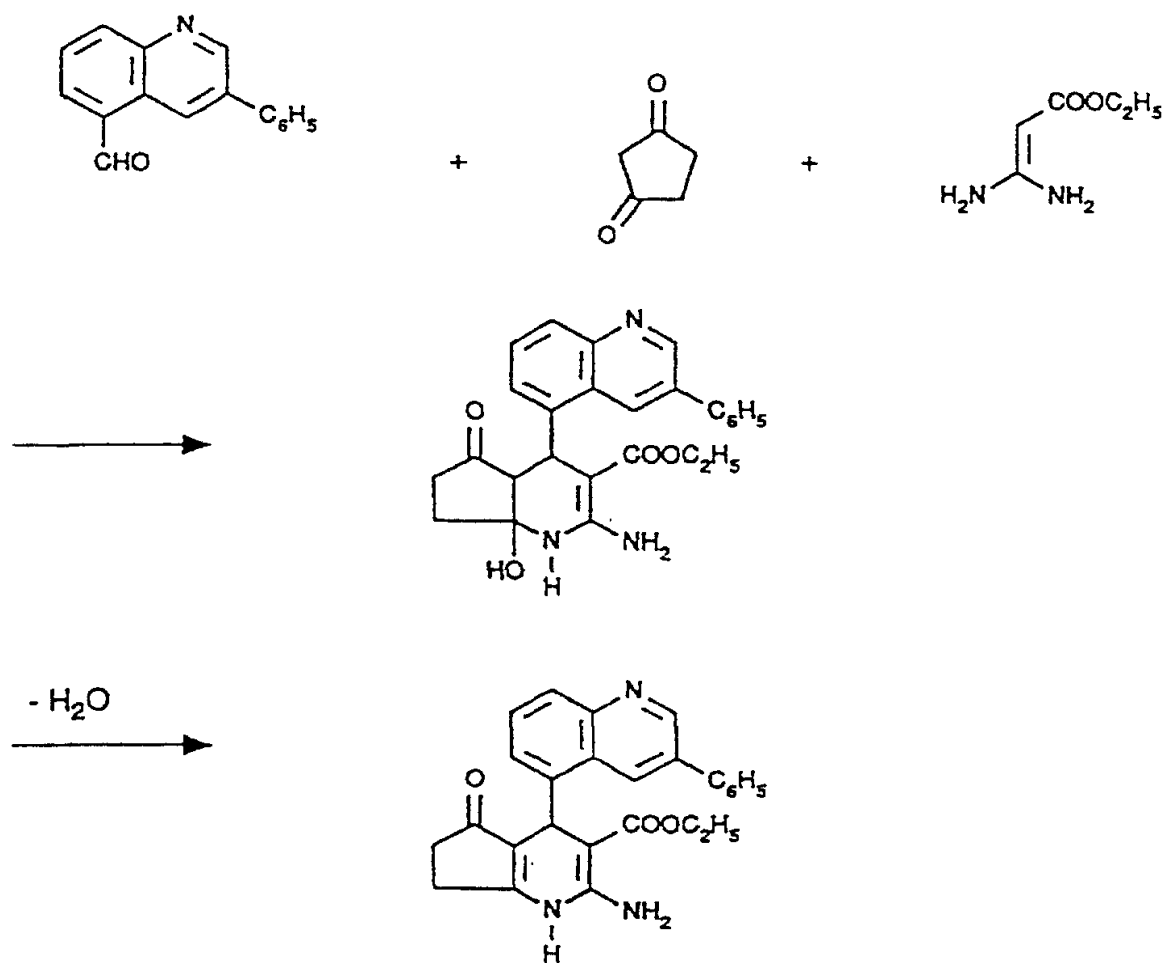
R^2 和L具有上述定义。

本发明的方法可用下列通式流程举例来说明：

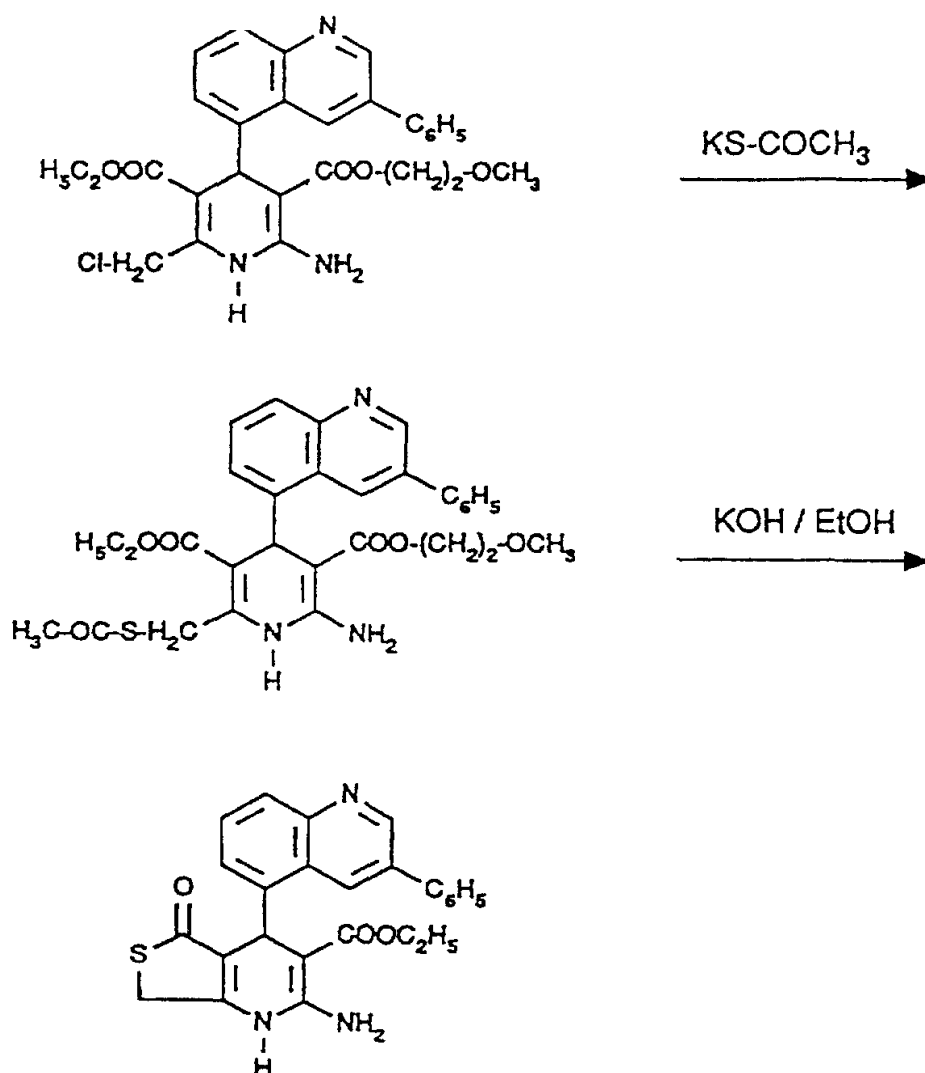
[A]



[B]



[D]



在反应条件下不发生变化的所有惰性有机溶剂均适合于在这些方法中作为溶剂。这些溶剂优选包括醇如甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇，或醚如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚、乙腈、或酰胺如六甲基磷酰三胺或二甲基甲酰胺、或乙酸、或卤代烃如二氯甲烷或四氯化碳，或烃或苯或甲苯。同样也可使用上述溶剂的混合物。取决于各种具体方法 [A]、[B]、[C]、[D] 和 [E]，优选的溶剂是甲醇、异丙醇、乙醇、正丙醇、乙腈或四氢呋喃。

反应温度可在相对宽的范围内变化。一般地，使用温度为 $+10^{\circ}\text{C}$ 至 $+150^{\circ}\text{C}$ ，优选 $+20^{\circ}\text{C}$ 至 $+100^{\circ}\text{C}$ 。特别优选使用有关溶剂的沸点温度。

