



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94194572.3

[51]Int.Cl⁶

C07D217/14

[43]公开日 1996年12月18日

[22]申请日 94.12.14

[30]优先权

[32]93.12.21[33]DE[31]P4343683.8

[86]国际申请 PCT/EP94/04150 94.12.14

[87]国际公布 WO95/17389 德 95.6.29

[85]进入国家阶段日期 96.6.20

[71]申请人 贝林格尔·英格海姆公司

地址 联邦德国英格海姆

[72]发明人 奥托·鲁斯 沃尔特·洛塞尔

迪特里希·阿恩特斯

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 范明娥

C07D217/16 C07D217/18

C07D409/06 C07D409/12

A61K 31/47

权利要求书 8 页 说明书 41 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 增环的二氢吡啶及其在制备药物制剂中的应用

[57]摘要

一种通式 I 化合物以及含该化合物的药物制剂及其药物应用

其中:

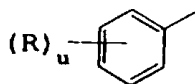
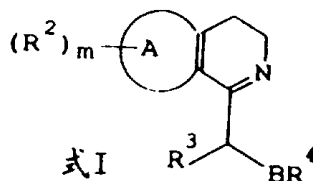
A 代表苯并基, 吲哚并基或噻吩并基;

B 代表-O-, -S-或-CHR⁵-基团, 其中 R⁵ 为氢, (C₁₋₆)烷基, 苯基或苄基;R³ 代表 2-或 3-噻吩基, (C₄₋₇) 环烷基。(C₄₋₆) 环烷基 (C₁₋₃) 烷基, 或上式 II:

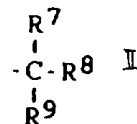
其中

R 为 (C₁₋₄) 烷基, 羟基, -N₃, 卤素 (F, Cl, Br, I), CF₃ 或 (C₁₋₄) 烷氧基,

u 为 0, 1, 2 或 3, 且

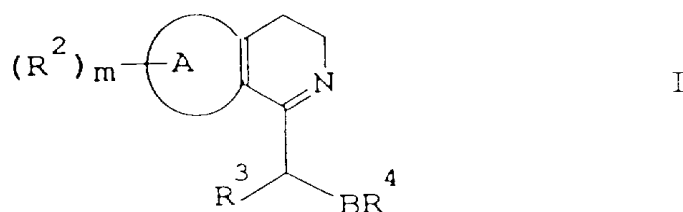
m, R², R⁴, R⁷, R⁸ 与 R⁹ 如说明书所定义。

或



权 利 要 求 书

1、一种通式I的化合物，或其与生理上可接受的酸或配合剂所形成的盐；

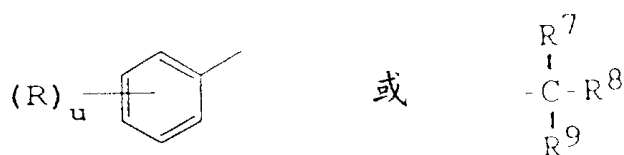


其中A代表苯并基，吲哚并基或噻吩并基；

其中若A为苯并基时，m为2或3(以2较佳，其中二个 R^2 位于6及7位置)，且取代基 R^2 分别代表羟基， (C_{1-4}) 烷氧基，苄氧基，卤素(F, Cl, Br, I)， (C_{1-4}) 烷基，甲磺酰氧基或甲磺酰氨基，或二个相邻取代基 R^2 可共同代表 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$ ；且若A为吲哚并基或噻吩并基时，m为零；

B代表 $-O-$ ， $-S-$ 或 $-CHR^5-$ 基团，其中 R^5 为氢， (C_{1-6}) -烷基，苯基或苄基；

R^3 代表2-或3-噻吩基， (C_{4-7}) 环烷基， (C_{4-6}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基，或



(其中

R为(C₁₋₄)烷基, 羟基, -N₃, 卤素(F, Cl, Br, I), CF₃或(C₁₋₄)烷氧基,

u为0, 1, 2或3, 且

R⁷, R⁸与R⁹可分别代表甲基, 乙基, 丙基, 苯基或苄基, 但如不超过二个取代基可同时代表苯基或苄基);

R⁴代表:

(a) 可被苯基取代的直链或支链C₃₋₆烯基, 或

(b) 可被苯基取代的直链或支链C₃₋₆炔基, 或

(c) 直链或支链C₁₋₁₃烷基, 其中烷基可被下列基团取代:

羟基,

(C₁₋₄)烷氧基,

二(C₁₋₄)烷氨基,

呋喃基,

吡啶基,

吡咯烷基, N-甲基吡咯烷基,

吗啉基,

吡啶基,

次氮基,

噻吩基,

金刚烷基,

环己基,

苯氧基,

苄氧基,

萘氧基或

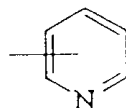
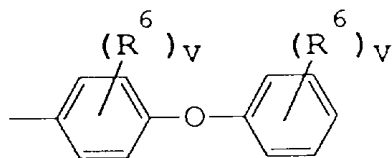
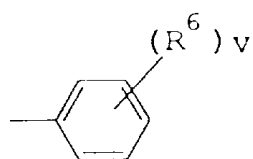
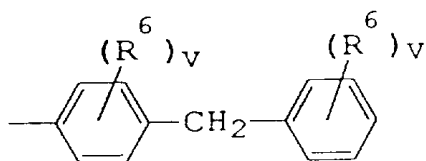
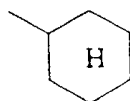
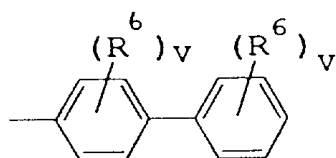
苯基,

(其中该苯基及在苯氧基或苄氧基中所含的苯基可被羟基,
(C₁₋₄) 烷氧基, 苄氧基, 卤素 (F, Cl, Br, I), CF₃, N₃, NO₂, (C₁₋₄)
烷基, 金刚烷基, -SO₂NH₂, NHCOCH₃, -NHSO₂CH₃ 或 -C(O)O-R₁₄ [其
中 R₁₄ 为 (C₃₋₇) 环烷基或直链或支链 (C₁₋₆) 烷基, 而烷基则可被苯基
取代, 且该苯基可经卤素 (F, Cl, Br, I), CF₃, C₁-, 或 C₂- 烷基,
C₁- 或 C₂- 烷氧基取代一次至三次],
或可被桥连基 -O-CH₂-O- 取代一次, 二次或三次),

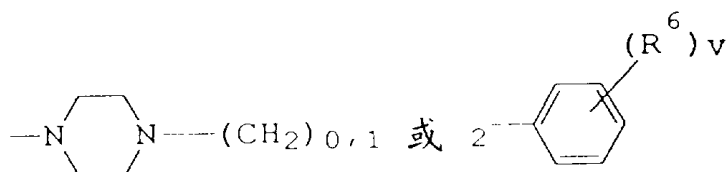
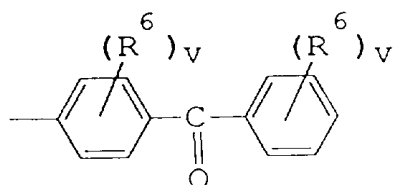
或

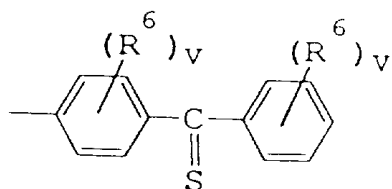
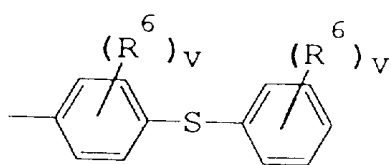
被二个未取代的苯基取代;

(d)



或





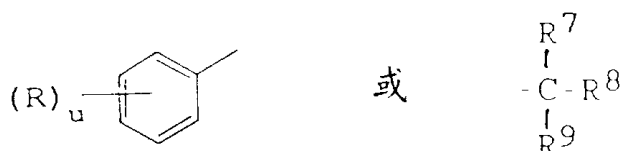
其中 R^6 为 (C_{1-4}) 烷基, 羟基, $-N_3$, 卤素(F, Cl, Br, I), CF_3 , NO_2 或 (C_{1-4}) 烷氧基, 且
v为0, 1, 2或3。

2、根据权利要求1的化合物或其与生理上可接受的酸或配合剂形成的盐类, 其中

A代表苯并基; m为2(其中二个 R^2 最好位于6及7位置), 且取代基 R^2 分别代表羟基, (C_{1-4}) 烷氧基, 苄氧基, 卤素(F, Cl, Br, I), 或 (C_{1-4}) 烷基, 或二个相邻 R^2 取代基可共同代表 $-O-CH_2-O-$;

B代表 $-O-$, $-S-$ 或 $-CHR^5-$ 基团, 其中 R^5 是氢, 甲基, 苯基或苄基;

R^3 是2-或3-噻吩基, (C_{4-7}) 环烷基, 或



(其中

R是 (C_{1-4}) 烷基, 卤素(F, Cl, Br, I), CF_3 或 (C_{1-4}) 烷氧基,
u是0, 1, 2或3, 且

R^7 , R^8 与 R^9 可分别代表甲基, 乙基, 丙基, 苯基或苄基, 但不超过二个取代基可同时代表苯基或苄基),

R^4 代表:

(a) 可被苯基取代的直链或支链 C_{3-6} 烯基, 或

(b) 可被苯基取代的直链或支链 C_{3-6} 炔基, 或

(c) 直链或支链 C_{1-13} 烷基, 其中烷基可被下列基团取代:

噻吩基,

金刚烷基,

环己基,

苯氧基,

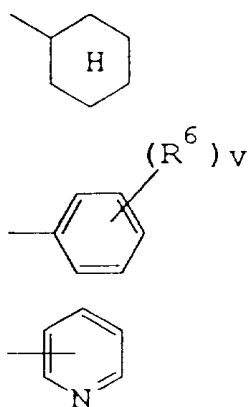
苄氧基, 或

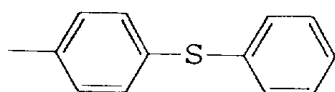
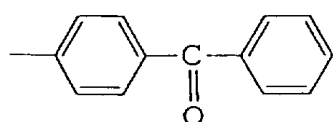
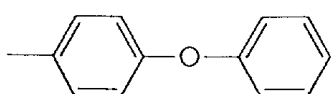
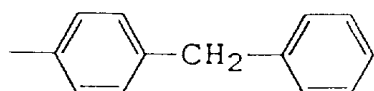
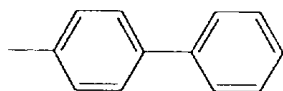
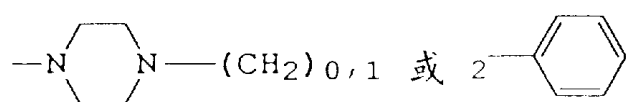
苯基,

