[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07D211/90
C07D401/12
C07D451/04 C07D401/06
C07D409/06 C07D453/02
A61K 31/445

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95194758.3

[45]授权公告日 2002 年 7 月 17 日

[11]授权公告号 CN 1087737C

[22]申请日 1995.5.26
[21]申请号 95194758.3
[30]优先权
[32]1994.8.24 [33]WO [31]PCT/JP94/01398
[86]国际申请 PCT/IB95/00400 1995.5.26
[87]国际公布 WO96/06082 英 1996.2.29
[85]进入国家阶段日期 1997.2.24
[73]专利权人 辉瑞大药厂
地址 美国纽约
[72]发明人 伊藤文隆 近藤洋司 D·L·哈格曼
J·A·洛三世 S·那卡尼施
F·J·威尼克
[56]参考文献
US5120750 1992. 6. 9 _
审查员 李 越

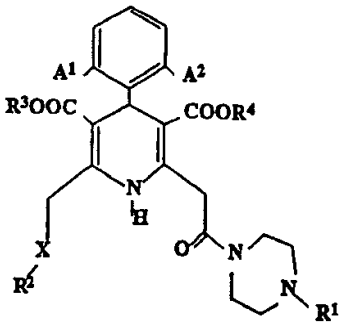
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 黄泽雄

权利要求书 4 页 说明书 55 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用作缓激肽拮抗剂的二氢吡啶衍生物

[57]摘要

本发明提供了式(I)化合物及其可药用盐：其中 A^1 和 A^2 各自为卤素，；X 为直接连键，CH_2，CO，O，S，S(O) 或 $S(O)_2$；R^1 选自各种基团如氢；取代或未取代的 C_{1-4} 烷基；取代或未取 代的哌啶基；取代或未取代的 C_{5-14} 环烷基，二环烷基或三环烷基；取代或 未取代的 C_{7-14} 氮杂环－，氮杂二环－或氮杂三环－烷基；二环 C_{7-10} 烯基；苯并 C_{5-7} 环烷基；以及杂环；R^2 为氢，C_{1-4} 烷基，取代或未取代的苯基或杂环；以及 R^3 和 R^4 各自为 C_{1-5} 烷基。本发明新的二氢吡啶化合物具有优越的缓 激肽拮抗活性，并因此用于治疗哺乳动物，尤其是人类的炎症，心血管病，疼痛，感冒，变态反应，哮喘，胰腺炎，烧伤，病毒感染，头损伤，多发 性创伤等疾病。

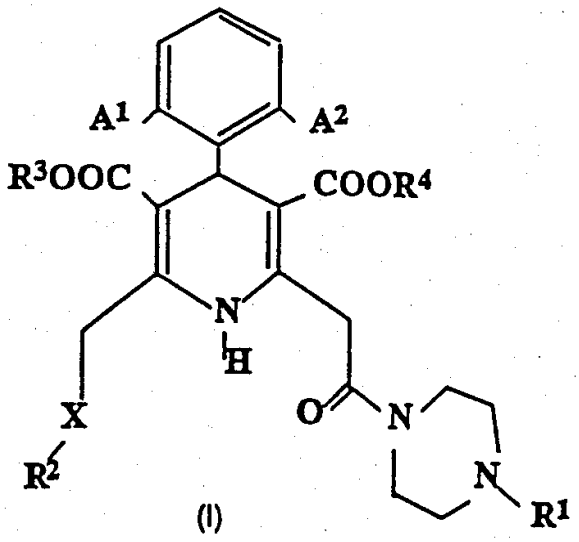


(I)

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式（I）化合物或其可药用盐:



(I)

其中:

A^1和A^2各自为卤素，；

X为直接连键，CH_2，CO，O，S，S(O)或$S(O)_2$;

R^1选自:

（a） 氢，任选被一或两个选自羟基，氨基，C_{1-4}烷基氨基，二-C_{1-4}烷基氨基，吡啶基，氨基甲酰基，吡咯烷子基羰基，丙氨基羰基，哌啶子基羰基或吗啉代羰基取代基取代的C_{1-4}烷基;

（b） 氮原子上任选被C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基羰基取代的哌啶基;

（c） C_{5-14}环烷基，二环烷基或三环烷基，它们任选被一或两个选自氧代基，羟基，氨基，C_{1-4}烷基氨基，二-C_{1-4}烷基氨基，甲氧基苯甲酰氨基或吗啉代基的取代基取代;

（d） C_{7-14}氮杂环-，-氮杂二环-或-氮杂三环-烷基，其中氮原子任选带有选自下列的取代基：C_{1-4}烷基，任选被一或两个选自卤素和三卤代C_{1-4}烷基取代基取代的苄基，任选被一或两个卤原子取代的C_{1-4}烷氧基羰基和

C_{2-5}酰基；和

（e） C_{7-10}二环烯基，苯并C_{5-7}环烷基或杂环；

R^2为氢，C_{1-4}烷基，任选被一或两个选自卤素，C_{1-4}烷基，三卤代C_{1-4}烷基和C_{1-4}烷氧基取代基取代的苯基，或杂环；和

R^3和R^4各自为C_{1-5}烷基。

2. 根据权利要求1的化合物，其中A^1和A^2各自为氯或溴；R^1选自(a)组；R^2为氢，C_{1-4}烷基或为任选被一或两个选自卤素，C_{1-4}烷基，三卤代C_{1-4}烷基和C_{1-4}烷氧基取代基取代的苯基；和R^3和R^4各自为C_{1-3}烷基。

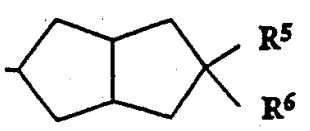
3. 根据权利要求2的化合物，其中X为直接连键或CH_2；R^1为氢，吡啶甲基，吡咯烷羰基，丙基氨基羰基，羟乙基或二甲基氨基丙基；R^2为氢，苯基，甲氧基苯基，被丙基和甲氧基取代的苯基，甲基苯基，氯苯基，吡啶基或噻吩基；和R^3和R^4均为甲基。

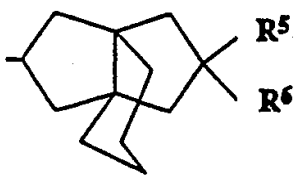
4. 根据权利要求1的化合物，其中A^1和A^2各自为氯或溴；X为直接连键或$-CH_2-$；R^1选自(b)组；R^2为氢，C_{1-4}烷基或为任选被一或两个选自卤素，C_{1-4}烷基，三卤代C_{1-4}烷基和C_{1-4}烷氧基取代基取代的苯基；和R^3和R^4各自为C_{1-3}烷基。

5. 根据权利要求4的化合物，其中R^1为哌啶基，1-（丁基羰基）哌啶基或1-甲基哌啶基；和R^2为氢，苯基，甲氧基苯基，被丙基和甲氧基取代的苯基，甲基苯基，氯苯基，吡啶基或噻吩基；以及R^3和R^4均为甲基。

6. 根据权利要求1的化合物，其中A^1和A^2各自为氯或溴；X为直接连键或$-CH_2-$；R^1选自(c)组；R^2为氢，C_{1-4}烷基或为任选被一或两个选自卤素，C_{1-4}烷基，三卤代C_{1-4}烷基和C_{1-4}烷氧基取代基取代的苯基；以及R^3和R^4各自为C_{1-3}烷基。

7. 根据权利要求6的化合物，其中R^1为C_{5-6}环烷基，二环[3. 2. 1]辛基或下述基团之一：



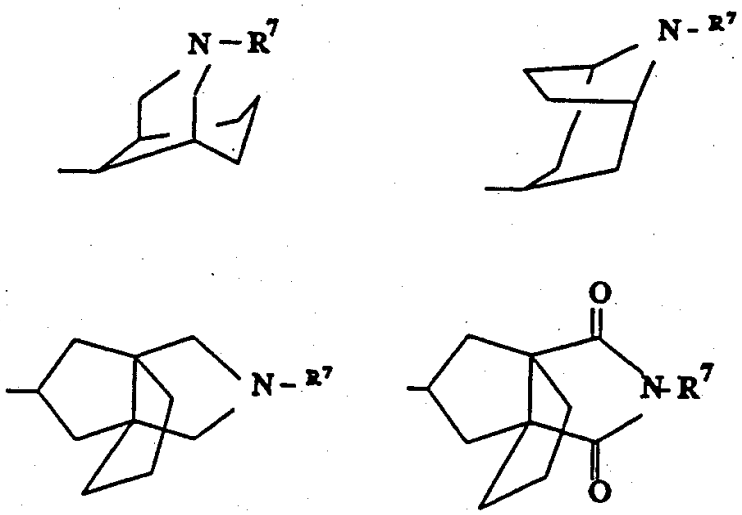


其中 R^5 为氢以及 R^6 为羟基，氨基，甲氧基苯甲酰氨基或吗啉代基，或者 R^5 和 R^6 一同表示一个氧代基团；

R^2 为氢，苯基，甲氧基苯基，被丙基和甲氧基取代的苯基，甲基苯基，氯苯基，吡啶基或噻吩基；以及 R^3 和 R^4 均为甲基。

8. 根据权利要求 1 的化合物，其中 A^1 和 A^2 各自为氯或溴；X 为直接连键或 $-CH_2-$；R^1 选自 (d) 组；R^2 为氢，C_{1-4} 烷基或为任选被一或两个选自卤素，C_{1-4} 烷基，三卤代 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基取代基取代的苯基；以及 R^3 和 R^4 各自为 C_{1-3} 烷基。

9. 根据权利要求 8 的化合物，其中 R^1 选自下列基团：



其中 R^7 为氢，C_{1-4} 烷基，任选被一或两个选自卤素和三卤代烷基取代基取代的苄基，乙酰基或氯乙氧基羰基；

R^2 为氢，苯基，甲氧基苯基，被丙基和甲氧基取代的苯基，甲基苯基，氯苯基，吡啶基或噻吩基；以及 R^3 和 R^4 均为甲基。

10. 根据权利要求 1 的化合物，其中 A^1 和 A^2 各自为氯或溴；X 为直接连键或 $-CH_2-$；R^1 选自 (e) 组；R^2 为氢，C_{1-4} 烷基或为任选被一或两个选自卤素，C_{1-4} 烷基，三卤代 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基取代基取代的苯基；以及 R^3 和 R^4 各自为 C_{1-3} 烷基。

11. 根据权利要求 10 的化合物，其中 R^1 为降冰片烯基，2，3-二氢-1-茚酮基，奎宁环基或嘧啶基；R^2 为氢，苯基，甲氧基苯基，被丙基和甲氧

基取代的苯基，甲基苯基，氯苯基，吡啶基或噻吩基；以及 R^3 和 R^4 均为甲基。

12. 根据权利要求 1 的化合物，所述化合物为下述化合物之一：

4-（2，6-二氯苯基）-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-6-苯亚硫酰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯；

4-（2，6-二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]- 2-[4-（8-甲基-8-氮杂二环[3. 2. 1]辛-3-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯；和

4-（2，6-二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]- 2-[4-（3-奎宁环基）-1-哌嗪基]羰基甲基—1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯。

13. 用于治疗炎症，心血管病，疼痛，感冒，变态反应，哮喘，胰腺炎，烧伤，病毒感染，头损伤，多发性创伤疾病的药物组合物，它包括治疗有效量的权利要求 1 的化合物或以及可药用载体。

说 明 书

用作缓激肽拮抗剂的二氢吡啶衍生物

发 明 领 域

本发明涉及新的 1， 4-二氢吡啶化合物，更具体讲，涉及在二氢吡啶环的 2 位连接有取代或未取代杂芳基羰基甲基基团的 1， 4-二氢吡啶化合物。这些化合物可用作缓激肽拮抗剂，并因此用于治疗哺乳动物，尤其是人类炎症，心血管病，疼痛，感冒，变态反应，哮喘，胰腺炎，烧伤，病毒感染，头损伤，多发性创伤（ multiple trauma ）等疾病。本发明还涉及用于治疗上述临床病症的药物组合物，它包括本发明 1， 4-二氢吡啶化合物和可药用载体。

背 景 技 术

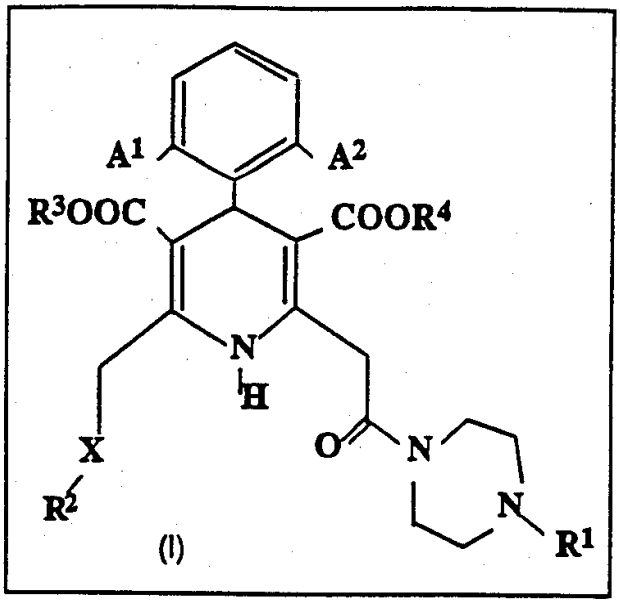
缓激肽（“ BK ”）是哺乳动物在正常条件下由各种血浆酶如激肽释放酶作用于高分子量激肽原生成的。缓激肽以其两种受体亚型（ BK_1 和 BK_2 ）形式广泛分布在哺乳动物体内， BK 对 BK_1 受体的作用主要包括使动脉和静脉收缩，不过，它还能引起体循环血管阻力松弛。

然而，许多更重要的 BK 作用，如增加血管通透性，疼痛和血管舒张是由 BK_2 受体介导的。人们已确信，对 BK_2 受体的这些作用是造成 BK 在众多疾病中起作用的主要原因，这些疾病如炎症，心血管病，疼痛和感冒。因此应当寻找对 BK_2 受体有重要治疗应用的拮抗剂。迄今本领域的大部分工作都在研究类似 BK 结构的肽类似物，其中一些已被研究作为止痛药和消炎药。

人们希望提供具有优良 BK_2 拮抗活性和良好代谢稳定性的非肽类 BK_2 受体拮抗剂。迄今人们已合成出各种在抗高血压剂领域使用的二氢吡啶化合物。然而，这些二氢吡啶化合物中没有一个被报道可用作缓激肽拮抗剂。

发 明 简 介

本发明提供下式化合物和其可药用盐：



(I)

其中：

A^1和A^2各自为卤素，；

X为直接连键，CH_2，CO, O，S，S(O)或$S(O)_2$；

R^1选自：

（a） 氢，任选被一或两个选自羟基，氨基，C_{1-4}烷基氨基，二-C_{1-4}烷基氨基，吡啶基，氨基甲酰基，吡咯烷子基羰基，丙氨基羰基，哌啶子基羰基或吗啉代羰基的取代基取代的C_{1-4}烷基；

（b） 氮原子上任选被C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基羰基取代的哌啶基；

（c） C_{5-14}环烷基，二环烷基或三环烷基，它们任选被一或两个选自氧代，羟基，氨基，C_{1-4}烷基氨基，二-C_{1-4}烷基氨基，甲氧基苯甲酰氨基或吗啉代的取代基取代；

（d） C_{7-14}氮杂环-，氮杂二环-或氮杂三环-烷基，其中氮原子任选带有选自下列的取代基：C_{1-4}烷基，任选被一或两个选自卤素和三卤代C_{1-4}烷基取代基取代的苄基，任选被一或两个卤原子取代的C_{1-4}烷氧基羰基和C_{2-5}酰基；和

（e） C_{7-10}二环烯基，苯并C_{5-7}环烷基或杂环；

R^2为氢，C_{1-4}烷基，任选被一或两个选自卤素，C_{1-4}烷基，三卤代C_{1-4}烷基和C_{1-4}烷氧基取代基取代的苯基，或杂环；和

R^3和R^4各自为C_{1-5}烷基。

本发明二氢吡啶化合物具有优越的缓激肽拮抗活性，并因此用于治疗哺乳动物，尤其是人的炎症，心血管病，疼痛，感冒，变态反应，哮喘，胰腺炎，烧伤，病毒感染，头损伤，多发性创伤（multiple trauma）等疾病。

本发明还涉及用于治疗炎症，心血管病，疼痛，感冒，变态反应，哮喘，胰腺炎，烧伤，病毒感染，头损伤，多发性创伤（multiple trauma）等疾病的药物组合物，它包括治疗有效量的式（I）1，4-二氢吡啶化合物或其可药用盐和可药用载体。

发明详述

本申请中所用术语“C_{1-4}烷基氨基”和“C_{1-4}二烷基氨基”是指N(R')R"，其中R'为氢或C_{1-4}烷基和R"为C_{1-4}烷基，如甲氨基，乙氨基，正丙氨基，异丙氨基，正丁氨基，叔丁氨基，二甲氨基，二乙氨基和乙基甲基氨基；

术语“C_{5-14}环烷基，二环烷基或三环烷基”是指具有5至14个碳原子的单环，二环或三环烷基，如环戊基，环庚基，环辛基，二环[3.2.1]辛基，二环[3．3．0]辛基和三环[4．3．3．0]十二烷基；

术语“C_{7-14}氮杂环-，氮杂二环-或氮杂三环-烷基”是指环中具有7至14个碳原子和一个氮原子的单环，二环或三环烷基，如氮杂二环[3.2.1]辛基，氮杂二环[3．3．1]壬基，和氮杂三环[3．3．3．0]十二烷基；和