反应可在大气压下进行，但也可在升压或减压（如 $0.5-3\text{ bar}$ ）下进行。通常使用大气压。

所有酯或对映体纯的醇如2-丁醇、1-苯基乙醇、乳酸、乳酸酯、扁桃酸、扁桃酸酯、2-氨基醇、糖衍生物、羧氨基酸衍生物、以及许多其它对映体纯的醇均适合于用作手性酯残基。

非对映体一般通过分级结晶、柱色谱或Craig分配法分离。最佳的方法必须视具体情况而定，有时也可使用单个方法的组合。特别合适的是通过结晶或Craig分配法或两种方法的组合。

某些通式（II）化合物是已知的且可按常规方法制备，例如通过氧化相应的烷基喹啉类化合物或羟基烷基喹啉类化合物，或还原相应的羧基喹啉类化合物。

另外，将文献中已知的4-硝基-3-羟基-2-苯并[c]喹啉在催化剂存在下优选使用硫酸钡/钡进行常规氢化得到4-氨基-3-羟基-2-苯并[c]喹啉酮，然后可与通过式 $\text{R}^3-\text{CH}_2-\text{CHO}$ 化合物（其中一些为已知的）反应，经过相应的羧酸，得到通式（II）化合物。

通式（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（IX）、（XII）和（XIII）化合物是已知的，或可按常规方法制备。

通式（XI）化合物是新的，但可按已知方法制备，例如使通式（IV）亚苄基化合物与氯乙酰乙酸酯和铵化合物反应。

通式（VIII）化合物是新的，但可按已知方法制备。通式（X）化

合物是新的，但也可按上述方法制备。

上述制备方法仅是用于说明。式（I）化合物的制备不局限于这些方法，这些方法的任何改进均可同样应用于制备本发明的化合物。

本发明的化合物表现出不可预见的有价值的广谱药理活性。它们对心脏的收缩力和平滑肌系统的紧张产生影响。因此它们在药物上用作冠状治疗剂以便对病理上改变的血压产生作用，并且用于治疗心机能不全。除此之外，它们可用于治疗心律失常、降低血糖、粘膜消肿以及影响盐和液体平衡。

使用分离出的灌注的豚鼠心脏可测出心脏和血管作用。为止目的，使用从豚鼠中取出的心脏重量为 250—350 g。通过击动物的头将动物杀死，打开胸腔，并将金属导管插入分离出的主动脉中。将心脏和肺一起从胸腔中分离出来，并通过主动脉套管与灌注装置连接同时连续灌注。从肺根中切取肺。将 Krebs-Henseleit 溶液（118.5 mmol/l NaCl, 4.75 mmol/l KCl, 1.19 mmol/l KH_2PO_4 , 1.19 mmol/l MgSO_4 , 25 mmol/l NaHCO_3 , 0.013 mmol/l Na_2EDTA ）其中 CaCl_2 含量为 1.2 mmol/l 作为灌注介质。加入 10 mmol/l 葡萄糖作为提供能量的物质。在灌注之前，将溶液过滤以便使得它没有颗粒。向溶液中吹入碳合气（95% O_2 , 5% CO_2 ）以便保持 pH 为 7.4。用压缩泵以恒定的流速（10 ml/min）并在 32℃ 下向心脏灌注。

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耳导入至左心室中，等体积收缩记录在高速记录仪上。通过连接在心脏前面的灌注装置的压力传感器记录灌注压。在这些条件下，灌注压减少表明冠状扩张，而左心室收缩幅度的增大或减少分

别表明心脏收缩的降低或升高。本发明化合物被灌注到位于分离出的心脏前面一小段距离的合适稀释液的灌注体系中。

按已知方法，使用惰性、无毒、药物上合适的载体物质或溶剂，将新的活性化合物转化为常规制剂如片剂、包衣片剂、丸剂、粒剂、气雾剂、糖浆剂、乳剂、悬浮液和乳液。在各种情况下治疗活性化合物应以浓度为总混合物的大约 0.5 – 90 % 重量存在，即其量应足以达到所表明剂量范围。

