[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D215/14
C07D215/12 C07D401/06
C07D409/04 C07D401/04
A61K 31/47

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00817802.X

[43] 公开日 2003 年 4 月 23 日

[11] 公开号 CN 1413196A

[22] 申请日 2000.11.21 [21] 申请号 00817802.X
[30] 优先权
[32] 1999.11.25 [33] FR [31] 99/14817
[86] 国际申请 PCT/FR00/03224 2000.11.21
[87] 国际公布 WO01/38310 法 2001.5.31
[85] 进入国家阶段日期 2002.6.25
[71] 申请人 圣诺菲－合成实验室公司
地址 法国巴黎
[72] 发明人 P·R·波维 A·布劳恩
C·菲利波

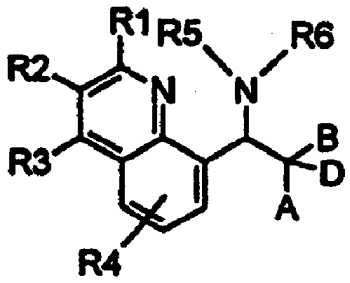
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 段晓玲 钟守期

权利要求书 3 页 说明书 24 页

[54] 发明名称 2－芳基喹啉衍生物、其制备方法及其在治疗中的用途

[57] 摘要

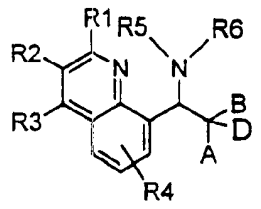
通式(I)的化合物及其盐，其在治疗中的用途其中：A 代表 H、OH、C_{1-3}烷氧基、羟基－C_{1-6}烷基、C_{1-3}烷氧基－C_{1-3}烷基、巯基、C_{1-6}烷基－硫烷基或卤素；B 和 D 相互独立地代表 H、C_{1-6}烷基、氟代 C_{1-6}烷基或全氟代－C_{1-2}烷基，或者 B 和 D 一起形成氧合；R_1代表苯基、萘基或含有 4 或 5 个碳原子的杂芳基；R_2和 R_3相互独立地代表 H、卤素或 C_{1-6}烷基；R_4代表 H、OH 或卤素；而 R_5和 R_6相互独立地代表 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}链烯基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环状烯基、氟代 C_{1-6}烷基或全氟代－C_{1-2}烷基，或者 R_5和 R_6一起形成 C_{2-6}亚烷基链或 C_{3-6}亚链烯基链，与跟它们相连的氮原子构成杂环，该杂环任选地被 C_{1-4}烷基取代。



(I)

ISSN1008-4274

1. 式(I)的化合物及其盐:



(I)

其中:

A 代表氢原子、羟基、C_{1-3}烷氧基、羟基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、巯基、C_{1-6}烷基-硫烷基或卤素;

B 和 D 相互独立地代表氢原子、C_{1-6}烷基、氟代 C_{1-6}烷基或全氟代-C_{1-2}烷基,或者 B 和 D 一起形成氧合(oxo);

R_1代表苯基、萘基或含有 4 或 5 个碳原子及氧、硫或氮作为杂原子的杂芳基;苯基、萘基或杂芳基可以被一、二或三个选自卤素、羟基、硝基、氨基、叠氮基、C_{1-6}烷基、羟基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-羰基、C_{1-6}烷基-氨基、二(C_{1-6}烷基)-氨基、氟代-C_{1-6}烷基、全氟代-C_{1-2}烷基、C_{1-6}烷氧基、苯基和苄基及苯甲氧基的取代基取代;

R_2和R_3相互独立地代表氢原子、卤素或 C_{1-6}烷基;

R_4代表氢原子、羟基或卤素;而

R_5和R_6相互独立地代表氢原子、C_{1-6}烷基、C_{2-6}链烯基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环状烯基、氟代 C_{1-6}烷基或全氟代-C_{1-2}烷基,或者 R_5和 R_6一起形成 C_{2-6}亚烷基链或 C_{3-6}亚烯基链,与跟它们相连的氮原子构成杂环,该杂环任选地被 C_{1-4}烷基取代。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,其特征在于:

A 代表氢、羟基、巯基或卤素;

B 和 D 代表氢原子;

R_1代表苯基、萘基或含有 4 或 5 个碳原子以及硫或氮作为杂原子的杂环基,苯基、萘基或杂芳基,可以被一、二或三个选自卤素、羟基、硝基、氨基、叠氮基、C_{1-3}烷基、羟基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基-羰基、C_{1-3}烷基-氨基、二(C_{1-3}烷基)-氨基、氟代-C_{1-6}烷基、全氟代-C_{1-2}烷基、

C_{1-3}烷氧基、苯基、苄基和苯甲氧基的取代基取代;

R_2和R_3相互独立地代表氢原子或C_{1-6}烷基;

R_5和R_6相互独立地代表氢原子或C_{1-6}烷基，或者R_5和R_6一起形成C_{2-6}亚烷基链,与跟它们相连的氮原子构成选自哌啶基、氮杂环丁二烯基（azétidinyle）或吡咯烷基的杂环，该杂环任选地被C_{1-4}烷基取代。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于:

A代表羟基;

B和D以及R_4代表氢原子;

R_1代表萘基、噻吩、吡啶或苯基,苯基可以被一、二或三个选自卤素、羟基、硝基、氨基、叠氮基、C_{1-3}烷基、羟基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基-羰基、C_{1-3}二烷基氨基、全氟代-C_{1-2}烷基、C_{1-3}烷氧基、苯基和苯甲氧基的取代基取代;

R_2和R_3相互独立地代表氢原子或C_{1-3}烷基; 而

R_5和R_6相互独立地代表C_{1-3}烷基,或者R_5和R_6与跟它们相连的氮原子一起是哌啶基，该哌啶基任选地被C_{1-2}烷基取代。

4. 根据权利要求1中所述的化合物,其特征在于,它由下列化合物组成:

*2-苯基-3-甲基-8-(1-二乙基氨基-2-羟基乙基)喹啉、

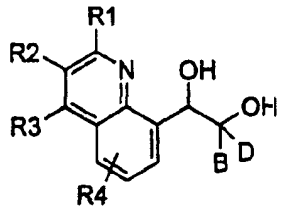
*2-苯基-3-甲基-8-(1-(R)-[2'-(R)-甲基哌啶基]-2-羟基乙基)喹啉、

*2-苯基-8-(1-二乙基氨基-2-羟基乙基)喹啉、

*2-噻吩-2-基-8-(1-二乙基氨基-2-羟基乙基)喹啉 和

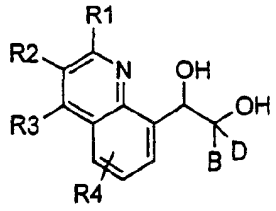
*2-(2-氟苯基)-3-甲基-8-(1-二乙基氨基-2-羟基乙基)喹啉。

5. 式(III)的化合物:



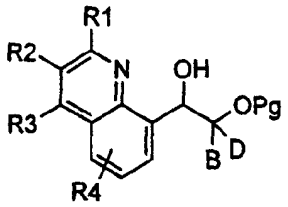
其中R_1、R_2、R_3、R_4、B和D如权利要求1所述的式(I)化合物中所定义。

6. 一种制备权利要求 1-4 中任意一项所述的其中 A 代表羟基的式(I)化合物的方法，其特征在于：把式 III 化合物：



III

中与 B 基团成对的羟基保护起来，得到其中 Pg 代表一种保护基团的式 II 化合物：



II

在任选地把羟基活化后，使式 II 的化合物与一种胺 NHR_5R_6 反应，在脱保护后，得到式(I)的化合物，其中式 II 和 III 以及所说的胺中，R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、D 和 B 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物中所定义。

7. 一种药物，其特征在于：它由权利要求 1-4 中任意一项所述的化合物组成。

8. 一种药物组合物，其特征在于：它包含权利要求 1-4 中任意一项所述的化合物和一种或多种合适的赋形剂。

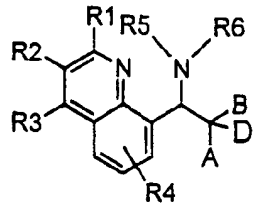
9. 权利要求 1-4 中任意一项所述的化合物在制备用于治疗尿失禁、静脉功能不全、偏头痛或胃肠疾病的药物中的用途。

10. 根据权利要求 8 所述的用途，其特征在于：该药物用于治疗应激性尿失禁。

2-芳基喹啉衍生物、其制备方法及其在治疗中的用途

本发明的主题是 2-芳基喹啉衍生物、其制备方法及其在治疗中的用途。

通式(I)的化合物及其盐:



(I)

其中:

A 代表氢原子、羟基、C_{1-3}烷氧基、羟基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、巯基、C_{1-6}烷基-硫烷基(sulfanyle)或卤素;

B 和 D 相互独立地代表氢原子、C_{1-6}烷基、氟代-C_{1-6}烷基或全氟代-C_{1-2}烷基,或者 B 和 D 一起形成氧合(oxo);

R_1代表苯基、萘基或含有 4 或 5 个碳原子及氧、硫或氮作为杂原子的杂芳基;苯基、萘基或杂芳基,其可以被一、二或三个选自卤素、羟基、硝基、氨基、叠氮基、C_{1-6}烷基、羟基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-羰基、C_{1-6}烷基-氨基、二(C_{1-6}烷基)-氨基、氟代-C_{1-6}烷基、全氟代-C_{1-2}烷基、C_{1-6}烷氧基、苯基和苄基及苯甲氧基的取代基取代;

R_2和R_3相互独立地代表氢原子、卤素或C_{1-6}烷基;

R_4代表氢原子、羟基或卤素;而

R_5和R_6相互独立地代表氢原子、C_{1-6}烷基、C_{2-6}链烯基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环状烯基、氟代-C_{1-6}烷基或全氟代-C_{1-2}烷基,或者R_5和R_6一起形成C_{2-6}亚烷基链或 C_{3-6}亚烯基链,与跟它们相连的氮原子构成杂环例如哌啶基、氮杂环丁二烯基(azétidinyle)或吡咯烷基,该杂环任选地被C_{1-4}烷基取代。

优选的本发明的化合物选自下列小组,其中:

A 代表氢原子、羟基、巯基或卤素，更特别优选的羟基；并且/或者

B 和 D 代表氢原子；并且/或者

R_1 代表苯基、萘基或含有 4 或 5 个碳原子以及一个硫或氮作为杂原子的杂芳基，苯基、萘基或杂芳基可以被一、二或三个选自卤素、羟基、硝基、氨基、叠氮基、C_{1-3}烷基、羟基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基-羰基、C_{1-3}烷基-氨基、二(C_{1-3}烷基)-氨基、氟代-C_{1-6}烷基、全氟代-C_{1-2}烷基、C_{1-3}烷氧基、苯基、苄基和苯甲氧基的取代基取代；并且/或者

R_2 和 R_3 相互独立地代表氢原子或 C_{1-6}烷基，更特别是 C_{1-3}烷基；并且/或者

R_5 和 R_6 相互独立地代表氢原子或 C_{1-6}烷基，更特别是 C_{1-3}烷基，或者 R_5 和 R_6 一起形成 C_{2-6}亚烷基链，与跟它们相连的氮原子构成杂环例如哌啶基、氮杂环丁二烯基（吖丁啶）或吡咯烷基，更特别是哌啶基，该杂环任选地被 C_{1-4}烷基，特别是 C_{1-2}烷基取代。

特别优选的一小组式(I)的化合物是其中 A、B、D、R_1、R_2、R_3、R_5 和 R_6 如前面的优选化合物小组中所定义并且 R_4 如前面所定义的那些化合物。

具体地，特别优选下列小组的化合物：

A 代表羟基；

B 和 D 以及 R_4 代表氢原子；

R_1 代表萘基、噻吩、吡啶或苯基，苯基可以被一、二或三个选自卤素、羟基、硝基、氨基、叠氮基、C_{1-3}烷基、羟基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基-羰基、C_{1-3}二烷基-氨基、全氟代-C_{1-2}烷基、C_{1-3}烷氧基、苯基和苯甲氧基的取代基取代；

R_2 和 R_3 相互独立地代表氢原子或 C_{1-3}烷基；而

R_5 和 R_6 相互独立地代表 C_{1-3}烷基，或者 R_5 和 R_6 与跟它们相连的氮原子一起是哌啶基，该哌啶基任选地被 C_{1-2}烷基取代。

优选的化合物如下表中所示，可以更特别地列举下列化合物：

*2-苯基-3-甲基-8-(1-二乙基氨基-2-羟基乙基)喹啉，

*2-苯基-3-甲基-8-(1-(R)-[2'-(R)-甲基哌啶基]-2-羟基乙基)喹啉，

*2-苯基-8-(1-二乙基氨基-2-羟基乙基)喹啉，

*2-噻吩-2-基-8-(1-二乙基氨基-2-羟基乙基)喹啉，和

*2-(2-氟苯基)-3-甲基-8-(1-二乙基氨基-2-羟基乙基)喹啉。

在本申请中:

其中 z 可以取 2-6 的数值的 C_{1-z}(或 C_{2-z} 或 C_{3-z})代表可以含有 1(或 2 或 3)至 z 个碳原子的碳链;

术语烷基、链烯基或烷氧基分别代表含有直链或支链碳链的烷基、链烯基或烷氧基;

术语亚烷基或亚链烯基分别代表含有直链或支链碳链的二价烷基或链烯基;

术语杂芳基代表包含 4 或 5 个碳原子和一个杂原子的芳香环,这样的芳香环例如是噻吩、呋喃或吡啶;

Pg 代表一种保护基,在 Greene 等人的 Protective Groups in Organic Synthesis, 第 2 版 (John Wiley & Sons Inc., 纽约)中给出了保护基的例子以及保护和脱保护的方法;

