

[19] 中华人民共和国专利局

[51] Int.Cl.⁴



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D 495/04

A61K 31/44

// (C07D 495/04,
221:00, 333:00)

[11] CN 86 1 06294 A

[43] 公开日 1987年2月25日

[21] 申请号 86 1 06294

[22] 申请日 86.8.20

[30] 优先权

[32] 85.8.21 [33] 美国 [31] 768,071

[71] 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州印第安纳波利斯

利利总部中心

[72] 发明人 詹姆斯·霍德华·威克尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 刘元金

[54] 发明名称 二氢吡啶类的制备方法

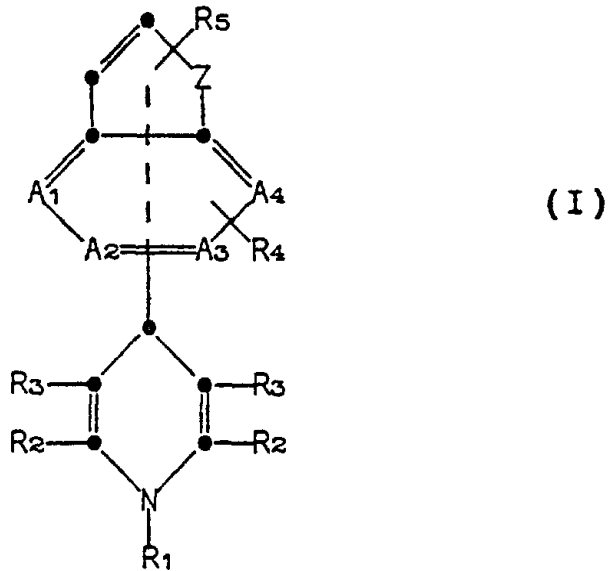
[57] 摘要

本发明提出一些被取代的二氢吡啶类化合物制备方法及其药物配方和在引起哺乳动物血管扩张方面的应用。

242/87102635/20

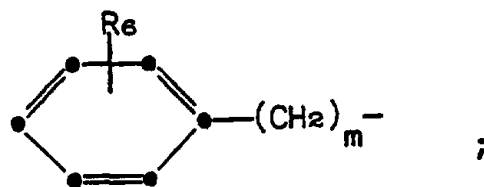
CN 86 1 06294 A

1、结构式(I)化合物或其药物上可接受的盐类的制备方法：



其中：

R_1 是氢， C_1-C_4 烷基或



每一 R_2 可独立地表示氢、甲基或氨基；

每一 R_3 可独立地表示氢、 $-COR_7$ 、 $-CO_2R_7$ 或 $-S(O)_nR_7$ ；

R_4 是氢、甲基、甲氧基、卤素、硝基或氨基；

R_5 是氢、甲基、甲氧基、卤素或 C_1-C_4 烷硫基；

R_6 是氢、卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基或硝基；

m 是 0, 1, 2, 3 或 4；

Z 是 O, S 或 NH；

A_1 , A_2 , A_3 和 A_4 中有三个或四个是 CH, A_1 , A_2 , A_3

和 A_4 中如有剩余, 则是 N ;

R_7 是 $-alk-(y-alk-)_t-R_8$ 、烯丙基、炔丙基、 C_3-C_6 环烷基、苯基, 或从 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、硝基或卤素中选出一到三个作为其取代基的苯基 ;

每个 “ alk ” 是从 C_1-C_6 脂肪烃衍生出来的二价有机残基 ;

y 是 $-O-$ 、 $-NH-$ 或一个键 ;

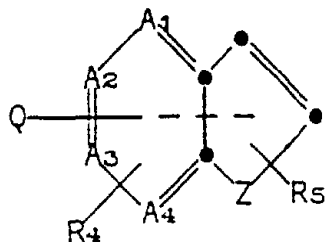
t 是 0 或 1 ;

R_8 是氢、苯基、吡啶基、 $-CN$ 或 $-NR_9R_{10}$;

n 是 0、1 或 2 ; 和

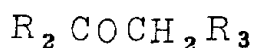
R_9 和 R_{10} 可独立地表示 C_1-C_3 烷基或苯甲基, 或与它们所连着的氮原子在一起形成吡咯烷、哌啶子基或高哌啶环, 其中规定 : 如果 A_1 , A_2 , A_3 和 A_4 都是 CH , R_1 , R_4 和 R_5 都是氢, 二个 R_2 都是甲基, 假如 Z 是 NH 或 S , 那么, 二个 R_3 基团不能是 $CO_2C_2H_5$, 该制备方法包括 :

(A) 中间体 II 和中间体 III 以及化合物 R_1-NH_2 , 或可产生该胺化合物的另一原料化合物反应



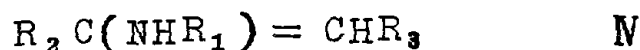
II

其中 Q 是 CHO (或其乙缩醛或酮缩醇的衍生物) 或 $-CHX_2$, 其中 X 是卤素,



III

其中 R_3 是 $-\text{COR}_7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_7$ 或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_7$ ，
或 (B) 中间体 II 与中间体 III 和中间体 N 反应



接着，根据需要，还可进行

(C) 将上面产生的其中一个或两个 R_3 是 $-\text{CO}_2\text{R}_7$ 的式 (I) 化合物，进行水解和脱羧作用，得到其中一个或两个 R_3 是氢的式 (I) 化合物，

2、按照权利要求 1 制备结构式 I 的化合物的方法，其中 A_1 ， A_2 ， A_3 或 A_4 中的一个为 N。

3、按照权利要求 2 的方法，其中 Z 是 S。

4、按照权利要求 1 的方法，制备 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸的 3-甲基, 5-(1-甲基乙基)酯，或其在药物学上可接受的酸加合盐。

5、按照权利要求 I 的方法，制备 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸的甲基, (S)-1-甲基-丙基酯，或其在药物学上可接受的酸加合盐。

6、按照权利要求 1 的方法，制备 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸的乙基, 甲基酯，或其在药物学上可接受的酸加合盐。

7、按照权利要求 1、2 或 3 的方法，其中 R_1 是氢，而原料化合物是氢氧化铵水溶液。

二氢吡啶类的制备方法

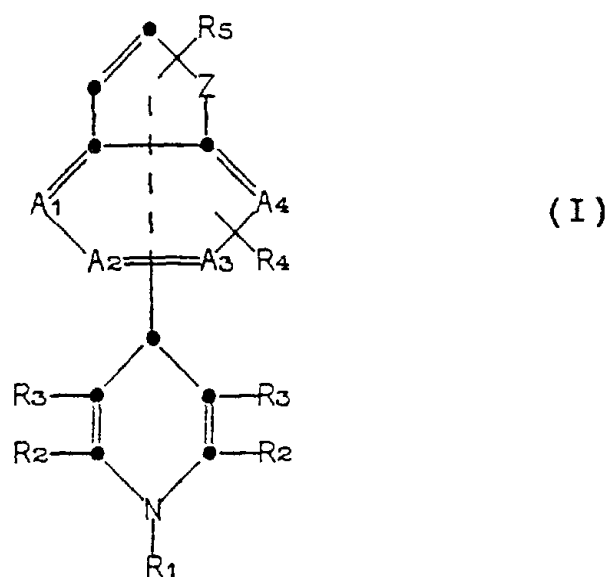
本发明系关于一类二氢吡啶衍生物。它们具有扩张血管的作用。

有机硝酸盐如三硝酸甘油酯（硝化甘油），已用作血管扩张药多年了，尤其在治疗心绞痛病方面。虽然如硝化甘油等药可用于治疗心绞痛的病痛，但它们有时会增加心率，而且一般它们的生物半衰期和作用时间都短。

本发明提供一些二氢吡啶类衍生物，它们是周围和大脑血管的扩张剂，且具有心动缓慢的作用。具有这些综合作用的化合物用于治疗如心绞痛和中风疾病时可消除和减小任何心动过速的反射。

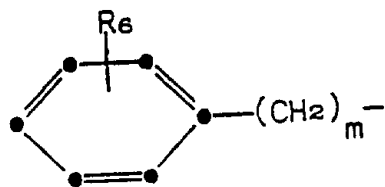
美国专利说明 4,393,070 和 4,442,112 号对二氢吡啶类衍生物进行了描述。