制剂的制备可通过用溶剂和/或载体物质使活性化合物分散，任选使用乳化剂和/或分散剂。在某些情况下也可使用水作为稀释剂，任选使用有机溶剂作为辅助溶剂。

可按常规方法进行给药，优选口服或肠胃外给药，特别是经舌给药或静脉内给药。

一般地，有利的是：对于静脉内给药，给药的量为大约 0.001 – 1 mg/Kg，优选大约 0.01 – 0.5 mg/Kg 体重以便达到有效的结果；口服给药的剂量为大约 0.01 – 20 mg/Kg，优选 0.1 – 10 mg/Kg 体重。

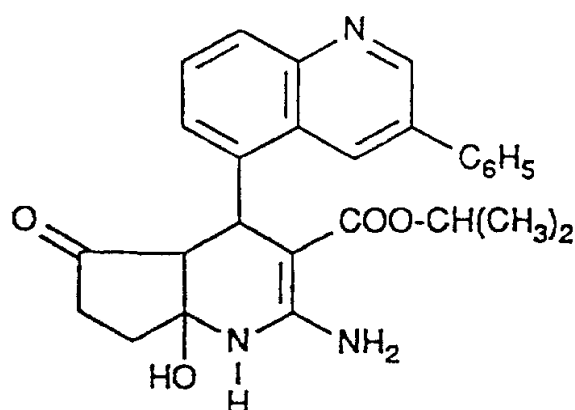
尽管如此，有时也必须与上述剂量不一致，具体取决于体重、给药途径的性质、个体对药物的反应、其制剂的性质、进行给药间隔的时间。因此，在某些情况下，使用低于前面所述的最低量则已足够，而在其他情况下，则可能超出上述上限。当施用相对大的剂量时，最好将其分成可全天服用的几个单一剂量。

起始化合物

实施例 I

2-氨基-4-(3-苯基喹啉-5-基)-6-氧代-9-羟基-

1, 4, 5, 9-四氢环戊烷并[1, 2-b]吡啶-3-羧酸异丙酯

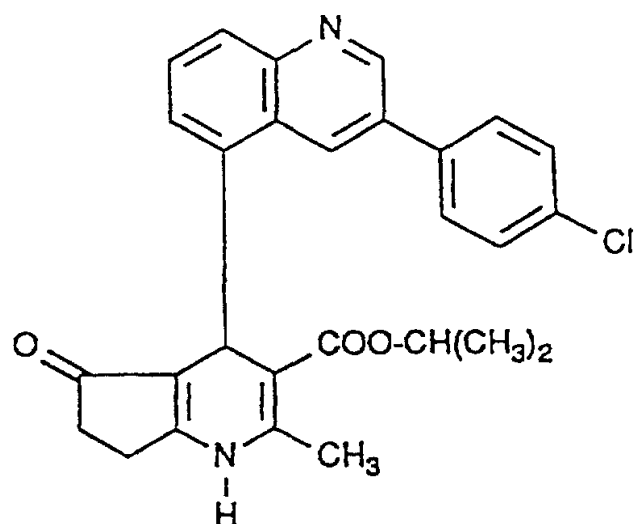


将 2.94 g (30 mmol) 环戊烷-1, 3-二酮、2.46 g (30 mmol) 乙酸钠和 5.4 g (30 mmol) 脒基乙酸异丙酯盐酸盐加到 6.99 g (30 mmol) 3-苯基喹啉-5-甲醛的 90 ml 异丙醇溶液中，将混合物加热回流 7 小时。抽吸滤出沉淀出的产物，然后用异丙醇和水洗涤，并干燥，得到 4.05 g 无色晶体。熔点 208 - 209 °C。

