[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D497/04
C07D495/04 A61K 31/4365
A61P 9/00 A61P 11/00
A61P 27/06 A61P 37/08
A61M 11/00
//(C07D497/04,327:00,
221:00)

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00812495.7

[45] 授权公告日 2005 年 2 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1188416C

[22] 申请日 2000.6.23 [21] 申请号 00812495.7
[30] 优先权
[32] 1999.7.12 [33] US [31] 60/143,354
[86] 国际申请 PCT/US2000/017310 2000.6.23
[87] 国际公布 WO2001/004124 英 2001.1.18
[85] 进入国家阶段日期 2002.3.5
[71] 专利权人 奥索-麦克尼尔药品公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 J·H·多德 J·R·亨里
K·C·鲁佩尔特 J·L·布林顿
D·A·哈尔
审查员 刘 雷

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 钟守期

权利要求书 4 页 说明书 21 页

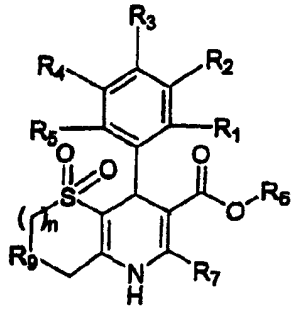
[54] 发明名称 氧硫庚英并[6,5-b]二氢吡啶和相关组合物及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供新型氧硫庚英并[6,5-b]二氢吡啶。这些化合物可用作具有心血管、抗哮喘和抗支气管收缩活性的钙通道拮抗剂。因此，本发明也提供药用组合物和方法，以预防和治疗疾病如过敏、变态反应、哮喘、支气管痉挛、痛经、食管痉挛、青光眼、早产、泌尿道疾病、胃肠动力紊乱和心血管疾病。

ISSN1008-4274

1. 一种式 I 的化合物



式 I

或其药学上可接受的盐，其中

(a) R_1、R_2、R_3、R_4和R_5独自地选自 H、OH、卤素、氰基、NO_2、烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{1-8}烷基磺酰基、C_{1-4}烷氧羰基、C_{1-8}烷硫基、二氟甲氧基、二氟甲硫基和三氟甲基，或者R_1和R_2形成噁二唑;

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

(i)R'和 R"独自地选自 H、C_{1-8}直链或支链烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、苄基和苯乙基，或(ii)R'和 R"共同形成选自以下的杂环：哌啶子基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基和 N-取代的哌嗪基，所述 N-取代的哌嗪基由 H、C_{1-8}直链或支链烷基、苄基、二苯甲基、苯基或取代的苯基取代，所述取代的苯基由NO_2、卤素、C_{1-8}直链或支链烷基、C_{1-8}烷氧基和/或三氟甲基所取代;

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

(d) R_9为氧或硫; 和

(e) n 为 2。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R_9为氧。

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

4. 权利要求 1 的化合物，其中 R_7为甲基。

5. 权利要求 1 的化合物，其中 R_1、R_2、R_3、R_4和 R_5独自地选自 H、卤素和 NO_2。

6. 权利要求 1 的化合物，其为 2,3,6,9-四氢-7-甲基-9-(3-硝基苯基)-5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸 2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙酯,1,1-二氧化物。

7. 权利要求 1 的化合物，其为 9-(2-氯苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基-5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸甲酯,1,1-二氧化物。

8. 权利要求 1 的化合物，其为 9-(2-氯苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基-5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸 2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙酯,1,1-二氧化物。

9. 权利要求 1 的化合物，其为 2,3,6,9-四氢-7-甲基-9-(3-硝基苯基)-5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸甲酯,1,1-二氧化物。

10. 权利要求 1 的化合物，其为 2,3,6,9-四氢-7-甲基-9-(2-硝基苯基)-5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸甲酯,1,1-二氧化物。

11. 权利要求 1 的化合物，其为 9-(3-氯苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基-5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸甲酯,1,1-二氧化物。

12. 权利要求 1 的化合物，其为 9-(3-氯苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基-5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸 2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙酯,1,1-二氧化物。

13. 权利要求 1 的化合物，其为 2,3,6,9-四氢-7-甲基-9-(2-硝基苯

基)-5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸 2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙酯,1,1-二氧化物。

14. 权利要求 1 的化合物，其为 9-(2-氯-6-氟苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基-5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸 2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙酯,1,1-二氧化物。

15. 一种药用组合物，它含有权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体。

16. 权利要求 15 的药用组合物在制备用于治疗可通过减少流入到细胞的钙离子流而减轻的疾病的药物中的应用，其中所述疾病归因于钙离子流的这些作用。

17. 权利要求 16 的应用，其中所述疾病选自过敏、变态反应、哮喘、支气管痉挛、痛经、食管痉挛、青光眼、早产、泌尿道疾病、胃肠动力紊乱和心血管疾病。

18. 权利要求 17 的应用，其中所述疾病为哮喘。

19. 权利要求 17 的应用，其中所述心血管疾病选自高血压、局部缺血、心绞痛、充血性心力衰竭、心肌梗死和中风。

20. 权利要求 15 的药用组合物在制备用于抑制患者疾病发生的药物中的应用，所述疾病通过减少流入到细胞的钙离子流的调节而得到缓解，而所述疾病归因于钙离子流的这些作用。