本发明发现具有结构式 (I) 的化合物及其药物上可接受的酸加合盐都可用作血管扩张剂。



其中：

R_1 是氢， C_1-C_4 烷基，或



每一 R_2 独立代表氢、甲基或氨基；

每一 R_3 独立代表氢、 $-COR_7$ 、 $-CO_2R_7$ ，或 $-S(O)_nR_7$ ；

R_4 是氢、甲基、甲氧基、卤素、硝基或氨基；

R_5 是氢、甲基、甲氧基、卤素或 C_1-C_4 烷基硫基；

R_6 是氢、卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基或硝基；

m 是 0, 1, 2, 3 或 4；

Z 是 O, S 或 NH；

A_1, A_2, A_3 和 A_4 中，有三个或四个是 CH，如果有任何剩下的 A_1, A_2, A_3 或 A_4 ，则是 N；

R_7 是 $-alk-(Y-alk-)_t R_8$ ，烯丙基、炔丙基、 C_3-C_6 环烷基、苯基或被一到三个下述基团取代的苯基，即： C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 烷氧基、硝基，或卤素。

每个“alk”是从 C_1-C_6 脂肪烃得到的二价有机残基；

Y 是 $-O-$ 、 $-NH-$ ，或一个键；

t 是 0 或 1；

R_8 是氢、苯基、吡啶基、 $-CN$ ，或 $-NR_9R_{10}$ ；

n 是 0, 1 或 2；和

R_9 和 R_{10} 独立地表示 C_1-C_3 烷基或苄基，或与它们所连着的氮

原子在一起形成吡啶烷基、哌啶子基或高哌啶环。

由于它们有扩张血管作用，上面结构式的化合物可用于治疗和预防哺乳动物的心绞痛和中风。

本发明还提供其中含有结构式(I)化合物，或其药物上可接受的盐，并配入一种或多种药物上可接受的载体，稀释剂或赋形剂的药物制剂。本发明提供的制剂可用于治疗需要扩张血管的哺乳动物，例如患着或易患心绞痛或中风病者。

结构式(I)的化合物，除了其中 A_1 ， A_2 ， A_3 和 A_4 都是 CH_3 ， R_1 、 R_4 、和 R_5 是氢， R_2 都是甲基， R_3 都是 $CO_2C_2H_5$ ， Z 是 NH 或 S 者外，都是新的。是本发明提供的另一方面。

下面是有关整个本发明中所用各种术语的定义：

术语“ C_1-C_4 烷基”系指1-4碳原子直链和支链脂肪基团，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。术语“ C_1-C_4 烷基”定义中包含了对术语“ C_1-C_3 烷基”的规定。

术语“alk”系指从 C_1-C_6 直链或支链脂肪烃衍生的二价有机基团，如 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH(C_2H_5)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(C_2H_5)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(C_2H_5)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(C_2H_5)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 等等。

术语“ C_3-C_6 环烷基”系指饱和的3-6碳原子脂肪环。如环丙基、甲基环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

术语“ C_1-C_4 烷氧基”系指甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

术语“ C_1-C_4 烷硫基”系指甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、异丁硫基和叔丁硫基。

术语“卤素”系指氟、氯、溴和碘。术语“吡啶基”系指2-、3-和4-吡啶基。

按照上面结构式I的结构， R_4 基团可以和双环系的六元环上的任何可用碳原子相连，类似取代基 R_5 可连在双环的五元环上任一可用的碳原子上，二氢吡啶基团可以和双环系统上的任一环上任何可用的碳原子相连。

熟悉这一领域的人们将会看出，结构式I的化合物可包含一个或多个不对称碳原子。本发明不限于个别的异构体，而是包括所有各种不同的异构体和外消旋物。

本发明化合物中最优先选用其结构中 A_1 、 A_2 、 A_3 和 A_4 其中之一代表N的一组化合物。

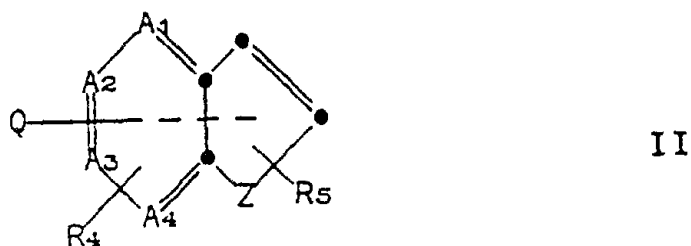
更好的化合物具有一种或多种下述特征：

- (a) R_1 是氢；
- (b) 每个 R_2 基团是甲基；
- (c) 每个 R_3 基团是 $-CO_2R_7$ ；
- (d) R_4 是氢；
- (e) R_5 是氢；和
- (f) Z 是S。

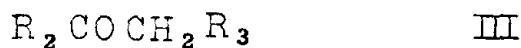
最好是二氢吡啶基团与双环系统的5元环上一个碳原子相连当 A_1 、 A_2 、 A_3 和 A_4 中之一是 N 时最好的位置是 A_2 和 A_3 。特别好的双环系统是塞吩并 [3, 2-c] 吡啶-3-基 ($A_1 = A_3 = A_4 = \text{CH}$; $A_2 = \text{N}$; $Z = \text{S}$; $R_4 = R_5 = \text{H}$); 和二氢吡啶环连在 3-位上。

结构式 I 代表的碱的药物上可接受的酸加合盐, 可用有足够酸度的酸来制备, 包括无机酸和有机酸, 如盐酸, 氢溴酸, 氢碘酸, 硫酸, 磷酸, 草酸, 甲磺酸, 苯磺酸, 对甲苯磺酸, 马来酸和其它类似酸, 较好的成盐酸是无机酸, 尤其是盐酸。

本发明的化合物可以用该领域中许多已知方法中的任一种来制得。例如, 结构式 I 的化合物可以用中间体 II 和中间体 III, 和具有式 $R_1 - \text{NH}_2$ 的化合物或可产生该化合物的源化合物反应制得,



其中 Q 为 $-\text{CHO}$ (或其乙缩醛或酮缩醇的衍生物) 或 $-\text{CHX}_2$ (其中 X 为卤素), 最好是 $-\text{CHBr}_2$;

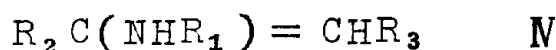


其中 R_3 为 $-\text{COR}_7$ 、 $-\text{CO}_2 R_7$ 或 $-\text{S}(\text{O})_n R_7$ 。这一反应产生结构式 I 的化合物, 其中的 R_3 都不是氢。当所要的二氢吡啶是对称时, 即当两个 R_2 基团相同和两个 R_3 基团也相同时, 即按每一个当量中间体 II 和两个摩尔当量的中间体 III 进行反应。此外, 如果所要的二氢吡啶是不对称时, 则两个不同中间体 III 各一个当量与一个当量的 II 反应。

不论是哪一种反应，至少需要用一个当量的 R_1-NH_2 。当 R_1 是氢时，所用的氨，常是来自氢氧化铵的溶液。

这种反应一般在不起反应作用的溶剂如乙醇里进行，当用的胺是氢氧化铵水溶液时，所用的溶剂当然应当是可与这种水溶液混合的，反应一般在温度 $20^\circ C$ 至反应混合物回流温度，例如约 $80^\circ C$ ，下进行。在乙醇中把反应混合物加热至回流温度时，若选用较好条件这反应一般在约 2 - 6 小时内即可完成。当 R_2 是氢时，中间体 III 可以是醛或其乙缩醛的衍生物。

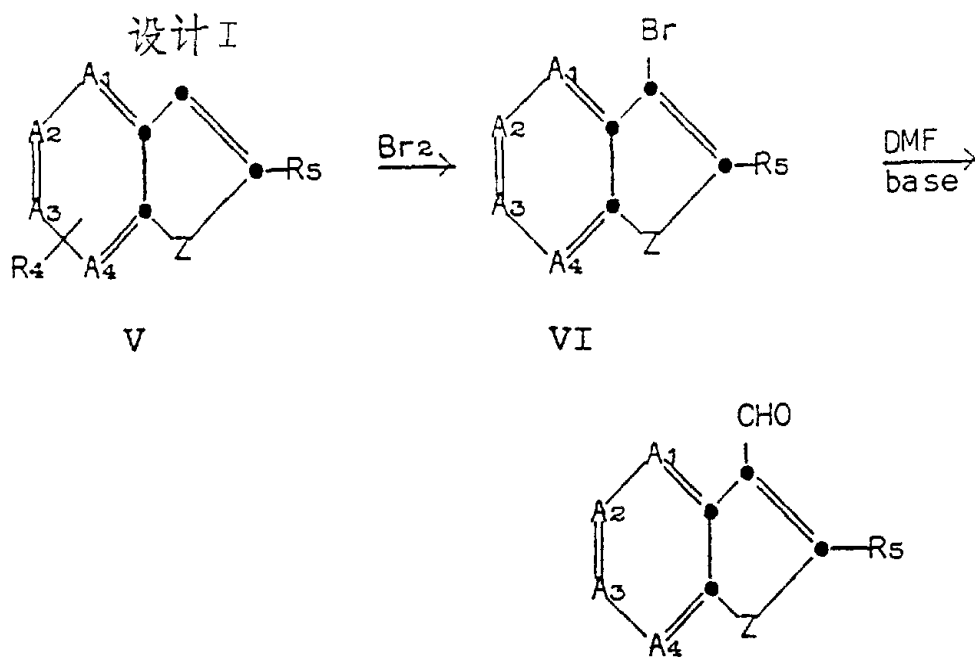
另外，同中间体 II 的反应可以用一个当量的中间体 III 和一个当量的中间体 IV 进行。