(其中该苯基或苯氧基或苄氧基中所含的苯基可被 (C_{1-4}) 烷氧基, 卤素(F, Cl, Br, I), CF_3 , N_3 , NO_2 , (C_{1-4}) 烷基, 或 $-C(O)-O-(CH_2)_{1-3}-CH_3$ 或经桥连基 $-O-CH_2-O-$ 取代一次, 二次或三次), 或

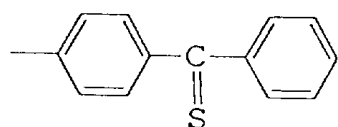
经二个未经取代的苯基取代;

(d)





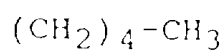
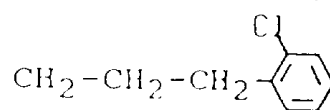
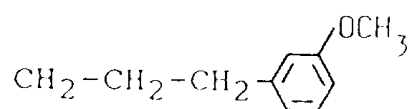
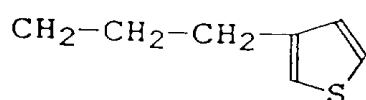
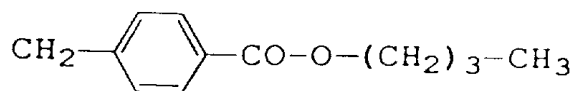
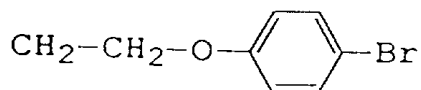
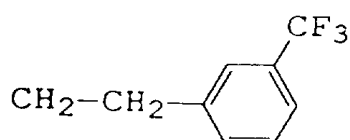
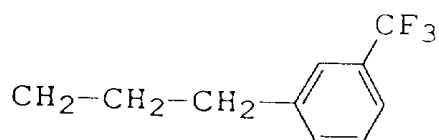
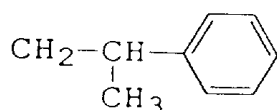
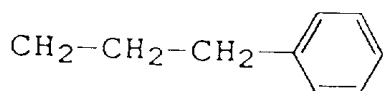
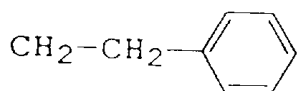
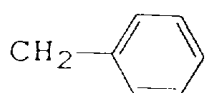
或



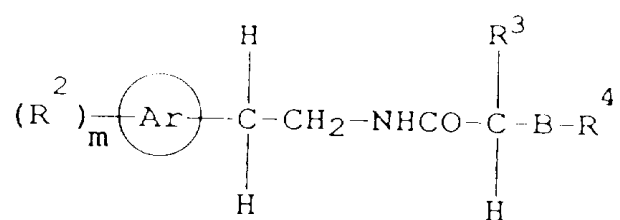
其中 R^6 代表 (C_{1-4}) 烷基, 羟基, $-\text{N}_3$, 卤素(F, Cl, Br, I), CF_3 , NO_2 或 (C_{1-4}) 烷氧基, 且

v 为0, 1, 2或3。

3、根据权利要求1或2的化合物, 其中 R^4 具有下列含义之一:



- 4、根据权利要求1或2的化合物，其中A为6, 7-二甲氧苯并基。
- 5、根据权利要求1或2的化合物，其中R³为苯基或环己基。
- 6、根据权利要求1或2的化合物，其中B为O或CH₂。
- 7、一种制造权利要求1到6之一的化合物的方法，其特征在于，
由通式IV化合物



在缩合剂存在下进行环化，且若需要时，转化成其盐，式中 R^2 ， R^3 ， R^4 ， m 与 B 如权利要求1至6中任一项所定义，且 Ar 代表苯基，吲哚基或2-或3-噻吩基。

8、一种含有权利要求1至6中任一项的化合物的药物制剂。

说明书

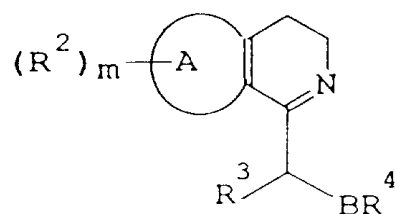
增环的二氢吡啶及其在制备 药物制剂中的应用

本发明是有关新颖的增环二氢吡啶乙酸衍生物，其制备方法及含该化合物的药物组合物。

二氢异喹啉是由EP-A 37 934中已知。其中说明化合物具有强心活性，且具有提高收缩力及影响血压的效果。这可改善组织中的血液循环，及改善对组织的氧供给。这种应用可能性都以化合物的血管活性为基础。EP-A 251 194及EP-A 288 048说明碳环与杂环增环的二氢吡啶具有保护心脏或脑部的作用，并构成完全新类型的Ca-拮抗性化合物。WO 91/11010说明这种化合物在作为保护脑部制剂，治疗慢性类症病变及抑制凝血与血小板凝聚中的用途。

本发明是有关新颖的碳环与杂环增环的二氢吡啶及这种化合物的药物用途。新颖化合物具有有价值的医疗用途。这种化合物可作为心脏保护制剂，脑保护制剂（尤其可治疗患有中风或有中风危险的患者）及作为治疗慢性炎症病变（例如：支气管哮喘和关节炎）的制剂。这种化合物也可用作具有抗增殖效果的制剂，及作为治疗溃疡性结肠炎与节段性回肠炎（Crohn's disease）的制剂。

本发明是有关通式I化合物或其与生理上可接受的酸或配合物形成的盐类：



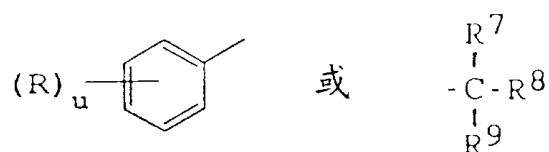
I

其中A代表苯并基，吲哚并基或噻吩并基；

其中若A为苯并基时，m为2或3(以2较佳，其中二个 R^2 位于6及7位置)，且取代基 R^2 分别代表羟基， (C_{1-4}) 烷氧基，苄氧基，卤素(F, Cl, Br, I)， (C_{1-4}) 烷基，甲磺酰氧基或甲磺酰氨基，或二个相邻取代基 R^2 可共同代表 $-O-CH_2-O$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$ ；并且若A为吲哚并基或噻吩并基时，m为零；

B代表 $-O-$ ， $-S-$ 或 $-CHR^5-$ 基团，其中 R^5 为氢， (C_{1-6}) 烷基，苯基或苄基；

R^3 代表2-或3-噻吩基， (C_{4-7}) 环烷基， (C_{4-6}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基，或



(其中

R为 (C_{1-4}) 烷基，羟基， $-N_3$ ，卤素(F, Cl, Br, I)， CF_3 或 (C_{1-4}) 烷氧基，

u为0, 1, 2或3, 且

R^7 , R^8 与 R^9 可分别代表甲基，乙基，丙基，苯基或苄基，但如不超过二个取代基时可同时代表苯基或苄基)，

R^4 代表:

- (a)可被苯基取代的支链或直链 C_{3-6} 烯基, 或
- (b)可被苯基取代的支链或直链 C_{3-6} 炔基, 或
- (c)支链或直链 C_{1-13} 烷基, 其中烷基可被下列基团取代:
 - 羟基,
 - (C_{1-4}) 烷氧基,
 - 二(C_{1-4}) 烷氨基,
 - 呋喃基,
 - 吡啶基,
 - 吡咯烷基, N-甲基吡咯烷基,
 - 吗啉基,
 - 吡啶基,
 - 次氨基,
 - 噻吩基,
 - 金刚烷基,
 - 环己基,
 - 苯氧基,
 - 苄氧基,
 - 萘氧基或
 - 苯基,

(其中该苯基和在苯氧基或苄氧基中所含的苯基可被羟基,
(C_{1-4}) 烷氧基, 苄氧基, 卤素(F, Cl, Br, I), CF_3 , N_3 , NO_2 , (C_{1-4})
烷基, 金刚烷基, $-SO_2NH_2$, $NHCOCH_3$, $-NHSO_2CH_3$ 或 $-C(O)O-R_{14}$ [其
中 R_{14} 为(C_{3-7}) 环烷基或支链或直链(C_{1-6}) 烷基, 而烷基则可被苯基取

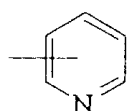
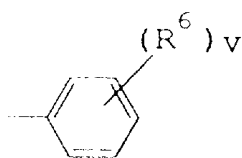
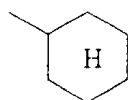
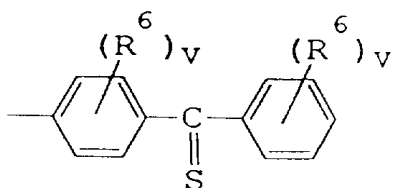
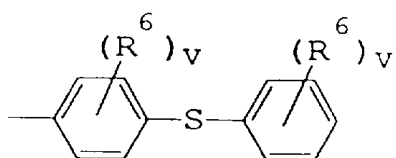
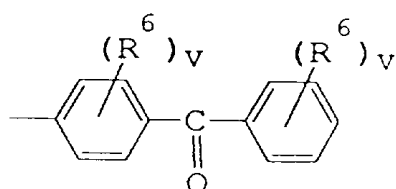
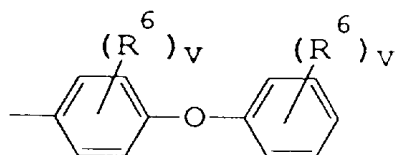
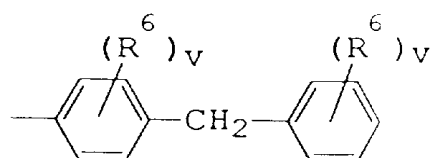
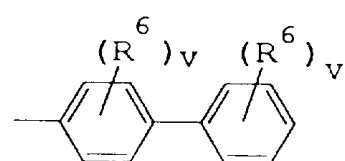
代, 且该苯基可经卤素 (F, Cl, Br, I), CF_3 , C_1 - , 或 C_2 - 烷基, C_1 - 或 C_2 - 烷氧基取代一次至三次],