制备实施例

实施例 1

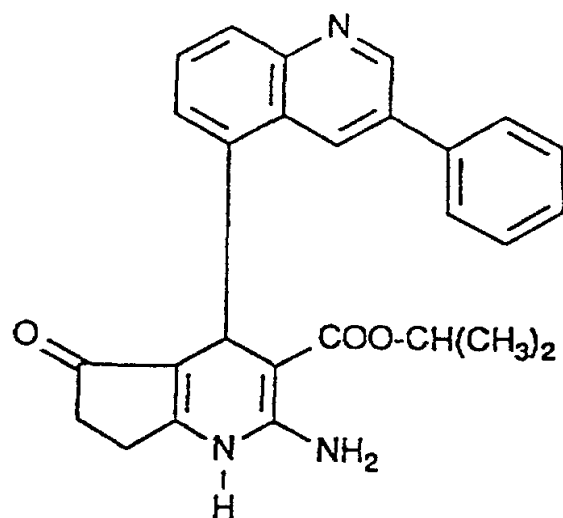
4-[3-(4-氯苯基)-喹啉-5-基]-2-甲基-5-氧代-1, 4-二氢环戊烷并[1, 2-b]吡啶-3-羧酸异丙酯



将 2.67 g (10 mmol) 3-(4-氯苯基)-咪唑-5-甲醛在 15 ml 异丙醇和 3.2 ml 乙酸中与 0.98 g (10 mmol) 环戊烷二酮和 1.43 g (10 mmol) 3-氨基丁烯酸异丙酯一起沸腾回流 24 小时。然后将混合物冷却并浓缩。接着溶于二氯甲烷中，用水、碳酸氢钠溶液洗涤，再用水洗涤，然后干燥并浓缩。经乙酸乙酯重结晶后，得到 1.4 g 无色晶体，熔点 265-266 °C。

实施例 2

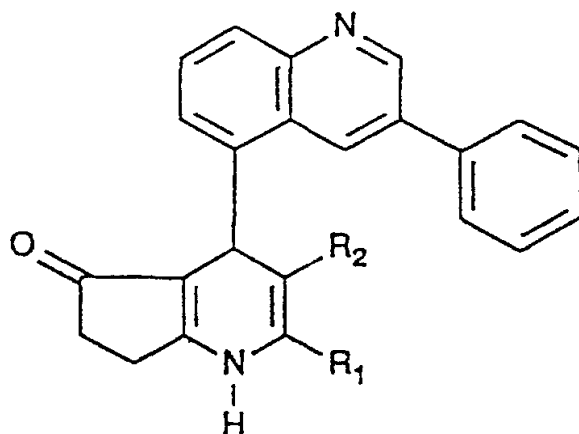
2-氨基-4-(3-苯基咪唑-5-基)-5-氧代-1,4-二氢环戊烷并[1,2-b]吡啶-3-羧酸异丙酯



将 2 ml 三甲基甲硅烷基咪唑加到 2 g 实施例 1 化合物的 30 ml DMF 溶液中，并将混合物在氩气氛下缓慢加热到 90 °C。2 小时后，加入另外的 2 ml 三甲基甲硅烷基咪唑，并将混合物再搅拌 2 小时。然后冷却，倾入水中，用乙酸乙酯萃取两次，然后将合并的乙酸乙酯相用水洗涤、干燥并浓缩。所得的粗产物用硅胶柱纯化，用甲苯/丙酮混合物洗脱。合并澄清的组分并浓缩。所得残余物用乙腈结晶，用抽吸过滤并用乙腈洗涤。从而得到 560 mg 无色物质，熔点 187 - 189 °C。

按类似实施例 1 和 2 的方法制备表 1 中所列的化合物。

表 1



实施例号	R ¹	R ²	M.P. °C
3	-NH ₂	-CO ₂ C ₂ H ₅	273
4	-CH ₃	-CO ₂ CH ₃	290
5	-CH ₃	-CO ₂ C ₂ H ₅	274
6	-CH ₃	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	254
7	-CH ₃	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -OCH ₃	208-209