21. 权利要求 20 的应用，其中所述疾病选自过敏、变态反应、哮喘、支气管痉挛、痛经、食管痉挛、青光眼、早产、泌尿道疾病、胃肠动力紊乱和心血管疾病。

22. 权利要求 21 的应用，其中所述疾病为哮喘。

23. 权利要求 21 的应用，其中心血管疾病选自高血压、局部缺血、心绞痛、充血性心力衰竭、心肌梗死和中风。

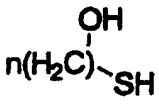
24. 权利要求 20 的应用，其中所述患者具有正常或偏低的血压。

25. 一种向患者给予权利要求 15 的药用组合物的装置，该装置包括容器和其中的药用组合物，其中所述容器具有向患者传递治疗

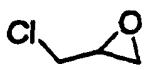
和/或预防剂量的所述药用组合物的器具。

26. 一种制备权利要求 1 化合物的方法，该方法包括以下步骤

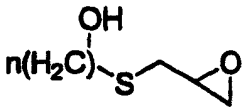
(a) 使式 1a 化合物与式 1b 化合物反应，生成式 1c 化合物；



1a

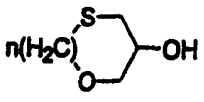


1b

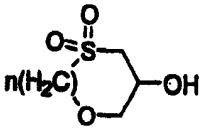


1c

(b) 用 NaOH 处理式 1c 化合物，生成式 1d 化合物；



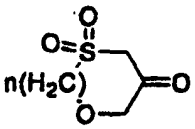
1d



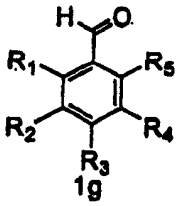
1e

(c) 用间-氯代过苯甲酸和 $CHCl_3$ 处理式 1d 化合物，生成式 1e 化合物；

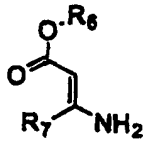
(d) 用琼斯试剂和丙酮处理式 1e 化合物，生成式 1f 化合物；及



1f



1g



1h

(e) 使式 1f 化合物与式 1g 和式 1h 化合物反应，生成权利要求 1 的化合物。

氧硫庚英并[6,5-*b*]二氢吡啶和相关组合物及其制备方法

发明领域

本发明涉及用作钙通道阻滞剂的新的氧硫庚英并(Oxathiepino)[6,5-*b*]二氢吡啶。这些化合物及相关的药用组合物可用于治疗和预防多种疾病如过敏、变态反应、哮喘、支气管痉挛、痛经、食管痉挛、青光眼、早产、泌尿道疾病、胃肠动力紊乱和心血管疾病。

本发明的背景

硫代环烯并[3,2-*b*]吡啶是平滑肌组织吸收钙离子的抑制剂。它们通过松弛或防止由钙机理调节的收缩来起作用(Dodd 等,Drug Des.Discov.1997 15:135-48)。这些化合物是有效的抗高血压和支气管扩张药。

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

Dodd 等评估了一系列有五-9 元砜环的硫代环烯并[3,2-*b*]吡啶的钙拮抗活性。发现将砜环从 5 元增加到 8 元会引起体外效力增加两个数量级。发现有利于气管作用超过主动脉作用的芳族取代模式是 2-NO_2 和 2-Cl、6-F。发现使体内活性最大化的酯侧链为 N-苄基-N-甲基氨基乙基部分(Dodd 等, Drug Des.Discov.1997 15:135-48 和 Drug Des.Discov.1993 10:65-75)。

已知大量与硫代环烯并吡啶有关的化合物，如下列出版物所例举的。Straub 的美国专利第 5,708,177 号公开了旋光性邻位取代的 4-芳基-或杂芳基-1,4-二氢吡啶的制备方法，它是通过氧化其相对的对

映体及随后还原来进行的。Wustrow 等的美国专利第 5,075,440 号，公开了用作具有心血管、抗哮喘和抗支气管收缩活性的钙通道拮抗剂的吡啶并[2,3-f][1,4]硫氮杂䓬和吡啶并[3,2-b][1,5]苯并硫氮杂䓬。Schwender 和 Dodd 的美国专利第 4,879,384 和 4,845,225 号公开了被取代的硫代环烯并[3,2-b]吡啶，它们也用作具有心血管、抗哮喘和抗支气管收缩活性的钙通道拮抗剂。美国专利第 4,285,955 和 4,483,985 号公开了无环砜在具有钙通道拮抗活性的简单二氢吡啶上的取代。美国专利第 4,532,248 号公开了多种二氢吡啶类，包括稠合于二氢吡啶核的环砜。公开了全部种类的有利于心血管活性。最后，Pagani,G.P.A.,J.Chem.公开了 Soc.Perkin Trans.2,1392(1974)10-苯基-2H-噻喃并[3,2-b]喹啉。然而，这些化合物都不是钙通道拮抗剂。

“软性药物(Soft drugs)”(也称作“前药(antedrug)”)是有生物活性的药物，在其预定的作用点上达到其疗效后它们被代谢失活。用软性药物代替其不可失活的类似物，以避免无益的副作用。软性药物是众所周知的(参见如，Biggadike 等,2000,J.Med.Chem.43:19-21;Lee 等,1998,Curr.Opin.Drug Disc.Dev.1:235-44)。然而，没有二氢吡啶的软性药物是已知的。

本发明概述

本发明提供如下定义的式 I 类的新化合物及其制备方法。本发明也提供包括该化合物和药学上可接受的载体的药用组合物。

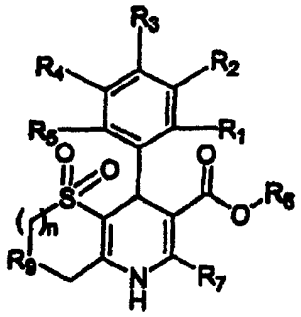
本发明进一步提供一种治疗患有其病情可通过减少流入到细胞的钙离子流而减轻的疾病患者的方法，而所述疾病归因于钙离子流的这些作用，该方法包括给予患者治疗有效量的该药用组合物。

本发明还进一步提供一种抑制患者疾病发生的方法，所述疾病的减轻是通过减少流入到细胞的钙离子流而调节的，而钙离子流的作用是该疾病的诱因，该方法包括给予患者预防有效量的该药用组合物。

最后，本发明提供向患者给予本药用组合物的装置，包括容器及其中的药用组合物，其中容器具有将治疗和/或预防量的本药用组合物传递给患者的装置。

本发明详述

本发明提供式I化合物，或其药学上可接受的盐，



式1

其中

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

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

(i) R'和R"独自地选自H、C_{1-8}直链或支链烷基、C_{3-7}环烷基、苯基、苄基和苯乙基，或

(ii) R'和R"共同形成选自以下的杂环：哌啶子基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、2-噻吩基、3-噻吩基及所述杂环的N-取代衍生物，所述的N-取代衍生物可由H、C_{1-8}直链或支链烷基、苄基、二苯甲基、苯基和/或取代的苯基(由NO_2、卤素、C_{1-8}直链或支链烷基、C_{1-8}烷氧基和/或三氟甲基所取代)取代；

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

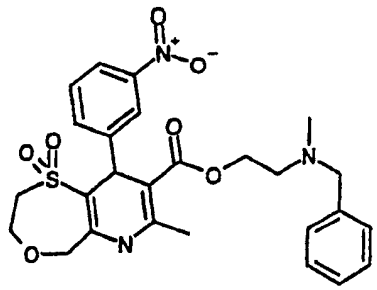
(d) R_9为氧或硫；和

(e) n为1-4的整数。

在所述化合物的一个实施方案中，R_6为$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2PH$或甲基。在另一实施方案中，R_7为甲基。在又一个实施方案中，R_1、R_2、R_3、R_4和R_5独自地选自H、卤素和NO_2。在优选的实施方案中，R_9为氧。