或可经桥连基 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 取代一次、二次或三次),

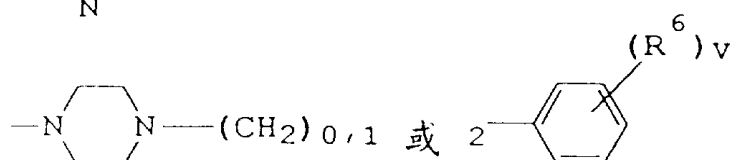
或

经二个未经取代的苯基取代;

(d)

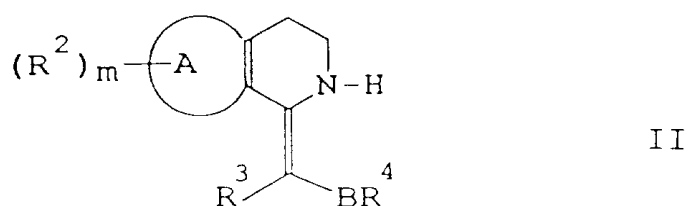


或



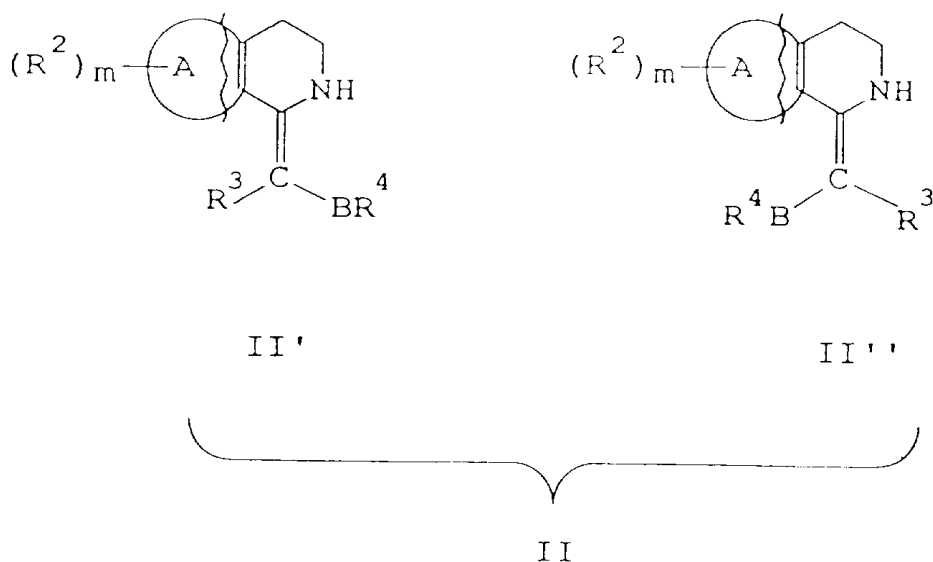
其中 R^6 为 (C_{1-4}) 烷基, 羟基, $-N_3$, 卤素(F, Cl, Br, I),
 CF_3 , NO_2 或 (C_{1-4}) 烷氧基, 且
 v 为0, 1, 2或3,

式I化合物可形成式II的互变异构物



互变异构物可按已知方法分离, 例如: 柱层析法或选择性还原法($NaBH_4$ 或催化还原作用)。

式II化合物可呈顺及/或反式型:



若化合物的结构没有说明, 则所示的式I应包括结构式II。

本文所使用的定义中, 基与基团可相同或不同, 意即, 若上述一个取代基在特定分子中出现数次时, 其定义可自由选自本文所提供的定义范围。

烷基是指可经取代的 C_{1-6} 烷基及 C_{1-4} 烷基基团，或作为官能基的烷基基团成分如：烷氧基或烷硫基的一部分。烷基基团包括：甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，仲丁基，异丁基及叔丁基基团，及各种异构性戊基与己基基团，例如：异戊基，新戊基，正戊基与正己基基团。

卤素指氟，氯，溴及碘，以氟，氯及溴较佳，其次为碘。

C_{3-7} 环烷基指环丙烷，环丁烷，环戊烷，环己烷，及环庚烷。

C_{3-6} 炔指异构性己炔，戊炔，丁炔，与丙炔，以炔丙基较佳。

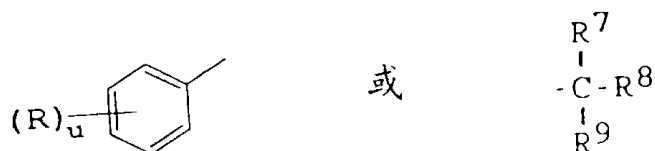
C_{3-6} 烯指异构性己烯，戊烯，丁烯与丙烯，以烯丙基较佳。

本发明较佳方面包括通式I化合物或其与生理上可接受的酸或配合物形成的盐类，其中

A代表苯并基；m为2(其中优先地二个 R^2 位于6及7位置)，且取代基 R^2 分别代表羟基， (C_{1-4}) 烷氧基，苄氧基，卤素(F, Cl, Br, I)，或 (C_{1-4}) 烷基，或二个相邻取代基 R^2 可共同代表 $-O-CH_2-O-$ ；

B代表 $-O-$ ， $-S-$ 或 $-CHR^5-$ 基团，其中 R^5 为氢，甲基，苯基或苄基；

R^3 代表2-或3-噻吩基， (C_{4-7}) 环烷基，或



(其中

R为 (C_{1-4}) 烷基，卤素(F, Cl, Br, I)， CF_3 或 (C_{1-4}) 烷氧基，

u为0, 1, 2或3，且

R^7 , R^8 与 R^9 可分别代表甲基, 乙基, 丙基, 苯基或苄基, 但如果不超过二个取代基则可同时代表苯基或苄基);

R^4 代表:

(a) 可经苯基取代的支链或直链 C_{3-6} 烯基, 或

(b) 可经苯基取代的支链或直链 C_{3-6} 炔基, 或

(c) 支链或直链 C_{1-13} 烷基, 其中烷基可经下列基团取代:

噻吩基,

金刚烷基,

环己基,

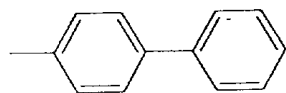
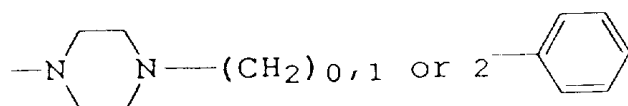
苯氧基,

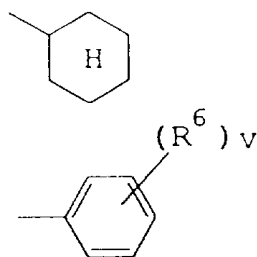
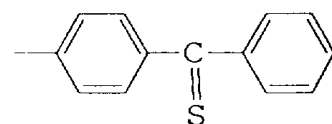
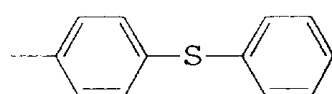
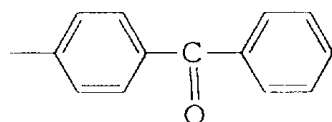
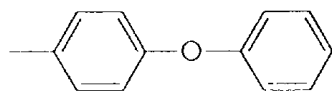
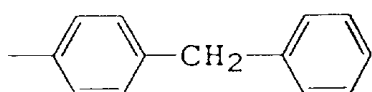
苄氧基, 或

苯基,

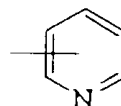
(其中该苯基和在苯氧基或苄氧基中所含的苯基可经 (C_{1-4}) 烷氧基, 卤素(F, Cl, Br, I), CF_3 , N_3 , NO_2 , (C_{1-4}) 烷基, 或 $-C(O)O-(CH_2)_{1-3}-CH_3$ 或经桥连基 $-O-CH_2-O-$ 取代一次, 二次或三次, 或经二个未经取代的苯基取代;

(d)





或



其中 R^6 为 (C_{1-4}) 烷基, 羟基, $-N_3$, 卤素(F, Cl, Br, I), CF_3 , NO_2 或 (C_{1-4}) 烷氧基, 且

v 为0, 1, 2或3。

其中A为苯并基的化合物I中, 较佳化合物为其中 m 为2且二个 R^2 分别代表甲氧基, 羟基, 苄氧基, 甲基或氯或共同代表 $-OCH_2O-$, 其中二个 R^2 位于6及7的位置的化合物, 特别指其中 R^2 为甲氧基, 羟基, 苄氧基或甲基的化合物, 且尤其指其中二个 R^2 相同且代表羟基或甲氧基的化合物。

特别应述及化合物I, 其中 R^4 具有下列一种含义:

- 乙烯基, 经苯基取代较佳;
- 未经取代的 C_{4-9} 烷基, 如它是支链时, 则含有甲基作为侧链;
- 经取代的 C_{1-4} 烷基(以 C_{2-3} 烷基较佳), 若它是支链时, 则含有甲基作为侧链;

其中烷基可经1或2个下列基团取代:

苯基,

苯氧基,

苄氧基,

噻吩基(以3-噻吩基较佳)

环己基或

1-或2-金刚烷基,

其中若烷基经一个苯基或经苯氧基或苄氧基取代时, 则该相关的苯基可经下列基团取代:

甲基,

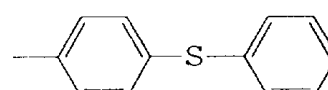
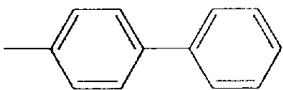
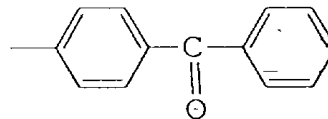
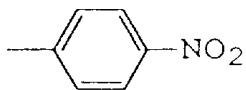
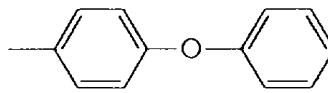
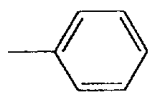
甲氧基(1至3个甲氧基),

Cl, Br, CF₃,

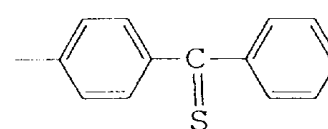
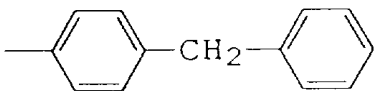
NO₂或

C(O)O(CH₂)₃CH₃,

d)



或



特别是, 其中 R_4 具有下列一种含义的化合物:

a) R_4 代表 (C_{4-7}) 烷基;

b) 含有1至4个(以2或3个较佳)碳原子的经取代的烷基, 若它是支链时, 则含有甲基作为侧链. 其中烷基可经1或2个下列基团取代:

苯基,

苯氧基,

苄氧基,

噻吩基(以3-噻吩基较佳)或

环己基,

其中若烷基经苯氧基或苄氧基或最好经苯基取代时, 该相关的苯基可经下列基团取代:

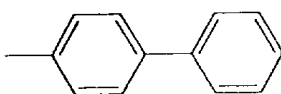
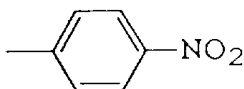
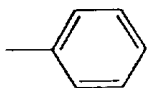
甲氧基(1至3个甲氧基),

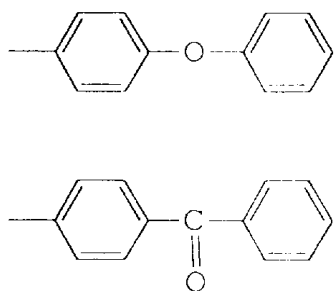
Cl, Br, CF_3 ,

NO_2 或

$C(O)O(CH_2)_3CH_3$

c)



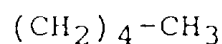
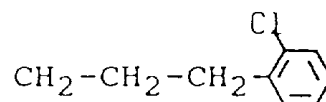
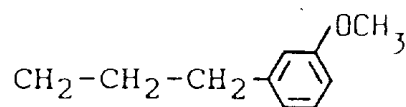
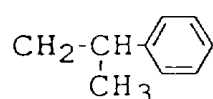
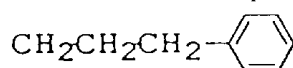
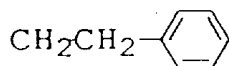
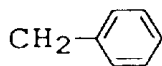


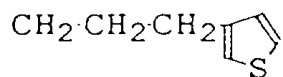
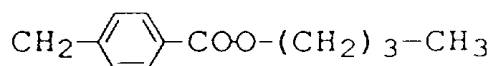
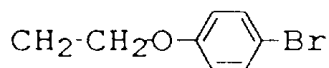
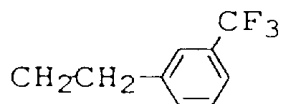
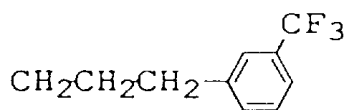
此外也应述及化合物(I), 其中B为O, S, CH_2 或 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 优选的其中B为O的化合物。

尤其应述及化合物, 其中 R^3 代表苯基(可经甲氧基、卤素或 CF_3 取代一次, 二次或三次), 环己基, 噻吩基, 或叔丁基, 尤其是, 其中 R^3 为苯基, 甲氧苯基, Cl-苄基, 二-Cl-苄基或环己基的化合物。亦值得述及的为其中 R^3 为噻吩基(以3-噻吩基较佳)或叔丁基的化合物。

亦应注意其中A为6及7位置经取代的苯并基, 其中二个 R^2 取代基分别代表甲氧基, 苄氧基, 羟基, 甲基或氯的化合物, 特别是其中位于6位置的 R^2 代表甲氧基, 羟基或苄氧基, 且位于7位置的 R^2 代表甲氧基或甲基, 较佳者其中A为6, 7-二甲氧苯并基。

应特别述及的化合物, 其中 R^4 具有下列一种含义:

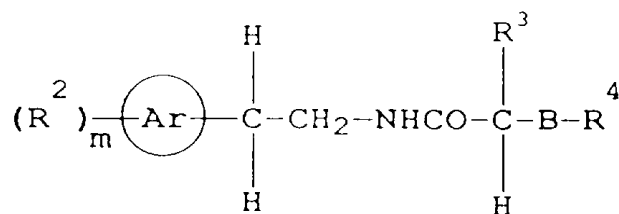




特别是式中B为O或CH₂，且A如上述定义，且以6,7-二甲氧苯并基较佳。此类化合物中，较佳的为式中R³为叔丁基，噻吩基或优先的为苯基或环己基。

式I化合物可按本身已知方法制备，最好类似于德国专利申请P 37 18 570.5, EP 358 957, EP 37 934, EP 251 794及EP 288 048所述方法制备。

在缩合剂存在下，可由下面通式IV化合物进行环化为相应的化合物：



式中R², R³, R⁴与m如上述定义，且Ar代表苯基，吡啶基或2-或3-噻吩基。

适用于此过程的缩合剂为强路易斯酸如：磷酰氯，五氯化磷，三氯化磷，五氧化磷，四氯化钛，三氯化硼，四氯化锡，及无机酸类如：聚磷酸，硫酸，氟磺酸及氢氟酸，或缩合剂的混合物，如：磷酰氯与五氯化磷的混合物，或五氧化磷与(C₁₋₄)烷磺酸的混合物，例如：含约10重量% P₂O₅。

环化作用可在有或没有溶剂存在下进行。任何惰性溶剂均适用，只要它足以溶解反应物且具有够高的沸点即可，例如：苯，烷基苯（例如：甲苯，二甲苯），氯苯，氯仿，乙腈，萘烷。按制备方法的较佳具体实施例，所使用的缩合剂是磷酰氯与乙腈的混合物，或(C₁₋₄)烷磺酸与五氧化磷的混合物，其中不添加溶剂。

优选的是，环化是使用磷酰氯/乙腈进行，或在较困难情况下，使用五氧化磷和C₁₋₄烷磺酸（以甲磺酸较佳）的混合物。该反应可在宽广温度范围内进行，最好加热至50℃至高达反应混合物的沸点。

必要的反应时间按所使用的起始化合物IV而在2至15小时之间进行。

起始化合物：

通式IV的醚可根据参考文献中所述通用方法制得。最好使用“甲磺酸酯和溴化物方法”，尤其是甲磺酸酯方法。采用优选方法时应注意，反应期间一定不可添加一般的碱，以避免不期望的非醚类副产物形成。

通式IV硫醚可根据参考文献所述的常用方法制得。以“甲磺酸酯法”较佳：即在无溶剂与无碱的介质中，在100℃下，以N-(2-(3,4-二甲氧苯基)乙基)-扁桃酰胺的甲磺酸酯转化硫醇。

通式IV的烷类可由2-苯烷基羧酸和2-(3,4-二甲氧苯乙胺

反应，得到开环的酰胺(最好采用羰基二咪唑法)。

式I化合物为盐类，且可按已知方式，使用无机或有机酸与盐及配合物形成剂，转化成任何所需的生理上可接受的加合物(盐)。

适用于形成盐的酸类包括例如：盐酸，氢溴酸，氢碘酸，氢氟酸，硫酸，磷酸，硝酸，醋酸，丙酸，丁酸，己酸，戊酸，草酸，丙二酸，琥珀酸，马来酸，富马酸，乳酸，酒石酸，柠檬酸，苹果酸，苯甲酸，对羟基苯甲酸，邻苯二甲酸，肉桂酸，水杨酸，抗坏血酸，甲磺酸，等等。

化合物可按口服，非胃肠的或局部途径给药。所需的治疗剂量按病症及所采用的给药方式而定，并可由实验决定。合适的剂型包括例如：片剂，胶囊，栓剂，液剂，糖浆，乳剂，气雾剂或可分散性的粉剂。片剂，例如：可将活性物质与已知赋形剂，例如：惰性稀释剂如：碳酸钙，磷酸钙或乳糖，崩解剂如：玉米淀粉或藻酸，粘结剂如：淀粉或明胶，润滑剂如：硬脂酸镁或滑石，及/或可产生缓释作用的制剂如：羧基聚亚甲基，羧甲基纤维素，乙酸邻苯二甲酸纤维素或聚乙酸乙烯酯等混合而制备。片剂亦可包含多层。

糖衣片剂可按类似方法生产，它是以通用于糖衣片的物质例如：可力酮(collidone)或虫胶，阿拉伯胶，滑石，二氧化钛或糖，包覆按片剂相同方式制成的剂芯。为了得到缓释作用或避免不相容性，剂芯也可包括多层。同样地，糖衣也可包括多层，以达到缓释效果，其中可使用上述片剂的赋形剂。

含有本发明活性物质或活性物质组合物的糖浆可另外包含甜味剂如：糖精，环己氨磺酸盐(cyclamate)，甘油或糖，及香味加强剂，例如：芳香物如：香草精或橙提取物。此外它也可包含悬浮助

剂或增稠剂如：羧甲基纤维素钠，湿润剂，例如：脂肪醇与环氧乙烷的缩合产物，或防腐剂如：对羟基苯甲酸酯。

注射用溶液是按通用方式生产，例如：添加防腐剂如：对羟基苯甲酸酯或稳定剂如：乙二胺四乙酸的碱金属盐，然后移至注射瓶或安瓿中。

含有一种或多种活性物质或活性物质组合物的胶囊的制备，例如：可将活性物质与惰性载体如：乳糖或山梨糖醇混合，并包裹在明胶囊中。

生产合适的栓剂可通过与用于栓剂的载体混合而进行，如：中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物。

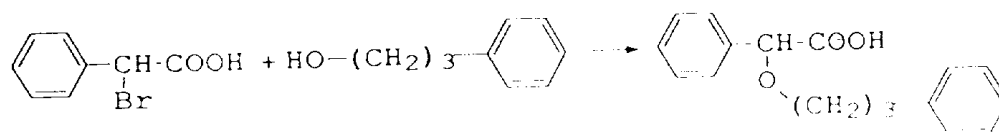
这种化合物可内服及非胃肠给药。口服剂量建议每剂0.1到500毫克活性物质，经静脉给药时，为每剂0.05至150毫克。所需的治疗剂量按病症及所采用的给药途径而定，也可由实验决定。

药物组合物适合口服或非胃肠给药，也可局部施用。主要采用的剂型一般为片剂、糖衣片剂、安瓿及糖浆。使用这种剂型的单一剂量为每75公斤体重1.0至200毫克之间，以20至50毫克较佳。通常每天给药1至3次单一剂量，按病症的严重性而定。

下列实施例是说明本发明：

实施例1

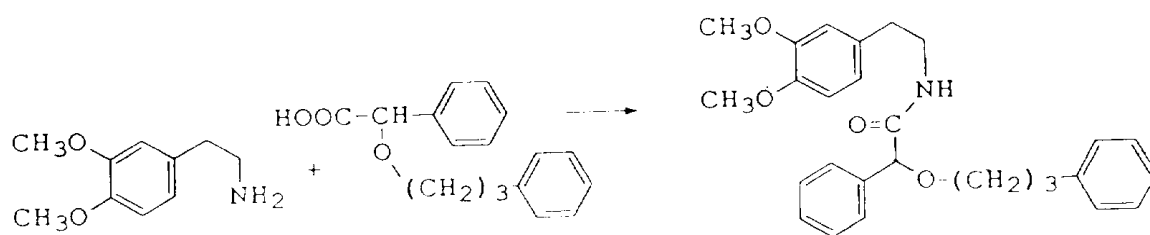
0 - (3 - 苯丙基) - 苯基乙酸



取7.8克(0.2摩尔)钾于136克(1摩尔) 3-苯基-1-丙醇中加热至100℃而溶解, 冷却至室温后, 滴加含21.5克(0.1摩尔) α -溴-苯基乙酸的20毫升3-苯基-1-丙醇溶液。