卤素代表 I、Br、Cl 或 F 原子。

通式(I)的化合物可以包含一个或多个不对称碳原子,因此,这些化合物可以以对映体或非对映异构体的形式存在。包括外消旋体混合物在内的这些对映体和非对映异构体构成了本发明的一部分。

当本发明的化合物具有立体异构现象时,例如为轴向-平伏向或 Z-E 型时,本发明包括这些化合物的所有立体异构体。

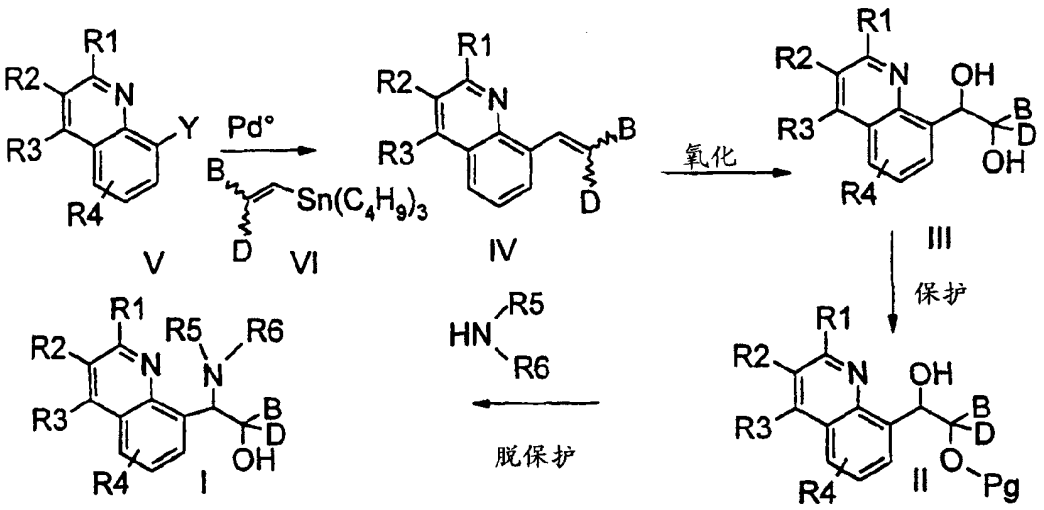
可以以游离碱形式或以与酸的加成盐形式提供通式(I)的化合物,这些也构成了本发明的一部分。本发明的这些盐包括与无机酸或有机酸形成的盐,这些酸可以使得对通式(I)的化合物进行合适的分离或结晶,这些酸例如为苦味酸、草酸,或具有旋光活性的酸例如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸或樟脑磺酸,以及能形成生理上可以接受盐的那些酸例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸二氢盐、马来酸盐、双羟萘酸盐(pamoate)、富马酸盐、2-萘磺酸盐或对甲苯磺酸盐。虽然优选药学上可接受的盐,然而其它盐也构成了本发明的一部分,这些盐可以按照本领域技术人员已知的方法制备,例如通过使碱与酸在合适的溶剂例如醇溶液或有机溶剂中反应,然后通过蒸发溶剂或过滤而与介质分离来制备。

本发明的化合物可以通过下列方案中所示的方法制备。

具体地,其中 A 代表羟基的式(I)化合物可以按照方案 1 中所示的

方法制备:

方案 1



根据该方法,使其中 Y 代表一个离核基团例如卤素原子或活化的羟基例如以三氟甲磺酸盐形式活化的通式 V 的喹啉衍生物通过钯催化的 Stille 偶合反应,与式 VI 的化合物在 McKean, D.R.; Parinello, G.; Renaldo, A.F.; Stille, J.K.在 J. Org. Chem., 52, 1987, 492 中所确定的条件下反应,得到一种式 IV 的乙烯基衍生物。

使这样得到的式 IV 的乙烯基衍生物与一种氧化剂例如高碘酸钠、四氧化锇或间氯过氧苯甲酸反应,然后在碱性或酸性介质中,按照本领域技术人员已知的常规方法进行水解,生成式 III 的二醇。也可以使用 AD-mix 在醇性溶剂例如含有水的叔丁醇混合物中,在优选-10℃至 5℃的温度下,制得不对称的羟基化产物。

可以通过一种保护基团 Pg,按照本领域技术人员已知的方法把式 III 化合物的与 B 基团成对的羟基保护起来,例如通过形成甲硅烷基醚,如叔丁基甲硅烷基醚(tertbutydine thylsilylé)而保护起来,得到其中 Pg 代表保护基团的式 II 化合物。然后以一种本领域技术人员已知的方法,选择性地把这样得到的式 II 化合物的喹啉的α-位的碳原子上所带的羟基活化,得到一种离核基团例如甲磺酰基、甲苯磺酰基或溴原子。

然后从刚刚得到的化合物出发,通过使它与一种胺 NHR_5R_6 反应来制

备本发明的式(I)化合物。该反应可以在一种非质子性的有机溶剂例如氯仿或二氯甲烷中，在室温至溶剂的回流温度下，在过量的胺(过量0.2-100当量)存在下进行。

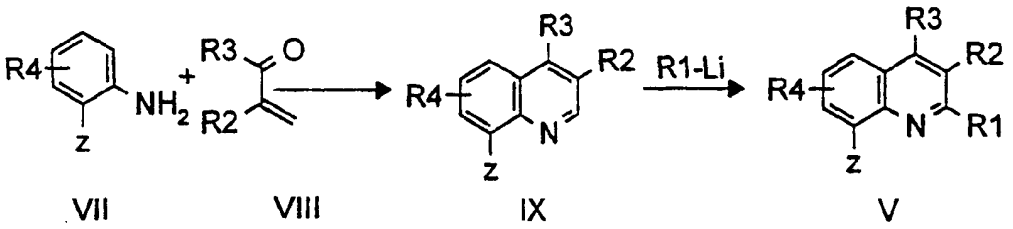
然后按照本领域技术人员熟知的方法进行脱保护，得到式(I)的化合物。在各式II、III、IV、V和VI的化合物以及胺化合物NHR_5R_6中，R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6和B如式(I)中所定义。

式V的化合物以及式IV的化合物可以按照PCT/FR99/02129和法国申请Fr 9814389中公开的方法制备。

另外，可以按照下述方法制备式V的化合物。

可以按照反应方案2，通过Skraup反应或Doebner-Miller反应来制备式V的化合物。

方案2



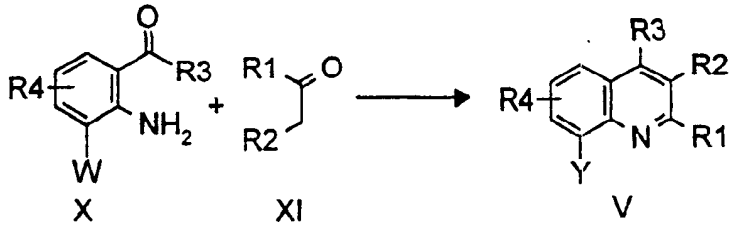
VII VIII IX V

按照该方案，在Belser P.所确定的条件下(Tetrahedron, 1996, vol. 52, No.8, 2937-2944)或者优选在Z. Song J.所确定的条件下(Heterocyclic Chem., 1993, 30, 17-21)，在一种脱水剂例如硫酸和一种氧化剂例如碘化钠的存在下，把其中Z代表羟基或甲氧基的式VII的苯胺和一种式VIII的α,β-不饱和醛或α,β-不饱和酮一起加热，生成8-位被Z取代的式IX的喹啉衍生物。然后用一种R_1-Li所代表的芳基锂(或杂芳基锂)衍生物在溶剂例如甲苯中处理该化合物，得到式V的化合物。