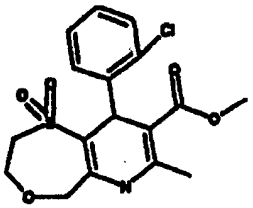
下列化合物为本发明的实例。

化合物1：5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸,2,3,6,9-四氢-7-甲基-9-(3-硝基苯基),2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙酯,1,1-二氧化物。



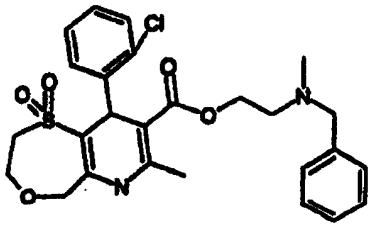
化合物1

化合物2：5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸,9-(2-氯苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基甲酯,1,1-二氧化物。



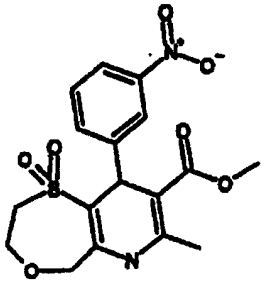
化合物 2

化合物 3: 5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸, 9-(2-氯苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基,2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙酯,1,1-二氧化物.



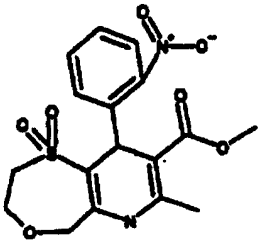
化合物 3

化合物 4: 5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸, 2,3,6,9-四氢-7-甲基-9-(3-硝基苯基),甲酯,1,1-二氧化物.



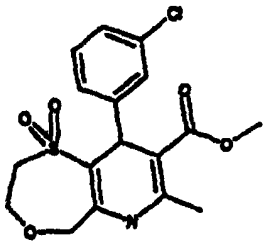
化合物 4

化合物 5: 5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸, 2,3,6,9-四氢-7-甲基-9-(2-硝基苯基),甲酯,1,1-二氧化物.



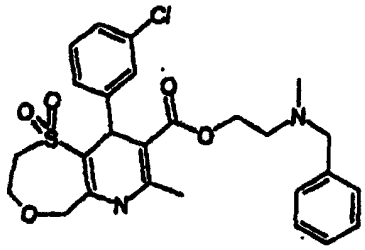
化合物 5

化合物 6: 5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸, 9-(3-氯苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基,甲酯,1,1-二氧化物。



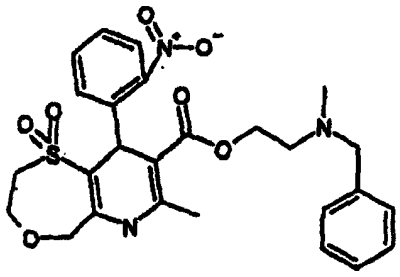
化合物 6

化合物 7: 5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸, 9-(3-氯苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基,2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙酯,1,1-二氧化物。



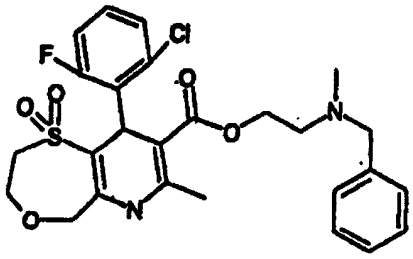
化合物 7

化合物 8: 5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸, 2,3,6,9-四氢-7-甲基-9-(2-硝基苯基),2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙酯,1,1-二氧化物。



化合物 8

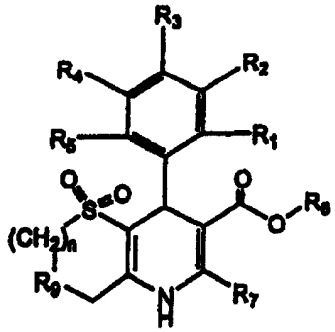
化合物 9: 5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸, 9-(2-氯-6-氟苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基,2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙酯,1,1-二氧化物。



化合物 9

本发明也提供式 I 化合物的软性药物类似物。这些软性药物的特征在于连接在酯基上的化学不稳定部分依次连接在二氢吡啶环结构上。该软性药物令所述药品局部地发挥其作用，并随后于血流中被代谢，因而减少了不希望的全身效应(如低血压)。该药性较小的药的使用有可能以较大剂量的权利要求的二氢吡啶化合物给药而不会令患者经受不能耐受的不需要的全身效应。

特别地，本发明提供式 II 化合物，



II

或其药学上可接受的盐，其中

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

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

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

烷基-芳基-C(O)OR'、-烷基-OC(O)R'、-烷基-C(O)R'、-烷基-C(O)OR'、-烷基-N(R")C(O)R'及-烷基-N(R")C(O)OR'，其中R'和R"独自地选自氢、氨基、烷基、芳基、芳基稠合的环烷基和杂环基，所述氨基、烷基、芳基、芳基稠合的环烷基和杂环基任选被卤素、氰基、NO_2、内酯、氨基、烷基氨基、芳基取代的烷基氨基、酰胺、氨基甲酸酯、氨基甲酰基、环状碳酸酯、烷基、卤素取代的烷基、芳烷基、烷氧基、杂环基和/或芳基(芳基任选被OH、卤素、氰基、NO_2、烷基、氨基、二甲氨基、烷氧基、烷基磺酰基、C_{1-4}烷氧羰基、烷硫基和/或三氟甲基取代)所取代；和

(d) R_9为氧或硫。

上述式I化合物的各种优选实施方案也被设计为式II化合物的实施方案。另外，在式II化合物的优选实施方案中，R_8选自-烷基-OH、内酯、环状碳酸酯、烷基取代的环状碳酸酯、芳基取代的环状碳酸酯及-烷基-OC(O)R'，其中R'如上所述。

下列化合物(本文中称作第10-19号化合物)也是本发明的优选实施方案：

5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸，9-(2,3-二氯苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基-,(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲酯,1,1-二氧化物；

5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸，9-(2,3-二氯苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基-,(2-氧代-5-苯基-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲酯,1,1-二氧化物；

5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸，9-(2-氯苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基-,2-羟基乙酯,1,1-二氧化物；

5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸，9-(2-氯苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基-,2-(2-甲基-1-氧代丙氧基)乙酯,1,1-二氧化物；