术语“杂环”是指环中含有一个或多个杂原子，优选含有4至10个碳原子和1至3个杂原子的单环或二环烃基，包括哌啶子基，吗啉代，硫代吗啉代，吡咯烷子基，吡唑啉子基（pyrazolino），吡唑烷子基，pyrazoryl，哌嗪基，呋喃基，噁唑基，四唑基，噻唑基，味唑基，吡唑基，吡啶基，嘧啶基，吡咯基，吡咯烷基，喹啉基和奎宁环基。

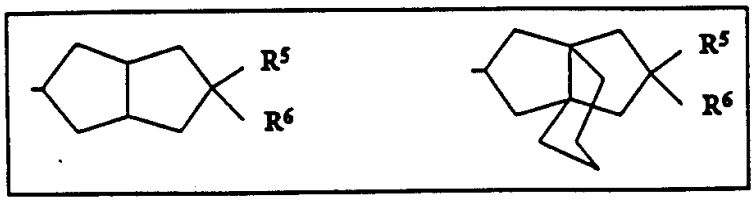
上述式(I)中，A^1和A^2可以相同或不同，并选自氯，溴，碘和氟，优选氯和溴。

上述式(I)中，X优选为直接连键或CH_2。

上述式(I)中，选自（a）组的R^1的实例为氢，吡啶甲基，吡咯烷羰基，丙氨基羰基，羟乙基和二甲基氨基丙基。

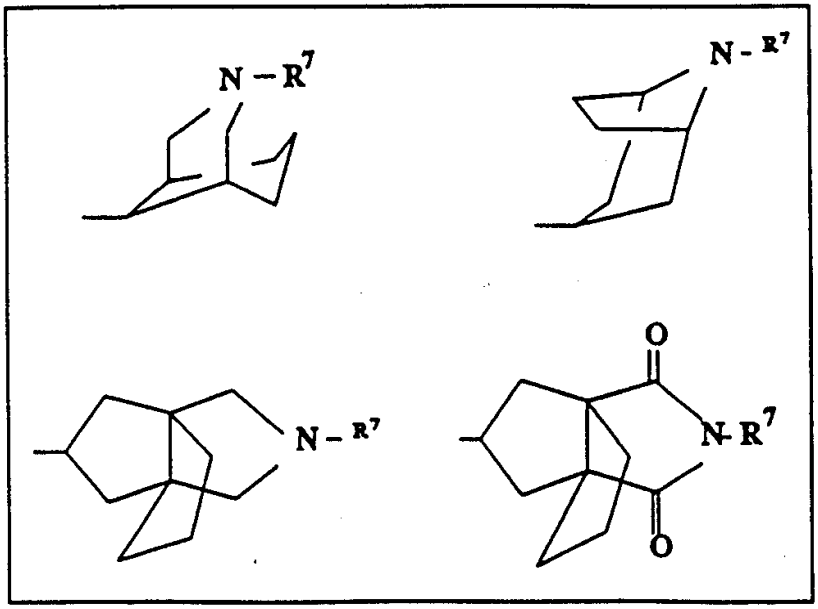
选自（b）组的R^1的实例为哌啶基，1-（丁基羰基）哌啶基和1-甲基哌啶基。

选自（c）组的R^1的实例为C_{5-6}环烷基，二环[3．2．1]辛基以及下述基团之一：



其中R^5为氢以及R^6为羟基，氨基，甲氧基苯甲酰氨基或吗啉代，或者R^5和R^6一同表示一个氧代基团。

选自（d）组的R^1的实例为下述基团：



其中R^7为氢，C_{1-4}烷基，任选被一或两个选自卤素和三卤代烷基取代基取代的苄基，乙酰基或氯乙氧基羰基。

选自（e）组的R^1的实例为降冰片烯基，2，3-二氢-1-茚酮基，奎宁环基或嘧啶基。

上述式(I)中，R^2的实例包括氢，苯基，甲氧基苯基，丙基（甲氧基）苯基，甲基苯基，氯苯基，吡啶基和噻吩基。

上述式(I)中，R^3和R^4的实例包括甲基，乙基，丙基，叔丁基，仲丁基和戊基，优选C_{1-3}烷基如甲基和乙基。

本发明二氢吡啶化合物中，优选的单个化合物包括：

4-（2，6-二氯苯基）-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-6-苯亚硫酰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯；

4-（2，6-二氯苯基）-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-6-（2-甲苯基）亚硫酰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯；

4-（2，6-二氯苯基）-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-6-（2-吡啶基）亚硫酰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯；

4-（2，6-二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-2-（4-吡咯烷基羰基甲基-1-哌嗪基）羰基甲基--1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯；

4-（2，6-二氯苯基）-6-（2-苯乙基）-2-（4-吡咯烷羰基甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯；

4-（2，6-二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-2-[4-（1-甲基-4-哌啶基）-1-哌嗪基]羰基甲基--1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯；

4-（2，6-二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-2-[4-（8-甲基-8-氮杂二环[3．2．1]辛-3-基）-1-哌嗪基]羰基甲基--1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯；

4-（2，6-二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-2-[4-（3-奎宁环基）-1-哌嗪基]羰基甲基--1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯；

2-[4-（8-苄基-8-氮杂二环[3．2．1]辛-3-基)-1-哌嗪基]羰基甲基-4-（2，6-二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯；

2-[4-（二环[3．3．0]辛-3-酮-7-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-4-（2，6-二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯；

2-[4-（二环[3．3．0]辛-3-醇-7-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-4-（2，6-二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯；

2-[4-（二环[3．3．0]辛-3-胺-7-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-4-（2，6-二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯；和

4-（2，6-二氯苯基）-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-6-苯甲酰基-1，4-

二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯。

这些化合物中，最优选的化合物为：

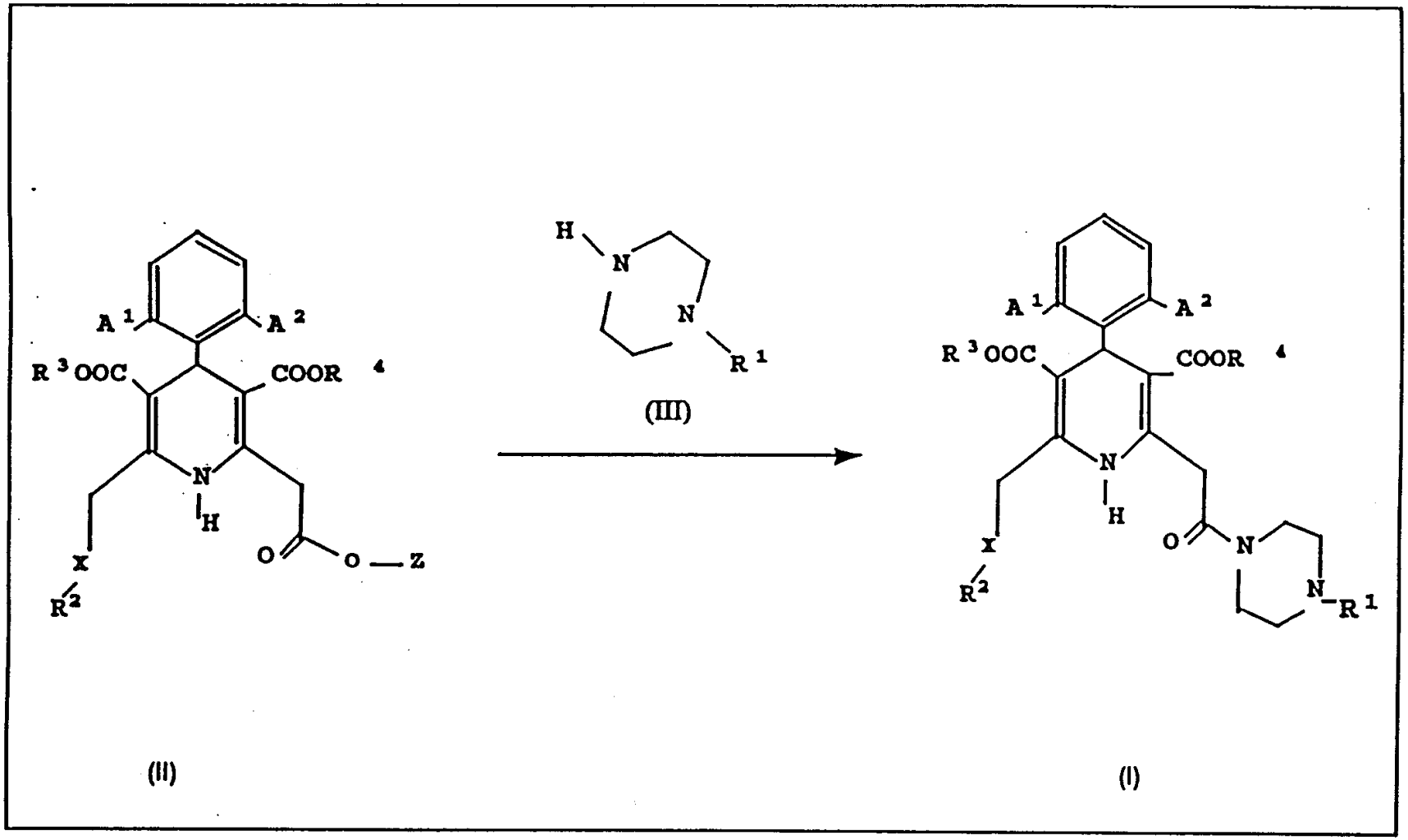
4-（2，6-二氯苯基）-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-6-苯亚硫酰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯；

4-（2，6-二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-2-[4-（8-甲基-8-氮杂二环[3．2．1]辛-3-基）-1-哌嗪基]羰基甲基--1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯；和

4-（2，6-二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-2-[4-（3-奎宁环基）-1-哌嗪基]羰基甲基--1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯。

本发明式（I）二氢吡啶化合物可采用本领域专业人员公知的各种合成方法制备。例如，式(I)二氢吡啶化合物可按下面制备方法 A 所述、由化合物（II）与化合物（III）反应制备，如果需要，随后将其中 R^1 为 H 的化合物转化成其中 R^1 不为氢的化合物。

制备方法A：


A 1
A 2
R 3 OOC
COOR 4
N
H
X
R 2
O
O
Z
(II)
H
N
N
R 1
(III)
A 1
A 2
R 3 OOC
COOR 4
N
H
X
R 2
O
N
N
R 1
(I)

其中 Z 为氢或低级烷基如甲基和乙基；其它符号的定义如上。

在制备方法 A 中，当 Z 为低级烷基时，可首先选择性皂化式(II)化合物 2 位上的酯基，接着酸化，得到游离酸，将其与哌嗪化合物（III）偶合，得二氢吡啶化合物（I）。当 Z 为 H 时，化合物（II）可直接与哌嗪化合物（III）偶合，得到二氢吡啶化合物(I)。

选择性皂化和酸化可按常规方法进行。典型方法中，选择性皂化通过采用 6N 氢氧化钠的含水甲醇溶液处理进行。典型方法中，酸化采用 1N 氢氯酸在适当的反应惰性溶剂中进行。

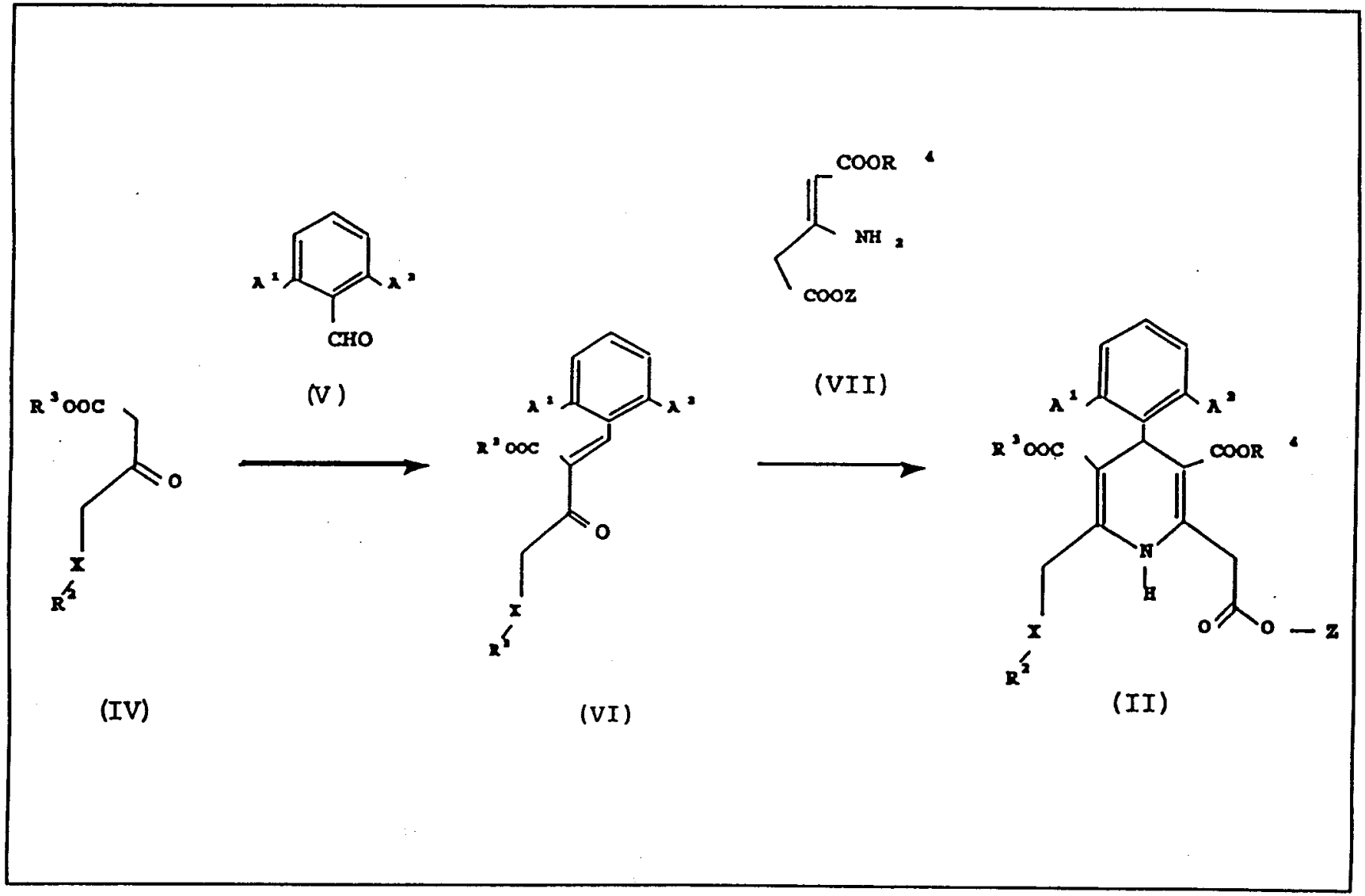
所得到的酸与哌嗪（其中 R^1 为 H）或与 4-N-取代的哌嗪（其中 R^1 不为 H）的偶合反应可在如上所列反应惰性溶剂（优选二氯甲烷）中，采用偶合剂如二环己基碳二亚胺（DCC），水溶性碳化二亚胺（WSCD），2-乙氧基-N-乙氧基羰基-1，2-二氢喹啉，Bop 试剂（氟磷酸苯并三唑-1-基氧基-三（二甲氨基）），偶氮二甲酸二乙酯-三苯膦，二乙基氰基膦酸和二苯膦基叠氮化物进行。此反应可在 0-25 ℃下进行 30 分钟至 20 小时。

其中 R^1 不为 H 的化合物（I）可由相应的其中 R^1 为 H 的化合物（I）通过用适当醛或酮还原性烷基化端氮原子制得。还原性烷基化可在适当反应惰性溶剂中，在适当还原剂如 $NaBH_4$，$NaBH_3CN$ 或 $NaBH(OAc)_3$ 存在下，于 0-80 ℃下进行 30 分钟至 50 小时。

此外，本申请中所用的 4-N-取代哌嗪（III）或为已知的或可按已知方法制备。例如，4-N-取代哌嗪可通过下述制备：（1）用适当烷基卤（R^1-halo）对 4-N-保护的哌嗪 N 烷基化，或（2）利用适当醛或酮在还原剂存在下还原性胺化 4-N-保护的哌嗪，接着将氨基保护基脱保护。适当的氨基保护基包括例如苄氧羰基和叔丁氧羰基。合适的还原剂包括例如氰基硼氢化钠，铝基还原剂，硼烷，氢硼化物或三烷基甲硅烷。所需的 R^1 基团被引入之后，采用适当标准方法除去氨基保护基，得到目标化合物。