式V、VII、VIII和IX的化合物中的R_1、R_2、R_3和R_4如式(I)中所定义。

也可以按照反应方案3，通过Friedländer缩合反应来制备式V的化合物。

方案 3

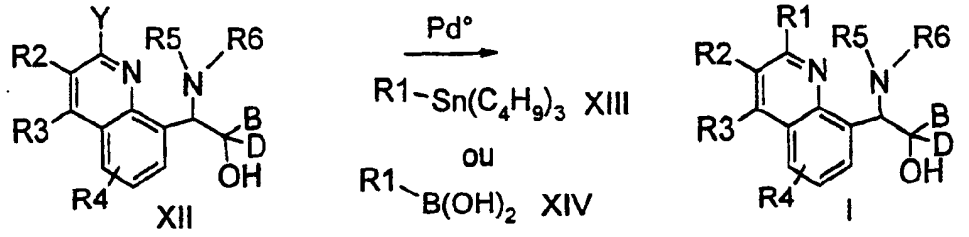


按照该方法，在 R.P. Thummel 等人所确定的条件下(J. Org. Chem., 1993, 58, 1666-1671)，使式 XI 的芳基(或杂芳基)酮与其中 W 代表卤素例如 I、Br 或 Cl，或羟基或甲氧基的式 X 的 2-酰基苯胺，在一种高沸点溶剂例如甲苯中，在氢氧化钾的醇溶液存在下反应。当其中 W 是羟基或甲氧基时，在该反应之后，按照本领域技术人员已知的方法，把这些基团转变为前面所定义的离去基团 Y，得到式 Y 的化合物。例如，当 W 是甲氧基时，先通过与三溴化硼在一种溶剂例如二氯甲烷或氯仿中在优选为-30℃至 0℃的温度下作用，把后者首先转变为羟基，然后把羟基转变为一种离去基团，例如通过与三氟甲磺酸酐在一种溶剂例如吡啶中在优选为-10℃至 5℃的温度下作用。

式 V、X 和 XI 化合物中的 R_1、R_2、R_3 和 R_4 如式(I)中所定义。

另外，式(I)化合物，特别是其中 A 代表羟基的式(I)化合物也可以按照方案 4，通过钯催化的 Stille 或 Suzuki 偶合反应(Chem. Rev., 1995, 95, 2457-2483)，从其中 Y 如前面所定义的式 XII 的喹啉衍生物和式 XIII 或 XIV 的化合物来制备。式 XII、XIII 或 XIV 化合物中的 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5 和 R_6 如式(I)中所定义。

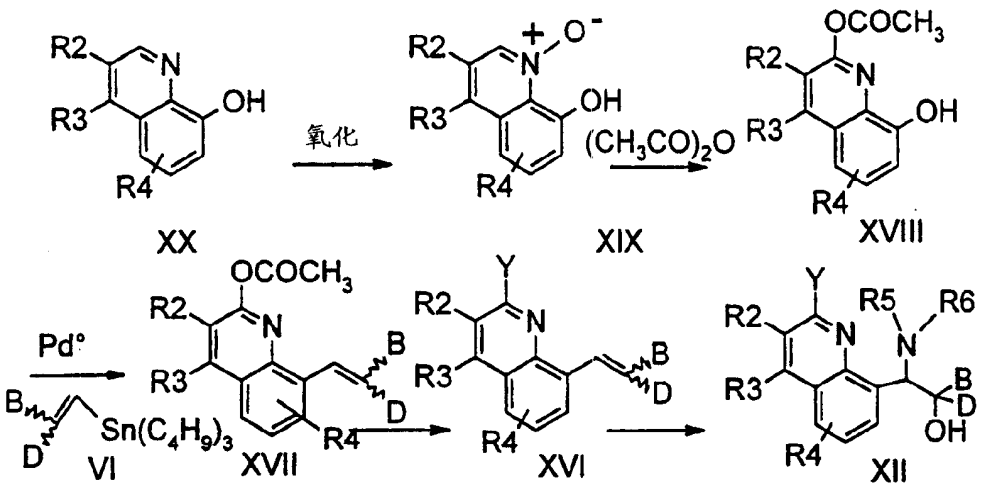
方案 4



式XII的化合物可以按照方案5中所示的方法制备。

根据该方法，通过本领域技术人员已知的方法把式XX的喹啉化合物氧化为式XIX的N-氧化物，后者在乙酸酐的存在下，在Tzeng, C等人的专利US5,646,164中所确定的条件下重排，生成式XVIII的2-乙酰氧基喹啉化合物。按照本领域技术人员已知的方法，把后者8-位的羟基转变为一种离核基团例如三氟甲磺酸根，然后与一种式VI的化合物在McKean, D.R.等人所确定的条件下(J. Org. Chem., 52, 1987, 492)混合，发生钯催化的Stille偶合反应，得到式XVII的乙烯基衍生物。然后把该衍生物2-位的乙酰氧基转变为代表离核基团例如卤素或活化的羟基的Y基团，例如转变为三氟甲磺酸根，得到式XVI的乙烯基衍生物。然后可以按照方案1中所示的反应路线，从这样得到的式XVI的喹啉制备式XII的喹啉衍生物。式XVI、XVII、XVIII、XIX和XX中的R_2、R_3、R_4和B如式(I)中所定义。

方案5

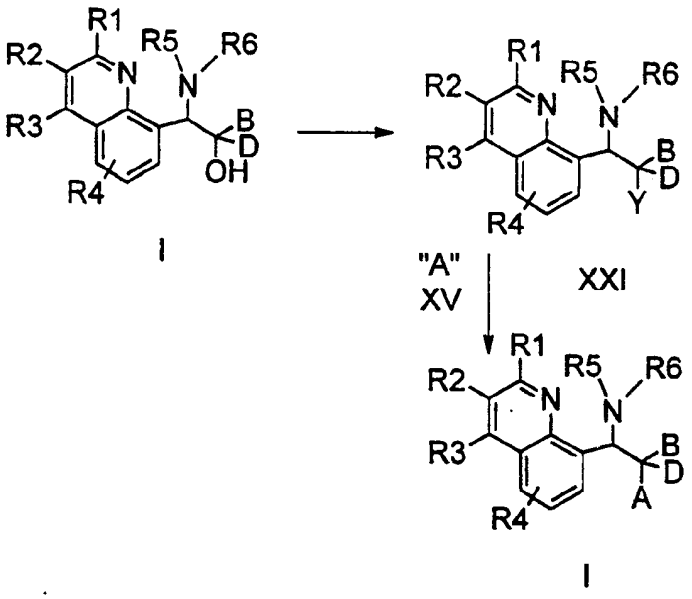


其中A不是羟基的本发明的式(I)化合物可以按照方案6由其中A是羟基的式(I)化合物制备。

根据该方案，可以从其中A是羟基的式(I)化合物出发，通过一种本领域技术人员已知的方法把羟基活化，得到前面所定义的离去基团Y，然后使后者与一种亲核基团XV “A”反应来制备这些化合物。该亲核