当采用这一反应过程时，在不存在任何其它胺时，可让等摩尔数的三种反应物在上述同样条件下进行反应。另外，可以用两个当量相同的中间体 IV 或者两个不同中间体 IV 各一个当量来进行反应，而不必用中间体 III。结构式 I 的化合物（其中一个或两个 R_2 取代基是氢）可按上述方案（I， $R_3 = -CO_2R_7$ ）从羧酸酯衍生物，按照标准的方法，把一份或两份羧酸酯水解制成，随后还按已知方法脱羧。另外，除上述 $-CO_2R_7$ 酯类外，可用如 2-氰乙醇酯等，它们更易于用碱性或酸性水解除去，熟悉这方面技术的人们会知道其它一些易脱的酯基。

另外，如果 R_1 是氢时，结构式 I 的化合物可转变成别的式 I 化合物（其中 R_1 取代基不是氢）。这是一种标准的烷基化反应或芳基化反应，即用足够强的碱处理结构式 I 的化合物（其中 R_1 是氢），把氢原子除去然后按照该领域众所周知的方法，用适当的烷基、芳基或芳烷基卤化物处理产生的阴离子。

中间体 II、III 和 N 都是商用的文献中已知的，或能按文献给出的方法制备。例如醛中间体 II ($Q = -CHO$) 就可以通过各种化学转化得到。当甲酰基团是在邻近 Z 原子的碳原子上时可用二甲基甲酰胺和一个强碱如二异丙基氨基化锂或正丁基锂直接引入这一甲酰基团这种反应一般在不反应的溶剂如乙醚或四氢呋喃里，温度为 -40°C 到 0°C 时进行。当甲酰基团是在五元环的另外的碳原子上时，最好按照下面的方案进行引入；



溴代中间体 VI 是从没有取代基的中间体 V 与溴在不反应的溶剂如四氯化碳中在温度从 $0 - 40^{\circ}\text{C}$ 时反应制得的。这溴代中间体然后用二甲基甲酰胺和一个强碱如正丁基锂和一个不反应溶剂如乙醚或四氢呋喃处理而转变成醛 VII。处理方式与前述引入甲酰基到 Z 原子邻近位置时相似。

若中间体 II 中 Q 取代基连在 6 元环的一个碳原子上，则最好用二溴甲基中间体 (II, $Q = -CHBr_2$) 作为中间体 II。这个二溴甲基中间体能从相应的甲基衍生物制备，用过量 N-溴代琥珀酰亚胺在不反应溶剂四氯化碳里处理。二氯化物能同样地制得。

中间体和最终产物的其它转换对那些行家们是知道的。例如：硝基衍生物（I， $R_4 = \text{硝基}$ ）一般从相应的中间体II（其中 R_4 是氢）用环的硝化作用制备。标准的硝化方法常常产生各种硝基同分异构体的混合物，可以用标准方法如液相色谱法或结晶法分离。然后这些硝基中间体可转变为相应的结构式I化合物。其中 R_4 是硝基。结构式I的氨基化合物最好从相应的硝基化合物用标准的氢化方法，（如在阮内镍催化剂存在下氢化反应）制备。

各种 R_5 取代基的引入也可用该领域中已知的方法来完成。例如，用二当量的溴在不反应溶剂（如氯仿）中处理中间体V，可使之转变成中间体VI（其中 R_5 是溴）。其他的 R_5 取代基能随后导入。例如用一个强碱如正-丁基锂和一个 C_1-C_4 烷基二硫化物在不反应溶剂如乙醚或四氢呋喃中处理中间体VI（ R_5 是溴）产生相应的中间体VI（其中 R_5 是 C_1-C_4 烷硫基）。按前述的反应，这中间体能够转变成中间体VII。同样地，中间体VI（其中 R_5 是溴）可以先用强碱如正-丁基锂处理，然后用硫酸二甲酯处理，产生相应的中间体VI，其中 R_5 是甲基，这类中间体同样能够转变成醛中间体VII。

为了进一步说明本发明的化合物的制备，下面提供一些化学实例，这些实例仅是说明，并不在任何方面对本发明范围进行限制。

例 1

4 - 苯并 [b] 噻吩 - 2 - 基 - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 3, 5 - 吡啶二羧酸, 二乙酯。

A. 苯并 [b] 噻吩 - 2 - 羧醛的制备:

在 31.25 毫升的 1.6 M 正 - 丁基锂的乙烷溶液和 100 毫升干燥乙醚的溶液里, 在 -20°C , 加入含有 6.7 克的 1 - 苯并噻吩的 100 毫升干燥乙醚的溶液, 将此混合溶液在 -20°C 搅拌两小时, 再加入 3.8 毫升二甲基甲酰胺和 10 毫升的干燥乙醚的溶液, 反应可升温到 0°C , 0°C 下再搅拌反应一小时, 这时, 加入 7.5 毫升 1 N. 盐酸。搅拌 15 分钟后, 分层。将水层用乙醚萃取。合并有机层, 用硫酸镁干燥, 并蒸发到干。得到的油在 0°C 下贮存三天, 这时, 有固体形成, 该固体重量为 8.5 克。经过质谱和氢核磁共振数据鉴定为要求的小标题叙述的中间体。分析 $\text{C}_9\text{H}_6\text{OS}$:

计算值: C, 66.64; H, 3.73;

实验值: C, 66.39; H, 3.95。

B. 4 - 苯并 [b] 噻吩 - 2 - 基 - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 3, 5 - 吡啶二羧酸二乙酯的制备:

混合 3.24 克的苯并 [b] 噻吩 - 2 - 羧醛, 5.2 毫升的乙酰乙酸乙酯, 2 毫升的氢氧化铵和 4 毫升的乙醇, 加热回流 4 小时。溶液在真空中浓缩, 此时, 有黄色固体沉淀出来, 过滤收集固体, 得到所要的标题产物 2.62 克。熔点 $167-169^{\circ}\text{C}$ 。分析

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$:

计算值: C, 65.43; H, 6.01; N, 3.63;

实验值: C, 65.67; H, 6.00; N, 3.51。

例 2

1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 4 - (噻吩并 [3, 2 - c]
- 吡啶 - 2 - 基 - 3, 5 - 吡啶二羧酸二乙酯。

标题产物是从相应的醛中间体参照例 1 方法制备的, 产率 65%,
熔点 = 203.5—205 °C。分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4S$;

计算值: C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25;

实验值: C, 62.42; H, 5.52; N, 6.95。

例 3

4 - 苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基 - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基
- 3, 5 - 吡啶二羧酸二乙酯。

A. 3 - 溴苯并 [b] 噻吩的制备:

往含 25 克 1 - 苯并噻吩的 100 毫升四氯化碳溶液中, 在
15 °C, 6 小时内加入 29.5 克溴, 在室温下反应液搅拌 48 小时,
在这时, 用 1 N. 硫代硫酸钠水溶液将反应混合物洗两次。有机溶液
用硫酸镁干燥和蒸发至干, 得到的油在 2 托下进行真空蒸馏, 收集约
86—90 °C 之间馏份, 得到 27.7 克小标题中要求的中间体。分
析 C_8H_5BrS :

计算值: C, 45.09; H, 2.37;