化合物（II）可采用下面制备方法 B-I 至 B-III 中所述的数种方法制备。

制备方法 B - I

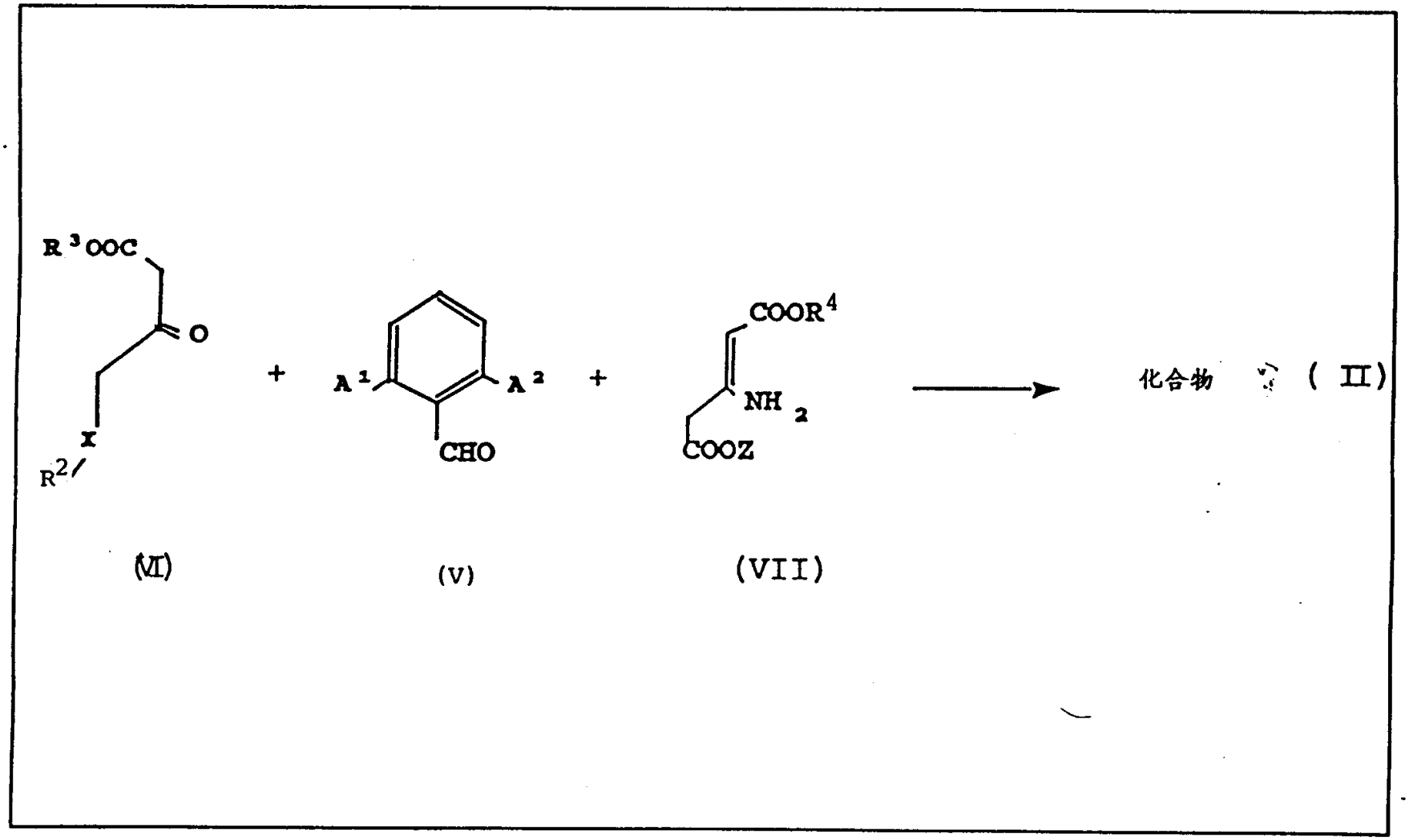

R³OOC
X
R²
O
(IV)
A¹
A²
CHO
(V)
R³OOC
X
R²
O
(VI)
COOR⁴
NH₂
COOZ
(VII)
A¹
A²
R³OOC
COOR⁴
N
H
X
R²
O
O
Z
(II)

本方法采用如 A 中所述的改进 Hantzsch 合成法（ Sausins 和 G.Duburs，杂环（ Heterocyckes)， 1988， 27， 269）。在此方法中，β-酮酯（ IV ）首先与取代苯甲醛（ V ）反应，得到化合物（ VI ）。该反应可在适当的反应惰性溶剂中进行。合适溶剂包括，例如，芳烃如苯，甲苯和二甲苯；醇如甲醇，乙醇，丙醇和丁醇；醚如乙醚，二恶烷和四氢呋喃；卤代烃如二氯甲烷，氯仿和二氯乙烷；酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺；和腈类如乙腈。此反应可在 0 至 200 ℃，优选 80 至 120 ℃下进行 30 分钟至 24 小时，优选 30 分钟至 6 小时。如果需要，可用碱如哌啶，吡啶和醇盐，或者用酸催化剂如乙酸， $TiCl_4$ 或对甲苯磺酸催化。

其后，在有或没有适当缩合剂如 Lewis 酸存在下，将上面所得的化合物（ VI ）与化合物（ VII ）反应，得到式(II)吡啶化合物。该反应可在有或没有无如上面所列的反应惰性溶剂存在下进行。不过，优选在无溶剂条件下进行。反应可在 0 至 200 ℃，优选 60 至 150 ℃下进行 30 分钟至 48 小时，优选 10 小时至 20 小时。

此外，本文中所用的β-酮酯（ IV ）和取代苯甲醛（ V ）或为已知化合物或者可采用已知方法制备。例如，β-酮酯（ IV ）可按照例如下列文献中所报道的方法制备：（ 1 ） D.Scherling，标记化合物放射药物（ J. Labelled Compds. Radiopharm.）， 1989， 27， 599；（ 2 ） C.R. Holmquist 和 E.J. Roskamp，有机化学（ J. Org. Chem.）， 1989， 54， 3258；（ 3 ） S.N. Huckin 和 L.Weiler，美国化学协会（ J.Am.Chem.Soc.),1974， 96， 1082；（ 4 ） J.C.S.Perkin I， 1979， 529；和（ 5 ）合成（ Synthesis ）， 1986， 37；日本化学协会 化学通讯（ J.C.S. Chem. Commun.）， 1977， 932 。

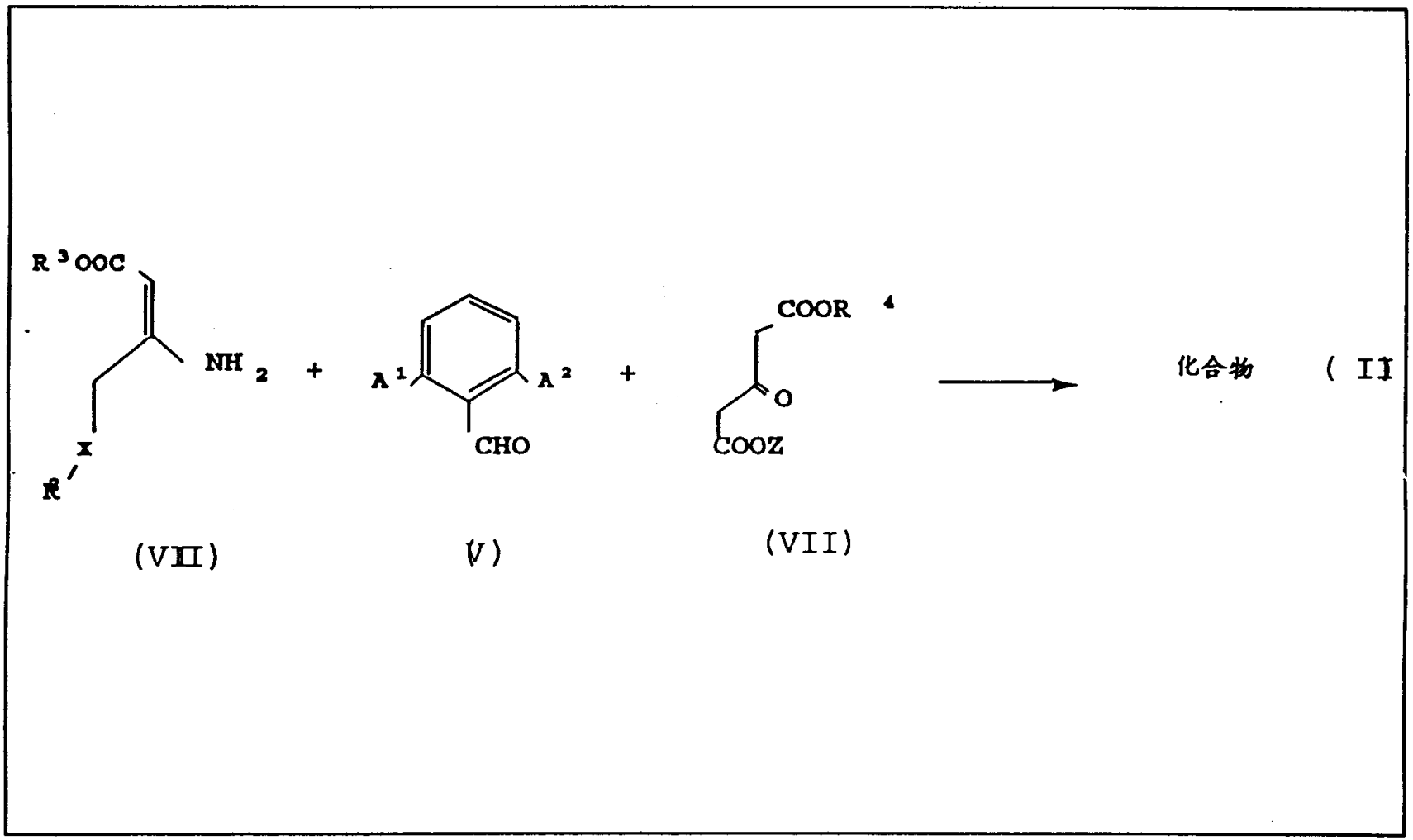
制备方法B－II：



（其中各符号均如上定义）

此方法采用三组分 Hantzsch 反应。典型的方法是将β-酮酯（IV），取代苯甲醛（V）和化合物（VII）在如上所列的适当反应惰性溶剂（优选低级链烷醇如甲醇和乙醇）中一同加热。优选加入少量低级链烷羧酸如乙酸作为催化剂。反应混合物可在 0-200 ℃，优选在室温至回流温度下加热 30 分钟至 1 周。

制备方法 B - III:



(所有各符号的定义同上)

此方法也可采用如上所述的三组分 Hantzsch 反应，其中也可采用类似上面所述的反应条件。

烯胺化合物（ VIII ）或为已知化合物，或者可采用已知方法制备。例如，烯胺化合物（ VIII ）可通过β-酮酯（ IV ）与氨反应制备。更具体讲，是将β-酮酯（ IV ）溶于如上所列的适当溶剂中，在 0 至 60 ℃温度下向溶液中导入氨气。或者，将溶在如上溶剂中的氨的溶液加到含β-酮酯（ IV ）的溶液内，并将形成的混合物在 0 至 60 ℃下反应，得到化合物（ VIII ）。在此方法中，很容易修饰-X-R^2 部分，得到其中二氢吡啶（ I ）的吡啶环的 6 位连接有所希望的-CH_2-X-R^2 部分的式(I)二氢吡啶化合物。

式（ I ）化合物，以及上述制备方法中所示的中间体均能通过常规方法分离和纯化，如利用重结晶或色谱纯化方法。

由于本发明二氢吡啶化合物具有至少两个不对称中心，它们能以各种立体异构形式或构型存在。因此，本发明化合物能以分离的（+）和（-）旋光形式，以及以其外消旋或（±）混合物形式存在。本发明包括其范围之内的所有这些存在形式。在最终产物和其中间体的制备中，单一异构体可通过已知方法得到，如通过光学选择反应或色谱分离方法。

由于本发明二氢吡啶化合物为碱性化合物，所以它们能与各种无机和有机酸形成各种不同盐。

用于制备本发明式（ I ）二氢吡啶碱化合物的可药用酸加成盐的酸为能形成无毒酸的加成盐，即形成含有可药用阴离子的盐的那些酸。所述的可药用酸加成盐如盐酸盐，氢溴酸盐，氢碘酸盐，硝酸盐，硫酸盐或硫酸氢盐，磷酸盐或酸式磷酸盐，乙酸盐，乳酸盐，柠檬酸盐或酸式柠檬酸盐，酒石酸或酒石酸氢盐，琥珀酸盐，马来酸盐，富马酸盐，葡糖酸盐，糖二酸盐，苯甲酸盐，甲磺酸盐，乙磺酸盐，苯磺酸盐，对甲苯磺酸盐和 pamoate（即 1，1'-亚甲基-双-（2-羟基-3-萘甲酸盐））。酸加成盐可用常规方法制备。

本发明式（ I ）二氢吡啶化合物显示出显著的缓激肽受体-结合活性，并因此在治疗哺乳动物，尤其是人的各种临床病症方面是有价值的。这些疾病包括炎症，心血管病，疼痛，感冒，变态反应，哮喘，胰腺炎，烧伤，病毒感染，头损伤，多发性创伤（ multiple trauma ）等疾病。

因此，这些化合物十分适合于作为缓激肽拮抗剂，用于防治和/或治疗哺乳动物（包括人）的任何前述临床疾病。

本发明二氢吡啶化合物作为缓激肽拮抗剂的活性通过利用放射性配体测定它们在表达 BK2 受体的 IMR90 细胞或在 A431 细胞中抑制缓激肽在其受体位点结合的能力来测定。

采用例如 Baenziger N.L.，JongY-J.I.，Yocum S. A.，Dakemar L. R.，Wilhelm B.，Vaurek R.，Stewart J. M.，Eur.J. Cell Biol.，1992，58，71-80 中所述的标准测定法测定本发明二氢吡啶化合物的缓激肽拮抗活性。此方法实质上涉及在大鼠，豚鼠或猴组织，或 A431 或 IMR90 细胞中测定降低 50%放射标记的缓激肽配体在其受体位点的量所需要的单个化合物的浓度，从而得到各受试化合物的 IC_{50} 值。

更具体讲，按下所述进行测定：首先，将大鼠，豚鼠和猴的回肠组织切碎并悬浮于缓冲液内（25mM 哌嗪-N,N'-双（2-乙磺酸）（PIPES），pH6.8，含有 0．1mg/ml 大豆胰蛋白酶抑制物）。然后，用 Polytron 匀化器在位置#6 匀浆组织 30 秒，并以 30，000Xg 离心 20 分钟。如此得到的片状物用相同缓冲液匀浆，并再离心。组织片，IMR90 细胞或 A431 细胞悬浮于测定缓冲液（1.25mM 二硫苏糖醇-1．75μg/ml 杆菌肽-125μM 邻菲咯啉-6.25μM 巯甲丙脯酸-1.25mg/ml 胎牛血清蛋白-25mM PIPES（pH6.8）），制备组织/细胞悬液。然后取 10μl 溶在 DMSO 中的受试化合物溶液或 12.5μM 缓激肽置于反应板内。向反应板上的混合物内加入 15μ8.3nM[^{3}H]缓激肽。最后将 100μl 组织或细胞悬液加到反应板上的混合物内，并在 25℃温育 1 小时。温育后，反应板上所形成的产物通过 0.1%聚乙烯亚胺预浸渍的 LKB 滤垫过滤。滤液用 Skatron 自动细胞收集器洗涤。利用 LKBβ 坪计数器测定结合有放射性的组织。利用下述方程求出 IC_{50} 值：

$$结合率=B_{max}/（1+[I]/IC_{50}）$$

其中[I]表示受试化合物的浓度。

按此方法测试下面实施例所制备的所有化合物，对于缓激肽与其受体结合的抑制，它们显示出 5nM 至 1μM 的 IC_{50} 值。

本发明二氢吡啶化合物可通过口服，非肠道或表面给药途径施加给哺乳

动物。一般说来，这些化合物最好以0．3至750 mg /天，优选10mg至500mg/天剂量对人给用，不过根据所治疗者的体重和病症，所治疗疾病的严重程度以及所选择的给药途径，上述剂量必然会发生变化。但是，例如对于炎症的治疗而言，最优选采用0.06mg至2mg/kg体重/天剂量。

本发明化合物可以单独或与可药用载体或稀释剂结合通过上述任一途径给用，并且这种给用可以单一剂量或多剂量方式进行。具体说，本发明的新治疗剂能以各种不同剂型施用，即它们可与各种可药用惰性载体结合，形成片剂，胶囊，锭剂，糖锭，硬糖果，粉剂，喷雾剂，乳膏，油膏，栓剂，胶凝剂，凝胶，糊剂，洗剂，软膏剂，水悬浮液，注射液，　酏剂，糖浆等。这类载体包括固体稀释剂或填料，无菌水介质和各种无毒有机溶剂等。此外，口服的药物组合物可被适当甜化和/或加味。一般说来，治疗有效量的本发明化合物在这些剂型中的浓度为5%至70%（重量），优选10%至50%（重量）。

对于口服给药，含有各种赋形剂如微晶纤维素，柠檬酸钠，碳酸钙，磷酸氢二钾和甘氨酸的片剂可与各种崩解剂如淀粉、且优选玉米、马铃薯或木薯淀粉，藻酸和一些复合硅酸盐，以及与成粒用粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮，蔗糖，明胶和阿拉伯胶一同使用。另外，润滑剂如硬脂酸镁，十二烷基硫酸钠和滑石通常也十分适合成片需要。明胶胶囊中也可使用固体组分或类似物料作为填料；关于此，优选的物料还包括乳糖以及高分子量聚乙二醇。当需要给口服用水悬液和/或酏剂时，活性成分可与各种甜味剂或芳香剂，色素或染料，并且如果需要，与乳化剂和/或悬浮剂，以及与这类稀释剂如水，乙醇，丙二醇，甘油以及它们的各种混合物一同混合。

对于非肠道给药而言，可使用本发明化合物的芝麻油或花生油溶液或含水丙二醇溶液。如有必要，水溶液应被适当缓冲（优选pH>8）并且应首先赋予液体稀释剂等渗压。这些水溶液适合静脉注射使用。油溶液适合关节内，肌内和皮下注射使用。所有这些无菌溶液制剂很容易通过本领域专业人员熟知的标准制药技术完成。另外，当处理皮肤炎症时，也可以表面使用本发明化合物，按照标准药物实践，这种给药方式优选采用乳膏，冻胶剂，凝胶，糊剂，软膏剂等完成。

实施例

本发明通过下述实施例进一步说明。但是，应当懂得，本发明并不局限于这些实施例的具体内容。熔点用 Buchi 微熔点仪测量，且未经校正。红外吸收光谱（IR）用 Shimazu 红外光谱仪（IR-470）测量。^{1}H-和 ^{13}C 核磁共振光谱（NMR）是在 $CDCl_3$ 中用 JEOL NMR 光谱仪（JNM-GX270，270MHz）测量，另有说明除外，峰位置用距四甲基甲硅烷的百万分之一（ppm）低磁场表示。峰形状用下述缩写符号表示：s，单重峰；d，二重峰；t，三重峰；m，多重峰；br，宽峰。

实施例 1

4-(2,6-二氯苯基)-6-甲基-2-吡嗪基羰基甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

将 4-(2,6-二氯苯基)-2-甲氧基羰基甲基-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯（13.9g，30mmol），吡嗪（39.2g，460mmol）和二甲基甲酰胺（30ml）的混合物加热至 100 ℃（变成溶液）并搅拌 1．5 小时（较长反应时间会引起分解）。快速冷却反应混合物，倾入水中（800ml），并用乙酸乙酯提取。提取物用水充分洗涤，硫酸钠干燥，并浓缩，得到 12.2g（84%）适合下步使用的橙色油。此产物可通过硅胶柱色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇：2/1 作为洗脱剂。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.24 (s, 3H), 2.86 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.63 (m, 4H), 4.02 (ABq, J=16Hz, v=126, 2H), 5.96 (s, 1H), 6.99 (t, J=8Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.94 (s, 1H).