5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸，9-(2-氯-6-氟苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基-,2-(2-甲基-1-氧代丙氧基)乙酯,1,1-二氧化物；

5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸，9-(2-氯-6-氟苯基)-2,3,6,9-

四氢-7-甲基-,2-[(环丙基羰基)氧基]乙酯,1,1-二氧化物;

5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸, 9-(2-氯-6-氟苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基-,2-(乙酰氧基)乙酯,1,1-二氧化物;

5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸, 9-(2-氯-6-氟苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基-,2-[(环己基羰基)氧基]乙酯,1,1-二氧化物;

5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸, 9-(2-氯-6-氟苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基-,2-(苯甲酰氧基)乙酯,1,1-二氧化物;及

5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸, 9-(2-氯苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基-,3-(苯甲酰氧基)丙酯,1,1-二氧化物。

除非特别说明，否则，术语“烷基”指仅由碳和H组成的饱和直链、支链或环状取代基。术语“烷氧基”指O-烷基，其中烷基定义如上。作为例子的芳基取代基包括，如，苯基、萘基、二苯基、氟苯基、二氟苯基、苄基、苯甲酰氧基苯基、羰基乙氧基苯基、乙酰基苯基、乙氧基苯基、苯氧基苯基、羟苯基、羧苯基、三氟甲苯基、甲氧基乙苯基、乙酰氨基苯基、甲苯基、二甲苯基、二甲基氨基甲酰苯基、$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2PH$、$-CH_2CH_2-N(Me)-CH_2-$杂芳基等。术语“卤素”指氟、氯、溴和碘。符号“Ph”指苯基。“独自地”指当存在不至一个取代基时，取代基可不相同。

本发明的化合物在二氢吡啶环的4-位上是不对称的，因而可作为旋光对映体存在。因此，由可存在于它们的旋光对映体、外消旋物和外消旋混合物中的其它不对称中心所产生的所有可能的旋光异构体、对映体、对映异构体或非对映体也是本发明的一部分。可用本领域技术人员所知道的方法如，对映异构体的纯酸的非对映异构体盐的分级再结晶分离对映体。或者，对映体也可用色谱法在Pirkle型柱中分离。

用于本文的术语“药学上可接受的盐”指具有所需游离碱的药理学活性而不是生物学或其它不需要的活性的游离碱的盐。这些盐可衍生自无机或有机酸。无机酸的实例有盐酸、硝酸、氢溴酸、硫

酸和磷酸。有机酸的实例有乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对-甲苯磺酸、甲磺酸、水杨酸等。

可用容易购到的初始原料制备所述化合物。下文中的流程I所示的合成第一步为本领域所熟知(Shibata等,Fuji Photo Film Co., Ltd., Jpn. Kokai Tokkyo Koho,p.47;日本专利62253161,1987; 日本专利申请86-39760(860224);加拿大专利申请第429975号, 1988)。

本发明也提供包括所述化合物和药学上可接受的载体的药用组合物。

可根据常规的制药技术制备含有与药用载体紧密掺合的作为活性剂的本发明的化合物的药用组合物。取决于用药要求的制剂形式，所述载体可呈各种形式。例如全身用药，包括但不限于静脉内、口服、经鼻或不经肠的。为制备口服剂型的组合物，任何常用的药用载体都可采用，例如在口服液体制剂(如，悬液、酏剂和溶液)情况下的水、二醇类、油、醇、矫味剂、防腐剂、着色剂、糖浆等，或在口服固体制剂(如，粉剂、胶囊和片剂)情况下的载体如淀粉、糖、稀释剂、颗粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。

在一具体实施方案中，本发明的化合物通过吸入给药。对于吸入疗法，所述化合物可以为用来经计量剂量吸入器给药的溶液，或呈适用于干粉吸入器或吹入器的形式。更具体地说，用于根据本发明的化合物可方便地以从压力容器、加压包或喷雾器中出来的气溶胶喷雾的形式传递，例如，与合适的抛射剂如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它在这类容器中的合适气体共同使用。通过阀来传递计量的量可确定剂量单位。用药学上可接受的材料如明胶制备的、用于吸入器或吹入器的胶囊和药筒可配制成含有所述化合物和适用的粉末载体如乳糖或淀粉的粉末混合物。

由于给药方便，片剂和胶囊代表有利的口服剂量单位形式，其

中采用固体药用载体。如需要，片剂可通过标准技术包有糖衣或肠溶衣。对于不经肠给药，载体通常会含灭菌水，尽管也可包括用于溶解或防腐目的的其它成分。也可制备可注射的悬液，其中可采用适当的液体载体、悬浮剂等。所述化合物也可以气溶胶形式给药。

本药用组合物一般会含每剂量单位(如，片剂、胶囊、粉剂、注射剂、一茶匙的容量单位等)约 0.001-约 100 mg/kg，优选约 0.01-约 20 mg/kg 的本发明化合物。确定本药用组合物的治疗或预防有效量的方法为本领域已知的。药用组合物向人体给予本发明的药用组合物的有效剂量，例如，可由对动物研究结果的计算确定。

本发明的化合物抑制钙离子吸收到平滑肌中，并因此起到了松驰或防止钙离子介导的平滑肌组织的收缩的作用。

因而，本发明进一步提供一种治疗患有其病情可通过减少流入到细胞的钙离子流而减轻的疾病患者的方法，而所述疾病归因于钙离子流的这些作用，该方法包括以治疗有效量的该药用组合物向患者给药。作为患有哮喘的患者的实例，患者的气管因气管的平滑肌细胞(“SMC'S”)的收缩而变得狭窄。钙离子流入 SMC'S(其作用是所述疾病的诱因)的减少将有望于缓解疾病。

本发明还进一步提供一种抑制患者疾病发生的方法，所述疾病的减轻是通过减少流入到细胞的钙离子流而调节的，而钙离子流的作用是该疾病的诱因，该方法包括以预防有效量的该药用组合物给予患者。

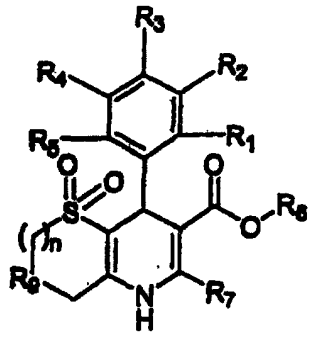
在一个实施方案中，所述疾病选自过敏、变态反应、哮喘、支气管痉挛、痛经、食管痉挛、青光眼、早产、泌尿道疾病、胃肠动力紊乱和心血管疾病。在优选实施方案中，所述疾病为哮喘。心血管疾病可为，如，高血压、局部缺血、心绞痛、充血性心力衰竭、心肌梗死或中风。