加热至110℃2.5小时后, 于室温下添加500毫升乙醚, 以100毫升水萃取溶液3次。合并的水相萃取液用30毫升4N HCl酸化, 同时以冰冷却; 油沉淀物溶于醚中, 以水洗涤, 经MgSO₄干燥。蒸馏除去溶剂后, 留下23.4克(理论值的86.6%)所需的羧酸酐, 为油状残物, 未再纯化即可用于下列反应。

N-[2-(3, 4-二甲氧苯基)乙基]-O-(3-苯丙基)苯基乙酰胺

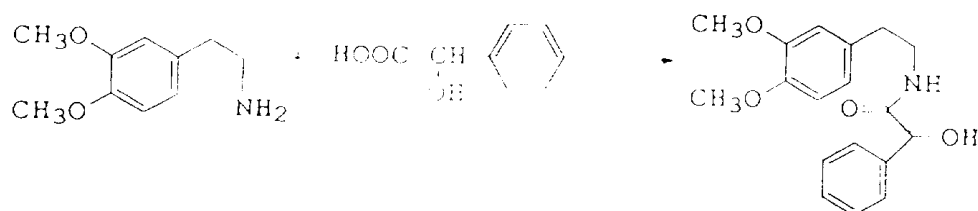


取30.3克(112克毫摩尔)O-(3-苯丙基)-苯乙酸溶于250毫升无水四氢呋喃中, 与18.14克(112毫摩尔)羰基二咪唑合并, 并于室温下搅拌2小时。在冰冷却下, 滴加20.27克(112毫摩尔)2-(3, 4-二甲氧苯基)乙胺的50毫升无水四氢呋喃溶液至该反应溶液中, 所得混合物于室温下再搅拌15小时。随后真空蒸馏除去溶剂, 残留物溶于250毫升乙酸乙酯中, 以100毫升1N HCl洗涤3次, 以75毫升饱和NaHCO₃溶液洗涤2次, 以及以50毫升饱和NaCl溶液洗涤2次。乙酸乙酯溶液经MgSO₄干燥, 并真空蒸发至干。

油状反应产物44.28克(理论值的91.3%)可未经纯化而使用。

另一个具体方案:

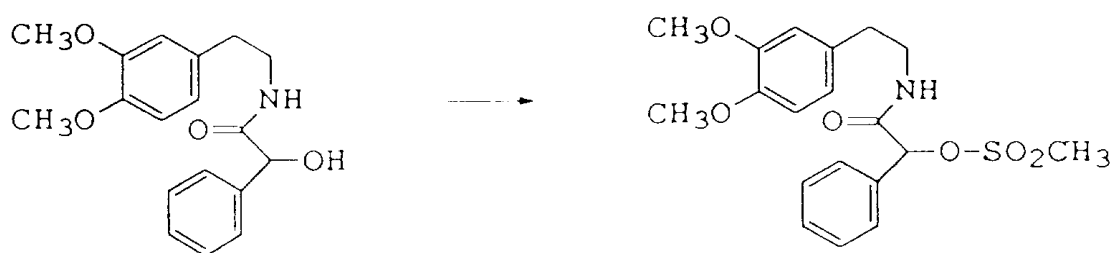
N-[2-(3,4-二甲氧苯基)乙基]扁桃酰胺



取33.2克(0.2 mole)扁桃酸甲酯和72克(0.4 mole)2-(3,4-二甲氧苯基)乙胺, 在 N_2 气氛下, 使用下降式冷凝器(以排出放出的甲醇)搅拌加热至 $160-165^\circ C$ 5小时。冷却的残留物溶于300毫升乙酸乙酯中, 以100毫升2N HCl洗涤2次, 以饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤一次, 和以饱和NaCl溶液洗涤一次, 经 $MgSO_4$ 干燥, 及蒸馏除去溶剂。结晶的残留物溶于200毫升乙酸乙酯中, 反应产物用160毫升正己烷处理而沉淀。

产量: 51.2克(理论值的80.95%), m.p.: $89-91^\circ$ 。

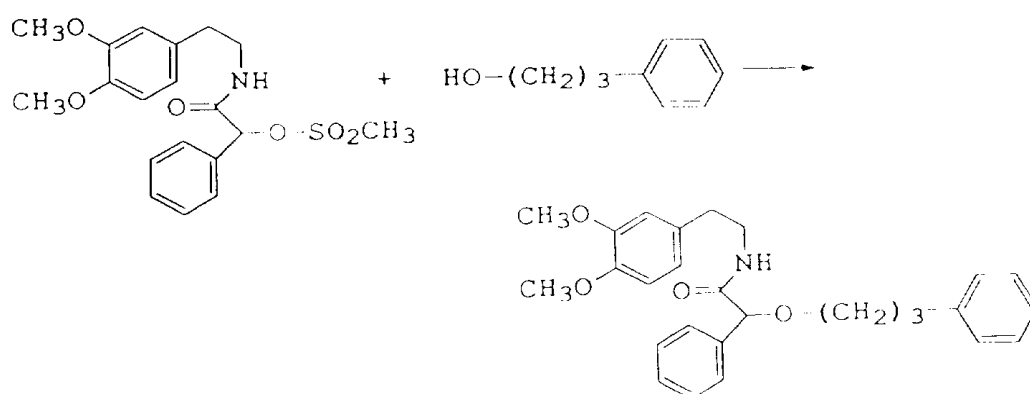
N-[2-(3,4-二甲氧苯基)乙基]-O-甲磺酰基扁桃酰胺



于冷却下搅拌滴加7.8克(69 mmol)甲磺酰氯至含19.6克(62.2 mmol)N-[2-(3,4-二甲氧苯基)乙基]-扁桃酰胺的60毫升无水吡啶液中, 反应溶液保持在 -15 至 $-5^\circ C$ 之间。于室温下搅拌5小时后, 添加200克冰, 混合物用180毫升4N HCl酸化, 同时以冰冷却。

该酸溶液用400毫升乙酸乙酯萃取2次，有机相以50毫升H₂O洗涤2次以饱和NaCl溶液洗涤2次，经MgSO₄干燥，并真空蒸馏除去溶剂。结晶的残留物用100毫升乙酸乙酯和50毫升正庚烷再沉淀，得到16.3克(理论值的66.6%)反应产物，m.p. 89 - 90°C。

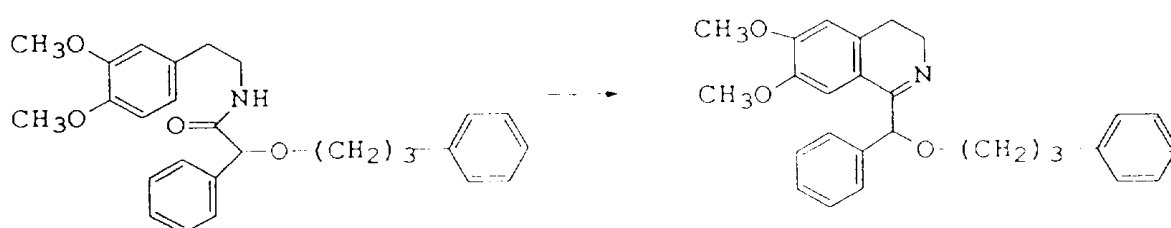
N - [2 - (3, 4 - 二甲氧苯基) 乙基] - O - (3 - 苯丙基) 苯基乙酰胺



取1.95克(5 mmol)N - [2 - (3, 4 - 二甲氧苯基) 乙基] - O - 甲磺酰基扁桃酰胺溶于3.4克(25 mmol)3 - 苯基 - 1 - 丙醇中，并搅拌加热至100°C 30分钟。冷却至室温后，反应产物溶于100毫升乙酸乙酯中，以饱和NaHCO₃溶液洗涤2次，以NaCl溶液洗涤一次，在MgSO₄上干燥，真空蒸馏去除溶剂。

油状反应产物经硅胶柱使用乙酸乙酯/正庚烷1:1层析纯化，得到1.54克(理论值的71.5%)所需的醚，呈油物质。

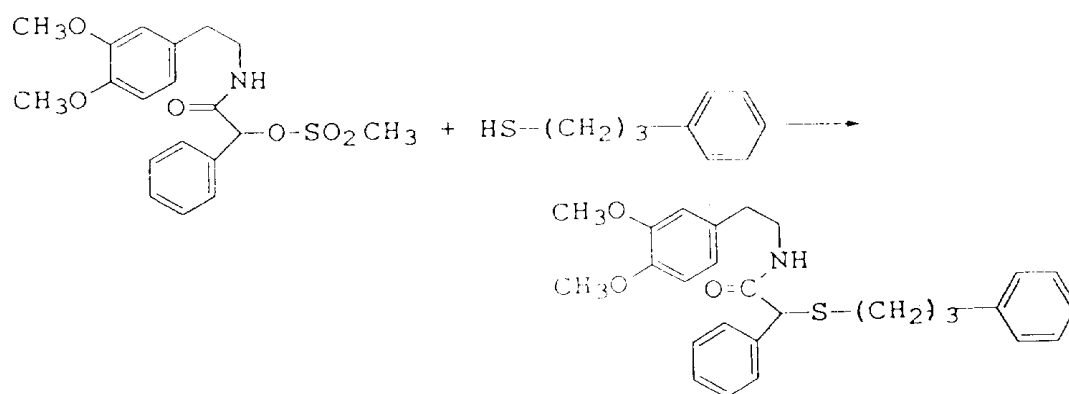
(R, S) - (3, 4 - 二氢 - 6, 7 - 二甲氧异喹啉 - 1 - 基) - 2 - 苯基 - 2 - (3 - 苯丙基) 醚



取含44.28克(102.3 mmol)N-[2-(3,4-二甲氧苯基)乙基]-O-(3-苯丙基)苯乙酰胺与46.93克(307 mmol)磷酰氯的300毫升乙腈溶液于N₂气氛下回流1小时。冷却至室温后,反应混合物溶于1升乙酸乙酯中,以150毫升冰水洗涤2次,以150毫升饱和NaHCO₃溶液洗涤3次,和以100毫升饱和NaCl溶液洗涤2次,经MgSO₄干燥,并真空蒸馏除去溶剂。残留物溶于110毫升丙酮中,以HCl醚溶液酸化,同时搅拌并以冰冷却,由此结晶析出所需的反应产物17.6克(理论值的38.68%),呈盐酸盐型式; m.p. 176-178°C。