实施例 2

4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-2-[4-（三环[4．3．3．0]十二烷-8-酮-11 基）-1-吡嗪基]羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

将含 4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-2-吡嗪基羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯（0.50g，1.04mmol），三环[4．3．3．0]十二烷-8，11-二酮（0．60g，3．12mmol，按照 Can. J. Chem.，1978，56，189 中所报道的方法制备），甲醇（15ml），3A 分子筛，和 $NaBH_3CN$（0.125g，2.08mmol）的混合物回流 50 小时。冷却反应混合物，用 1N HCl

（2ml）骤冷。将反应混合物在乙酸乙酯/碳酸氢钠水溶液之间分配。分出有机层，用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，硫酸钠干燥，并浓缩。硅胶层析残留物，用含4%甲醇的二氯甲烷为洗脱剂，得到390mg（57%）所要产物，为一油。该产物适合进一步反应，或者可用溶在乙醚中的氯化氢气体处理，转化成其盐酸盐，为白色固体，mp190-195℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2-2.0 (m, 12H), 2.19 (s, 3H), 2.24 (m, 4H), 2.37 (m, 4H), 2.82 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.59 (m, 4H), 3.90 (ABq, J=15Hz, v=135, 2H), 5.90 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.86 (s, 1H).

IR (, KBr): 1720, 1675 cm^{-1}.

MS m/e: 657 (<1, M^+), 512 (19, 脱去2，6－二氯苯基), 364 (100), 250 (62), 222 (81), 136 (82), 107 (32), 91 (44).

分析计算 $C_{34}H_{41}N_3O_6Cl_2.2HCl$: C, 55.82; H, 5.92; N, 5.74. 实测：C, 55.62; H, 5.62; N, 6.03.

实施例3

4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-2-[4-（三环[4．3．3．0]十二烷-8-醇-11基）-1-哌嗪基]羰基甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

将含4-(2,6-二氯苯基)-6-甲基-2-哌嗪基羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯（0．20g，0．415mmol），三环[4．3．3．0]十二烷-8，11-二酮（0．24g，1．245mmol，按照Can. J. Chem.，1978，56，189中所报道的方法制备），甲醇（10ml），3A分子筛，和$NaBH_3CN$（0．052g，0．83mmol）的混合物回流4天。冷却反应混合物后，向反应混合物中加入$NaBH_4$（16mg，0．415mmol）并于室温下搅拌2天。反应混合物用1N HCl（2ml）骤冷。将反应混合物在乙酸乙酯6-205e/碳酸氢钠水溶液之间分配。分出有机层，用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，硫酸钠干燥，并浓缩。硅胶层析残留物，用含15%甲醇的二氯甲烷作为洗脱剂，得到所要产物，为一油。该产物用溶在乙醚中的氯化氢气体处理，转化成其盐酸盐，得到52mg（18%）固体，mp185-195℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2-2.0 (m, 16H), 2.19 (s, 3H), 2.4 (m, 5H), 3.47 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.89 (ABq, J=15Hz, v=108, 2H), 4.4 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.86 (s, 1H).

IR (KBr): 1697 cm^{-1}.

MS m/e: 659 (<1, M^+-1), 514 (24, 脱去 2，6－二氯苯基), 119 (67), 93 (85), 91 (75), 55 (66).

高分辨率 FAB MS: 计算 or $C_{34}H_{43}N_3O_6Cl_2$: 660.2607. 实测：660.26569.

实施例 4

4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-2-[4-（三环[4．3．3．0]十二烷-8-胺-11-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

将含 4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-2-[4-（三环[4．3．3．0]十二烷-8-酮-11-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯（0．39g，0．592mmol），乙酸铵（0．456g,5．92mmol），甲醇（6ml），和 $NaBH_3CN$（0．074g，1．18mmol）的混合物搅拌 2．5 天。反应混合物用 1N HCl（2ml）骤冷。将反应混合物在乙酸乙酯/碳酸氢钠水溶液之间分配。分出有机层，用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，硫酸钠干燥，并浓缩，得到胶粘固体。为实现纯化，按下所述先将此产物转化成其 N-t-Boc 衍生物：将上述胶粘物溶于 1，2-二氯乙烷（10ml）中，并用二碳酸二叔丁酯（116mg，0．530mmol）于室温处理 14 小时。浓缩反应混合物并硅胶层析残留物，含 15%甲醇的二氯甲烷为洗脱剂（在该体系中产物的 Rf=0．7），得到 350mg（78%总产率）油状物。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2-2.0 (m, 16H), 1.39 (s, 9H), 2.20 (s, 3H), 2.36 (m, 4H), 2.6 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.96 (ABq, J=15Hz, v=128, 2H) 4.5 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.90 (s, 1H).

FAB MS m/e：759（35，M^+），612（8，脱去 2，6-二氯苯基），364（30），307（37），250（100）。

0 ℃下，向搅拌着的此油状物的二氯甲烷（5ml）溶液中加入三氟乙酸（5ml）。1 小时后，将反应混合物小心倒入到碳酸氢钠水溶液内并用二氯甲烷提取。提取物用硫酸钠干燥并浓缩，得到胶粘物。利用 HCl 气体饱和的乙醚，使该胶粘物转化成其盐酸盐，得到 164mg（55%）固体，mp210-220 ℃。

^{1}H NMR（$CDCl_3$）δ1.2-2.0（m,3H），2．20（s,3H），2．35（m,4H），2．55（m,1H），2．76（m,1H），3．49（s,3H），3.50（s，3H），3．61（m,4H），3．95（m,2H，由于异构体，三环上临近杂嗪酰胺氮的这些质子分裂成复杂形式），5．91（s,1H），6．94（m,1H），7．22（m,2H），7．9-8．0（m,1H，二氢吡啶环的该N-H为如上的复杂形式）。

IR(KBr): 1698cm^{-1}。

FAB MS m/e： 659（M^+）

高分辨FAB MS：计算$C_{34}H_{44}N_4O_5Cl_2$： 659．27668．实测： 659．2748．

分析计算$C_{34}H_{44}N_4O_5Cl_2 \cdot 2.5HCl \cdot 0.5H_2O$： C,53．75； H，6．30； N，7．37．实测： C,53．94； H，5．94； N，6．79．

实施例 5

4-(2,6-二氯苯基）-2-{4-[8-（2-甲氧基苯甲酰氨基）-三环[4．3．3．0]十二烷-11-基]-1-杂嗪基}羰基甲基-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

向搅拌着的4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-2-[4-（三环[4．3．3．0]十二烷-8-胺-11-基）-1-杂嗪基]羰基甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯（100mg，0．137mmol）和三乙胺（38μl，0．273mmol）的二氯甲烷（5ml）溶液中加入2-甲氧基苯甲酰氯（24μl，0．164mmol）并将反应混合物室温搅拌2．5天。反应混合物用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，干燥，并浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，使用含10%甲醇的二氯甲烷作为洗脱剂，得到油状物，利用HCl气体饱和的乙醚，将此产物转化成盐酸盐，得到40mg固体（35%），mp175-185℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2-2.0 (m, 16H), 2.21 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.8 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.7 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.2 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.9-8.1 (m, 7H), 7.87 (br s, 1H).

IR (KBr): 1680 cm^{-1}.

FAB MS m/e： 793 (M^+).

高分辨 FAB MS: 计算 $C_{42}H_{50}N_4O_7Cl_2$: 793.31345. 实测 : 793.3190.

分析计算 for $C_{42}H_{50}N_4O_7Cl_2.HCl\cdot0.5H_2O$: C, 58.85; H, 6.35; N, 6.54.

实测 : C, 58.80; H, 6.06; N, 6.15.

实施例 6

2-[4-（3-苄基-3-氮杂二环[3．3．1]壬-9-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

A. 3-苄基-3-氮杂二环[3．3．1]壬-9-酮

将苄胺（17．25ml，0．683mol），乙酸（182ml），浓盐酸（13．25ml），环己酮（13．25ml，0．127mol），和甲醛水溶液（4.1M,31.25ml，1.25mol）的混合物在 80 ℃搅拌 2 小时，冷却，并浓缩。残留物分配于乙醚和水之间，并用固体碳酸钠调节 pH 至 8。反应混合物用二氯甲烷提取，并将提取物用硫酸钠干燥和浓缩。残留物溶于 37ml 乙醇并用乙酐（12．5ml，0．530mol）处理，室温搅拌 2 小时，并再用浓盐酸（15ml）处理，再于室温搅拌 2 小时。浓缩反应混合物，并将残留物溶于水内，用二氯甲烷洗涤。水层用固体碳酸钠调节至 pH8，并用二氯甲烷和乙酸乙酯提取。合并提取液，硫酸钠干燥并浓缩。硅胶层析残留物，使用己烷/乙酸乙酯：10/1 为洗脱剂，得到油状物，放置固化，mp48-50.5 ℃，2.4g（20.5%）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.23 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.33 (br s, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 4H).

B. 3-苄基-9-哌嗪基-3-氮杂二环[3．3．1]壬烷

将含 3-苄基-3-氮杂二环[3．3．1]壬-9-酮（0.72g，3.14mmol），甲醇（25ml），哌嗪（2.71g，31.4mmol），数克 3A 分子筛，和 $NaBH_3CN$（0.39g，6.28mmol）的混合物回流 60 小时，冷却并浓缩。残留物溶于 1N HCl（50ml），用乙酸乙酯洗涤，用 1N NaOH 水溶液调节 pH 至 12，并用二氯甲烷提取，提取液用硫酸钠干燥，并浓缩。得到 0.72g（72%粗产率）油，该产物直接用于下步反应。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.3-2.0 (m, 10H), 2.1-2.7 (m, 6H), 2.84 (m, 4H), 2.94 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H).

MS m/e: 298 (9, M^++1), 269 (36), 134 (40), 91 (100), 56 (48).

C. 2-[4-（3-苄基-3-氮杂二环[3．3．1]壬-9-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

将4-(2,6-二氯苯基）-2-甲氧羰基甲基-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯（1.04g，2.42mmol）和KOH（0.67g)的水合乙醇（20ml，乙醇/水：9/1）溶液的混合物室温搅拌30分钟。蒸除溶剂后，残留物溶于水，并用1N HCl调节pH值至1。混合物用乙酸乙酯提取，并用水和盐水洗涤提取液，硫酸钠干燥，浓缩。所得酸溶于二氯甲烷（30ml）。向此溶液中加入3-苄基-9-哌嗪基-3-氮杂二环[3．3．1]壬烷（0．72g，2．42mmol）和1-乙基-3-（3-二甲氨基丙基）碳化二亚胺盐酸盐（0．70g，3．64 mmol），并于室温搅拌14小时。反应混合物用水和碳酸氢钠水溶液洗涤，硫酸钠干燥，并浓缩。硅胶层析残留物，使用含5%甲醇的二氯甲烷作为洗脱剂(在此体系中，产物的Rf=0．6)，得到0．85g（50%）油，将其转化成盐酸盐，mp192-202 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.3-1.5 (m, 3H), 1.86 (m, 5H), 2.1-2.2 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.61 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.63 (m, 4H), 3.97 (ABq, J=15Hz, v=105, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.94 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 19.6, 21.4, 24.7, 30.6, 32.2, 38.0, 42.4, 46.4, 48.9, 49.5, 50.4, 50.7, 59.8, 63.4, 65.1, 99.9, 127.3, 128.2, 128.6, 137.1, 139.5, 139.8, 143.0, 145.8, 167.8, 168.0, 168.2.

IR (KBr): 1697 cm^{-1}.

MS m/e: 694 (2, M^+), 549 (20), 231 (31), 230 (30), 140 (31), 91 (100).

分析计算 for $C_{37}H_{44}N_4O_5Cl_2{\cdot}2HCl{\cdot}1.25H_2O$: C, 56.28; H, 6.18; N, 7.08.

实测：C, 56.43; H, 6.48; N, 6.68.

实施例 7

2-{4-[3-（1-氯乙氧羰基）-3-氮杂二环[3．3．1]壬-9-基]-1-哌嗪基}羰基甲

基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

将 2-[4-（3-苄基-3-氮杂二环[3．3．1]壬-9-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯（0．85g，1．22mmol)和氯甲酸1-氯乙酯（0．19ml，1．71mmol）在二氯乙烷（20ml）中的混合物回流1．6小时。冷却反应混合物，浓缩，并用硅胶层析，使用含4%甲醇的二氯甲烷作为洗脱剂（在此体系中，产物的 Rf=0．4，相对于原料为0．6），得到0．53g（61%）油。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.3-1.5 (m, 3H), 1.78 (d, J=6Hz, 3H), 1.86 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 2.37 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.67 (m, 4H), 3.97 (m, 2H),4.18 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.58 (q, J=6Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.88 (s, 1H).

IR (KBr): 1699 cm^{-1}.

FAB MS m/e: 605 (M^+-$COCH(CH_3)Cl$)

分析计算 $C_{33}H_{41}N_4O_7Cl_3 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 51.71; H, 5.79; N, 7.31.

实测：C, 51.97; H, 6.03; N, 6.97.

实施例 8

2-[4-（3-氮杂二环[3．3．1]壬-9-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

将 2-{4-[3-（1-氯乙氧羰基)-3-氮杂二环[3．3．1]壬-9-基]-1-哌嗪基}羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯（0.53g，0.708mmol）和甲醇（30ml）的混合物回流1小时。冷却反应混合物并浓缩。残留物溶于二氯甲烷中并用乙醚沉淀，得到0.30g（62.5%）固体产物，mp225-230 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.3-1.5 (m, 3H), 1.86 (m, 7H), 2.21 (s, 3H), 2.37 (m, 4H), 2.82 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.67 (m, 4H), 3.99 (ABq, J=14Hz, v=120, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.95 (s, 1H).

IR (KBr): 1699 cm^{-1}.

FAB MS m/e: 605 (M^++1).

高分辨．FAB MS: 计算 $C_{30}H_{38}N_4O_5Cl_2$: 604.2219. 实测：604.1186.

分析计算 $C_{30}H_{38}N_4O_5Cl_2 \cdot 3HCl \cdot 1.5H_2O$: C, 48.47; H, 5.97: N, 7.55.

实测：C, 48.81; H, 5.85; N, 7.02.

实施例 9

2-[4-（3-乙酰基-3-氮杂二环[3．3．1]壬-9-基)-1-哌嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

将2-[4-（3-氮杂二环[3．3．1]壬-9-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯（0.10g，0.147mmol），4-二甲氨基吡啶（72mg，0.589mmol）以及乙酰氯（0.016ml，0.021mmol）的二氯甲烷（5ml）混合物室温搅拌1小时。反应混合物用碳酸氢钠水溶液洗涤，硫酸钠干燥，并浓缩。残留物用硅胶层析，使用含10%甲醇的二氯甲烷作为洗脱剂，得到油，放置固化，异丙基醚研制后收集，得到54mg（57%）固体，mp269-270℃（分解）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.3-1.5 (m, 3H), 1.86 (m, 5H), 2.06 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.37 (m, 4H), 2.74 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.67 (m, 4H), 3.99 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.87 (s, 1H).

IR (KBr): 1698 cm^{-1}.

MS m/e: 501 (10, M^+- 2，6－二氯苯基), 354 (39), 252 (56), 251 (92), 166 (31), 124 (100), 95 (69), 67 (33), 56 (36), 55 (38).

分析计算 $C_{30}H_{38}N_4O_5Cl_2.0.75H_2O$: C, 58.14; H, 6.32; N 8.47.

实测 C, 58.37; H, 6.14; N, 8.08.

实施例 10

2-[4-（8-苄基-8-氮杂二环[3．2．1]辛-3-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

A. 8-苄基-8-氮杂二环[3．3．1]辛-3-酮

此产物按Chem. Abs.，1958，53，432e中所报道的方法制备。将2，5-二甲氧基四氢呋喃（13ml，0.1mol），2滴浓HCl以及水（10ml）的混合物在室温搅拌1小时，然后用水（10ml），丙酮-1，3-二羧酸（14.6g，0.1mol）以及苄胺（10.9ml，0.1mol）处理。待最初形成的泡沫平息之后，用1N HCl调节pH至5，并继续搅拌14小时。调节反应混合物至pH1，用乙酸乙酯洗涤，通过硅藻土过滤，然后用氢氧化钠调节至pH12，并用乙

酸乙酯提取。提取液用硫酸钠干燥，浓缩，得到 14．5g（67%粗产率）油，该油未经进一步纯化而用于下步反应。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 3.46 (br. s, 2H), 3.71 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H).