基团对应于取代基 A 的相应的亲核体。反应可以在例如一种溶剂如四氢呋喃中进行，并且可以加热到溶剂的回流温度。

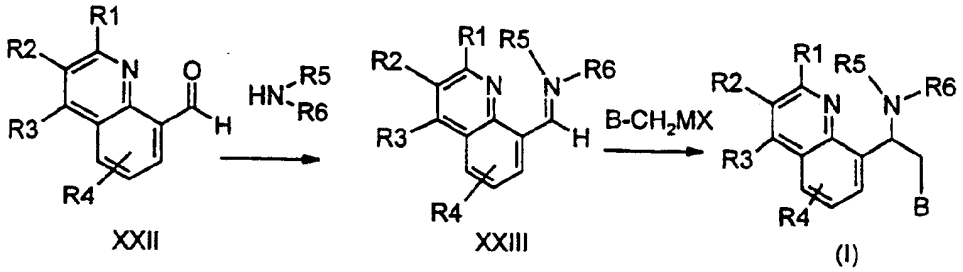
方案 6



按照该方案，可以通过使其中 A 为羟基的相应的式(I)化合物脱羟基来制备其中 A 为氢原子的本发明的式(I)化合物。脱羟基反应可以按照本领域技术人员已知的方法进行，例如通过与三乙基硅烷在三氟乙酸中反应，同时加热到回流温度来制备。

其中 A 和 D 是氢原子的本发明的式(I)化合物也可以按照下列反应方案 7 进行制备。

方案 7



按照该方法，通过使其中 M 代表金属，X 代表卤素，而 B 如式(I)所定义的一种式 B-CH_2MX 的亲核衍生物，例如一种有机镁化合物或有机锂化合物，与一种式 XXIII 的亚胺衍生物反应来制备式(I)的化合物，该亚胺衍生物是通过使其中 R_5 和 R_6 的定义除了不是氢原子外与式(I)中的定义相同的式 NHR_5R_6 的仲胺与一种式 XXII 的醛反应而制得的。反应可以在一种有机溶剂例如甲苯或苯中，在回流和共沸蒸馏下进行。化合物 XXII 和 XIII 中的 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6 和 B 的定义与式(I)中的定义相同。

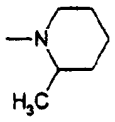
用于合成式(I)化合物的原料 VI、VII、VIII、X、XI、XIII、XIV、XX、XXII、HNR_5R_6、B-CH_2MX 可以直接通过商业渠道得到，它们是文献中已知的，或者可以按照通过本领域技术人员已知的常规方法合成。

下列实施例详细说明了适用于本发明的制备方法的方法和技术，然而它们并不限制权利要求书的保护范围。这些实施例得到了微量分析和 NMR 以及 IR 光谱的证实。

下列实施例的目的是详细说明本发明。

实施例 1：2-苯基-3-甲基-8-(1-(R)-[2'-(R)甲基哌啶基]-2-羟基乙基)喹啉盐酸盐

(I)：R_1=苯基，R_2=甲基，R_3=R_4=B=D=H，A=OH，而 NR_5R_6=



(1) 3-甲氧基-2-氨基苯甲醛

把 5g 3-甲氧基-2-硝基苯甲醛溶于由 100ml 乙醇、100ml 乙酸和 50ml 水组成的溶液中。加入 11.4g 铁和 1.4ml 浓盐酸，把反应介质加热回流 10-15 分钟。冷却反应介质后，加入 150ml 水，用 3x200ml 二氯甲烷萃取反应混合物。合并有机相，用 500ml 饱和的碳酸氢钠溶液洗涤，通过硫酸镁干燥，过滤，在真空下蒸发，得到 4.7g 无色油状的 3-甲氧基-2-氨基苯甲醛，不需要纯化，直接用于下列步骤中。(产率：定量地)

(2) 2-苯基-3-甲基-8-甲氧基喹啉

把 15.3g(101mmol) 3-甲氧基-2-氨基苯甲醛和 14ml(105mmol)

苯基乙基甲酮溶于400ml乙醇中。向反应混合物中加入1.4g(25mmol)氢氧化钾,并在100℃下加热8小时。冷却反应介质后,在真空下浓缩,加入200ml水。几分钟后,形成黄色沉淀,过滤介质,用300ml乙醚和200ml 1N盐酸溶液的混合物浸取黄色沉淀。用2x100ml乙醚萃取水相,然后加入300ml二氯甲烷后,向水相加入100ml 3N的氢氧化钠溶液。然后用3x200ml二氯甲烷萃取水相。合并有机相,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下浓缩,得到21.2g淡黄色固体的2-苯基-3-甲基-8-甲氧基喹啉。熔点=105℃(产率:85%)。

(3) 2-苯基-3-甲基-8-羟基喹啉

在-30℃下,把17.6g(180mmol)三溴化硼滴加到21.2g(85mmol)2-苯基-2-甲基-8-甲氧基喹啉在500ml二氯甲烷中的溶液中。然后去掉冷却浴,搅拌反应介质3小时直到它恢复到室温。然后把反应混合物倒在冰上,用碳酸氢钠碱化介质。然后用3x200ml的二氯甲烷萃取介质。合并有机相,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下蒸发。残留物通过硅胶色谱纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/环己烷=3/7),得到12.7g无色油状的2-苯基-3-甲基-8-羟基喹啉。(产率:64%)

(4)2-苯基-3-甲基-8-三氟甲磺酰氧基喹啉

在0℃下,把16.9ml(110mmol)的三氟甲磺酸酐滴加到12.5g(53mmol)2-苯基-3-甲基-8-羟基喹啉在150ml吡啶中的溶液中。然后在室温下搅拌反应混合物16小时。蒸去吡啶后,用200ml水和100ml乙酸乙酯浸取残留物。有机相用2×100ml乙酸乙酯萃取,合并有机相,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/环己烷=3/7),得到17.8g棕色固体的2-苯基-3-甲基-8-三氟甲磺酰氧基喹啉。熔点=85℃(产率:91%)。

(5)2-苯基-3-甲基-8-乙烯基喹啉

在室温下,把6.3g(150ml)氯化锂、16.8ml(57mmol)三丁基乙烯基锡和1.6g(1.5mmol)$Pd(PPh_3)_4$依次加入17.7g(48mmol)2-苯基-3-甲基-8-三氟甲磺酰氧基喹啉在250ml二噁烷中的溶液中,事先用氮气流进行脱气。然后在110℃下加热反应介质16小时。蒸去二噁烷后,用200ml水和200ml乙酸乙酯浸取残留物。用乙酸乙酯萃取水相,合并有机相,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/环己烷=3/7),得到11.3g无色油状的2-苯基