实验值: C, 45.26; H, 2.36。

B. 苯并 [b] 噻吩 - 3 - 羧醛的制备:

向 17 毫升 1.6 M 正 - 丁基锂的乙烷溶液和 100 毫升 -70 °C
干燥乙醚溶液中, 加入含 5.3 克 3 - 溴苯并 [b] 噻吩的 65 毫升乙
醚的溶液。搅拌约 30 分钟后, 加入含干燥的二甲基甲酰胺 2.2 毫升
的干燥的乙醚溶液 2.5 毫升, 在 -70 °C 搅拌混合物 3.5 小时, 然

后升温到 -5°C 。加入近 100 毫升 1 N. 盐酸，并将反应混合物在 0°C 下搅拌 1.5 分钟，分层，水层用 1 升乙醚萃取，合并有机萃取液用硫酸镁干燥，并在真空下蒸发。得到的油在 0°C ，过夜。这时，有橙色固体形成。得到约 4.6 克固体，用氢核磁共振鉴定，为要求的小标题中提到的羧醛中间体。该羧醛中间体不用进一步纯化，就可以使用。

C. 4 - 苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基 - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 3, 5 - 吡啶二羧酸，二乙酯的制备。

参照例 1 B 的方法，2.04 克苯并 [b] 噻吩 - 3 - 羧醛，3.2 毫升乙酰乙酸乙酯，和 1.5 毫升氢氧化铵在 15 毫升乙醇里反应，生成要求的标题中提到的产物 1.4 克，熔点 $139-142^{\circ}\text{C}$

分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$:

计算值: C, 65.43; H, 6.01; N, 3.63;

实验值: C, 65.18; H, 5.96; N, 3.65。

例 4—14

参照例 3 的方法，下面的化合物是从适当的溴中间体和相应的 B - 酮基酯制备的，产物被表示为从醛中间体中得到的克分子百分产率。

4. 4 - (5 - 氯苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基 - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 3, 5 - 吡啶二羧酸，二乙酯，产率 86%，熔点 $154-157^{\circ}\text{C}$ 。

分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{S}$:

计算值: C, 60.07; H, 5.24; N, 3.33;

实验值: C, 61.64; H, 5.38; N, 3.15。

5. 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 4 - 噻吩并 [3, 2 - c]

吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸二乙酯, 产率52%, 熔点
228—231℃。

分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4S$:

计算值: C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25;

实验值: C, 62.05; H, 5.64; N, 7.24。

6. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-甲基噻吩并
[3,2-c]-吡啶-3-基)-3,5-吡啶二羧酸二乙酯, 产率
18%, 熔点=252—253℃。

分析 $C_{21}H_{24}N_2O_4S$:

计算值: C, 62.98; H, 6.04; N, 6.99;

实验值: C, 63.16; H, 6.25; N, 6.88。

7. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并[3,2-c]
-吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸二异丙酯, 产率28%, 熔点
205—206℃。

分析 $C_{22}H_{26}N_2O_4S$:

计算值: C, 63.75; H, 6.32; N, 6.76;

实验值: C, 64.03; H, 6.24; N, 6.78。

8. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并[3,2-c]
-吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸, 双(2-甲氧基-乙基)酯,
产率35%, 熔点155—157℃。

分析 $C_{22}H_{26}N_2O_6$:

计算值: C, 59.19; H, 5.83; N, 6.28;

实验值: C, 58.81; H, 5.93; N, 6.11。

9. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并[3,2-c]

-吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸二甲酯, 产率59%, 熔点
238—241℃。

分析 $C_{18}H_{18}N_2O_4S$:

计算值: C, 60.32; H, 5.06; N, 7.82;

实验值: C, 60.55; H, 5.13; N, 7.94。

10. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸二丙酯, 产率53%, 熔点
174—176℃。

分析 $C_{22}H_{26}N_2O_4S$:

计算值: C, 63.75; H, 6.32; N, 6.76;

实验值: C, 63.81; H, 6.48; N, 6.67。

11. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸二乙酯, 产率36%, 熔点
172.5—174℃。

分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4S$:

计算值: C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25;

实验值: C, 62.31; H, 6.01; N, 7.29。

12. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸二乙酯, 产率37%, 熔点
198—200℃。

分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4S$:

计算值: C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25;

实验值: C, 61.90; H, 6.00; N, 7.13。

13. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并[2,3-

b]吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸二乙酯,产率40%,熔点
190—193℃。

分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4S$:

计算值: C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25;

实验值: C, 61.98; H, 5.79; N, 7.11。

14. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(7-甲基噻吩并
[2,3-c]-吡啶-3-基)-3,5-吡啶二羧酸二乙酯,产
率8%,熔点199—202℃。

分析 $C_{21}H_{24}N_2O_4S$:

计算值: C, 62.98; H, 6.04; N, 6.99;

实验值: C, 62.72; H, 5.92; N, 6.71。

例 15

1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(甲硫基)-苯并
[b]噻吩-3-基]-3,5-吡啶二羧酸二乙酯。

A. 2,3-二溴苯并[b]噻吩的制备:

将含64克溴的50毫升氯仿溶液加入到含26.8克1-
苯并噻吩的150毫升氯仿溶液中搅拌约18小时以后,反应混合液
依次用0.1N. 氢氧化钠,0.1N. 硫代硫酸钠及水洗涤,有机层
用硫酸镁干燥,蒸发至干,残留物用甲醇两次结晶,得到20.54
克所需的标题中间体,熔点57—59℃

分析 $C_8H_4Br_2S$:

计算值: C, 32.91; H, 1.38;

实验值: C, 32.72; H, 1.49。

B. 3-溴-2-(甲硫基)苯并[b]噻吩的制备:

将19毫升浓度为1.6摩尔/升的正丁基锂己烷溶液和10毫升乙醚加入到冷至0℃的含8.76克2,3-二溴苯并[b]噻吩的75毫升乙醚溶液中,将形成的粉色浆液搅拌1小时。再加入含2.7毫升二甲二硫的乙醚溶液10毫升,并且把这反应混合液在0℃搅拌4小时。加入约100毫升1N.盐酸,使反应温度升到室温。液体分层后,用乙醚萃取水层,合并的有机层用硫酸镁干燥,蒸发至干,留下的油在1.5毫米汞柱下真空蒸馏,得1克所需的标题中间体。

分析 $C_9H_7BrS_2$:

计算值: C, 41.71; H, 2.72; S, 25.00;

实验值: C, 42.00; H, 3.02; S, 24.74。

C. 2-(甲硫基)苯并[b]噻吩-3-羧醛的制备:

参照例3B的一般方法,3克3-溴-2-(甲硫基)苯并[b]噻吩转化成1.4克的所需的标题中间体,熔点50—53℃, H^1 核磁共振光谱检验,符合所要的中间体的结构。

分析 $C_{10}H_8OS_2$:

计算值: C, 57.66; H, 3.87;

实验值: C, 55.99; H, 3.89。

D. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(甲硫基)苯并[b]噻吩-3-基]-3,5-吡啶二羧酸二乙酯。

参照例1B的一般步骤,0.9克2-(甲硫基)苯并[b]噻吩-3-羧醛,1.1毫升乙酰乙酸乙酯和0.5毫升氢氧化铵一起反应,得到需要的标题物0.48克,熔点177—179℃。

分析 $C_{22}H_{25}NO_4S_2$:

计算值：C，61.23；H，5.84；N，3.25；

实验值：C，61.45；H，5.68；N，3.32。

例16

1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-甲基苯并[b]-噻吩-3-基)-3,5-吡啶二羧酸二乙酯。

A. 2-甲基-3-溴苯并[b]噻吩的制备：

将20毫升乙醚和34毫升1.6摩尔/升的正丁基锂的己烷溶液加入到0℃的含15.88克2,3-二溴苯并[b]噻吩的150毫升干燥乙醚溶液中，在0℃下搅拌1小时，然后加入含10.2毫升硫酸二甲酯的20毫升乙醚溶液，反应在0℃下搅拌4小时，使混合物升到室温。在加入125毫升1N.盐酸后，搅拌15分钟。分开液层，用乙醚萃取水层，合并了的乙醚萃取液用硫酸镁干燥和真空蒸发得到油，该油冷却后固化，生成的结晶体用过滤方法收集，得所需的标题中间体8.7克，熔点39—40℃。