B. 8-苄基-3-吡嗪基-8-氮杂二环[3．2．1]辛烷

该产物用类似于实施例 6 中所述的方法制得，为油状物，产率 36%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.4-1.7 (m, 6H), 1.9-2.1 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.83 (m, 4H), 3.19 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H).

MS m/e: 285 (5, M^+), 172 (28), 160 (23), 159 (26), 158 (28), 113 (43), 91 (100).

C. 2-[4-（8-苄基-8-氮杂二环[3．2．1]辛-3-基）-1-吡嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

此化合物用类似于实施例 6 中所述的方法以盐酸盐形式制得，产率 10%，mp200-210 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.4-1.7 (m, 6H), 1.9-2.1 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.47 (m, 5H), 3.21 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.61 (m, 4H), 3.97 (ABq, J=15Hz, v=156, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.93 (s, 1H).

IR (KBr): 1700 cm^{-1}.

MS m/e: 680 (<1, M^+), 535 (1，脱去 2，6－二氯苯基），215 (44), 160 (31), 91 (100), 84 (34), 58 (43).

分析计算 $C_{35}H_{42}N_4O_5Cl_2.2HCl.2H_2O$: C, 54.69; H, 6.12; N, 7.09.

实测：C, 54.76; H, 6.28; N, 7.13.

实施例 11

2-[4-（3-苄基-3-氮杂三环[3．3．3．0]十一烷-2，4-二酮-7-基）-1-吡嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

A. 3-苄基-3-氮杂二环[3．3．0]-辛-1-烯-2，4-酮

该化合物按照已报道的方法制备（Syn. Commun.，1990，20，1607）。将环戊烯-1，2-二羧酸酐（1.0g，7.24mmol）和苄胺（0.79ml，7.24mmol）的无水甲苯（20ml）混合物在 45-50 ℃下加热 1 小时。冷却后，

过滤收集出现的沉淀，甲苯洗涤并干燥，得一固体，1.75g（99%），mp164-167 ℃。将该固体溶于 20ml 丙酮内，用三乙胺（2.02ml，14.48mmol）处理，加热至回流，然后用乙酸酐（1.02ml，10.86mmol）处理。回流反应混合物 3 天。冷却并浓缩反应混合物。残留物在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液间分配，并将有机层用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，硫酸钠干燥，并浓缩。产物在含 20%乙酸乙酯的己烷体系中的 Rf=0.3。硅胶层析，用该体系洗脱，得到 1.18g（72%）油状产物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.41 (m, 2H), 2.63 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H).

B. 3-苄基-7-亚甲基-3-氮杂三环[3．3．3．0]十一烷-2，4-二酮

此化合物按照已报道的方法制备（J. Am. Chem. Soc.，1983，105，2315；Tet. Lett.，1986，1445）。将 3-苄基-3-氮杂二环[3．3．0]-辛-1-烯-2，4-酮（1.18g，5.20mmol），3-乙酰氧基-2-三甲基甲硅烷基甲基丙烯（1.08ml，5.20mmol），二乙酸钯（58mg，0.26mmol），以及亚磷酸三异丙酯（0.43ml，1.73mmol）的无水甲苯（10ml）混合物搅拌回流 5 天。冷却并浓缩反应混合物。硅胶层析残留物，用己烷/乙酸乙酯洗脱，得到 1g（68%）油。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.53 (ABq, J=15Hz, v=90, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.79 (m, 2H), 7.23 (m, 5H).

IR ($CHCl_3$): 1710 cm^{-1}.

MS m/e: 281 (72, M^+), 119 (68), 105 (39), 93 (32), 91 (100), 79 (40), 77 (41), 65 (40).

C. 3-苄基-3-氮杂三环[3．3．3．0]十一烷-2，4，7-三酮

0 ℃下，向搅拌着的 3-苄基-7-亚甲基-3-氮杂三环[3．3．3．0]十一烷-2，4-二酮（1g，3.65mmol）的二氯甲烷（40ml）溶液中鼓入臭氧气体 20 分钟（至溶液持续为亮兰色为止）。然后用氧气和氮气清洗反应混合物。反应混合物用乙酸（5ml），金属锌（100mg，100 目），和水（1ml）处理。将反应混合物室温搅拌 30 分钟（阴性 KI/淀粉试验）并倒入乙酸乙酯和水中。有机层用水，碳酸氢钠水溶液以及盐水洗涤，硫酸钠干燥，浓缩得到 1.46g 油（两步总粗产率 100%），它含有少量相应的醇。产物作 TLC，Rf=0．8（乙酸乙酯）

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.6-2.0 (m, 6H), 2.4-2.7 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H).

IR ($CHCl_3$): 1740, 1700 cm^{-1}.

MS m/e: 284 (31), 283 (67, M^+), 282 (56), 198 (30), 192 (31), 132 (47), 122 (36), 121 (35), 107 (40), 106 (52), 95 (44), 94 (61), 93 (63), 91 (100), 79 (63), 77 (62), 65 (63), 51 (41).

D. 2-[4-（3-苄基-3-氮杂三环[3．3．3．0]十一烷-2，4-二酮-7-基）-1-吡嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

用类似于实施例 6 中所述的方法制得盐酸盐形式上述化合物，产率 14%，mp145-153 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.4-1.7 (m, 10H), 2.17 (s, 3H), 2.48 (m, 5H), 3.46 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.6 (m, 4H), 3.96 (ABq, J=14Hz, v=123, 2H), 4.52 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.69 (s, 1H).

IR ($CHCl_3$): 1693cm^{-1}.

FAB MS m/e: 749 (66, M^+), 603 (68, 脱去 2，6－二氯苯基), 250 (100).

分析计算 $C_{39}H_{42}N_4O_7Cl_2.HCl\cdot0.5H_2O$: C, 58.91; H, 5.58; N, 7.05.

实测 C, 58.66; H, 5.71; N, 6.73.

实施例 12

2-[4-（3-苄基-3-氮杂三环[3．3．3．0]十一烷-7-基）-1-吡嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

A. 3-苄基-7-吡嗪基-3-氮杂三环[3．3．3．0]十一烷-2，4-二酮

将 3-苄基-3-氮杂三环[3．3．3．0]十一烷-2，4，7-三酮（0．50g，1．77mmol），吡嗪（1．52g，17．7mmol），甲醇（30ml），数克 3A 分子筛，和 $NaBH_3CN$（0．22g，3．54mmol）的混合物回流 16 小时，冷却并浓缩反应混合物。残留物溶于乙酸乙酯，用水，碳酸氢钠水溶液，以及盐水洗涤，硫酸钠干燥，并浓缩。得到 360mg（58%粗产率）油。

H NMR ($CDCl_3$) δ 1.7-2.2 (10H), 2.36 (m, 4H), 2.7-2.9 (m, 4H), 4.57 (ABq, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H).

B. 3-苄基-7-氨噻基-3-氮杂三环[3．3．3．0]十一烷

0℃下，向搅拌着的3-苄基-3-氮杂三环[3．3．3．0]十一烷-2，4，7-三酮（360mg，1.02mmol）的无水四氢呋喃（8ml）溶液内滴加入氢化铝锂溶液（1M四氢呋喃溶液，4.08ml，4.08mmol）。反应混合物在室温搅拌36小时。用10%氢氧化铵水溶液小心骤冷反应混合物，用乙酸乙酯稀释，并通过硅藻土过滤，浓缩，得250mg（75%）油，该产物直接用于下步反应。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.4-22.0 (m, 10H), 2.49 (m, 8H), 2.8-3.0 (m, 5H), 3.49 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H).

MS m/e: 325 (15, M^+), 295 (100), 269 (45), 235 (41), 234 (60), 198 (50), 120 (42).

高分辨 MS: 计算 $C_{21}H_{31}N_3$: 325.2516. 实测：325.2519.

C. 2-[4-（3-苄基-3-氮杂三环[3．3．3．0]十一烷-7-基）-1-氨噻基]羧基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

该化合物用类似于实施例6中所述的方法制备，得到两种异构体，推测相对于苄胺部分，具有顺式或反式氨噻环。转化它们成盐酸盐。

异构体A：mp215-220℃，4%产率：

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2-2.0 (m, 10H), 2.22 (s, 3H), 2.44 (m, 4H), 2.59 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.6 (m, 4H), 3.98 (ABq, J=15Hz, v=142, 2H), 5.93 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.91 (s, 1H).

IR (KBr): 1700 cm^{-1}.

FAB MS m/e: 721 (100, M^+), 575 (20).

FAB 高分辨 .MS: 计算 $C_{39}H_{47}N_4O_5Cl_2$: 721.2923. 实测：721.2916.

异构体B：mp 179-185°C, 3% 产率

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2-2.0 (m, 8H), 2.18 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.49 (m, 5H), 2.8 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.6 (m, 4H), 3.99 (ABq, J=15Hz, v=140, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.95 (s, 1H).

IR (KBr): 1699 cm^{-1}.

FAB MS m/e: 721 (60, M^+), 575 (10), 258 (100).

FAB 高分辨 MS: 计算 $C_{39}H_{47}N_4O_5Cl_2$: 721.2923. 实测：721.2920.

实施例 13

2-{4-[3-（1-氯乙氧基羰基）-3-氮杂三环[3．3．3．0]十一烷-7-基）-1-吡嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

将 2-[4-（3-苄基-3-氮杂三环[3．3．3．0]十一烷-7-基）-1-吡嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯（383mg，0．531mmol）和氯甲酸 1-氯乙酯（0．81ml，0．744mmol）在 1，2-二氯乙烷（10ml）中的混合物回流 1．6 小时。冷却反应混合物，浓缩，并用硅胶层析，使用含 7%甲醇的二氯甲烷作为洗脱剂，得到 200mg 油（51%），将该油转化成盐酸盐，mp230-235 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1:2-2.0 (m, 10H), 2.17 (s, 3H), 2.40 (m, 5H), 2.94 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.6 (m, 6H), 4.18 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.81 (s, 1H).

IR (KBr): 1699 cm^{-1}.

FAB MS m/e: 631 (M^+-$COCH(CH_3)Cl$).

分析计算 $C_{35}H_{43}N_4O_7Cl_3.HCl.3.5H_2O$: C, 50.19; H, 6.14; N, 6.69.

实测：C, 50.26; H, 6.07; N, 6.89.

实施例 14

2-[4-（3-氮杂三环[3．3．3．0]十一烷-7-基)-1-吡嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

将 2-{4-[3-（1-氯乙氧羰基）-3-氮杂三环[3．3．3．0]十一烷-7-基]-1-吡嗪基}羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯（111mg，0.15mmol）和甲醇（15ml）混合物回流 1 小时。冷却反应混合物并浓缩。残留物溶于乙酸乙酯/二氯甲烷中，用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，硫酸钠干燥，浓缩，得到油状物，将其用溶在乙醚中的 HCl 气体转化成盐酸盐，得到 87mg（82%）固体，mp220-230 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.2-2.0 (m, 10H), 2.19 (s, 3H), 2.40 (m, 7H), 2.93 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.6 (m, 6H), 3.94 (ABq, J=14Hz, v=150, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.87 (s, 1H).

IR (KBr): 1699 cm^{-1}.

FAB MS m/e: 631 (M^+).

高分辨 FAB MS: 计算 $C_{32}H_{40}N_4O_5Cl_2$: 631.2454. 实测 631.2444.

分析计算 $C_{32}H_{40}N_4O_5Cl_2.2HCl.2.5H_2O$: C, 51.28; H, 6.32; N, 7.47.

实测 : C, 51.06; H, 5.93; N, 6.90.

实施例 15

4-(2,6-二氯苯基）-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-6-（2-苯乙基）-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

将 4-(2,6-二氯苯基）-2-甲氧羰基甲基-6-（2-苯乙基）-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯（3．9g，7．52mmol），甲醇（35ml），水（5ml）和 6N NaOH（2．51ml，15.05mmol)的混合物室温搅拌 1.25 小时。反应混合物用二氯甲烷（100ml）稀释，接着加入 6N HCl（3ml）和水（100ml）。分出有机层并用水和盐水洗涤两次，硫酸钠干燥，浓缩至 50ml。0 ℃下向此溶液中加入 N-甲基哌嗪（1．25ml，11．28mmol）和 1-乙基-3-（3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐（2．162g，11．28 mmol），并搅拌 0.5 小时，然后移去冰浴并于室温下搅拌过夜。反应混合物用水，碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸去溶剂并将粗产物用 234g 硅胶层析，二氯甲烷/乙酸乙酯：22/3 为洗脱剂，得到 3．48g，将其溶于 17ml 乙醚中，搅拌，于 78 ℃高真空干燥后，得 2.63g 晶体，mp138-139 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.27 (s, 3H), 2.37 (m, 4H), 2.9 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.93 (ABq, J=15Hz, 2H), 5.96 (s, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.2 (m, 7H), 8.02 (br. s, 1H).

分析计算 $C_{30}H_{33}Cl_2N_3O_5$: C, 61.43; H, 5.67; N, 7.16.

实测 C, 61.25; H, 5.60; N, 7.11.

实施例 16

4-(2,6-二氯苯基）-6-（4-甲氧基苯基）亚硫酰基甲基-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

0 ℃，向搅拌的 4-(2,6-二氯苯基)-6-（4-甲氧基苯基)硫代甲基-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯（1.01g，

1.59mmol ）的乙酸乙酯（ 10ml ）溶液中一次性加入间-氯过苯甲酸（ 0.432g， 2.07mmol ），并于室温搅拌 16 小时。反应混合物用乙酸乙酯（ 50ml ）和水（ 50ml ）稀释，接着加入 $NaHSO_3$ 水溶液（ 130g，溶在水中）。搅拌 10 分钟后，用氢氧化钠溶液调节 pH 至 9.0 。分出有机层并用水和盐水洗涤两次，硫酸钠干燥，浓缩，得到 623mg 粗产物。TLC 表明，主要点在 Rf0.35 处（二氯甲烷/甲醇： 22/3 ）。粗产物用 40g 硅胶层析（二氯甲烷/甲醇： 21/4 为洗脱剂），得 296mg 产物，该产物用二氯甲烷重结晶。^1H - NMR 数据表明，该产物为 R 和 S 亚砜异构体混合物。

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.19 和 2.21 (各 s, 3H), 2.26 和 2.33 (各 m, 4H), 3.37 (H_2O 峰), 3.46 和 3.48 (各 s, 6H), 3.81 和 3.82 (各 s, 3H), 4.02 和 4.20 (各 ABq's, J=12.3Hz, v=186, J=11.4Hz, v=195, 2H); 存在两组附加 Ab_q 峰，但部分被 H_2O 峰遮蔽 (J=15.6Hz, J=15.9Hz), 5.76 和 5.90 (各 S , 1H), 7.15 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.32 和 7.35 (各 d, J=15Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.7Hz, 2H), 9.22 和 9.3 (各 br. s, 1H).

实施例 17

4-(2,6-二氯苯基）-6-（ 4-甲氧基苯基）磺酰基甲基-2-（ 4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-1， 4-二氢吡啶-3， 5-二羧酸二甲酯

0 ℃，向搅拌的 4-(2,6-二氯苯基)-6-（ 4-甲氧基苯基)硫代甲基-2-（ 4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-1， 4-二氢吡啶-3， 5-二羧酸二甲酯（ 1.01g， 1.59mmol ）的乙酸乙酯（ 15ml ）溶液中一次性加入间-氯过苯甲酸（ 0.432g， 2.07mmol ）并搅拌 10 分钟，然后再加入间-氯过苯甲酸（ 0.432g， 2.07mmol ），并于室温搅拌 16 小时。反应混合物用乙酸乙酯（ 50ml ）和水（ 50ml ）稀释，接着加入 $NaHSO_3$ 水溶液（ 20g，溶在水中）。搅拌 10 分钟后，用氢氧化钠溶液调节 pH 至 9.0 。分出有机层并用水和盐水洗涤两次，硫酸钠干燥，浓缩，得到 795mg 粗产物。粗产物用 50g 硅胶层析（二氯甲烷/甲醇： 22/3 为洗脱剂），得 242mg 标题化合物。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.25 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.61 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.95 (AB_q, J=15.6Hz, 2H), 4.72 (AB_q, J=14Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 6.95 (dd, J=7.4, 8.4Hz, 1H); 7.18 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.41 (ABq, J=8.94Hz, 4H), 8.22 (br. s, 1H).

实施例 18

2-（4-环戊基-1-哌嗪基）羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

按照实施例 2 的方法，以盐酸盐形式制得此化合物，mp185-195 ℃。

分析计算 $C_{27}H_{33}N_3O_5Cl_2.HCl\cdot0.5H_2O$: C, 54.42; H, 5.92; N, 7.05.

实测: C, 54.06; H, 5.91; N, 6.86.

实施例 19

2-[4-（二环[3．3．0]辛烷-3-酮-7-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

按照实施例 2 的方法，以盐酸盐形式制得此化合物，mp145-155 ℃。

MS：603（M^+）。

实施例 20

2-[4-（二环[3．3．0]辛烷-3-醇-7-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

按照实施例 3 的方法，以盐酸盐形式制得此化合物，mp190-200 ℃。

分析计算 $C_{30}H_{37}N_3O_6Cl_2.HCl\cdot1.5H_2O$: C, 53.78; H, 6.17; N, 6.27.

实测 C, 53.95; H, 6.00; N, 6.33.

实施例 21

2-[4-（二环[3．3．0]辛烷-3-胺-7-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

按照实施例 4 的方法，以盐酸盐形式制得此化合物，mp260-270 ℃。

实施例 22

2-{4-[二环[3．3．0]辛烷-3-（4-吗啉基)-7-基]-1-哌嗪基}羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

按照实施例 4 的方法，以盐酸盐形式制得此化合物，mp223-225 ℃。

分析计算 $C_{34}H_{44}N_4O_8Cl_2.2HCl\cdot3H_2O$: C, 49.76; H, 6.63; N, 6.83.