实施例2

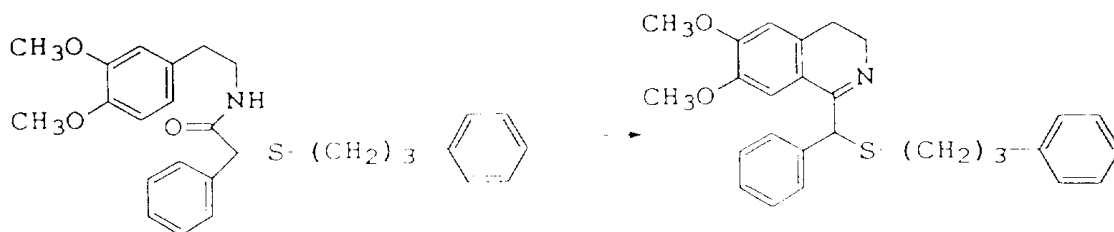
N-[2-(3,4-二甲氧苯基)乙基]-S-(3-苯丙基)苯乙酰胺



取3.93克(10 mmol)N-[2-(3,4-二甲氧苯基)乙基]-O-甲磺酰基扁桃酰胺与4.56克(30 mmol)3-苯基-正丙基硫醇搅拌加热至100°C 30分钟。冷却的反应产物溶于100毫升乙酸乙酯中,以20毫升饱和NaHCO₃溶液洗涤2次,以饱和NaCl溶液洗涤一次,经MgSO₄干燥后,真空蒸馏去除溶剂。油状残留物经硅胶柱,使用乙酸乙酯/正庚烷1:1作洗脱液而层析纯化。

产量: 2.55克(理论值的56.8%)

(R, S) - (3, 4 - 二氢 - 6, 7 - 二甲氧异喹啉 - 1 - 基) - 2 - 苯基 - 2 - (3 - 苯丙基) 硫醚

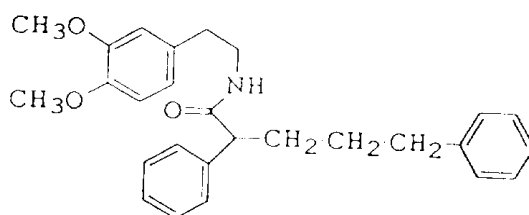


取2.55克(5.67 mmol) N-[2-(3, 4 - 二甲氧苯基)乙基] - S - (3 - 苯丙基) 苯基乙酰胺及2.6克(17 mmol) 磷酰氯于35毫升乙腈中, 在 N_2 气氛下搅拌加热 $100^{\circ}C$ 1.5小时。反应溶液于室温下与125毫升乙酸乙酯合并, 以25毫升冰水洗涤3次, 以25毫升饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤3次, 以饱和 $NaCl$ 溶液洗涤一次, 经 $MgSO_4$ 干燥。

有机相经真空蒸馏排除后, 油状残留物经硅胶柱, 使用乙酸乙酯作洗脱液而纯化, 得到1.18克呈不定形的所需反应产物。

实施例3

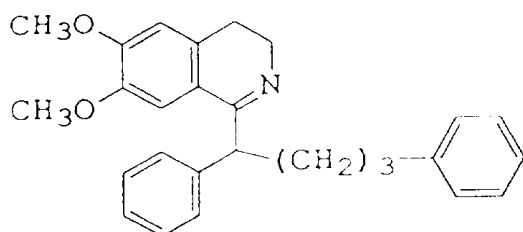
N - [2 - (3, 4 - 二甲氧苯基) 乙基] - 2, 5 - 二苯基戊烷羧酰胺



取含3.0克(11.8 mmol) 2, 5 - 二苯基戊烷羧酸与1.91克(11.8 mmol) 羧基二咪唑的溶液于室温下搅拌1小时后, 与含2.13克(11.8 mmol) 2 - (3, 4 - 二甲基乙氧苯基) - 乙胺的20毫升四氢呋喃溶液于室温下搅拌过夜, 蒸馏排除溶剂后, 残留物溶于乙酸乙酯中。有机

相以15毫升1N HCl洗涤2次，以20毫升饱和NaHCO₃溶液洗涤2次后，以饱和NaCl溶液洗涤。经MgSO₄干燥，并蒸馏排除溶剂，留下4.9克(理论值的100%)所需的最终产物，该产物不再进行任何纯化，即以油状物形式而进一步反应。

(R, S) - (3, 4 - 二甲氧基 - 6, 7 - 二甲氧基喹啉 - 1 - 基) - 1, 4 - 二苯基丁烷



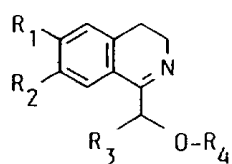
取含4.9克(11.75 mmol)N - [2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) 乙基] - 2, 5 - 二苯基戊烷羧酰胺与5.39克(35.2 mmol)磷酰氯的40毫升无水乙腈溶液于N₂气氛搅拌回流1.5小时。以150毫升乙酸乙酯稀释反应溶液，依次以2次40毫升冰水，3次30毫升饱和NaHCO₃溶液及饱和NaCl溶液洗涤，有机相经MgSO₄干燥。真空蒸馏排除溶剂后，油状残留物溶于丙酮中，以HCl醚溶液酸化。

得到呈无定形固体物质的所需反应产物，呈盐酸盐形式。

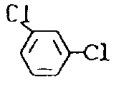
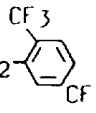
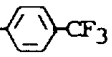
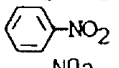
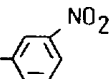
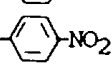
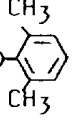
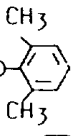
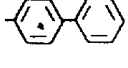
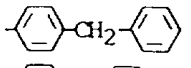
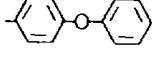
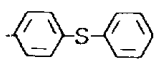
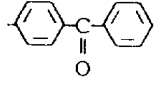
产量：2.6克(理论值的50.8%)。

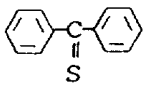
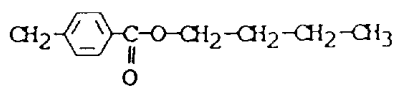
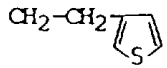
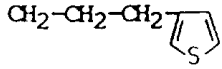
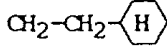
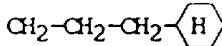
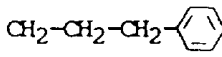
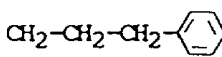
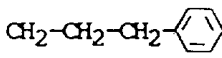
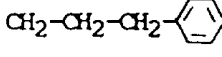
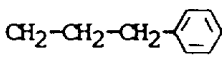
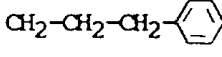
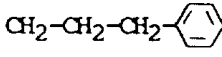
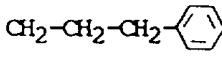
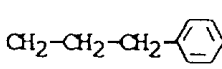
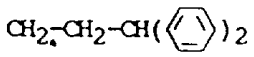
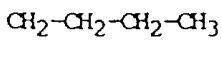
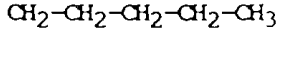
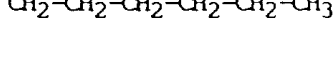
下表列出根据本发明化合物的实施例。这些化合物可按类似于上述方法制备。

表1:



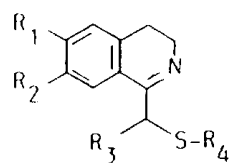
No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MP. °C	盐型
1	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		无定形	OX
2	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		142-145	OX
3	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		165-168	CL
4	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		176-178	CL
5	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		57-60	OX
6	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		112-114	OX
7	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅			
8	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅			
9	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅			
10	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		123-126	CL
11	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		70-80	OX
12	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		无定形	CL
13	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		无定形	OX
14	OCH ₃	OCH ₃			无定形	OX
15	OCH ₃	OCH ₃			无定形	OX
16	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅			
17	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅			
18	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		141-143	OX
19	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		143-145	MA
20	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		75-80	OX

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Mp. °C	盐形
21	OCH ₃	OCH ₃		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 	139-142	OX
22	OCH ₃	OCH ₃		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 	159-163	OX
23	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ - 		
24	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ - 	108-110	CL
25	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ - 		
26	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 	无定形	OX
27	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	 -NO ₂	138-140	OX
28	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ - 		
29	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ - 	157-159	MA
30	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ - 		
31	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ - 	180-182	CL
32	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -O- 	无定形	CL
33	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ - 	无定形	OX
34	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -O- 		
35	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH-CH ₂ -O- 		
36	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -O- 	120-122	MA
37	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		80-100 (分解)	OX
38	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅			
39	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		50-75 (分解)	OX
40	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅			
41	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		60-80 (分解)	OX

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Mp. °C	盐形
42	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅			
43	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		无定形	OX
44	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		无定形	OX
45	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		60-70 (分解)	OX
46	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		124-127	OX
47	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		145-147	OX
48	OCH ₃	OCH ₃			138-140	OX
50	OH	OCH ₃	C ₆ H ₅		65-80 (分解)	OX
51		OCH ₃	C ₆ H ₅		无定形	OX
52	OH	CH ₃	C ₆ H ₅		75-120 (分解)	OX
53		CH ₃	C ₆ H ₅		无定形	OX
54	OH	Cl	C ₆ H ₅			
55		Cl	C ₆ H ₅			
56	OH	Cl				
57	OCH ₃	OCH ₃				
58	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		无定形	CL
59	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅			
60	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		105-110	OX
61	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅		82-85	OX

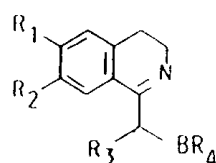
No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Mp. °C	盐形
62	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	96-100	OX
63	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	60-65	OX
64	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	~60 (分解)	OX
65	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃		
66	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₃		
67	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₃	150-152	OX
68	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₃	105-110	OX
69	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₃		
70	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -1-金刚烷	155-158	OX
71	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -2-金刚烷		
72	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -1-金刚烷		
73	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -2-金刚烷		
74a	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ - 	135-136	OX

表2:



No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Mp. °C	盐形
74	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		
75	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH()-CH ₃		
76	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -		
77	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -O-		
78	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ --COO-(CH ₂) ₃ -CH ₃		
79	OH	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		
80	OH	CH ₃		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		
81	OH	CH ₃		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		
82	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		
83	OCH ₃	OCH ₃		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		
84	OH	Cl		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		
85	OH	Cl		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		
86	OCH ₃	OCH ₃		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		
87	OH	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		

表3:



No.	R ₁	R ₂	R ₃	B R ₄	Mp. °C	盐形
88	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -	190-192	CL
89	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	无定形	CL
90	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	185-195	CL
91	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH()-CH ₃		
92	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH()-CH ₃		
93	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -		
94	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		
95	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-		
96	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ --O-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃		
97	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		
98	OCH ₃	OCH ₃		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		
99	OCH ₃	OCH ₃		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		
100	OCH ₃	OCH ₃		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		
101	OCH ₃	OCH ₃	叔丁基	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		
102	OCH ₃	OCH ₃	叔丁基	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		

N o.	R ₁	R ₂	R ₃	B R ₄	Mp. °C	盐形
103	OH	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 		
104	OH	OCH ₃		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 		
105	OH	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 		
106	OH	CH ₃		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 		
107	OH	CH ₃		CH ₂ -CH ₂ -CH- 		
108	OH	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 		
109	OH	Cl	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 		
110	OH	Cl		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 		
111	OH	Cl		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 		
112	OH	Cl	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 		
113	OCH ₃	OCH ₃	叔丁基	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 		
114	OCH ₃	OCH ₃	叔丁基	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 		
115	OCH ₃	OCH ₃		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 		
116	OH	OCH ₃		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 		
117	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH=CH- 	无定形	CL
118	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	105-110	OX
119	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	90-93	OX
120	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -(CH ₂) ₅ -CH ₃	96-100	
121	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -(CH ₂) ₆ -CH ₃	无定形	OX
122	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -(CH ₂) ₈ -CH ₃	45-53 (分解)	OX
123	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -1-金刚烷		
124	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -1-金刚烷	156-159	OX

No.	R ₁	R ₂	R ₃	B R ₄	Mp. °C	盐形
125	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -(CH ₂) ₁₀ -CH ₃	无定形	OX
126	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH-CH ₃ CH ₃	178-180	CL
127	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH / \ CH ₃ CH ₃	198-202	Cl
128	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	144-147	OX
129	OCH ₃	OCH ₃		CH ₂ -CH ₂ - 	121-124	OX

本发明也涉及这些新颖化合物的用途。

这些化合物可用于治疗脑部的变性与坏死的疾病。可以对患有这种疾病危险的患者进行预防处理。化合物的作用并不基于改善组织中的供血。因此这些化合物适用于作癫痫和老年性痴呆症的新疗法，特别可治疗患有中风或有中风危险的患者。

本发明还涉及上述化合物在制备用于治疗慢性炎症病变，溃疡性结肠炎，及节段性回肠炎 (Crohn's disease) 的制剂及具有抗增殖活性的制剂中的用途。化合物的作用可由其抑制非选择性阳离子通道 (UCC) 而解释。

慢性支气管哮喘的病理生理学是基于炎症的病变，它通过发炎细胞的活化作用而调节 (BARNES, 1987; SEIFERT 与 SCHULTZ, 1991)。

发炎细胞 (例如：嗜中性粒性白细胞及肥大细胞或永久细胞系 HL-60 细胞或敏化的 RBL 细胞，即带有 γ -球蛋白 E 的那些细胞) 的受体调节性活化作用与刺激性激动剂 (例如：内皮素 (endothelin)、PAF、白三烯 (leukotrienes)、趋化性肽 fMLP 或针对敏化肥大细胞的抗原) 的性质无关而是受到非选择性阳离子通道 (UCC) 的阻断剂而抑制 (RINK, 1990)。引起持续活化受体调节性细胞的细胞外的钙则经由这些通道而进入细胞内 (PUTNEY, 1990)。若这种钙的供应受阻，结果将阻断炎症细胞的活化作用。

通常的二氢吡啶或苯烷基胺类的钙拮抗剂都不抑制 UCC 或炎症病变 (WELLS 等人, 1986)。

细胞活化作用的测定或其受到 UCC 阻断剂的抑制作用的测定，是用 GRYNKIEWICZ 等人 (1985) 所述的方法，由荧光测定法定量在带有 fura-2 的细胞中的细胞质的钙离子浓度的动力学。这过程已证实

是一种在本发明范围内检测UCC-阻断剂的可靠筛选方法。

所谓功能性赛希加金 (THAPSIGARGIN) 抑制作用已证实适合于具体表征非选择性阳离子通道的阻断剂。Thapsigargin是一种由THASTRUP等人描述的肿瘤促进剂 (Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 87, 2466-2470, 1990), 它选择性地且不可逆性地抑制细胞内 IP_3 -敏感性 Ca^{2+} -存储库的 Ca^{2+} -ATPase。结果则迅速消耗 Ca^{2+} -储存库。如J. PUTNEY所述 (Calcium, 11, 611-624, 1990), 这种储存库的消耗则成为生理上刺激而使细胞膜中非选择性阳离子通道打开。结果使大量 Na^+ 与 Ca^{2+} 流入细胞中。由于这些性质, Thapsigargin因此适用于作为间接刺激剂以不依赖激动剂和 IP_3 而打开非选择性阳离子通道。

在本发明的范围内, 非选择性阳离子通道的Thapsigargin刺激作用已成功在作用于HL 60细胞 (人体白血病细胞), 海马与皮质神经元细胞以及RBL细胞 (老鼠嗜碱性淋巴瘤细胞), 因此证实在某些细胞系中含有这种通道。

细胞质 Ca^{2+} 浓度 ($[Ca^{2+}]_i$) 在细胞增殖及肿瘤生长中起重要作用 (其概要说明参见L. R. ZACHARSKI, Journal of Medicine 19:145-177, 1988)。尤其是, 通过具有连续性肌醇三磷酸盐 (IP_3)-调节的受体活化作用而刺激 Ca^{2+} 流入细胞中, 这一点对致癌细胞增殖作用似乎具有关键重要性 (U. KIKKAWA与Y. NISHIZUKA, Ann. Rev. Cell. Biol. 2:149-178, 1986)。这种机理在形成转移和“多重药物抗性”中也起一定作用 (其概要说明参见上述L. R. ZACHARSKI, J. MED. 19:145-177, 1980)。

因而认为作为非选择性阳离子通道 (UCC) 的间接刺激物的Thap-

sigargin不仅使细胞中承载过量 Ca^{2+} ，而且是一种高度有效的肿瘤促进剂(V. THASTRUP等人, Proceedings of the Natl. Acad. Sci: (USA) 87:2466 - 2470, 1990)。由UCC阻断 Ca^{2+} 流入的结果使细胞内Ca离子浓度正常化，因此可抑制肿瘤生长等。

常用的钙拮抗剂并不抑制这种UCC。惊人地发现，根据本发明化合物抑制钙流经UCC而流入细胞。

如S.H. MURCH等人所示(Lancet 339:381 - 385, 15, 1992年2月)，内皮素I在如溃疡性结肠炎及节段性回肠炎的炎症性肠部疾病中起重要的病理生理学作用。采用免疫组织化学法已表示，在患有节段性回肠类的患者的粘膜下层区域及在患有溃疡性结肠炎的患者的大肠上皮的固有层区域与健康的正常人体相比具有显著且大幅度提高的内皮素I浓度。有认为局部分泌内皮素会导致严重血管痉挛，出现连续散布的缺血而产生小梗塞，这被视为上述疾病的真正原因。内皮素导致血管痉挛效果的原因是血管肌细胞的 Ca^{2+} 太多。内皮素主要引发 Ip_3 调节细胞内释出 Ca^{2+} ，随后大量横跨膜的 Ca^{2+} 流经二氢吡啶不敏感的通道而进入(M.S.Simonson等人, Clin. Invest. Med 14:499-507, 1991; T. Masakai, J. Cardiovasc. Pharmacol. 13: Suppl. 5. S1-S4, 1989; D. W.Hay, R. J. Pharmacol. 100: 383 - 392, 1990)。这些通道是非选择性阳离子通道，曾有报导说明其存在于大肠粘膜的细胞中(Chr.Siemer和H.Gogelin, Europ. J. Physiol. 420:319 - 328, 1992)。

带有fura - 2 - 的人类白病细胞(HL 60 细胞)受内皮素刺激的活性化作用经证明是一种适合于检测功能性内皮素拮抗剂的筛选模式。根据G. GRYNKIEWICZ等人(J.Biol. Chem. 260:3440 - 3450,

1985), 可利用荧光光谱测定法监测HL 60细胞(悬浮液)的细胞质中细胞内 Ca^{2+} 浓度, 并作为内皮素对细胞活化作用的测定值而定量。添加0.1 mM的内皮素就可产生刺激作用, 并利用本发明的物质, 随剂量变化而受抑制。

根据本发明物质的功能性内皮素拮抗作用是通过非选择性阳离子通道的阻断作用而进行调节。

因此在RBL-hml细胞上检测功能性Thapsigargin拮抗作用也是一种适合于筛选功能内皮素拮抗剂的方法。

实验过程:

为了进行筛选, 在没有 Ca^{2+} 的培养基中, 用 $0.1 \mu\text{M}$ Thapsigargin刺激带fura-2的粘附性RBL-hm 1细胞。4分钟后, 细胞外 Ca^{2+} 恢复到1.5 mM浓度, 并利用fura-2-荧光记录因大量横跨膜的 Ca^{2+} 通过非选择性阳离子通道进入细胞而引起过度提高的细胞质 Ca^{2+} 浓度。

这种 Ca^{2+} 流入只因非选择性阳离子通道阻断剂, 随剂量变化的方式而受抑制。不论通常的钙拮抗剂或刺激 IP_3 -转换的激动剂的专一性阻断剂都不会抑制由Thapsigargin间接引起的横跨膜的 Ca^{2+} 的进入。本发明的化合物的特性在于抑制UCC。

类似于KUDO与OGURA(1986)的用于神经元细胞所述的方法, 以荧光法测定个别粘附性RBL-hml细胞的细胞质中的 Ca^{2+} 浓度。使用蔡司公司(ZEISS)制造的AXIOVERT 35荧光显微镜, 配合由HAMAMATSU公司制造的图像系统, 包括ICMS图像处理系统, 具有控制组件的余光相机及图像加强剂DVS 3000。