分析 C_9H_7BrS ：

计算值：C，47.59；H，3.11；

实验值：C，48.77；H，2.80。

B. 2-甲基苯并[b]噻吩-3-羧醛的制备：

参照例3B一般方法，2克2-甲基-3-溴苯并[b]噻吩转变成0.6克所需的标题中间体，熔点95—96℃。

分析 $C_{10}H_8OS$ ：

计算值：C，68.15；H，4.58；

实验值：C，69.07；H，4.84。

C. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-甲基-苯并

[b] 噻吩 - 3 - 基) - 3 , 5 - 吡啶二羧酸二乙酯的制备。

将 2.2 克 2 - 甲基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 羧醛, 4.9 克 3 - 氨基丁烯酸乙酯和 10 毫升乙醇混合, 加热回流约 18 小时。另外加入 1.6 克 3 - 氨基丁烯酸乙酯, 并将反应液再加热, 回流 24 小时, 反应混合物冷却和浓缩, 固体产物用过滤方法回收, 得需要的标题物 2.15 克, 熔点 191—193 °C。

分析 $C_{22}H_{25}NO_4S$:

计算值: C, 66.14; H, 6.31; N, 3.51;

实验值: C, 65.87; H, 6.49; N, 3.63。

例 17

1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 4 - 噻吩并 [3, 2 - c] - 吡啶 - 3 - 基 - 3, 5 - 吡啶二羧酸的 3 - 乙基, 5 - 异丙基酯。

将 1 克噻吩并 [3, 2 - c] 吡啶 - 3 - 羧醛, 1.08 克乙酰乙酸异丙基酯和 0.9 克 3 - 氨基丁烯酸乙酯在 4 毫升乙醇中, 加热回流约 18 小时, 冷却, 用过滤方法收集形成的固体, 得需要的标题物 0.73 克, 熔点 212—215 °C。

分析 $C_{21}H_{24}N_2O_4S$:

计算值: C, 62.98; H, 6.04; N, 6.99;

实验值: C, 62.79; H, 5.75; N, 7.17。

例 18—20

按照例 17 的方法用适当的醛、3-氨基丁烯酸烷基酯和乙酰乙酸酯衍生物制备下面化合物。

18. 4 - 苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基 - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 3, 5 - 吡啶二羧酸的 3 - 乙基, 5 - (2 - [甲基 (苯基

-甲基)氨基]乙基)酯,产率0.2%,油。

分析 $C_{29}H_{32}N_2O_4S$:

计算值: C, 69.02; H, 6.39; N, 5.55;

实验值: C, 68.81; H, 6.41; N, 5.32。

19. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸的3-乙基,5-(2-甲氧基乙基)酯,得率3%,熔点180—182℃。

分析 $C_{21}H_{25}N_2O_5S$:

计算值: C, 60.41; H, 6.04; N, 6.71;

实验值: C, 60.56; H, 5.84; N, 6.60。

20. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸的3-甲基,5-异丙基酯,产率6%,熔点215—218℃。

分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4S$:

计算值: C, 62.17; H, 5.69; N, 7.25;

实验值: C, 61.78; H, 5.88; N, 7.01。

例21

1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并[3,2-c]-吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸的3-甲基,5-(2-甲氧基乙基)酯。

1克噻吩并[3,2-c]吡啶-3-羧醛,1.2克乙酰乙酸2-甲氧基乙酯,0.75毫升乙酰乙酸甲酯和2毫升氢氧化铵的溶液,加热回流约18小时,在真空中除去溶剂,得到的油用色谱法提纯,通过硅胶用二氯甲烷/乙酸乙酯分步梯度洗脱。合并适当的价份并蒸发

掉溶剂，得到的油用乙醚研磨，得需要的标题产品0.2克，熔点170—173℃。

分析 $C_{20}H_{22}N_2O_5S$:

计算值：C, 59.69; H, 5.54; N, 6.96;

实验值：C, 59.51; H, 5.49; N, 7.21。

例22

4-(5-溴苯并[b]噻吩-3-基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸二乙酯。

A. 5-溴-3-(二溴甲基)苯并[b]-噻吩的制备。

将含1.44克的5-溴-3-甲基苯并-[b]噻吩和2.5克N-溴代琥珀酰亚胺的25毫升四氯化碳溶液加热回流12小时，把反应混合物过滤并将滤液蒸发，得到标题中提出的油状中间体，它不需进一步提纯就可以使用。

B. 4-(5-溴代苯并[b]噻吩-3-基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸二乙酯的制备：

将2.35克5-溴-3-(二溴甲基)苯并[b]噻吩和1.6克的3-氨基丁烯酸乙酯在4毫升乙醇中的混合物加热回流14小时。混合物在真空中蒸发，残留物用色谱法通过硅胶进行提纯，得到0.8克预期的标题化合物，熔点68—70℃。

分析 $C_{21}H_{22}BrNO_4S$:

计算值：C, 54.32; H, 4.78; N, 3.02;

实验值：C, 54.57; H, 4.68; N, 2.90。

例23—24

下列化合物是从相应的二溴甲基中间体参照例22的方法制备的。

用相同的3-氨基丁烯酸乙酯方法或乙酰乙酸乙酯和氢氧化铵在乙醇或甲苯中。

23. 4-(2-溴苯并[b]噻吩-3-基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸二乙酯,产率为28%,熔点=68—70℃。

分析 $C_{21}H_{22}BrNO_4S$:

计算值: C, 54.31; H, 4.74; N, 3.02;

实验值: C, 54.51; H, 4.74; N, 2.90。

24. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基-3,5-吡啶二羧酸二乙酯,产率为15%,熔点205—210℃分解。核磁共振和质谱对产品的分析,与对预期产物设想的结构是一致的。

按 $C_{20}H_{22}N_2O_4S$ 式分析:

计算值: C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25;

实验值: C, 58.85; H, 5.65; N, 7.21。

例25

1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(7-硝基苯并[b]-噻吩-3-基)-3,5-吡啶二羧酸二乙酯。

A. 硝基苯并[b]噻吩-3-羧醛的制备

将25克的苯并[b]噻吩-3-羧醛加到375毫升70%的硝酸中,温度控制在0℃,在室温下搅拌48小时后,得到一种亮黄色浆液,把浆液过滤,并将回收的固体用乙腈结晶,得到12.36克的6-硝基苯并[b]-噻吩-3-羧酸。

从上述反应中得到的滤液用1升水处理,并将生成的浆液过滤得

到19克5-和7-硝基异构体的混合物。取这种混合物6克，用色谱法通过硅胶提纯，得到2.08克的7-硝基苯并〔b〕噻吩-3-羧醛和2.0克的5-硝基苯并〔b〕噻吩-3-羧醛。

B. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(7-硝基苯并〔b〕噻吩-3-基)-3,5-吡啶二羧酸二乙酯的制备。

参照例1B的方法，1.3克的7-硝基苯并〔b〕噻吩-3-羧醛被转化成0.7克所要的标题产物，熔点205—206℃。

分析 $C_{21}H_{22}N_2O_6S$:

计算值: C, 58.59; H, 5.15; N, 6.51;

实验值: C, 58.57; H, 5.02; N, 6.38。

例26

1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(5-硝基苯并〔b〕噻吩-3-基)-3,5-吡啶二羧酸二乙酯。

参照例1B的方法，从5-硝基苯并〔b〕噻吩-3-羧醛可制备出得率32%的标题化合物，熔点为255—259℃。

分析 $C_{21}H_{22}N_2O_6S$:

计算值: C, 58.59; H, 5.15; N, 6.51;

实验值: C, 58.64; H, 5.05; N, 6.38。

例27

1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(6-硝基苯并〔b〕噻吩-3-基)-3,5-吡啶二羧酸二乙酯。

A. 硝基苯并〔b〕噻吩-3-羧醛的制备。

把9克苯并〔b〕噻吩-3-羧醛放入50毫升醋酐中，将此溶液用外部的乙醇/冰浴冷却至0℃，把40毫升醋酸和20毫升发烟

硝酸混合液加入到上述溶液中，滴加速度要使反应温度保持在0—5℃。加入试剂以后，将反应混合物搅拌1.5小时。随后将其倒入500毫升冰里，用乙酸乙酯萃取，用水洗涤有机层，用硫酸镁干燥并在真空条件下使其蒸发最终的油状物用乙醇处理，生成一种固体，经过滤，可以得到1.3克的6-硝基苯并〔b〕-噻吩-3-羧醛，熔点为187—192℃。

乙醇滤液蒸发后得到一种油状物，用色谱法在硅胶上用环己烷洗脱提纯，将含有不纯的4-硝基化合物的级分合并，蒸发后得到1.5克的物质。将其用色谱法在硅胶上用环己烷-二氯甲烷(9:1)洗脱提纯。收集适当的级分并蒸除溶剂，得到0.3克期望的4-硝基苯并〔b〕噻吩-3-羧醛。