-3-甲基-8-乙烯基喹啉。(产率: 96%)。

(6) 2-苯基-3-甲基-8-(1-(S),2-二羟基乙基)-喹啉

在 0℃下,把 8.6g(35mmol) 2-苯基-3-甲基-8-乙烯基喹啉加入 52g AD-mix-α在 200ml 蒸馏水和 200ml 叔丁醇的混合物中的悬浮液中。然后在同样的温度下采用机械搅拌器剧烈搅拌反应混合物 16 小时。然后加入 2g 亚硫酸钠,搅拌反应混合物 1 小时,然后用 200ml 水浸取,用 3x200ml 乙酸乙酯萃取。合并有机相,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/环己烷=3/7),得到 6.65g 橙色固体的 2-苯基-3-甲基-8-(1-(S),2-二羟基乙基)喹啉。熔点=117℃(产率: 69%)。

(7) 2-苯基-3-甲基-8-(1-(S)-羟基-2-[叔丁基二甲基甲硅烷氧基]乙基)喹啉

在室温下,把 3.7g(24.3mmol) 叔丁基二甲基氯化硅和 3.4g(50mmol)咪唑加入 6.5g(23.2mmol) 2-苯基-3-甲基-8-(1-(S),2-二羟基乙基)喹啉在 200ml 二甲基甲酰胺中的溶液中。搅拌反应介质 16 小时,用 3x200ml 乙酸乙酯萃取反应混合物。合并有机相,用 300ml 蒸馏水洗涤,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/环己烷),得到 8.4g 无色油状的 2-苯基-3-甲基-8-(1-(S)-羟基-2-[叔丁基二甲基甲硅烷氧基]乙基)喹啉。(产率: 85%)。

(8) 2-苯基-3-甲基-8-(1-(S)-甲磺酰基氧基-2-[叔丁基二甲基甲硅烷氧基]乙基)喹啉

在 0℃下,把 2ml(26mmol) 甲磺酰氯和 4ml(27mmol)三乙胺依次加入 7g (17.8mmol) 2-苯基-3-甲基-8-(1-(S)-羟基-2-[叔丁基二甲基甲硅烷氧基]乙基)喹啉在 200ml 乙醚中的溶液中。溶液迅速变得浑浊,并且形成白色沉淀。在室温下搅拌 1 小时后,向反应介质中加入 150ml 蒸馏水,用 3x200ml 乙醚萃取水相。合并有机相, 通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下浓缩,得到 8.4g 无色油状的 2-苯基-3-甲基-8-(1-(S)-甲磺酰基氧基-2-[叔丁基二甲基甲硅烷氧基]乙基)喹啉,不需要纯化,直接用于下一步中。(产率: 定量地)。

(9) 2-苯基-3-甲基-8-(1-(R)-[2-(R)-甲基哌啶基]-2-[叔丁基二甲基甲硅烷氧基]乙基)喹啉

把 7g(17.8mmol) 2-苯基-3-甲基-8-(1-(S)-甲磺酰基氧基-2-[叔丁基二甲基甲硅烷氧基]乙基)喹啉、8.8g(88mmol) 2-(R)-甲基哌啶在 50ml 干燥氯仿中的溶液加热到 60℃维持 6 小时。在真空下浓缩反应混合物,得到的残留物通过硅胶色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=9/1),得到 3.8g 无色油状的 2-苯基-3-甲基-8-(1-(R)-[2-(R)-甲基哌啶基]-2-[叔丁基二甲基甲硅烷氧基]乙基)喹啉。(产率: 45%)。

(10) (+)-2-苯基-3-甲基-8-(1-(R)-[2-(R)-甲基哌啶基]-2-羟基乙基)喹啉

在 70℃下,把 0.5g(1.05mmol) 2-苯基-3-甲基-8-(1-(R)-[2-(R)-甲基哌啶基]-2-[叔丁基二甲基甲硅烷基氧基]乙基)喹啉在 15ml 乙酸、5ml 四氢呋喃和 5ml 蒸馏水中的溶液加热 40 小时,然后倒入冰冷的 150ml 乙醚和 150ml 饱和的碳酸氢钠溶液的混合物中。继续加入碳酸氢钠直到 pH 大约为 9,然后用 3x200ml 乙醚萃取。合并有机相,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下蒸发。残留物通过硅胶色谱纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=9/1),得到 0.3g 无色蜡状的(+)-2-苯基-3-甲基-8-(1-(R)-[2-(R)-甲基哌啶基]-2-羟基乙基)喹啉。(产率: 75%)。

(11) (+)-2-苯基-3-甲基-8-(1-(R)-[2-(R)-甲基哌啶基]-2-羟基乙基)喹啉盐酸盐

把 8.3ml 0.1N 的盐酸溶液加入 0.3g(0.832mmol) (+)-2-苯基-3-甲基-8-(1-(R)-[2-(R)-甲基哌啶基]-2-羟基乙基)喹啉在 3ml 甲醇中的溶液中。蒸去溶剂,把得到的盐溶于 10ml 水中。过滤溶液,用干冰/丙酮浴冷冻,冷冻干燥过夜,得到 0.33g 白色固体的(+)-2-苯基-3-甲基-8-(1-(R)-[2-(R)-甲基哌啶基]-2-羟基乙基)喹啉盐酸盐,熔点=68℃。(产率: 定量的)

实施例 2: 2-苯基-3-甲基-8-三氟甲磺酰基氧基喹啉, 双羟萘酸盐(pamoate)

(1) 3-甲基-8-甲氧基喹啉

把 94ml 浓硫酸和 70ml 水置于一个装有一个机械搅拌器的 1L 的三颈烧瓶中。用冰浴把混合物冷却到 0℃,滴加 45g(366mmol)邻甲氧基苯胺,然后加入 0.54g 碘化钠。然后用油浴把混合物加热到 115℃,使用注射器以 25ml/h 的速率加入 50ml(604mmol)异丁烯醛。加完后,继续加热 1 小时。把混合物冷却到室温,然后倒在冰和碳酸钠的混合物上,

用二氯甲烷萃取。合并有机相,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下蒸发。残留物通过硅胶色谱纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=98/2),得到 18.7g 3-甲基-8-甲氧基喹啉。(产率:29.5%)

(2) 2-苯基-3-甲基-8-甲氧基喹啉

把 84ml 干燥的 THF 和 42ml 2M 苯基锂的己烷溶液加入一个用冰浴冷却到 0℃的 1L 的三颈烧瓶中。把反应介质加热到 65℃,滴加 12g(69mmol) 3-甲基-8-甲氧基喹啉在 50ml 甲苯中的溶液。把混合物回流 6 小时,冷却到室温,滴加 50ml 乙醇。在真空下浓缩混合物,残留物通过硅胶色谱纯化(洗脱剂:庚烷/乙酸乙酯=9/1),得到 5.9g 2-苯基-3-甲基-8-甲氧基喹啉。(产率:35%)