本文所用的，“治疗”疾病是指消除或改善其病程和/或影响。“抑制”疾病的发生是指预防、延缓或降低此类发病的可能性。

术语“患者”包括，不限于，任何动物或人工改性的动物。在优选实施方案中，患者为人。

本发明进一步提供用于给予患者以本药用组合物的装置，包括容器及其中的药用组合物，其中容器具有以治疗和/或预防量的本药用组合物向患者给药的装置。在优选的实施方案中，该装置为通过局部呼吸给药以治疗和/或预防哮喘的气溶胶喷雾装置。

最后，如下更详细的描述，本发明提供制备式 I 化合物的方法：



式 I

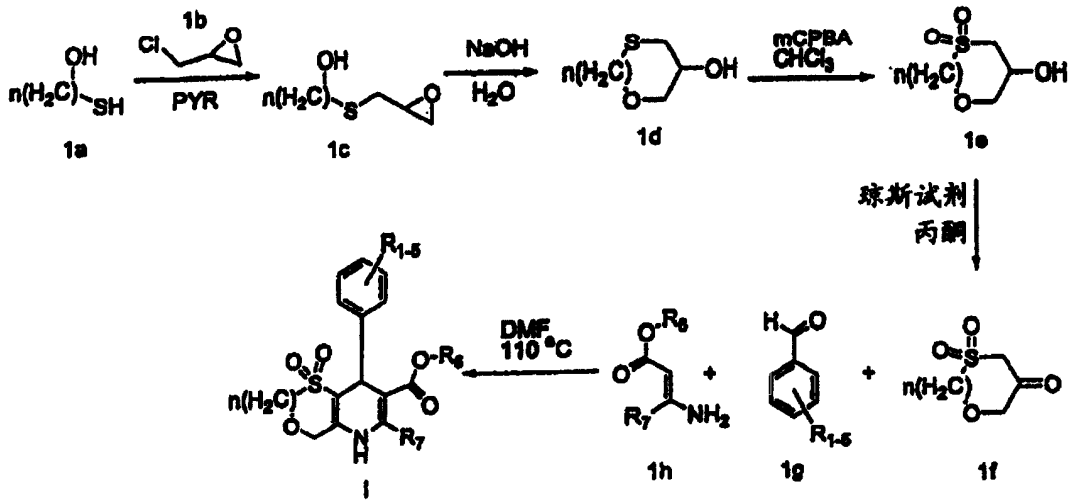
通过参考后面的实验详情可更好地理解本发明，但本领域的技术人员将容易理解这些只是后文的权利要求中充分描述的本发明的示例。另外，在整个申请中引用各种出版物。这些出版物的内容通过引用结合到本申请中，以更加充分地描述与本发明相关领域的现况。

实验详述

A. 流程与合成

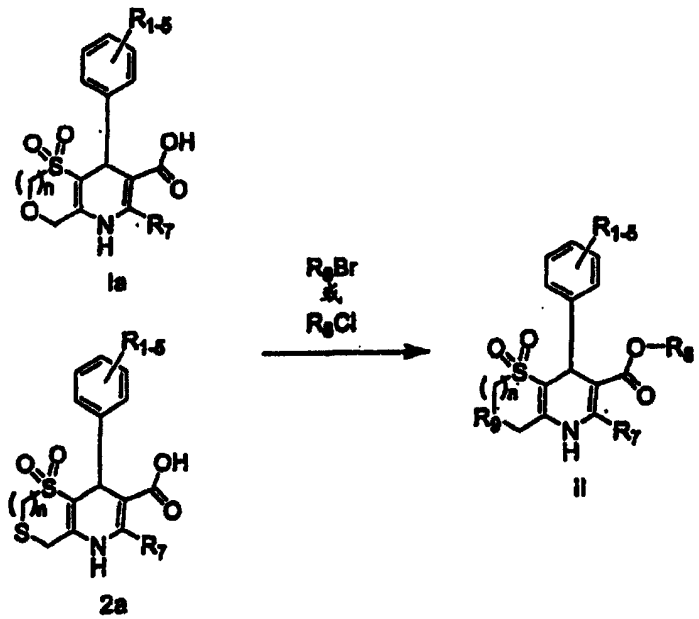
本领域大量的文献详细说明了制备二氢吡啶的步骤，如 Eistert 等(Chem.Ber.110,1069-1085,1977)、G.A.Pagani(J.Chem.Soc., Perkin Trans.2,1392-7,1974)、Mason 等(J.Chem.Soc.(C)2171-76, 1967)、E.A.Fehnel(J.Amer.Chem.Soc.74,1569-74,1952)和 M.Seiyaku(日本专利申请第 58201764 号，1984)中所示。

流程 I 显示式 I 化合物的制备:



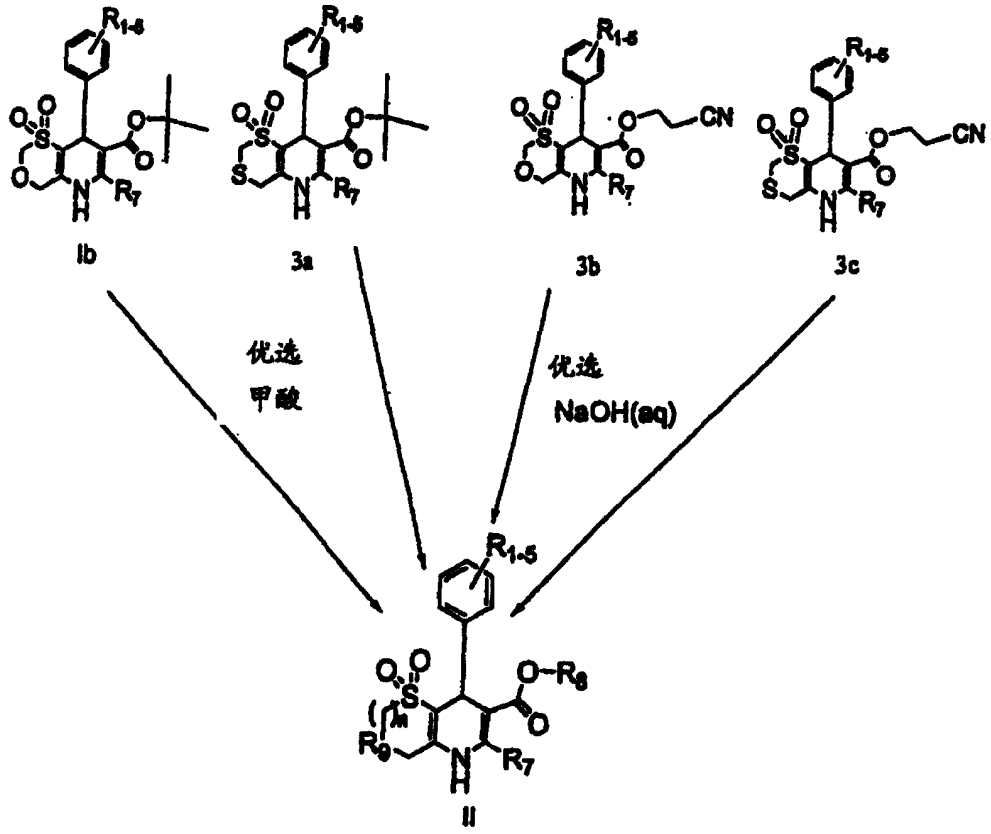
流程 I

可根据流程 II(其中化合物 2a 可用类似于流程 I 的步骤制备，R_{1-9} 如上定义)，优选在有机溶剂如二甲基甲酰胺(DMF)中的 K_2CO_3 或 $CsCO_3$ 存在下制备式 II 化合物。



流程 II

也可根据流程 III(其中化合物 3a 可用类似于流程 I 的步骤制备，R_{1-9} 定义如上)，优选分别在甲酸或 NaOH(水溶液)的存在下制备式 II 化合物。

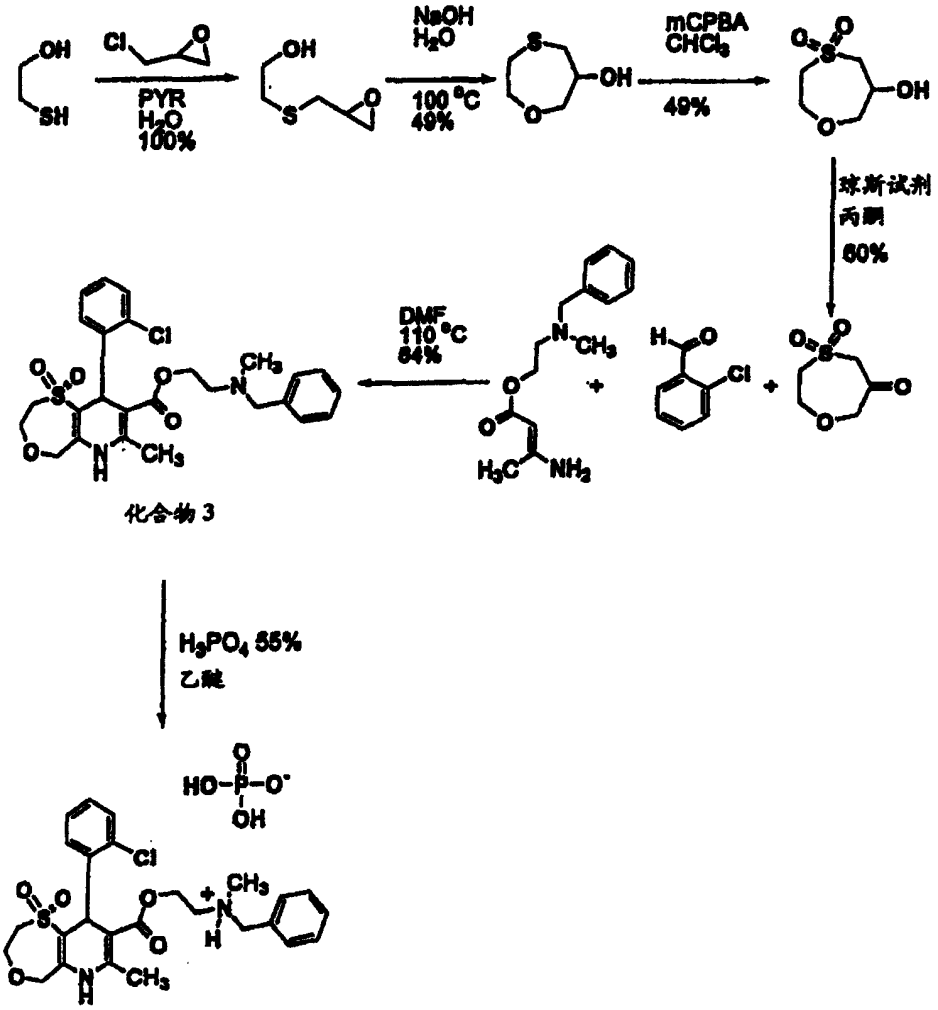


流程 III

下列实施例更具体地描述本发明的代表性化合物的化学合成。本文中公开的其余化合物可类似地根据这些方法中的一种或多种制备。未打算使这些反应的得率最大化，因为本领域的技术人员明白，反应时间、温度、溶剂和/或试剂等变量会提高得率。

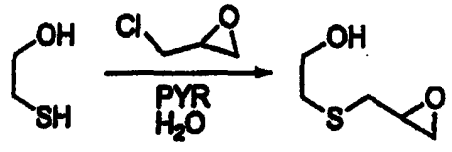
实施例 1

5*H*-[1,4]氧硫庚英并[6,5-*b*]吡啶-8-羧酸, 9-(2-氯苯基)-2,3,6,9-四氢-7-甲基,2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙酯,1,1-二氧化物。



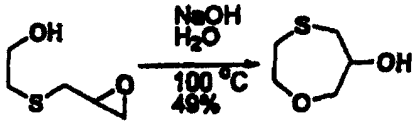
流程 IV

上面的流程 IV 所示化合物 3 的合成如下进行:

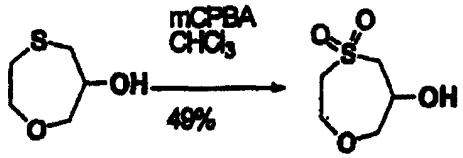


0℃下，通过加料漏斗将 24.95 克(269.7 毫摩尔)逐滴加入到在 100 毫升水中的 21.07 克(269.7 毫摩尔)2-巯基乙醇和 21.33 克(269.7 毫摩