B. 1, 4-二氢-2, 6-二甲基-4-(6-硝基苯并〔b〕噻吩-3-基)-3, 5-吡啶二羧酸二乙酯。

参照例16C的方法，0.5克的6-硝基苯并〔b〕噻吩-3-羧醛和0.7克的3-氨基丁烯酸乙酯反应得到0.4克需要的标题物，熔点为191—194℃。

分析 $C_{21}H_{22}N_2O_6S$:

计算值: C, 58.59; H, 5.15; N, 6.51;

实验值: C, 58.65; H, 5.22; N, 6.78。

例28

1, 4-二氢-2, 6-二甲基-4-(4-硝基苯并〔b〕-噻吩-3-基)-3, 5-吡啶二羧酸二乙酯

参照例1B的一般方法，0.27克的4-硝基苯并〔b〕噻吩-3-羧醛，0.4毫升的乙酰醋酸乙酯和1毫升的氢氧化铵反应得到

0.17克所需标题产物，熔点为178—181℃。

分析 $C_{21}H_{22}N_2O_6S$:

计算值: C, 58.59; H, 5.15; N, 6.51;

实验值: C, 58.32; H, 5.34; N, 6.41。

例 29

4 - (6 - 氨基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 3, 5 - 吡啶二羧酸二乙酯。

1克1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 4 - (6 - 硝基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) - 3, 5 - 吡啶二羧酸二乙酯放入含有1克5%钨 - 碳催化剂的98毫升乙醇中, 在室温下氢化过夜, 将混合物过滤, 并把滤液在真空下进行蒸发, 得到0.8克所需要的标题物, 熔点为171—175℃。

分析 $C_{21}H_{24}N_2O_4S$:

计算值: C, 62.98; H, 6.04; N, 6.99;

实验值: C, 62.24; H, 6.42; N, 6.87。

例 30

4 - (7 - 氨基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 3, 5 - 吡啶二羧酸二乙酯。

参照例29的方法, 将0.7克的1, 4 - 二氢 - 2, 4 - 二甲基 - 4 - (7 - 硝基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) - 3, 5 - 吡啶二羧酸二乙酯氢化, 得到0.55克需要的标题物, 熔点为75—78℃。

分析 $C_{21}H_{24}N_2O_4S$:

计算值: C, 62.98; H, 6.04; N, 6.99;

实验值: C, 62.78; H, 6.26; N, 6.26。

例 3 1

1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 4 - 噻吩并 [3, 2 - c] - 吡啶 - 3 - 基 - 3, 5 - 吡啶二羧酸的 3 - 甲基, 5 - (2 - [甲基 (苯基甲基) 氨基] 乙基) 酯。

参照例 1 7 的方法, 使 1. 6 克的噻吩并 [3, 2 - c] 吡啶 - 3 - 羧醛, 2. 4 5 克的乙酰醋酸 (N - 苄基 - N - 甲基 - 2 - 氨基乙基) 酯和 1. 1 3 克的 3 - 氨基丁烯酸甲酯在回流状态下进行反应, 产物经色谱纯化并用层分离乙醚 - 乙烷重结晶得到 0. 6 7 克所需的标题物, 熔点为 1 5 3 — 1 5 4 °C。

分析 $C_{27}H_{29}N_3O_4S$:

计算值: C, 6 5. 9 7; H, 5. 9 5; N, 8. 5 5;

实验值: C, 6 5. 8 2; H, 5. 8 4; N, 8. 5 4。

例 3 2

4 - (苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 3, 5 - 吡啶二羧酸, 双 (2 - [甲基 - (苯基甲基) 氨基] 乙基) 酯

参照例 1 B 的方法, 可以用 1. 6 2 克的苯并 [b] 噻吩 - 3 - 羧醛和 5. 0 克的乙酰醋酸的 N - 苄基 - N - 甲基 - 2 - 氨基乙基酯制备标题物, 产率为 3 6. 9 % 一种油状物, 它的质谱分析与预期的产物是一致的。

分析 $C_{37}H_{41}N_3O_4S$:

计算值: C, 7 1. 2 4; H, 6. 6 3; N, 6. 7 4;

实验值: C, 7 2. 9 9; H, 7. 0 3; N, 6. 1 1。

例 3 3—5 1

参照例 17 的方法用相应的羧醛，氨基丁烯酸酯和乙酰醋酸酯中间体可制备下列化合物。

33. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸，乙基甲基酯，产率 24% 熔点为 218—220℃。

分析 $C_{19}H_{20}N_2O_4S$:

计算值: C, 61.27; H, 5.41; N, 7.52;

实验值: C, 61.16; H, 5.24; N, 7.58。

34. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸，2-氟基乙基甲基酯，产率 25%。熔点为 208—209℃，分解。

分析 $C_{20}H_{19}N_3O_4S$:

计算值: C, 60.44; H, 4.82; N, 10.57;

实验值: C, 60.27; H, 4.69; N, 10.38

35. 4-苯并[b]噻吩-3-基-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸，2-氟基乙基甲基酯产率 41.6%，为油状物。

分析 $C_{21}H_{20}N_2O_4S$:

计算值: C, 63.62; H, 5.08; N, 7.07;

实验值: C, 61.31; H, 5.23; N, 7.82。

36. (S)-4-苯并[b]噻吩-3-基-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸的甲基，1-甲基丙基酯，产率 47.6%，油状物?， $\alpha_D = +13.93^\circ$ (C=10.05, 甲醇)

分析 $C_{22}H_{25}NO_4S$:

计算值：C, 66.14; H, 6.31; N, 3.51;

实验值：C, 66.04; H, 6.48; N, 3.76。

37. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并〔3,2-C〕吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸的2-甲氧基乙基,1-甲基乙基酯,产率42%,熔点为189—194℃。

分析 $C_{22}H_{28}N_2O_5S$:

计算值：C, 61.38; H, 6.09; N, 6.51;

实验值：C, 61.22; H, 5.93; N, 6.65。

38. 4-苯并〔b〕噻吩-3-基-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸的甲基,1-甲基乙基酯,产率80%,熔点为130—142℃。此物质的质谱与预想化合物的结构是一致的。

39. 4-苯并〔b〕噻吩-3-基-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸的2-甲氧基乙基1-甲基乙基酯,产率为51%的油状物。

分析 $C_{23}H_{27}NO_5S$:

计算值：C, 64.31; H, 6.34; N, 3.26;

实验值：C, 64.61; H, 6.13; N, 3.39。

40. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并〔3,2-C〕吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸的甲基,(S)-1-甲基-丙基酯,产率37.4%,熔点208—210℃,有分解。

分析 $C_{21}H_{25}N_2O_4S$:

计算值：C, 62.82; H, 6.28; N, 6.98;

实验值：C, 62.58; H, 6.10; N, 6.87。

41. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并〔2,3-c〕吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸的单甲基,单(1-甲基乙基)酯,产率为1%,熔点为166—168℃。

分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4S$:

计算值: C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25;

实验值: C, 61.89; H, 5.87; N, 7.46。

42. (R)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并〔3,2-c〕吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸的甲基,1-甲基-丙基酯。产率50%,熔点196—198℃。

分析 $C_{21}H_{25}N_2O_4S$:

计算值: C, 62.82; H, 6.28; N, 6.98;

实验值: C, 63.03; H, 5.90; N, 6.95。

43. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并〔3,2-c〕吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸的甲基,2-甲基-丙基酯,产率67%,熔点169—171℃,有分解。

分析 $C_{21}H_{25}N_2O_4S$:

计算值: C, 62.82; H, 6.28; N, 6.98;

实验值: C, 62.58; H, 6.05; N, 7.08。

44. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并〔2,3-c〕吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸的环丙基甲基,甲基酯。产率43%,熔点179—181℃。

分析 $C_{21}H_{32}N_2O_4S$:

计算值: C, 63.30; H, 5.57; N, 7.03;

实验值: C, 63.53; H, 5.83; N, 7.31。

45. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并〔3,2-c〕吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸的甲基,1,1-二甲基乙基酯,产率17%,熔点225—227℃。

分析 $C_{21}H_{24}N_2O_4S$:

计算值: C, 62.98; H, 6.04; N, 6.99;

实验值: C, 62.73; H, 5.86; N, 7.06。

46. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并〔3,2-b〕吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸的环丙基甲基,甲基酯。产率46%,熔点181—182℃。