(3) 2-苯基-3-甲基-8-羟基喹啉

把 4.75g(19mmol) 2-苯基-3-甲基-8-甲氧基喹啉和 111ml 48%的氢溴酸加入一个 1L 的圆底烧瓶中。回流混合物 18 小时,冷却到室温。加入碳酸氢钠以碱化溶液,用乙醚萃取。合并有机相,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下蒸发,得到 4.3g 油状的 2-苯基-3-甲基-8-羟基喹啉。(产率:77%)

(4) 2-苯基-3-甲基-8-三氟甲磺酰基氧基喹啉

在 0℃下,把 6.4ml(38mmol)三氟甲磺酸酐加入 4.3g(18.3mmol) 2-苯基-3-甲基-8-羟基喹啉在 50ml 吡啶中的溶液中。然后在室温下搅拌反应混合物 16 小时,蒸去吡啶后,用 100ml 水和 100ml 乙酸乙酯浸取残留物。用 2x100ml 乙酸乙酯萃取水相,合并有机相,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下浓缩,得到 6.6g 棕色固体的 2-苯基-3-甲基-8-三氟甲磺酰基氧基喹啉,熔点=85℃。(产率=99%)

基本上使用与实施例 1 相同的方法,从步骤(5)开始,使用步骤(8)中的一种合适的胺,制得了本发明的其它式(I)的化合物。

实施例 3:2-苯基-8-(1-二乙基氨基-2-羟基乙基)-喹啉双羟水杨酸盐(I):R_1=苯基, R_2=R_3=R_4=B=D=H, A=OH,而 R_5=R_6=乙基

(1)8-羟基喹啉 N-氧化物

把 59.74g(411mmol) 8-羟基喹啉、350ml(822mmol) 二氯甲烷、82.2ml 35%过氧化氢水溶液和 0.52g(2.5mmol)甲基三氧化铼(MTO)加入一个 1L 的圆底烧瓶中。在室温下(25℃)搅拌反应混合物 24 小时,然后依次加入 80ml 过氧化氢水溶液和 0.32g 二氧化锰。搅拌混合物 1

小时 30 分钟,然后通过静置进行分离。用二氯甲烷(2x200ml)萃取水相。合并有机相,通过硫酸钠干燥,过滤,在真空下浓缩,得到 64g 橙色固体的 8-羟基喹啉 N-氧化物,熔点=112℃。(产率: 97%)

(2) 2-乙酰氧基-8-羟基喹啉

把 64g(397mmol) 8-羟基喹啉 N-氧化物、550ml 乙酸酐和 40ml 乙酸加入一个 1L 的圆底烧瓶中。加热回流(135℃)反应混合物 24 小时,然后再次加入 40ml 乙酸,继续加热 1 小时 30 分钟。让反应混合物恢复到室温,加入 400ml 甲苯,出现沉淀,过滤。再加入 400ml 甲苯,过滤。用 200ml 乙醚洗涤沉淀,在干燥器中在真空下通过五氧化二磷干燥,得到 70.5g 棕色固体的 2-乙酰氧基-8-羟基喹啉。(产率: 88%)

2-乙酰氧基-8-三氟甲磺酰基氧基喹啉

把 36g(176mmol) 2-乙酰氧基-8-羟基喹啉和 300ml 加入一个 1L 的圆底烧瓶中,用冰浴冷却反应混合物,滴加 62.3ml(370mmol) 三氟甲磺酸酐,在 0℃下继续搅拌 3 小时。把反应混合物倒入 200ml 3M 盐酸和冰的混合物中。出现棕色的沉淀,过滤,然后用 3x50ml 水洗涤,在干燥器中在真空下通过五氧化二磷干燥,得到 56.6g 棕色固体的 2-乙酰氧基-8-三氟甲磺酰基氧基喹啉,熔点=90℃。(产率: 96%)

(3) 2-乙酰氧基-8-乙烯基喹啉

把 33.6g(100mmol) 2-乙酰氧基-8-三氟甲磺酰基氧基喹啉、12.7g 氯化锂(300mmol)、34.9g(110mmol) 三丁基乙烯基锡和 5.8g 四(三苯基膦)钯加入一个 1L 的含有 300ml 二噁烷并事先脱气的圆底烧瓶中。加热回流混合物 4 小时,然后在真空下浓缩,加入 200ml 水进行水解。用乙酸乙酯(4x200ml)萃取水相,合并有机相,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱柱纯化(洗脱剂: 环己烷/乙酸乙酯=95/5),得到一个包含 2-羟基-8-乙烯基喹啉和 18.6g 2-乙酰氧基-8-乙烯基喹啉呈黄色油状的组份。(产率: 87%)

(4) 2-羟基-8-乙烯基喹啉

把 18.6g(87.3mmol) 2-乙酰氧基-8-乙烯基喹啉、290ml 水和 290ml 甲醇加入一个 1L 的圆底烧瓶中。在 55℃下加热反应混合物 2 小时,然后在真空下蒸去甲醇,用乙酸乙酯(2x200ml)萃取。合并有机相,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下浓缩,得到 15.0g 黄色油状的 2-羟基-8-乙烯基喹啉,熔点=96℃。(定量的产率)

(5) 2-三氟甲磺酰基氧基-8-乙烯基喹啉

把 7.5g(43.86mmol) 2-羟基-8-乙烯基喹啉、5.32ml 吡啶(65.78mmol)和 100ml 二氯甲烷加入一个 250ml 圆底烧瓶中。用冰浴把混合物冷却到 0℃,滴加 11.10ml(65.78mmol)三氟甲磺酸酐,在 0℃下继续搅拌半小时,加入 100ml 水水解反应混合物,用二氯甲烷(3x150ml)萃取。合并有机相,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下浓缩,残留物通过硅胶色谱柱纯化(洗脱剂: 庚烷/二氯甲烷=1/1),得到 7.2g 黄色油状的 2-三氟甲磺酰基氧基-8-乙烯基喹啉。(产率: 52%)

(6) 2-三氟甲磺酰基氧基-8-(1,2-二羟基乙基)喹啉

把 2-三氟甲磺酰基氧基-8-乙烯基喹啉在 37ml 叔丁醇和 37ml 水中的溶液加入一个用冰浴冷却到 0℃的 ADmix-α在 300ml 叔丁醇和 300ml 水中的悬浮液中,在 0℃下搅拌反应混合物 16 小时,然后加入亚硫酸氢钠和 300ml 水。在室温下搅拌混合物 1 小时,用乙酸乙酯(3x200ml)萃取。合并有机相,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下浓缩,残留物通过硅胶色谱柱纯化(洗脱剂: 环己烷/乙酸乙酯=1/1),得到 12.0g 黄色油状的 2-三氟甲磺酰基氧基-8-(1,2-二羟基乙基)喹啉。(产率: 80%)