实测：C, 50.01; H, 6.38; N, 6.72.

实施例 23

4-(2,6-二氯苯基)-6-甲基-2-[4-（5-降冰片烯-2-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

按照实施例 2 的方法，以盐酸盐形式制得此化合物，mp190-195 ℃。

分析计算 $C_{30}H_{35}N_3O_5Cl_2.HCl\cdot0.5H_2O$: C, 56.83; H, 5.88; N, 6.63.

实测 C, 56.82; H, 6.15; N, 6.45.

实施例 24

4-(2,6-二氯苯基）-2-[4-（2-2，3-二氢化茚基）-1-哌嗪基]羰基甲基-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

按照实施例 2 的方法，以盐酸盐形式制得此化合物，mp190-200 ℃。

分析计算 $C_{27}H_{33}N_3O_5Cl_2.HCl\cdot0.5H_2O$: C, 57.82; H, 5.48; N, 6.52.

实测 C, 57.68; H, 5.62; N, 6.41.

实施例 25

2-[4-（二环[3．2．1]辛-2-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

按照实施例 2 的方法，以盐酸盐形式制得此化合物，mp197-207 ℃。

分析计算 $C_{30}H_{37}N_3O_5Cl_2.HCl\cdot1.5H_2O$: C, 55.09; H, 6.32; N, 6.42.

实测 C, 55.19; H, 5.94; N, 6.49.

实施例 26

4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-2-[4-（4-哌啶基）-1-哌嗪基]羰基甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

按照实施例 2 的方法制得此化合物，为树胶体。

FAB HRMS：计算 $C_{27}H_{34}N_4O_5Cl_2$：564.1901. 实测：564.1904.

实施例 27

2-[4-（1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

按照实施例 2 的方法，制备此化合物，mp75-90 ℃。

分析计算 $C_{32}H_{42}N_4O_7Cl_2 0.5(CH_3CO_2H)$: C, 56.98; H, 6.38; N, 8.05.

实测 : C, 57.01; H, 6.60; N, 7.82.

实施例 28

2-[4-（8-氮杂二环[3．2．1]辛-3-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

按照实施例 8 的方法，以二盐酸盐形式制得此化合物，mp160-170 ℃。

实施例 29

2-{4-[8-（1-氯乙氧基羰基）-8-氮杂二环[3．2．1]辛-3-基]-1-哌嗪基}羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

按照实施例 7 和 Olofson （J. Org. Chem.，1984，49，2081）的方法，以盐酸盐形式制得此化合物，mp135-145 ℃。

分析计算 $C_{32}H_{39}N_4O_7Cl_3 HCl$: C, 52.33; H, 5.49; N, 7.63.

实测 : C, 52.52; H, 5.13; N, 6.93.

实施例 30

4-(2,6-二氯苯基）-2-{4-[8-（2-甲氧基苯基甲基）-8-氮杂二环[3．2．1]辛-3-基]-1-哌嗪基}羰基甲基-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

按照实施例 6 的方法，以盐酸盐形式制得此化合物，mp205-213 ℃。

分析计算 d for $C_{37}H_{44}N_4O_6Cl_2 3HCl 0.5H_2O$: C, 53.33; H, 5.83; N, 6.75.

实测 . C, 53.66; H, 5.71; N, 6.76.

实施例 31

4-(2,6-二氯苯基）-2-{4-[8-（2，4-二氯苯基甲基）-8-氮杂二环[3．2．1]辛-3-基]-1-哌嗪基}羰基甲基-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

此化合物按照实施例 6 的方法制得，mp210-215 ℃。

分析计算 $C_{30}H_{40}N_4O_5Cl_2F_2 2HCl 2H_2O$: C, 52.31; H, 5.61; N, 6.78.

实测 C, 52.58; H, 5.56; N, 6.67.

实施例 32

2-{4-[8-（3-氯苯基甲基）-8-氮杂二环[3．2．1]辛-3-基]-1-哌嗪基}羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

此化合物按照实施例 6 的方法制得， mp210-216 ℃。

分析计算 $C_{36}H_{41}N_4O_5Cl_3.2HCl.1.5H_2O$: C, 53.00; H, 5.68; N, 6.87.

实测: C, 53.10; H, 5.78; N, 6.81.

实施例 33

4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-2-{4-[8-（ 4-三氟甲基苯基甲基）-8-氮杂二环[3． 2． 1]辛-3-基]-1-哌嗪基}羰基甲基-1， 4-二氢-吡啶-3， 5-二羧酸二甲酯

此化合物按照实施例 6 的方法制得， mp217-220 ℃。

分析计算 $C_{37}H_{41}N_4O_5Cl_2F_3.2HCl.2H_2O$: C, 51.76; H, 5.52; N, 6.53.

实测 C, 51.60; H, 5.60; N, 6.51.

实施例 34

4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-2-[4-（ 8-甲基-8-氮杂二环[3． 2． 1]辛-3-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-1， 4-二氢-吡啶-3， 5-二羧酸二甲酯

此化合物按照实施例 6 的方法制得，为非结晶性固体。

FAB HRMS： 计算 $C_{30}H_{38}N_4O_5Cl_2$： 604.2175. 实测： 604.2197.

实施例 35

2-[4-（ 3-苄基-3-氮杂二环[3． 2． 1]辛-8-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-甲基-1， 4-二氢-吡啶-3， 5-二羧酸二甲酯

此化合物按照实施例 6 的方法制得， mp195-209 ℃。

分析计算 $C_{36}H_{42}N_4O_5Cl_2.2HCl.2H_2O$: C, 54.69; H, 6.12; N, 7.09.

实测 C, 54.35; H, 5.98; N, 6.97.

实施例 36

4-(2,6-二氯苯基）-2-（ 4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-6-苯基亚硫酰甲基-1，4-二氢-吡啶-3， 5-二羧酸二甲酯

A. 2-（ 2， 6-二氯苯基亚甲基）-3-氧代-4-苯硫基丁酸甲酯

0 ℃下，向搅拌的氢化钠（ 8,0g， 0.2mol）的二甲基甲酰胺（ 100ml）悬浮液中滴加苯硫酚（ 10ml， 0.1mol）。待无氢气逸出后，于 0 ℃向反应混合物中滴加 4-氯乙酰乙酸甲酯（ 11.5ml， 0.1mol），并将混合物于室温

搅拌20分钟。将反应混合物倾入水（300ml）中并用乙醚提取。提取液用盐水洗涤，干燥（$MgSO_4$）并浓缩，得到23.77g 4-苯硫基乙酰乙酸甲酯，为橙色油。向该油中加入2，6-二氯苯甲醛（19.25g，0.11mol），乙酸（1.20g，20mmol），哌啶（0.43g，5mmol）和苯（150ml）。将混合物共沸回流除水3小时。蒸去溶剂后，残留物用硅胶柱色谱纯化（己烷/乙酸乙酯：10/1为洗脱剂），得到15.22g（39.9%）所要产物。该产物为双键E和Z异构体混合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.64 (s, 2.25H), 3.82 (s, 0.75H), 4.02 (s, 0.5H), 4.12 (s, 1.5H), 7.17-7.40 (m, 8H), 7.66 (s, 0.75H), 7.72 (s, 0.25H).

IR（净）: 1720, 1690 cm^{-1}.

B. 4-(2,6-二氯苯基）-2-甲氧基羰基甲基-6-苯硫基甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

将2-（2，6-二氯苯基亚甲基)-3-氧代-4-苯硫基丁酸甲酯（14.21g，39.9mmol）和3-氨基戊烯二酸二甲酯（6.44g，37.2mmol）混合物在120℃加热13小时。冷却至室温后，反应混合物用硅胶柱色谱纯化（己烷/乙酸乙酯：4/1为洗脱剂），得到8.10g（40.6%）酒红色粘性油。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.52 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.61 (d, J=16.5Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.86 (d, J=16.5Hz, 1H), 4.23 (d, J=16.5Hz, 1H), 4.52 (d, J=16.5Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.99 (dd, J=7.7, 8.4Hz, 1H), 7.21-7.41 (m, 7H), 7.69 (br. s, 1H).

IR (净): 3350, 1740, 1700, 1650, 1625 cm^{-1}.

C. 4-(2,6-二氯苯基）-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-6-苯硫基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

将4-(2,6-二氯苯基）-2-甲氧羰基甲基-6-苯硫基甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯（4．15g，7．7mmol）和6NNaOH（2.7ml，16mmol））在水合甲醇（水/甲醇：3ml/15ml）中的混合物室温搅拌2小时。反应混合物用1N HCl（20ml）处理并用二氯甲烷提取，用盐水洗涤提取液，硫酸镁干燥，浓缩，得到4.51g棕色非晶性固体。室温下向搅拌着的此粗酸在二氯甲烷（50ml）的溶液中加入N-甲基哌嗪（1.16g，11.55mmol）。室温搅拌16小时后，反应混合物用水和盐水洗涤，硫酸

镁干燥，并浓缩，得到4.58g棕色粘性油，将其通过硅胶柱色谱纯化（甲醇/二氯甲烷：1/20为洗脱剂），得到3.10g（66.6%）棕色粘性油。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.28 (s, 3H), 2.30-2.36 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.58-3.65 (m, 4H), 3.69 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.22 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.25 (d, J=14.7Hz, 1H), 4.45 (d, J=16.1Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.99 (dd, J=7.7, 8.1 Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 5H), 7.42-7.45 (m, 2H), 8.66 (br.s, 1H).

IR（净）：3360, 1730, 1695, 1630 cm^{-1}.

D. 4-(2,6-二氯苯基）-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-6-苯基亚硫酰甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

0℃，向搅拌的4-(2,6-二氯苯基）-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-6-苯硫基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯（3.10g，5.1mmol）的乙酸乙酯（30ml）溶液中加入3-氯过苯甲酸（70%，1.63g，6.6mmol）。在0℃至室温下搅拌14小时。反应混合物用乙酸乙酯（300ml）稀释，用$NaHSO_3$水溶液，10%氢氧化钠水溶液，水和盐水洗涤。硫酸镁干燥后，蒸发溶剂，得到2.64g黄色非晶性固体，经硅胶柱色谱纯化（甲醇/二氯甲烷：1/10为洗脱剂），得0.207g原料和0.982g（31%）所要产物，为黄色固体，其^{1}H NMR数据表明，该黄色固体为1：1非对映体混合物。将此黄色固体用二氯甲烷/异丙醚重结晶，得到0.765g黄色粉末，用甲醇洗涤，得到0.404g浅黄色粉末，为单一非对映体，mp226-227℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.31 (s, 3H), 2.38-2.46 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.60-3.70 (m, 4H), 3.85 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.88 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.96 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.53 (d, J=12.8Hz), 5.98 (s, 1H), 7.02 (dd, J=7.7, 8.4Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.49-7.58 (m, 3H), 7.74-7.78 (m, 2H), 8.14 (br. s, 1H).

IR (nujol): 3250, 3200, 3100, 1710, 1685, 1660, 1650, 1620 cm^{-1}.

分析计算 $C_{29}H_{31}Cl_2N_3O_6S$: C, 56.13; H, 5.04; N, 6.77.

实测 C, 55.91; H, 4.93; N, 6.79.

合并上述结晶的滤液并浓缩，得黄色固体，将其用乙酸乙酯重结晶，得到0.124g黄色粉末。它为2：3前一化合物和其非对映体的混合物。浓缩滤液，给出黄色固体，用二氯甲烷/乙醚重结晶，得到0.172g另一非对映体，

为黄色粉末， mp129-131 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.37 (s, 3H), 2.40-2.65 (m, 4H), 3.37 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.60-3.85 (m, 5H), 4.25 (br.d, J=15.4Hz, 1H), 4.98 (d, J=12.5Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.01 (dd, J=7.3, 8.4Hz, !H), 7.24 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.76-7.79 (m, 2H), 8.19 (br.s, 1H).

IR (nujol): 3300, 3240, 3200, 3100, 1705, 1695, 1655, 1625 cm^{-1}.

分析计算 $C_{29}H_{31}Cl_2N_3O_8S \cdot 2.5H_2O$: C, 52,33; H, 5.45; N, 6.31.

实测： C, 52,42; H, 5.00; N, 6.26.

实施例 37-41 的化合物用类似于实施例 36 中所述的方法制备，除实施例 40 和 41 外，其余均为盐酸盐形式。

实施例 37

4-(2,6-二氯苯基）-6-（2-甲氧基苯基）亚硫酰基甲基-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

黄色固体， mp160 ℃。

^{1}H NMR (游离碱，$CDCl_3$) δ 2.33 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 4H), 3.60-4.00 (m, 6H), 3.46 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.36 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.51 (d, J=13.2Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.85-7.10 (m, 2H), 7.15-7.40 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.14 (br. s, 1H).

IR (KBr)： 3420, 1695, 1645 cm^{-1}.

分析计算 $C_{30}H_{33}N_3O_7SCl_2 \cdot HCl \cdot 3H_2O$: C, 48.62; H, 5.44; N, 5.67; S, 4.33; Cl, 14.35.

实测 ： C, 49.00; H, 5.55; N, 5.51; S, 4.31; Cl, 14.53.

实施例 38

4-(2,6-二氯苯基）-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-6-（2-甲苯基）亚硫酰甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

黄色固体， mp183 ℃

^{1}H NMR (游离碱，$CDCl_3$) δ 2.33 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.55 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.60-3.80 (m, 4H), 3.87 (d, J=15.8Hz, 1H), 3.94 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.99 (d, J=15.8Hz, 1H), 4.55 (d, J=12.8Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.02 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.15-7.30 (m, 3H), 7.35-7.50 (m, 2H), 7.96 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.05 (br. s, 1H).

IR (KBr) : 3450, 1690, 1650, 1625 cm^{-1}.

分析计算 $C_{30}H_{33}Cl_2N_3O_6S \bullet HCl \bullet 1.5H_2O$: C, 51.62; H, 5.34; N, 6.02; S, 4.59; Cl, 15.24.

实测 : C, 51.61; H, 5.73; N, 6.06; s, 4.57; Cl, 15.64.

实施例 39

6-（2-氯苯基）亚硫酰甲基-4-(2,6-二氯苯基）-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

黄色固体，mp180-181 ℃。

^1H NMR (游离碱 , $CDCl_3$) δ 2.32 (s, 3H), 2.35-2.50 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 4H), 3.91 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.99 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.42 (d, J=13.4Hz, 1H), 4.48 (d, J=13.4Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.00 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.38 (dd, J=1.1, 7.9Hz, 1H), 7.47 (dt, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 7.58 (dt, J=1.1, 7.3Hz, 1H), 8.00 (dd, J=1.5, 7.7Hz, 1H), 8.18 (br. s, 1H).

IR (KBr): 3450, 1695, 1650cm^{-1}.

分析计算 $C_{29}H_{30}Cl_3N_3O_6S \bullet HCl \bullet 1.5H_2O$: C, 48.48; H, 4.77; N, 5.85; S, 4.46; Cl, 19.74.

实测 C, 48.41; H, 4.92; N, 5.84; S, 4.40; Cl, 19.74.

实施例 40

4-(2,6-二氯苯基）-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-6-（2-吡啶基）亚硫酰甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

黄色固体，mp207-210 ℃（分解）

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.38 (s, 3H), 2.53 (br.s, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.72 (br. s, 4H), 3.95 (br. s, 2H), 4.25 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.69 (d, J=13.6Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.01 (dd, J=7.7, 8.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.95-8.07 (m, 2H), 8.30 (br.s, 1H), 8.69-8.71 (m, 1H).

IR (nujol): 3250, 3200, 3100, 1710, 1700, 1680, 1670, 1655, 1650 cm^{-1}.

分析计算 $C_{28}H_{30}Cl_2N_4O_6S \bullet 0.5H_2O$: C, 53.34; H, 4.96; N, 8.89; Cl, 11.25; S, 5.08.

实测 : C, 53.09; H, 4.81; N, 8.74; Cl, 11.34; S, 5.11.

实施例 41

4-(2,6-二氯苯基）-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-6-甲基亚硫酰甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

黄色固体，mp209-210 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.31 (s, 3H), 2.35-2.45 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 3.53 (s, 6H), 3.55-3.70 (m, 4H), 3.71 (d, J=15.8Hz, 1H), 4.04 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.14 (d, J=15.8Hz, 1H), 4.39 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.02 (dd, J=7.3, 8.4Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.1Hz, 2H), 8.47 (br. s, 1H).

IR（液体石蜡）：3250，3190，3080，1700，1680，1640，1620cm^{-1}.

分析计算 $C_{24}H_{29}Cl_2N_3O_6S$: C, 51.62; H, 5.23; N, 7.52; Cl, 12.70; S, 5.74.

实测 : C, 51.65; H, 5.35; N, 7.43; Cl, 12.55; S, 5.83.

实施例 42

4-(2,6-二氯苯基）-6-[2-（5-异丙基-2-甲氧基苯基）乙基]-2-[4-（4-吡啶基）甲基-1-哌嗪基]羰基甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

A. 5-（5-异丙基-2-甲氧基苯基）-3-氧代戊酸甲酯

0 ℃下，向搅拌的氢化钠（60%油悬浮物，0.44g，11mmol）的 THF（25ml）悬浮液中滴加入乙酰乙酸甲酯（1.08ml，10mmol）。0 ℃搅拌 10 分钟后，在 0 ℃下向反应混合物中加入正-丁基锂（1.31M 己烷溶液，8ml，10.5mmol）。0 ℃向此橙色溶液内加入 5-异丙基-2-甲氧基苄基氯（1.99g，10mmol）的 THF（5ml）溶液。在 0 ℃至室温下搅拌 40 分钟后，将反应混合物倒入 1N HCl（20ml）内，并用乙酸乙酯提取。合并提取液并用硫酸镁干燥，浓缩，得 3.02g 黄色油，用硅胶柱色谱纯化（己烷/乙酸乙酯：10/1 为洗脱剂），得到 1.55g（55.8%）标题化合物，为黄色油。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.21 (d, J=7.0Hz, 6H), 2.80-2.91 (m, 5H), 3.45 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.77 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.04 (dd, J=2.2, 8.4Hz, 1H).