分析 $C_{21}H_{22}N_2O_4S$:

计算值: C, 63.30; H, 5.57; N, 7.03;

实验值: C, 63.54; H, 5.61; N, 7.20。

47. (R)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并〔3,2-c〕吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸的甲基,1-苯基-乙基酯,产率23%,熔点: 199—202℃。

分析 $C_{25}H_{24}N_2O_4S$:

计算值: C, 66.94; H, 5.39; N, 6.25;

实验值: C, 66.69; H, 5.14; N, 6.13。

48. 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并〔3,2-c〕吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸的甲基,2-丙炔基酯。产率8%,熔点211—214℃。

分析 $C_{20}H_{18}N_2O_4S$:

计算值: C, 62.81; H, 4.74; N, 7.33;

实验值: C, 62.55; H, 4.70; N, 7.08。

49. 1, 4-二氢-2, 6-二甲基-4-噻吩并〔3, 2-c〕吡啶-3-基-3, 5-吡啶二羧酸的甲基, 2-甲基丁基酯。产率14%, 熔点170—172℃。

分析 $C_{22}H_{26}N_2O_4S$:

计算值: C, 63.75; H, 6.32; N, 6.76;

实验值: C, 63.99; H, 6.50; N, 6.90。

50. 1, 4-二氢-2, 6-二甲基-4-噻吩并〔3, 2-c〕吡啶-3-基-3, 5-吡啶二羧酸的甲基, 2-丙烯基酯。产率16%, 熔点182—185℃。

分析 $C_{20}H_{20}N_2O_4S$:

计算值: C, 62.48; H, 5.24; N, 7.29;

实验值: C, 62.02; H, 5.25; N, 6.91。

51. 1, 4-二氢-2, 6-二甲基-4-噻吩并〔3, 2-c〕吡啶-3-基-3, 5-吡啶二羧酸的环丙炔基甲基, 甲基酯产率10%, 熔点182—183℃。

分析 $C_{21}H_{22}N_2O_4S$:

计算值: C, 63.30; H, 5.57; N, 7.03;

实验值: C, 63.12; H, 5.42; N, 7.14。

例52—53

按照例1B的方法, 可从适当的乙酰醋酸酯衍生物和相应的醛制备下列化合物。

52. 1, 4-二氢-2, 6-二甲基-4-噻吩并〔3, 2-b〕吡啶-3-基-3, 5-吡啶二羧酸二乙酯, 产率38%, 熔点172.5—174℃。

分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4S$:

计算值: C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25;

实验值: C, 62.31; H, 6.01; N, 7.29。

53. 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 4 - 噻吩并 [3, 2 - C] 吡啶 - 3 - 基 - 3, 5 - 吡啶二羧酸二丁酯, 产率 8%, 熔点 166—168 °C。

分析 $C_{24}H_{30}N_2O_4S$:

计算值: C, 65.13; H, 6.83; N, 6.33;

实验值: C, 64.92; H, 6.32; N, 6.62。

例 54—55

参照例 22B 中所叙述的方法, 可从适当的二溴甲基衍生物和相应的乙酰醋酸酯试剂制备下列化合物。

54. 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 4 - 噻吩并 [2, 3 - C] 吡啶 - 7 - 基 - 3, 5 - 吡啶二羧酸二乙酯, 产率 16%, 熔点 205—210 °C, 同时伴有分解。H¹核磁共振谱与预先提出的结构是一致的。

分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4S$:

计算值: C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25;

实验值: C, 58.85; H, 5.65; N, 7.21。

55. 4 - (苯并 [b] 噻吩 - 4 - 基) - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 3, 5 - 吡啶二羧酸二乙酯。产率 12%, 熔点 177—179 °C。

分析 $C_{21}H_{22}NO_4S$:

计算值: C, 65.60; H, 5.77; N, 3.64;

实验值: C, 65.83; H, 5.99; N, 3.57。

结构式 I 的化合物是钙拮抗物（钙-通道阻断剂），特别是可用作抗高血压剂。它们在用阻止血管痉挛来治疗中风、心绞痛和偏头痛中，也已显出外周和大脑血管扩张剂的效用。另外，亦可用作抗哮喘剂。例如本发明的某些化合物在下列试验系统中检验了它们的药效。

狗 冠 状 动 脉 实 验

任意性别，体重 15 ~ 30 公斤的杂种狗用戊巴比妥（35 毫克/公斤）麻醉。通过右胸切开术将每颗心脏快速取出并放进下列成分所组成的克雷伯氏（Krebs' s）碳酸氢盐溶液（毫摩尔/升）中：氯化钠 118.2；氯化钾 4.6；2 水合氯化钙 1.6；磷酸二氢钾 1.2；七水硫酸镁 1.2；碳酸氢钠 24.8 和葡萄糖 10.0。该介质用 95% 的氧和 5% 的二氧化碳饱和，并使其保持室温。将左边先已下斜的和弯曲的冠状动脉分离出来，或是立即使用，或是在 5℃ 下贮存过夜。把动脉切成约 2 - 3 毫米宽的环形物，放在 2 个 L 形挂钩上，将一个挂钩系在一个固定的玻璃棒上，另一个挂钩系在一个压力变位传送器（forcedisplacement transducer.）上安装进一个 10 毫升器官浴中。由克雷伯氏碳酸氢盐溶液组成的组织介质保持在 37℃ 并通入 95% 的氧气与 5% 的二氧化碳混和气。在一个 3 克的静止张力下使动脉环形物平衡 1 - 2 小时，然后将组织介质改变成含有 50 毫摩尔/升氯化钾和 72.8 毫摩尔/升氯化钠，但其它相同于克雷伯氏碳酸氢盐溶液。在器官组织达到一个稳定状态的收缩引力（1 - 2 小时）后，将某一试验药物加到每一个浴器里并测定浓度 - 反应曲线。对每个加入的浓度，稳定状态的松弛约需 20 分钟达到然后将新鲜介质放进浴器，下一个浓度也加大了。在浓度 - 反应曲线的终点，将组织介质变成相同于 50 毫摩尔/升氯化钾缓冲液，但含有 2.5 毫摩尔/升 EGTA，而没有二水合氯化钙，以得到组

织的完全松弛。然后测定每个浓度的松弛百分率并用概率分析估算产生50%松弛的值(IC_{50})。对每个药物的 $-\log IC_{50}$ 平均值都进行了计算并记录在表1中。

表 1

狗的冠状动脉试验

化合物例子

序 号	$-\log IC_{50}$
1	3.96
2	4.97
3	7.1
4	5.5
5	7.55
6	6.4
7	6.4
8	6.3
9	7.0
10	6.6
11	6.9
12	7.39
13	6.06
14	5.5
15	5.56
16	6.39
17	7.08

续 表 1

狗的冠状动脉试验

化合物例子

序 号	$\log IC_{50}$
18	5.46
19	7.0
20	7.8
21	7.21
22	4.4
23	5.15
24	7.08
25	5.77
26	6.64
27	6.69
28	6.81
29	5.87
31	6.9
32	4.67
33	7.52
34	6.5
35	6.6
36	5.7
37	6.78
38	6.6

续 表 1
狗的冠状动脉试验
化合物例子

序 号	$-\log IC_{50}$
39	6.05
40	7.48
41	7.49
42	7.09
43	7.0
44	7.15
45	6.19
46	7.08
47	7.31
48	7.04
50	7.39
51	8.12
52	6.94
53	5.97
54	7.1
55	6.82

本发明的化合物可以任意途径给药，包括口服的，舌下的、皮下的、肌肉的、静脉内的、经皮的和直肠的途径。这类化合物经常以药物制剂形式应用。这样的制剂可按照药物技术中所熟知的方法制备并且至少含有一种上述结构式 I 的活性化合物，其含量按重量计约 1 %

~ 95%。

这种制剂包含一种作为活性成分的上述结构式 I 的化合物并与一种药物学上可接受的载体结合。在制造这类制剂时，活性成分经常是与一种载体混合，或以载体稀释，或包裹在载体里，这种载体可以是囊袋、纸或其它容器的形式。当载体作为稀释剂时，它可以是固体、半固体或液体材料，它对活性成分来说是一种媒介物，赋形剂或介质。因此，这种制剂可以作成片剂、丸剂、散剂、锭剂、袋剂、扁囊剂、酞剂、乳剂、溶液、糖浆、悬浮剂、气雾剂（作为固体或在液体介质里）、含有例如以重量计高达 10% 的活性化合物的软膏、软的和硬的明胶胶囊、栓剂、无菌注射液和无菌袋装散剂。