尔)吡啶溶液中．完成加料后，移走冷浴，将溶液在室温下搅拌 6 小时．再用 1N HCL 溶液酸化该反应物，用 4×200 毫升 EtOAc 萃取．分离、合并有机层，用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩，得到 40.8 克无色油状产物(得率>100%)．该产物(2-[(环氧乙烷基甲基)硫代]乙醇)的合成详细地描述于文献(*Benzyl alcohol-free rapid processing of silver halide color photographic print paper,* Shibata 等(Fuji Photo Film Co.,Ltd.,Japan);Jpn.Kokai Tokkyo Koho,pp.47;日本专利 62253161,1987;日本专利申请 JP 86-39760,860224;加拿大专利申请第 429975 号,1988)中．

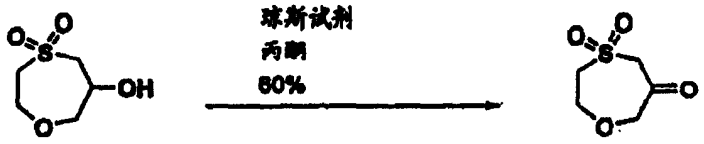


将 12.16 克(304 毫摩尔)氢氧化钠溶于 120 毫升水中．经进料漏斗逐滴加入 40.8 克(304 毫摩尔)粗品环氧化物．将反应混合物加热回流 5 小时(期间反应变得极黑)，冷却至室温，用 6N HCL 溶液酸化并用 4×400 毫升 EtOAc 萃取．合并有机层，用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩，得到 20.08 克(150 毫摩尔)棕色油状产物，它用 1:1 的己烷/乙酸乙酯洗脱的 TLC 中移动得比初始原料略快．

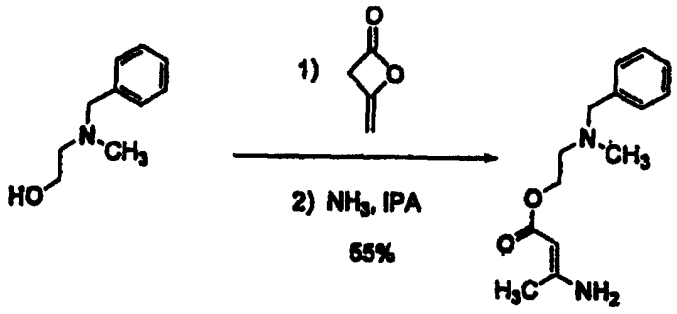


将 43.5 克(214.1 毫摩尔)的 85%3-氯代过苯甲酸和 260 毫升 $CHCl_3$ 装入一装配有温度计、加料漏斗和气动搅拌器的 1 升 3-颈瓶中，再于冰浴中冷却．经加料漏斗用 1 小时逐滴加入在 200 毫升 $CHCl_3$ 中的 13.06 克(97.32 毫摩尔)粗品硫化物．再移走冷浴，在室温下搅拌反应浆状物 2 小时．过滤反应物，真空浓缩滤液．残余物用乙醚处理并倾析．再将所生成的油用温甲苯处理并倾析，得到 9.07 克浅棕色

油。采用在 EtOAc 中的 1%MeOH 进行柱色谱法得到 7.9 克(47.53 毫摩尔)的淡黄色油状的砜。

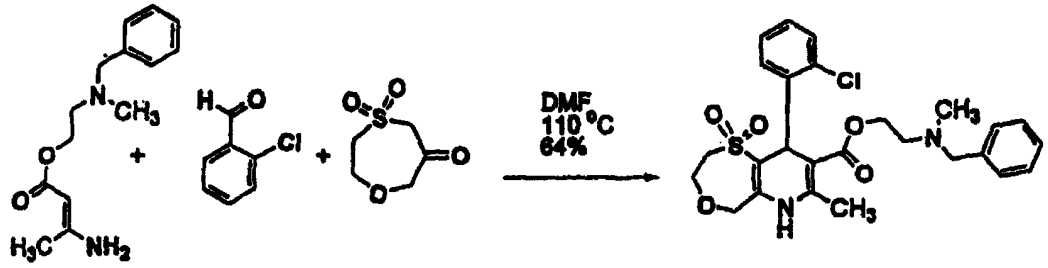


0℃下，经加料漏斗向在 125 毫升丙酮中的 7.9 克(47.53 毫摩尔)乙醇中逐滴加入 20 毫升(54 毫摩尔，1.1 当量)的新制备的 2.7M 琼斯试剂。小心地将 5.34 克三氧化铬溶于 4.6 毫升的浓硫酸，再用水小细地稀释至 20 毫升的总体积制备出琼斯试剂。移走冷却浴，于室温下彻夜搅拌所生成的浆状物。再用 200 毫升水稀释反应浆状物，并用 4×200 毫升 EtOAc 萃取。分离、合并有机层，并用 2×200 毫升水洗涤、用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩，得到白色残余物。用乙醚/乙酸乙酯研磨残余物并过滤得到 4.67 克(28.44 毫摩尔)为白色固体的所需产物。

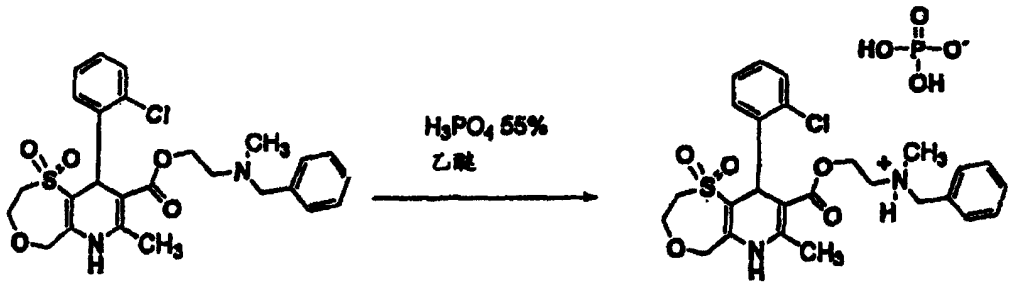


在油浴中将 25.43 克(153.9 毫摩尔)的 N-苄基-N-甲基乙醇胺和 0.2 毫升三乙胺溶液加热至 60℃。经加料漏斗逐滴加入 13.6 克(161.79 毫摩尔)二烯酮，同时令反应温度保持在 60-85℃。完成二烯酮的加入后，再将反应物搅拌 30 分钟，冷却至室温，再于冰浴中冷却。加入 20 毫升 2-丙醇。再将氨气鼓泡通过反应混合物 2 小时。盖好橙色的反应混合物并于 5℃下放置过夜。于冰浴中搅拌反应混合物，加入 10