IR（净）：1750, 1720 cm^{-1}.

B. 4-(2,6-二氯苯基）-6-[2-（5-异丙基-2-甲氧基苯基）乙基]-2-甲氧基羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

将 5-（5-异丙基-2-甲氧基苯基）-3-氧代戊酸甲酯（7.04g，

25mmol），2，6-二氯苯甲醛（4.38g，25mmol），哌啶（0.20g，2.3mmol）和乙酸（0.60g，10mmol）在苯（50ml）中的混合物共沸回流除水2小时。浓缩反应混合物并用硅胶柱色谱纯化（己烷/乙酸乙酯：10/1为洗脱剂），得到6.70g（61.6%）橙色粘性油。向此油（6.70g，15.4mmol）中加入3-氨基戊烯二酸二甲酯（2.42g，14mmol），并将混合物于120℃搅拌22小时。冷却反应混合物至室温，并利用硅胶柱色谱纯化（己烷/乙酸乙酯：4/1为洗脱剂），得到2.23g（27%）标题化合物，为黄色固体，mp162-163℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.21 (d, J=7.0Hz, 6H), 2.81-2.94 (m, 5H), 3.53 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.98 (s, 1H), 6.80 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.87 (br. s, 1H), 6.99 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.05 (dd, J=2.6, 9.2Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.1Hz, 2H).

IR (neat): 3350, 1740, 1690, 1650 cm^{-1}.

分析计算 $C_{30}H_{33}Cl_2NO_7$: C, 61.02; H, 5.63; N, 2.37; Cl, 12.01.

实测 C, 60.84; H, 5.68; N, 2.36; Cl, 11.75.

C. 4-吡啶甲基哌嗪

将苄氧羰基哌嗪（2.20g,10mmol），4-氯甲基吡啶盐酸盐（1.64g，10mmol），和三乙胺（2.8ml，20mmol）在乙醇（40ml）中的混合物回流20小时。蒸去溶剂后，残留物用水稀释，二氯甲烷提取，硫酸镁干燥，浓缩，得到2.53g棕色粘性油。硅胶柱色谱纯化此油（甲醇/二氯甲烷：1/10），得到1.47g（49.2%）棕色粘性油。氢化此油（10%Pd/C；0.15g，甲醇；30ml，室温反应12小时），得到0.78g（91.8%）黄色粘性油。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.05 (br. s, 1H), 2.42 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.90 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.49(s, 2H), 7.27 (d, J=5.1Hz, 2H), 8.53 (dd, J=1.8, 4.4Hz, 2H).

IR（净）: 3280cm^{-1}.

D. 4-(2,6-二氯苯基）-6-[2-（5-异丙基-2-甲氧基苯基）乙基]-2-[4-（4-吡啶基）甲基-1-哌嗪基]羰基甲基-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

室温下，向搅拌的4-(2,6-二氯苯基）-6-[2-（5-异丙基-2-甲氧基苯基）乙基]-2-甲氧基羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯（295mg，

0.5mmol）的二噁烷（2.5ml）溶液中加入 2N NaOH 水溶液（0.5ml，1mmol）。搅拌 2 小时后，用 1N HCl（2ml，2mmol）酸化反应混合物，并用二氯甲烷提取。干燥（$MgSO_4$）提取液并浓缩至 10ml 溶液。室温下向该溶液中加入 4-吡啶甲基哌嗪（106mg，0.6mmol），接着加入 1-乙基-3-（3-二甲基氨基丙基）碳化二亚胺（115mg，0.6mmol）。搅拌 18 小时后，反应混合物用水和盐水洗涤，硫酸镁干燥，浓缩，得到 0.45g 黄色非晶性固体。此物用硅胶柱色谱纯化（甲醇/二氯甲烷：1/40 为洗脱剂），得到 0.26g（70.5%）浅黄色粘性油。向该游离胺中加入 HCl 饱和的甲醇（5ml），并浓缩所形成的浅黄色溶液，得到 262mg（50.7%）黄色粉末，mp133-138 ℃。

^{1}H NMR（游离碱，$CDCl_3$）δ 1.20 (d, J=7.0Hz, 6H), 2.35-2.50 (m, 4H), 2.75-3.00 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.55 (d, J=14.7Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.63-3.70 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.27 (d, J=14.7Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.79 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.97-7.05 (m, 3H), 7.23-7.26 (m, 4H), 7.76 (br. s, 1H), 8.50-8.60 (m, 2H).

IR (nujol): 1690, 1640 cm^{-1}.

分析计算 $C_{39}H_{44}Cl_2N_4O_6 \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$: C, 54.30; H, 6.08; N, 6.49; Cl, 16.44.

实测 C, 54.52; H, 5.79; N, 6.52; Cl, 16.46.

实施例 46-56 的标题化合物类似实施例 45 中所述的方法制备，为盐酸盐形式。

实施例 43

4-(2,6-二溴苯基）-6-（2-苯基乙基）-2-（4-吡咯烷基羰基甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

^{1}H NMR（游离碱，$CDCl_3$）δ 1.82-1.97 (m, 4H), 2.51-2.62 (m, 4H), 2.83-2.98 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 3.42-3.50 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.64-3.75 (m, 5H), 4.20 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.84 (m, 4H), 7.19 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.51 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.96 (s, 1H).

实施例 44

4-(2,6-二氯苯基)-2-（4-甲基-1-派嗪基）羰基甲基-6-[2-（2-吡啶基）乙基]-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.29 (s, 3H), 2.31-2.45 (m, 4H), 3.02-3.47 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.59-3.69 (m, 4H), 3.85 (d, J=14.7Hz, 1H), 4.06 (d, J=14.7Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.99 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.12 (dd, J=4.7, 7.7Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.59 (t, J=7.7Hz, 1H), 8.61 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).

IR (KBr): 3300, 1695, 1625 cm^{-1}.

分析计算 $C_{29}H_{33}Cl_2N_4O_5 \bullet 2H_2O$: C, 55.70; H, 5.97; N, 8.97.

实测 : C, 55.80; H, 5.61; N, 9.05.

实施例 45

4-(2,6-二氯苯基)-2-（4-甲基-1-派嗪基）羰基甲基-6-[2-（2-噻吩基）乙基]-1，4-二氢-吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

mp 142-145°C

^{1}H NMR (游离碱 , $CDCl_3$) δ 2.28 (s, 3H), 2.38 (br. s, 4H), 2.86-3.16 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.66 (m, 4H), 3.75 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.18 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 6..87 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.92 (dd, J=3.3, 4.8Hz, 1H), 7.00 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.12 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.25 (d, J=7.9Hz, 2H), 8.02 (br. s, 1H).

IR (KBr): 3450, 1695, 1650 cm^{-1}.

分析计算 $C_{28}H_{32}Cl_2N_3O_5S \bullet HCl \bullet 2.5H_2O$: C, 49.89; H, 5.53; N, 6.23.

实测 C, 49.38; H, 5.16; N, 6.41.

实施例 46

4-(2,6-二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-2-[4-（4-吡啶甲基）-1-派嗪基]羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

mp 160-162°C (dec)

^{1}H NMR (游离碱 , $CDCl_3$) δ 2.35-2.55 (m, 4H), 2.80-3.00 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 4.27 (d, J=14.7Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.80-6.95 (m, 2H), 7.00 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.15-7.30 (m, 6H), 7.82 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.1Hz, 2H).

IR (KBr): 3400, 2950, 2550, 1690, 1640 cm^{-1}.

分析计算： $C_{36}H_{38}Cl_2N_4O_6 \bullet 2HCl \bullet 1.5H_2O$: C, 54.49; H, 5.46; N, 7.06; Cl, 17.87.
实测 C, 54.61; H, 5.60; N, 7.11; Cl, 17.48.

实施例 47

4-(2,6-二氯苯基）-6-[2-（ 2-甲氧基苯基）乙基]-2-（ 4-吡咯烷基羰基甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

mp 157.5-158.9°C (dec)
^{1}H NMR（游离碱 $CDCl_3$) δ 1.80-2.00 (m, 4H), 2.45-2.65 (m, 4H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.13 (s, 2H), 3.40-3.55 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 4.24 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.99 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.85 (s, 1H).
IR (KBr): 3450, 2950, 1690, 1650 cm^{-1}.
分析计算 $C_{36}H_{42}Cl_2N_4O_7 \bullet HCl \bullet 2.5H_2O$: C, 54.44; H, 5.98; N, 7.05; Cl, 13.39.
实测 : C, 54.37; H, 5.87; N, 7.00; Cl, 13.89.

实施例 48

4-(2,6-二氯苯基）-6-[2-（ 2-甲氧基苯基）乙基]-2-[4-（ 3-吡啶甲基）-1-哌嗪基]羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

mp 159-161°C (dec)
^{1}H NMR（游离碱，$CDCl_3$) δ 2.40-2.50 (m, 4H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 3.56 (s, 2H), 3.60-3.75 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.27 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.80-6.95 (m, 2H), 7.00 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 5H), 7.65 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.53 (br. s, 2H).
IR (KBr): 3400, 2950, 2550, 1690, 1650 cm^{-1}.
分析计算 $C_{36}H_{38}Cl_2N_4O_6 \bullet 2HCl \bullet 4H_2O$: C, 51.56; H, 5.77; N, 6.68; Cl, 16.91.
实测 : C, 51.65; H, 5.60; N, 6.73; Cl, 17.00.

实施例 49

4-(2,6-二氯苯基）-6-[2-（ 2-甲氧基苯基）乙基]-2-[4-（ 2-吡啶甲基）-1-哌嗪基]羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

mp 154-155°C (dec)

^{1}H NMR (游离碱 , $CDCl_3$) δ 2.40-2.60 (m, 4H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.60-3.75 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 4.28 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.80-6.95 (m, 2H), 6.99 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H), 7.37 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.65 (dt, J=1.8, 7.7Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.57 (d, J=4.8Hz, 1H).

IR (KBr): 3420, 2950, 2550, 1690, 1650 cm^{-1}.

分析计算 $C_{36}H_{38}Cl_2N_4O_6 \bullet 2HCl \bullet 3H_2O$: C, 52.69; H, 5.65; N, 6.83; Cl, 17.28.

实测 C, 52.73; H, 5.91; N, 6.73; Cl, 16.90.

实施例 50

4-(2,6-二氯苯基）-6-（2-苯基乙基）-2-（4-吡咯烷羰基甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

mp 180-184°C

^{1}H NMR (游离碱 , $CDCl_3$) δ 1.80-2.00 (m, 4H), 2.57(m, 4H), 2.80-3.00 (m, 4H), 3.13 (s, 2H), 3.46 (q like, J=7.0Hz, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.76 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.16 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.00 (dd, J=8.3, 8.4Hz, 1H), 7.15-7.30 (m, 7H), 7.98 (s, 1H).

IR (KBr): 3430, 1690, 1655 cm^{-1}.

分析计算 $C_{35}H_{40}Cl_2N_4O_6 \bullet HCl \bullet 3H_2O$: C, 54.30; H, 6.12; N, 7.24; Cl, 13.74.

实测 C, 54.29; H, 5.75; N, 7.18; Cl, 13.73.

实施例 51

4-(2,6-二氯苯基)-2-（4-异丙基氨基羰基甲基-1-哌嗪基)羰基甲基-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

mp 161-163°C

^{1}H NMR (游离碱 $CDCl_3$) δ 1.15 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 2.40-2.60 (m, 4H), 2.75-3.00 (m, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.50-3.90 (m,5H), 3.93 (s, 3H), 4.01-4.20 (m, 1H), 4.33 (d, J=14.7Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.00 (t. J=8.1Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 4H), 7.78 (s, 1H). IR (KBr): 3420, 1690 cm^{-1}.

分析计算 $C_{35}H_{42}Cl_2N_4O_7 \bullet HCl \bullet 2H_2O$: C, 54.30; H, 6.12; N, 7.24; Cl, 13.74.

实测: C, 54.32; H, 6.54; N, 7.24; Cl, 13.98.

实施例 52

4-(2,6-二氯苯基）-2-[4-（2-羟基乙基）-1-派嗪基]羰基甲基-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

mp 225-227°C

^{1}H NMR (游离碱，$CDCl_3$) δ 2.35-2.60 (m, 8H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 5H), 3.93 (s, 3H), 4.29 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.00 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 4H), 7.83 (s, 1H).

IR (KBr): 3450, 1690 cm^{-1}.

分析计算 $C_{32}H_{37}Cl_2N_3O_7 \bullet HCl \bullet 1.5H_2O$: C, 54.13; H, 5.82; N, 5.92; Cl, 14.98.

实测: C, 54.01; H, 6.02; N, 5.83; Cl, 15.05.

实施例 53

4-(2,6-二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-2-[4-（2-嘧啶基）-1-派嗪基]羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

mp 129-131°C (dec)

^{1}H NMR (游离碱 $CDCl_3$) δ 2.75-3.00 (m, 4H), 3.55 (s, 6H), 3.64 (d, J=14.7Hz, 1H), 3.70-3.90 (m, 8H), 3.94 (s, 3H), 4.36 (d, J=14.7Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.53 (t, J=4.8Hz, 1H), 6.80-6.95 (m, 2H), 6.98 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 4H), 7.76 (s, 1H), 8.32 (d, J=4.8Hz, 2H).

IR (KBr): 3450, 2950, 1700, 1630 cm^{-1}.

实施例 54

4-(2,6-二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-2-[4-（1-甲基-4-派啶基）-1-派嗪基]羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

此化合物按照实施例 6 的方法制得，为盐酸盐形式，mp188-190 ℃（分解）。

^{1}H NMR (游离碱 $CDCl_3$) δ 1.45-1.80 (m, 5H), 1.85-2.05 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.40-2.60 (m, 4H), 2.75-3.00 (m, 6H), 3.54 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.65 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 4.28 (d, J=14.7Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.99 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 4H), 7.92 (s, 1H).

IR (KBr): 3450, 1690, 1650 cm^{-1}

分析计算 $C_{36}H_{44}Cl_2N_4O_8 \bullet 2HCl \bullet H_2O$: C, 54.69; H, 6.12; N, 7.09; Cl, 17.94.

实测 C, 54.89; H, 6.58; N, 7.30; Cl, 18.23.

实施例 55

4-(2,6-二氯苯基）-6-[2-（ 2-甲氧基苯基）乙基]-2-[4-（ 8-甲基-8-氮杂二环[3． 2． 1]辛-3-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-1， 4-二氢吡啶-3， 5-二羧酸二甲酯

此化合物按照实施例 10 的方法制得，为盐酸盐形式， mp206-208 ℃（分解）。

^{1}H NMR (游离碱 , $CDCl_3$) δ 1.45-1.65 (m, 4H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.40-2.70 (m, 5H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.30 (br. s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.60-3.70 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 4.26 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.75-6.90 (m, 2H), 6.99 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.10-7.35 (m, 4H), 7.91 (s, 1H).

IR (KBr): 3420, 1690, 1645 cm^{-1}.

分析计算 $C_{38}H_{46}Cl_2N_4O_6 \bullet 2HCl \bullet 2H_2O$: C, 54.68; H, 6.28; N, 6.71; Cl, 16.99.

实测 C, 54.64; H, 6.76; N, 6.65; Cl, 16.69.

实施例 56

4-(2,6-二氯苯基）-6-[2-（ 2-甲氧基苯基）乙基]-2-[4-（ 3-奎宁环基）-1-哌嗪基]羰基甲基-1， 4-二氢吡啶-3， 5-二羧酸二甲酯

此化合物按照实施例 10 的方法制得，为盐酸盐形式， mp177.5-178.9 ℃（分解）。

^{1}H NMR (游离碱 $CDCl_3$) δ 0.80-0.95 (m, 1H), 1.35-1.55 (m, 1H), 1.65-2.15 (m, 6H), 2.25-2.50 (m, 4H), 2.60-3.10 (m, 8H), 3.60-3.75 (m, 5H), 3.93 (s, 3H), 4.26 (dd, J=4.6, 14.8Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.80-6.95 (m, 2H), 7.00 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 4H), 7.86 (s, 1H).

IR (KBr): 3450, 2950, 1690, 1650 cm^{-1}.

分析计算 $C_{37}H_{44}Cl_2N_4O_6 \bullet 2HCl \bullet 3H_2O$: C, 52.99; H, 6.25; N, 6.68; Cl, 16.91.

实测 C, 53.19; H, 6.59; N, 6.98; Cl, 17.30.

实施例 57

2-[4-（ 8-苄基-8-氮杂二环[3． 2． 1]辛-3-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-4-(2,6-

二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

此化合物按照实施例10的方法制得，为盐酸盐形式，mp178-181℃。

^{1}H NMR（游离碱 $CDCl_3$）δ 1.40-1.75 (m, 7H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.35-2.65 (m, 4H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.25 (br. s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.70 (m, 7H), 3.92 (s, 3H), 4.27 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.98 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.15-7.45 (m, 9H), 7.92 (s, 1H).

IR (KBr): 3420, 2950, 1690, 1650 cm^{-1}.

分析计算 $C_{40}H_{50}Cl_2N_4O_6 \bullet 2HCl \bullet H_2O$: C, 59.20; H, 6.10; N, 6.28; Cl, 15.88.