以Thapsigargin($0.1 \mu\text{M}$)刺激细胞活化作用后, 连续记录细胞

质 Ca^{2+} 浓度的动力学, 以浓度/时间曲线表示。在有和没有 $10\text{ }\mu\text{M}$ 试验物质的存在下比较两种活化细胞培养物的曲线。在这些曲线下的面积(曲线下面积 = AUC)经过积分计算, 并记录为细胞活化作用的测定值。采用下列公式计算受试的UCC - 阻断剂的抑制效力:

$$\%H = 100 - \frac{\text{AUC}_{\text{抑制}} \times 100}{\text{AUC}_{\text{(对照)}}}$$

$\%H$ = 受刺激的和受到 $10\text{ }\mu\text{M}$ 试验物质抑制的钙经由选择性阳离子通道进入的抑制百分比。

$\text{AUC}_{\text{抑制}}$ = 在有刺激剂加 $10\text{ }\mu\text{M}$ 抑制性试验物质的存在下时所记录的曲线下面积。

$\text{AUC}_{\text{对照}}$ = 仅添加刺激剂后, 所记录的曲线下面积。

有关上述说明的参考文献:

BARNES P.J., I.W. RODGER and N.C. THOMSON
Pathogenesis of asthma, in "ASTHMA, basic mechanisms and clinical management"
ED by P.J. BARNES; ACADEMIC PRESS, LONDON, 1988

GRYNKIEWICZ G., M. POENIE and R.Y. TSIEN
A new generation of Ca^{2+} -indicators with greatly improved fluorescence properties
J. BIOL. CHEM. 260: 3440-3450, 1985

HIDE, M. and M.A. BEAVEN
Calcium influx in a rat mast cell (RBL-2H3) line
J. BIOL. CHEM. 266 15221-15229, 1991

KUDO, Y. and A. OGURA

Glutamate-induced increase in intracellular Ca^{2+} -
concentration in isolated hippocampal neurones

BR. J. PHARMACOL. 89: 191-198; 1986

PUTNEY, J.W., jr.

Capacitative Calcium entry revised

CELL CALCIUM 11: 611-624, 1990

RINK, T.J.

Receptor-mediated calcium entry

FEBS LETT. 268: 381-385, 1990

SEIFERT, R. and G. SCHULTZ

The superoxide forming NADPH oxidase of phagocytes: An
enzyme system regulated by multiple mechanism

REV. PHYSIOL. BIOCHEM. PHARMACOL., Vol. 117,

SPRINGER VERL., 1991

WELLS, E., C.G. JACKSON, S.T. HARPER, J. MANN and R.P.

EAOY

Characterization of primate bronchoalveolar mast cells

II, inhibition of histamine, LTC_4 and $\text{PGF}_{2\alpha}$ release from

primate bronchoalveolar mast cells and a comparison with
rat peritoneal mast cells

J. IMMUNOL. 137: 3941-3945, 1986.

测量结果:

RBL-hm 1细胞中经Thapsigargin刺激作用($0.1\mu\text{M}$ Thapsigargin)后UCC的抑制百分比示于表中。试验物质的标准浓度为 10^{-5} mol)。

通过下列试验法证实功能性消炎效果:

使用个别粘附于玻璃载片上的RBL-2H-3细胞(一种与肥大细胞相关的肿瘤细胞系)。

按HIDE和BEAVEN (1991)所述的方法进行RBL-2H3-细胞的培养与附着。为了敏化粘附性RBL-2H3-细胞,使细胞于室温下,与一种稀释1:2000的针对二硝基酚-牛血清白蛋白配合物(DNP-BSA-抗原)的市售 γ -球蛋白E溶液商品培养2小时。然后洗涤细胞。添加0.1毫升DNP-BSA-溶液(10微克/毫升)时,即出现强力的免疫性细胞活化作用,该作用是受到细胞质的过量 Ca^{2+} 而调节。类似于KUDO和OGURA(1984)用于神经元细胞所述的方法,于个别粘附性RBL-2H3-细胞的细胞质中,以萤光法测定钙,该方法也说明于本发明文中。

在该试验所用的对照物质为(10 μM)色甘氨酸(chromoglycate),它对抗原诱发的细胞活化作用产生约50%抑制作用。

在试验中,上述化合物呈现的%H值相当于上文所说明的数值。

各种不同人类肿瘤细胞系的微培养物研究中使用四唑鎓盐分析法以确定本发明物质的抗增殖效果,惊人地表明受试化合物比对照物质戊脉安(Verapamil)强5至100倍。

采用MOSMANN (J. IMMUNOL. METH. 65:55-63, 1983), DENIZOT 等人 (J. IMMUNOL. METH. 89:271-277, 1986) 和 J. ELIASON 等 (INT. J. CANCER 46: 113-117, 1990) 所述的MTT试验法以测定试验物质的抗增殖效果。(MTT = [3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓化溴],由美国加州艾山冈多,康米肯公司(CHEMICON INC. EL Segundo CA. USA)生产)。该指示剂仅在含有完整线粒体的活细胞中代谢而成蓝色甲臍(formazane)产物。我们试验中采用下列人

类肿瘤细胞系：A 549(肺的腺癌瘤)，A 431(女阴表皮癌瘤)，PC 3(前列腺的腺癌瘤)，SK BR 3(乳房腺癌瘤)，HT 29(CX1 1)(结肠的腺癌瘤)及K 562(慢性脊髓白血病细胞)。

于微滴定板上进行试验。每一孔中含有100微升的细胞悬浮液(每毫升 0.2×10^6 个细胞)。所使用的培养基为含有10%经加热失活的胎牛血清与50微克/毫升庆大霉素(gentamycin)的RPMI 1640。细胞悬浮液在37℃下，在饱和点湿度的CO₂(5%)/空气(95%)气氛中，在有或没有各种浓度变化的抗增殖试验物质的存在下培养0、24、48或72小时。试验物质溶于DMSO(最终稀释度：0.1%)。然后添加10微升MTT溶液(3毫克/毫升)，3小时后添加100微升含0.08 N HCl的异丙醇溶液。再1小时后。于微盘读数机上读取570 nm的吸光度(对照组波长630 nm)。吸光度与活细胞数目呈直接比例关系。试验物质的半最大抑制浓度为1微克/毫升。

由分离出的血管制剂确定上述功能性内皮素或Thapsigargin拮抗剂的解除血管痉挛的效果。利用电磁性流动测定法(设备由Hugo Sachs Elektronik MARCH供应)，在取自老鼠，经逆行灌流的自发性搏动的兰根道夫(LANGENDORFF)心脏上持续定量冠状灌流量。这测定设备可用来记录血管痉挛的程度，持续时间与过程的型态，其准确度很高。如以浓度100 nM的内皮素灌流时，冠状灌流量由11降至5毫升/分钟。利用本发明物质在灌流中的限制就可逆转。本发明化合物在有关Thapsigargin对带fura-2的RBL-hm 1-细胞的抑制作用或内皮素对带fura-2的HL 60细胞的抑制效果上的能力与在兰根道夫制剂上检测到的试验物质的解除血管痉挛效果有显著相关性。由此得到的结论为，受试物质的解除血管痉挛的内皮素拮抗作用，

可阻断非选择性阳离子通道。

药物制剂的实施例

a) 糖衣片剂

一个糖衣片芯包含:

通式I的活性物质	30.0 毫克
乳糖	100.0 毫克
玉米淀粉	75.0 毫克
明胶	3.0 毫克
硬脂酸镁	2.0 毫克

210.0 毫克

制法

活性物质与乳糖及玉米淀粉混合, 与10%明胶水溶液通过1毫米筛孔而制成颗粒, 于40℃干燥, 再一次过筛。所得颗粒与硬脂酸镁混合, 并压制。将这样制成的剂芯按一般方法, 使用由糖、二氧化钛, 滑石及阿拉伯胶组成的水性悬浮液进行包覆。完成的糖衣片以蜂蜡作最后润饰。

b) 片剂

通式I活性物质	30.0 毫克
乳糖	100.0 毫克
玉米淀粉	70.0 毫克
可溶性淀粉	7.0 毫克
硬脂酸镁	3.0 毫克

210.0 毫克

制法

活性物质与硬脂酸镁用可溶性淀粉的水溶液制成颗粒，颗粒干燥，与乳糖及玉米淀粉均匀混合。混合物随后压成重210毫克的片剂。

c) 胶囊

根据式I的活性物质	20.0 毫克
乳糖	230.0 毫克
玉米淀粉	40.0 毫克
滑石	10.0 毫克
	300.0 毫克

制法

取活性物质，乳糖及玉米淀粉先在混合机中合并，然后于研磨机中混合。混合物再送回混合机中，与滑石均匀混合，以机械灌装成硬明胶囊。

d) 片剂

本发明的活性物质	40.0 毫克
乳糖	100.0 毫克
玉米淀粉	50.0 毫克
胶体硅石	2.0 毫克
硬脂酸镁	3.0 毫克
总量	195.0 毫克

制法

取活性物质与一部分赋形剂混合，并与可溶性淀粉的水溶液制成颗粒。颗粒干燥后，添加其余赋形剂，混合物压成片剂。

e) 糖衣片剂

本发明活性物质	20.0 毫克
乳糖	100.0 毫克
玉米淀粉	65.0 毫克
胶体硅石	2.0 毫克
可溶性淀粉	5.0 毫克
硬脂酸镁	3.0 毫克
总量	195.0 毫克

制法

按实施例a)所述，将活性物质与赋形剂压成剂芯，然后按一般方法，用糖，滑石及阿拉伯胶包覆剂芯。

f) 栓剂

本发明的活性物质	50.0 毫克
乳糖	250.0 毫克
栓剂基质，适量，加至	1.7 克

制法

将活性物质和乳糖共同混合，混合物均匀悬浮在熔化的栓剂基质中。悬浮液倒入冷却的模型中，形成重1.7 克的栓剂。

g) 安瓿

本发明的活性物质	20.0 毫克
氯化钠	5.0 毫克

二次蒸馏水，适量，加至 2.0 毫升

制法

取活性物质与氯化钠溶于二次蒸馏水中，并于无菌条件下，将溶液移入安瓿中。

h) 安瓿

本发明活性物质	10.0 毫克
氯化钠	7.0 毫克
二次蒸馏水，适量，加至	1.0 毫升

i) 滴剂

本发明活性物质	0.70 克
对羟基苯甲酸甲酯	0.07 克
对羟基苯甲酸丙酯	0.03 克
去离子水，适量，加至	100.0 毫升

制法

取活性物质与防腐剂溶于去离子水中，溶液过滤，并移入100毫升小瓶中。