毫升庚烷。开始出现沉淀。一小时后，过滤反应浆状物，用 3×40 毫升 10%(v/v)2-丙醇/己烷洗涤沉淀，得到 21.15 克(85.17 毫摩尔)的白色固体。



将 50 毫升 DMF 中的 2.4 克(14.62 毫摩尔)环状酮砜醚、2.06 克(14.62 毫摩尔)2-氯苯甲醛和 3.63 克(14.62 毫摩尔)2-(N-苄基-N-甲基氨基)乙基-3-氨基巴豆酸酯加热至 110℃3.5 小时。然后冷却反应物、用 500 毫升 EtOAc 稀释、用 4×200 毫升水、1×100 毫升盐水洗涤、用 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩反应物，得到棕色油。用 3:2 EtOAc/己烷的柱色谱法得到 4.87 克(9.42 毫摩尔)的黄色泡沫状的所需产物(化合物 3)。



将 4.87 克(9.42 毫摩尔)二氢吡啶溶解于含少量乙酸乙酯的 150 毫升乙醚中。用 90 分钟经加料漏斗逐滴加入 75 毫升乙醚中的 1.08 克(9.42 毫摩尔)85%正磷酸。搅拌所生成的白色糊状物 4 小时，再过滤。用过量乙醚洗涤所生成的白色固体，并干燥得到 2.68 克(5.18 毫摩尔)磷酸盐。

B. 测定

实施例 2

尼群地平结合的抑制作用的测定

通过颈脱位处死雌性新西兰白兔(1-2 公斤)，立即取出其心脏，洗净、切成小片。于五倍体积的 pH7.4 的 0.05M Hepes 缓冲液中匀化该组织。匀浆于 4000 克下离心 10 分钟，上清液在 42,000 克下再离心 90 分钟。生成的膜沉淀再悬浮(0.7 毫升/克重量)于 0.05M 的 pH7.4 的 Hepes 中，并于 70℃下贮存至使用。结合测定的每一试管的 1.0 毫升的总体积内含有 ^{3}H-尼群地平(0.05-0.50 nM)、缓冲液、膜(0.10 毫升)和测试化合物。于 4℃90 分钟后，用 Whatman GF/C 过滤器过滤从非结合的尼群地平中分离出结合的尼群地平。漂洗后，干燥过滤器并用液体闪烁计数器计数。

从总结合的 ^{3}H-尼群地平中减除非特异性地结合的 ^{3}H-尼群地平(即，有过量未标记的尼群地平的存在下的结合的量)，以得到特异性地结合的放射性标记的同位素尼群地平。有测试化合物的存在下，特异性地结合的尼群地平的量与无该化合物的情况下的结合的量相比较。可得到置换(或抑制)百分率。

实施例 3

钙依赖平滑肌收缩的抑制作用的试验

将取自因注射过量 KCl 而处死的狗的气管和主动脉在 4℃下于充氧气的克-汉缓冲液中贮存过夜。从支气管的末端开始切下一软骨切片宽(5-10 毫米)的气管环。还制备相同宽度的主动脉组织环。切下软骨后，于 37℃下将气管肌组织和主动脉组织悬浮于 25 毫升组织浴中的充氧气的克-汉缓冲液中。60 分钟的平衡期之后，用 10 μM 碳酰胆碱激发该组织。五分钟后，漂洗该组织并放置 50 分钟。用 50 mM KCl 激发组织，并于 30 分钟后定量测定其收缩。再漂洗该组织并再平衡 50 分钟。然后用 10 分钟加入测试化合物，再用 50 mM KCl 激发组

织。30 分钟后，记录其收缩并用来确定对照物的抑制百分比。平滑肌收缩的抑制百分比如下般由药物处理前后的响应数据来计算:

$$\text{抑制百分比} = 100\text{-}100 \times \frac{\text{药物处理后的峰值响应}}{\text{药物处理前的峰值响应}}$$

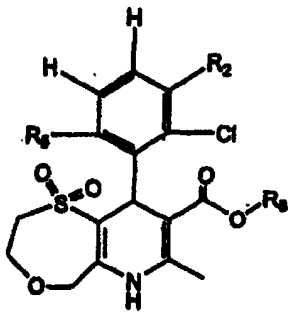
下表 1 给出质谱数据，选出的式 I 化合物对尼群地平结合的抑制作用和钙依赖平滑肌收缩的抑制作用以抑制百分比表示。

表 I

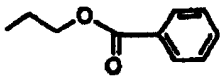
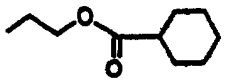
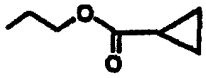
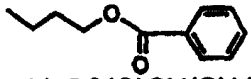
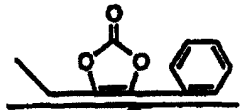
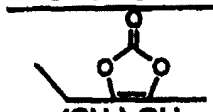
化合物编号	分子量 Wt	提供量 (submitted)	尼群地平结合 IC_{50}(nM)	得率 %	气管 IC_{50}(nM)	质谱分析
1	564.0589	.2355	39	27.8		M+H=528
2	383.8524	.1771	12	46.1		M+Na=406
3	552.51	.1051	129	19	55	M+H=517
4	394.4052	.1365	46	34.6		M+Na=417
5	394.4052	.0448	34	11.4		M+Na=418
6	383.8524	.1696	21	44.2		
7	553.506	.3162	13	57.1		M+H=517
8	564.0589	.1327	86	23.5		M+H=528
9	633.0311	.1667	-	13.2		M+N=535

下表 2 给出质谱数据和式所选 IIa 化合物对尼群地平结合的抑制作用。

表 2



IIa

化合物编号	R_2	R_5	R_6	尼群地平结合 IC_{50} (nM)	质谱分析 M±H/ M+Na
10	H	F		17	558
11	H	F		96	564
12	H	F	$(CH_2)_2OC(O)CH_3$	582	496
13	H	F		418	522
14	H	F	$(CH_2)_2OC(O)CH(CH_3)_2$	60	524
15	H	H	$(CH_2)_2OH$	20000	436
16	H	H		40	554
17	H	H	$(CH_2)_2OC(O)CH(CH_3)_2$	36	506
18	Cl	H		21	600
19	Cl	H		18	538
20	H	F	$(CH_2)_2OH$	4362	455
21	H	H	$(CH_2)_3OH$	560	426