实测：C, 58.85; H, 6.59; N, 6.05; Cl, 16.06.

实施例 58

2-[4-（二环[3．3．0]辛烷-3-酮-7-基）-1-哌嗪基]羧基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

此化合物按照实施例2的方法制得，为盐酸盐形式，mp145-150℃。

^{1}H NMR（游离碱 $CDCl_3$）δ 1.25-1.45 (m, 2H), 2.05-2.30 (m, 3H), 2.35-2.80 (m, 10H), 2.80-3.00 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.55-3.75 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 4.27 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.00 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.10-7.30 (m, 4H), 7.85 (s, 1H).

IR (KBr): 3450, 2950, 1735, 1690, 1650 cm^{-1}.

分析计算 $C_{38}H_{43}Cl_2N_3O_7 \bullet HCl \bullet H_2O$: C, 58.67; H, 5.96; N, 5.40.

实测：C, 58.35; H, 6.27; N, 5.15.

实施例 59

2-[4-（二环[3．3．0]辛烷-3-醇-7-基）-1-哌嗪基]羧基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

此化合物按照实施例3的方法制得，为盐酸盐形式，mp155-160℃。

^{1}H NMR（游离碱，$CDCl_3$）δ 1.45-1.60 (m, 2H), 1.60-1.95 (m, 4H), 2.00-2,20 (m, 4H), 2.25-2.60 (m, 6H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.75 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 4.15-4.40 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.00 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.15-7.30 (m, 4H), 7.79 (s, 1H).

IR (KBr): 3400, 2950, 1690, 1650 cm^{-1}.

分析计算 $C_{38}H_{45}Cl_2N_3O_7 \bullet HCl \bullet H_2O$: C, 58.52; H, 6.21; N, 5.39.

实测 C, 58.21; H, 6.48; N, 5.34.

实施例 60

2-[4-（二环[3．3．0]辛烷-3-胺-7-基）-1-哌嗪基]羰基甲基-4-(2,6-二氯苯基）-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

此化合物按照实施例 4 的方法制得，为盐酸盐形式。

异构体 A： mp189.5-191 ℃（分解）。

^{1}H NMR（游离碱 $CDCl_3$) δ 1.00-1.20 (m, 4H), 1.75-1.95 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 4H), 2.55-2.70 (m, 2H), 2.75-3.00 (m, 5H), 3.54 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.75 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 4.26 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.75-6.95 (m, 2H), 7.00 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 4H), 7.87 (s, 1H).

IR (KBr): 3450, 2950, 1690 cm^{-1}.

分析计算: $C_{38}H_{46}Cl_2N_4O_6 \bullet 2HCl \bullet H_2O$: C, 55.89; H, 6.17; N, 6.86; Cl, 17.36.

实测 C, 55.77; H, 6.42; N, 6.78; Cl, 17.74.

异构体 B： mp194.5-195 ℃（分解）。

^{1}H NMR（游离碱 $CDCl_3$) δ 0.80-1.30 (m, 4H), 1.50-1.80 (m, 2H), 2.05-2.25 (m, 4H), 2.36-2.60 (m, 6H), 2.70-3.00 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.26 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.80-6.95 (m, 2H), 6.99 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 4H), 7.91 (br. s, 1H).

IR (KBr): 3450, 2950, 1690 cm^{-1}.

分析计算 $C_{38}H_{46}Cl_2N_4O_6 \bullet 2HCl \bullet H_2O$: C, 55.89; H, 6.17; N, 6.86; Cl, 17.36.

实测 C, 55.95; H, 6.43; N, 6.70; Cl, 17.23.

实施例 61

4-(2,6-二氯苯基）-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-6-苯甲酰甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

A. 5-（1，3-二氧戊环-2-基）-3-氧代-5-苯基戊酸甲酯

0 ℃下，向搅拌的3-（1，3-二氧戊环-2-基)-3-苯基丙酸(按 Yamaguchi 法制备： J. Chem. Commun.， 1988， 27； 23.68g， 114mmol）和

Meldrum 酸（13.69g，95mmol）的 THF（200ml）溶液中滴加入氰基磷酸二乙酯（diethyl phosphorocyanidate）（18.3ml，114mmol）和三乙胺（40ml，287mmol）。将反应混合物于 0℃搅拌 2 小时，并于室温搅拌 16 小时。蒸除溶剂并向残留物中加入 5%碳酸氢钠水溶液。水溶液用乙酸乙酯洗涤。然后将水层用浓 HCl 酸化并用乙酸乙酯提取。合并提取液并用盐水洗涤，硫酸镁干燥。蒸除溶剂，得到 14.05g 棕色油状固体混合物，用甲醇洗涤，得到 5.92g 白色固体。硫酸镁干燥有机层并浓缩，得到 34.40g 棕色粘性油。向该油中加入甲醇，得到 5.51g 浅黄色固体。共得到 11.43g（36%）Meldrum 酸衍生物。将其在甲醇（40ml）中回流 4 小时。蒸除溶剂，得到黄色粘性油，硅胶柱色谱纯化（己烷/乙酸乙酯：4/1 为洗脱剂），得到 7.69g（85．1%）标题化合物，为浅黄色透明油。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.82 (s, 0.2H), 3.13 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.70 (s, 0.3H), 3.72 (s, 3H), 3.76-3.86 (m, 2.2H), 4.00-4.09 (m, 2.2H), 5.02 (s, 0.1H), 7.31-7.39 (m, 3.3H), 7.46-7.49 (m, 2.2H), 11.96 (br. s, 0.1H).

IR (净): 3659, 3550, 1740, 1715, 1650, 1630 cm^{-1}.

分析计算 $C_{14}H_{16}O_5$: C, 63.62; H, 6.10.

实测 C, 63.17; H, 6.16.

B. 4-(2,6-二氯苯基)-6-[2-（1，3-二氧戊环-2-基）-2-苯基乙基]-2-甲氧羰基甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

此化合物按类似于实施例 15 中所述的方法制得，为浅黄色固体，mp56-57℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.30 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.68 (d, J=16.5Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (d, J=14.8Hz, 1H), 3.85 (d, J=15.8Hz, 1H), 3.70-3.87 (m, 2H), 4.08-4.17 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.97 (dd, J=7.3, 8.1Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.51 (dd, J=1.8, 8.1Hz, 2H), 7.62 (br. s, 1H).

IR (nujol): 3340, 1745, 1700, 1660, 1650, 1630cm-1.

分析计算 $C_{28}H_{27}Cl_2NO_8$: C, 58.34; H, 4.72; N, 2.43.

实测：C, 57.92; H, 4.73; N, 2.45.

C. 4-(2,6-二氯苯基）-2-（4-甲基-1-哌嗪基）羰基甲基-6-苯甲酰甲基-1，

4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

将上述三酯衍生物（0.67g，1.16mmol），6N NaOH 水溶液（0.3ml，1.8mmol），以及甲醇（2ml）混合物在室温下搅拌 0．5 小时。反应混合物用水（10ml）稀释，乙酸乙酯洗涤。然后水溶液用 1N HCl 酸化并用二氯甲烷提取。合并的提取液用硫酸镁干燥，浓缩，得到 0.47g 棕色固体。室温下向搅拌的此固体（0.47g）的二氯甲烷（20ml）溶液中加入 N-甲基哌嗪（0.15g，1.5mmol）和 1-乙基-3-（3-二甲基氨基丙基）碳化二亚胺盐酸盐（0.29g，1.5mmol），并将混合物室温搅拌 1 小时。用水和盐水洗涤反应混合物，硫酸镁干燥。蒸除溶剂，得到 441mg 棕色粘性油，用制备薄层色谱纯化（Rf=0．34，展开剂：二氯甲烷/甲醇：10/1），得到 407mg（74．8%）浅黄色晶体。将此晶体，1N HCl（2ml）和丙酮（8ml）混合物于 60 ℃搅拌 2．5 小时。用乙酸乙酯（20ml）稀释反应混合物，碳酸氢钠水溶液碱化并用乙酸乙酯提取。合并的提取液用硫酸镁干燥，浓缩，得到 266mg 橙色非晶性固体。用制备薄层色谱纯化（Rf=0．32，用二氯甲烷/甲醇：10/1 展开两次），得到 201mg（53%）黄色粘性油。用 HCl 饱和的甲醇（10ml）处理此油并浓缩，得到黄色固体，甲醇/乙醚重结晶，得 110mg 浅黄色粉末，mp207-209 ℃。

^{1}H NMR (游离碱，$CDCl_3$) δ 2.31 (s, 3H), 2.32-2.50 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.59-3.75 (m, 4H), 3.83 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.07 (d, J=16.5Hz, 1H), 4.23 (br. d, J=17.2Hz, 1H), 4.79 (br. d, J=16.5Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.00 (dd, J=7.7, 8.1Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.41-7.57 (m, 3H), 8.02 (d, J=7.3Hz, 2H), 8.34 (br. s, 1H).

IR (nujol): 3650, 3450, 3210, 3100, 1695, 1675, 1655, 1635 cm^{-1}.

分析计算 $C_{30}H_{31}Cl_2N_2O_6 \bullet HCl \bullet 1.5H_2O$: C, 54.27; H, 5.31; N, 6.33; Cl, 16.02.

实测：C, 54.44; H, 5.28; N, 6.43; Cl, 15.82.

实施例 62

4-(2,6-二氯苯基)--2-[4-（3-二甲基氨基丙基)-1-哌嗪基]羰基甲基-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

A. 4-苄氧羰基-3-二甲基氨基丙基哌嗪

将苄氧羰基哌嗪（14.52g，65.9mmol），3-二甲基氨基丙基氯盐酸盐

（15.63g，98.9mmol），和三乙胺（20.2g，200mmol）在乙醇（100ml）中的混合物回流 14 小时。然后向反应混合物中加入 3-二甲基氨基丙基氯盐酸盐（6.32g，40mmol），和三乙胺（11.3g，80mmol）并续回流 24 小时。蒸除溶剂并用乙酸乙酯提取残留物。提取液用水洗涤，硫酸镁干燥，并浓缩，得到 12.65g 棕色粘性油，硅胶柱色谱纯化（氢氧化铵水溶液/甲醇/二氯甲烷：1/10/100），得到 2.21g 棕色清亮油。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60-1.72 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.27-2.45 (m, 8H), 3.52 (t, J=5.1Hz, 4H), 5.13 (s, 2H), 7.27-7.37 (m, 5H).

IR（净）：1700cm^{-1}.

B. 3-二甲基氨基丙基吡嗪

室温下，将 4-苄氧羰基-3-二甲基氨基丙基吡嗪（2.21g，7.2mmol），5%Pd/C（0.36g）在甲醇（20ml）中的混合物搅拌 38 小时。硅藻土过滤除去催化剂后，浓缩滤液，得到 1.20g（97.6%）橙色粘性油。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.61-1.73 (m, 2H), 2.01 (br.s, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.26-2.45 (m, 8H), 2.90 (br.t, J=4.8Hz, 4H).

IR（净）：3270cm^{-1}.

C. 4-(2,6-二氯苯基)--2-[4-（3-二甲基氨基丙基)-1-吡嗪基]羰基甲基-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

此化合物按类似于实施例 6 中所述方法制得，为盐酸盐形式，mp156-158 ℃。

^{1}H NMR（游离碱，$CDCl_3$) δ 1.65-1.80 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.30-2.55 (m, 10H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.60-3.70 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 4.25 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.84-6.89 (m, 2H), 6.99 (dd, J=7.3, 8.4Hz, 1H), 7.16-7.27 (m, 4H), 7.89 (br. s, 1H).

IR (neat): 3370, 3270, 3200, 1690, 1645, 1630cm^{-1}.

分析计算 $C_{35}H_{44}Cl_2N_4O_6 \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$: C, 51.60; H, 6.43; N, 6.88; Cl, 17.41.

实测：C, 51.46; H, 6.80; N, 6.81; Cl, 17.79.

一些中间体化合物按下述方式制备。

制备 1

4-(2,6-二氯苯基）--2-甲氧羰基甲基-6-（2-苯基乙基）-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

A. 2-氨基-1-丙烯-1，3-二羧酸二甲酯

向丙酮二羧酸二甲酯（44.1ml，0.3mmol）和对甲苯磺酸（0.19g，1mmol）的苯（50ml）溶液中鼓入氮气30分钟。利用Dean-Stark分水器，将混合物共沸回流除水。鼓入氮气和共沸除水过程重复三次，共得到5ml水。反应混合物用苯稀释并通过硅藻土过滤。浓缩滤液，得到琥珀色油，50.75g。向此油中加入等体积乙醚并加入己烷至浑浊，缓慢搅拌过夜，得到结晶产物。过滤收集该晶体，用1/1乙醚/己烷洗涤一次，得44.55g（85.7%）晶体，mp47-50℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.16 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.58 (s, 1H).

B. 2-（2，6-二氯苯基亚甲基）-3-氧代-5-苯基戊酸甲酯

将3-氧代-5-苯基戊酸甲酯（10g，48.5mmol），2，6-二氯苯甲醛（8.486g，48.5mmol），乙酸（0.56ml，9.7mmol），和哌啶（0.24ml，2.42mmol）在苯（100ml）中的混合物共沸回流除水3小时。冷却后，反应混合物用水，碳酸氢钠水溶液，以及盐水洗涤，硫酸钠干燥。蒸除溶剂后，得到粗粘性油，该产物未经纯化而直接用于下步反应。^{1}H NMR数据表明它为1：1的E和Z异构体混合物。

^{1}H NMR（$CDCl_3$）δ2.83-3.14（m,4H），3.59和3.83（各为单峰，共3H），7.20(m,8H)，7.56和7.60（各为单峰，共1H）。

C. 4-(2,6-二氯苯基）--2-甲氧羰基甲基-6-[2-(苯基)乙基]-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

将2-（2，6-二氯苯基亚甲基）-3-氧代-5-苯基戊酸甲酯（前步粗产物）和2-氨基-1-丙烯-1，3-二羧酸二甲酯（8.4g，48.5mmol）混合物在无溶剂情况下、于120℃加热18小时。TLC表明在Rf=0.3处有强荧光斑点（二氯甲烷/乙酸乙酯：24/1）。反应混合物用1.5kg硅胶层析，得3.93g产物。另外还得到2g含有微量杂质的产物。

液中加入吡啶（18.2g，0.23mol），接着于0℃滴加3-（2-甲氧基苯基）丙酰氯（27.5g，0.138mol）的二氯甲烷（30ml）溶液。反应混合物在0℃至室温下搅拌过夜。用二氯甲烷（100ml）稀释反应混合物，1N HCl和盐水洗涤，硫酸镁干燥。蒸除溶剂，得到29.5g（83.7%）固体。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.65 (s, 6H), 2.60-3.00 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.80-7.25 (m, 4H).

B. 5-（2-甲氧基苯基）-3-氧代丁酸甲酯

将2，2-二甲基-5-[3-（2-甲氧基苯基）丙酰基]-1，3-二氧杂环己烷-4，6-二酮（29g，94.7mmol）和甲醇（70ml）混合物回流3小时。蒸除溶剂并用乙酸乙酯提取残留物。提取液用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，硫酸镁干燥，浓缩，得到22.3g（100%）所要产物，为一油状物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.60-3.00 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.4 (s, 2H), 6.80-7.30 (m 4H).

C. 4-(2,6-二氯苯基）--2-甲氧羰基甲基-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

此化合物类似于实施例15的方法制得，mp183-184℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.86-2.93 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.70 (d, J=16.9Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.77 (d, J=16.5Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 5.99 (s, 1H), 6.86-6.92 (m, 3H), 6.98 (dd, J=7.7, 8.4Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 4H).

IR (nujol): 3350, 1740, 1695, 1680, 1650, 1630cm^{-1}.

分析计算 $C_{27}H_{27}Cl_2NO_7$: C, 59.13; H, 4.96; N, 2.55; Cl, 12.93.

实测：C, 58.83; H, 5.01; N, 2.47; Cl, 12.58.

液中加入吡啶（18.2g，0.23mol），接着于0℃滴加3-（2-甲氧基苯基）丙酰氯（27.5g，0.138mol）的二氯甲烷（30ml）溶液。反应混合物在0℃至室温下搅拌过夜。用二氯甲烷（100ml）稀释反应混合物，1N HCl和盐水洗涤，硫酸镁干燥。蒸除溶剂，得到29.5g（83.7%）固体。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.65 (s, 6H), 2.60-3.00 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.80-7.25 (m, 4H).

B. 5-（2-甲氧基苯基）-3-氧代丁酸甲酯

将2，2-二甲基-5-[3-（2-甲氧基苯基）丙酰基]-1，3-二氧杂环己烷-4，6-二酮（29g，94.7mmol）和甲醇（70ml）混合物回流3小时。蒸除溶剂并用乙酸乙酯提取残留物。提取液用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，硫酸镁干燥，浓缩，得到22.3g（100%）所要产物，为一油状物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.60-3.00 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.4 (s, 2H), 6.80-7.30 (m 4H).

C. 4-(2,6-二氯苯基）--2-甲氧羰基甲基-6-[2-（2-甲氧基苯基）乙基]-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸二甲酯

此化合物类似于实施例15的方法制得，mp183-184℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.86-2.93 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.70 (d, J=16.9Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.77 (d, J=16.5Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 5.99 (s, 1H), 6.86-6.92 (m, 3H), 6.98 (dd, J=7.7, 8.4Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 4H).

IR (nujol): 3350, 1740, 1695, 1680, 1650, 1630cm^{-1}.

分析计算 $C_{27}H_{27}Cl_2NO_7$: C, 59.13; H, 4.96; N, 2.55; Cl, 12.93.

实测：C, 58.83; H, 5.01; N, 2.47; Cl, 12.58.