一些合适的载体，赋形剂和稀释剂的例子包括：乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、金合欢树胶、磷酸钙、藻酸盐、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮纤维素、黄蓍胶、明胶、糖浆、甲基纤维素、甲基和丙基羟基苯甲酸酯、滑石粉、硬脂酸镁、水和矿物油。另外，该类配方还可以包括润滑剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、甜味剂或调味剂。

利用制药技术中熟知的过程，可将这些制剂加工成在给药后可以快速、持久或延缓释放活性组分的药物。

对于口服给药，本发明的化合物能和载体和稀释剂混合，压成药片或密封入明胶胶囊里。这些混合物也可以溶解在液体里，如 10% 的葡萄糖水溶液，等渗的盐水，无菌水或其类似物，通过静脉内或注射给药。如果需要，这类溶液可以冻干贮藏在一个无菌的安瓿里，以备加入无菌水后准备肌肉注射使用。

这类制剂最好配制成单位剂量形式使用，每种剂量含活性组分约

1 到 5 0 0 毫克，多为约 5 到 3 0 0 毫克。所谓“单位剂量形式”是指对于接受试验的人和其它哺乳动物来说，适合于一次使用的个别的物质单位，每种单位含有活性组分和需要的药用载体，需根据产生预期的治疗效果时计算的结果决定其中活性组分的含量。

这类活性化合物在很宽的剂量范围里都是有效的。例如，对于每日的剂量通常在约 0 . 0 5 到约 3 0 0 毫克/公斤体重的范围内。在治疗成人时，单次或分几次服用最好选用约 0 . 1 到约 5 0 毫克/公斤的范围。当然，要懂得实际所服用的化合物的总量将由医生根据有关情况包括治疗条件，所服用的化合物的抉择、年龄、体重、每个病人的反应、病人症状的严重程度及选定的给药途径来决定。因此，须上述剂量范围不能在任何方面限制本发明的范围。

为了更充分地说明本发明的操作，提供下列配方实例。这些例子仅作说明，并不限制本发明的范围。这些配方使用的活性化合物是上述结构式中的任一药物化合物。

例 5 6

使用下列成分制备硬明胶胶囊：

	每个胶囊
1 , 4 - 二氢 - 2 , 6 - 二甲基 - 4 - 噻吩并 [2 , 3 - C] 吡啶 - 7 - 基 - 3 , 5 - 吡啶二羧酸二乙酯。	250 毫克
干 淀 粉	200 毫克
硬 脂 酸 镁	10 毫克
总 计：	460 毫克

将上述成分混合，按照确定重量 4 6 0 毫克，将混合物装入明胶

胶囊内。

例 57

每个含 20 毫克药物的胶囊制备如下：

	每个胶囊
1,4-二氢-2,6-二甲基-4-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基-3,5-吡啶二羧酸双异丙基酯	20 毫克
淀 粉	89 毫克
微晶纤维素	89 毫克
硬脂酸镁	2 毫克
总 计	200 毫克

将活性成分，纤维素，淀粉，硬脂酸镁混和，过美国 45 号网眼筛，并装入硬明胶胶囊内重量均为 200 毫克。

例 58

每个含 100 毫克活性成分的胶囊制备如下：

	每个胶囊
4-(6-氨基苯并[b]噻吩-3-基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸二乙酯	100 毫克
聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯	50 毫克
淀 粉	250 毫克

上述成分充分混合并放置在一个空明胶胶囊内里。

例 59

每片含 10 毫克活性成分的药片制备如下：

	每 片
1, 4-二氢-2, 6-二甲基-4-(6-甲基噻吩并[2, 3-c]-吡啶-3-基)-3, 5-吡啶二羧酸的甲基, 丙基酯	10 毫克
淀 粉	45 毫克
微晶纤维素	35 毫克
聚乙烯吡咯烷酮 (配为 10% 的水溶液)	4 毫克
羧基甲基淀粉钠	4.5 毫克
硬脂酸镁	0.5 毫克
滑石粉	1 毫克
总 计:	100 毫克

将活性成分、淀粉和纤维素过美国 45 号网眼筛并充分混合。将聚乙烯吡咯烷酮溶液与混合后的粉末混合, 然后再过美国 14 号筛。制成的颗粒在 50-60 °C 下干燥并过美国 18 号网眼筛。将羧甲基钠淀粉, 硬脂酸镁和滑石粉 (预先过美国 60 号筛) 加入颗粒中, 混合后用制片机压成每片重 100 毫克的药片。

例 60

用下列成分制备药片：

	每 片
4-苯并[b]噻吩-3-基-1, 4-二氢-2, 6-二甲基-3, 5-吡啶二羧酸的 3-甲基, 5-	

	每 片
(2 - [甲基 (苯基甲基) 氨基] 乙基) 酯	2 5 0 毫克
纤维素微晶	4 0 0 毫克
烘制的二氧化硅	1 0 毫克
硬 脂 酸	5 毫克
总 计	6 6 5 毫克

将各成份混合并压制成每片重 6 6 5 毫克的药片。

例 6 1

每个含 2 5 毫克活性成分的栓剂制备如下：

每个栓剂

1 , 4 - 二氢 - 2 , 6 - 二甲基 - 4 - 噻吩并 [2 , 3 - b] - 吡啶 - 3 - 基 - 3 , 5 - 吡啶 二羧酸二乙酯	2 5 毫克
加饱和的脂肪酸甘油酯至	2 , 0 0 0 毫克

活性成分通过美国的 6 0 号网眼筛并悬浮在预先熔化的饱和脂肪酸甘油酯中，熔化时采用所需要的最小热量。随后将混合物注入标称容量为 2 克的栓剂模子中并使其冷却。

例 6 2

每 5 毫升剂量含 5 毫克药物的悬浮剂制备如下：

每 5 毫升悬浮剂

1 , 4 - 二氢 - 2 , 6 - 二甲基 - 4 - 噻吩并 [3 , 2 - c] 吡啶 - 3 - 基 - 3 , 5 - 吡啶二 羧酸双 (2 - 甲氧基乙基) 酯	5 毫克
---	------

羧基甲基纤维素钠	5 0 毫克
糖 浆	1.25 毫升
苯甲酸溶液	0.10 毫升
香 料	酌 量
颜 料	酌 量
加净化水至	5 毫升

药物通过美国 4 5 号网眼筛并与羧甲基钠纤维素和糖浆混合，形成一种调匀的糊状物。并将苯甲酸溶液、香料和颜料用一些水稀释后边搅拌边加入。再加入足量水到所需体积。

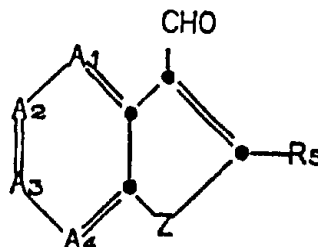
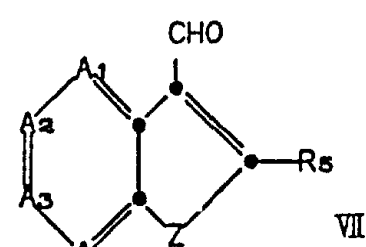
例 6 3

含有下列组分的气雾剂溶液的制备：

	重量%
1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 4 - (5 - 硝基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) 3, 5 - 吡啶二羧酸二甲酯	0.25
乙 醇	29.75
推进剂 2 2 (二氟氯甲烷)	70.00

将活性化合物与乙醇混合并将该混合物加到一部分推进剂 2 2 中，冷却至 - 3 0 °C，并移至一充灌装置里。然后将所需量灌到一个不锈钢容器里，并进一步用剩余数量的推进剂稀释。最后将阀门装配在容器上。

勘 误 表

文件名称	页	行	补 正 前	补 正 后
说 明 书	2	倒6	有机残基	有机基
	3	1	哌啶环。(漏)	哌啶环。和它们药物上可接受的酸式加成盐，用作血管扩张剂。
	7	1	商用的文献	商用或文献
	7	1 1		
权 利 要 求 书	2	5	有机残基	有机基
		倒3	Q是CHO(或其乙缩醛或酮缩醇的衍生物)或-CHX ₂ ,	Q是CHO或-CHX ₂ 或其缩醛或缩酮的衍生物,
	3	倒2 ~ 3	原料化合物	来源