(7) 2-三氟甲磺酰基氧基-8-(1-羟基-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基)喹啉

在室温下搅拌 12g (35mmol) 2-三氟甲磺酰基氧基-8-(1,2-二羟基乙基)喹啉、5.33g(78.3mmol) 咪唑和 5.63g 叔丁基二甲基氯化硅在 280ml DMF 中的溶液 16 小时。加入 800ml 水并用乙酸乙酯萃取(3×250ml),合并有机相,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下浓缩,残留物通过硅胶色谱柱纯化(洗脱剂: 环己烷/乙酸乙酯=8/2),得到 13.8g 黄色油状的 2-三氟甲磺酰基氧基-8-(1-羟基-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基)喹啉。(产率: 91%)

(8) 2-三氟甲磺酰基氧基-8-(1-二乙基氨基-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基)喹啉

依次把 13.21ml 三乙胺和 7ml 甲磺酰氯加入用冰浴冷却到 0℃的 13.8g(30.53mmol) 2-三氟甲磺酰基氧基-8-(1'-羟基-2'-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基)喹啉在 300ml 乙醚中的溶液中。在 0℃下搅拌混合物 30 分钟,然后在室温下搅拌 10 分钟,加入 300ml 水进行水解,用乙酸

乙酯(3x250ml)萃取。合并有机相,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下浓缩。把残留物溶于 200ml 氯仿和 45ml 二乙胺中,回流混合物 16 小时。加入 200ml 水,用乙酸乙酯(3x150ml)进行萃取。合并有机相,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱柱纯化(洗脱剂:环己烷/乙酸乙酯=8/2),得到 14g 黄色油状的 2-三氟甲磺酰基氧基-8-(1-二乙基氨基-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基)喹啉。(产率:90%)

(9) 2-三氟甲磺酰基氧基-8-(1'-二乙基氨基-2'-羟基乙基)喹啉

把 0.94g(1.85mmol) 2-三氟甲磺酰基氧基-8-(1-二乙基氨基-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基)喹啉、14ml 乙酸、5ml THF 和 5ml 水加入一个 100ml 的圆底烧瓶中。在 70℃下加热混合物 20 小时,恢复到室温,水解,通过加入通常的氢氧化钠进行中和,用乙酸乙酯萃取。合并有机相,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱柱纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=98/2),得到 0.515g 黄色油状的 2-三氟甲磺酰基氧基-8-(1-二乙基氨基-2-羟基乙基)喹啉。(产率:71%)

(10) 2-苯基-8-(1-二乙基氨基-2-羟基乙基)喹啉

把 0.1g(0.254mmol) 2-三氟甲磺酰基氧基-8-(1-二乙基氨基-2-羟基乙基)喹啉、3ml 甲苯、62mg(0.51mmol)苯基硼酸、53mg(0.38mmol)碳酸钾和 17.6mg(0.0152mmol)四(三苯基膦)钯加入一个 20ml 的三颈烧瓶中。用 90℃的油浴加热混合物 2 小时,加入 10ml 水,用乙酸乙酯萃取。合并有机相,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱柱纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=95/5),得到 40mg 无色油状的 2-苯基-8-(1-二乙基氨基-2-羟基乙基)喹啉。(产率:49%)

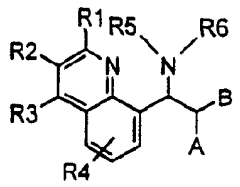
(11) 2-苯基-8-(1-二乙基氨基-2-羟基乙基)喹啉双羟萘酸盐

把 43mg(0.11mmol) 双羟萘酸(acide pamoïque)在 1ml DMF 中的溶液加入 40mg(0.11mmol) 2-苯基-8-(1-二乙基氨基-2-羟基乙基)喹啉在 1ml DMF 中的溶液中。搅拌溶液 15 分钟,然后加入 10ml 蒸馏水。把得到的黄色沉淀过滤出来,用 5x5ml 蒸馏水洗涤,然后在干燥器中在真空下通过五氧化二磷干燥,得到 83mg 黄色固体的 2-苯基-8-(1-二乙基氨基-2-羟基乙基)喹啉双羟萘酸盐,熔点=120℃。(定量的产率)

实施例 4

通过使用基本上与前面实施例中相同的方法,制得了本发明式(I)的其它化合物。这些化合物列于下表中。

表



(I, D=H)

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	A	B	盐	F °C
1	Ph	Me	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
2	Ph	Me	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	>215
2	Ph	Me	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	>215
3 R	Ph	Me	H	H	-CH((R)Me)-$(CH_2)_4$		OH	H	-	蜡
4 R	Ph	Me	H	H	-CH((R)Me)-$(CH_2)_4$		OH	H	HCl	68
5 S	Ph	Me	H	H	-CH((S)Me)-$(CH_2)_4$		OH	H	-	蜡
6 S	Ph	Me	H	H	-CH((S)Me)-$(CH_2)_4$		OH	H	Pam	158
7 S	Ph	Me	H	H	-CH((R)Me)-$(CH_2)_4$		OH	H	-	蜡
8 S	Ph	Me	H	H	-CH((R)Me)-$(CH_2)_4$		OH	H	Pam	164
9 R	Ph	Me	H	H	-CH((S)Me)-$(CH_2)_4$		OH	H	-	蜡
10 R	Ph	Me	H	H	-CH((S)Me)-$(CH_2)_4$		OH	H	Pam	125
11	Ph(3-NO_2)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
12	Ph(3-NO_2)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	105
13	Ph(4-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
14	Ph(4-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	110
15	Ph(3-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
16	Ph(3-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-126
17	Ph	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
18	Ph	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	A	B	盐	F °C
19	Ph(2-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
20	Ph(2-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	>250
21	Ph(3-CF_3, 3′-CF_3)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
22	Ph(3-CF_3-3′-CF_3)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	130-144
23	Ph(3-Cl, 3′-Cl)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
24	Ph(3-Cl-3′-Cl)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-130
25	Ph(4-CF_3)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
26	Ph(4-CF_3)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	129-144
27	Ph(3-CF_3)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
28	Ph(3-CF_3)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	150-160
29	Ph(2-CF_3)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
30	Ph(2-CF_3)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	135-140
31	Ph(3-NMe_2)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
32	Ph(3-NMe_2)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	135-140
33	Ph(3-NH_2)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
34	Ph(3-NH_2)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	180
35	Ph(2-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
36	Ph(2-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	115
37	Ph(4-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
38	Ph(4F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-128
39	Ph(3-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	A	B	盐	F °C
40	Ph(3-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-128
41	Ph(3-F,3'-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
42	Ph(3-F-3'F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-125
43	Ph(4-Me)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
44	Ph(4-Me)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-135
45	Ph(4-Ph)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
46	Ph(4-Ph)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	135-140
47	Ph(4-OCH_2-Ph)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
48	Ph(4-OCH_2-Ph)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	130-140
49	2-萘	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
50	2-萘	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	140-145
51	Ph(2-F,4-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
52	Ph(2-F, 4-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	155
53	Ph(3-OMe, 3'-OMe, 4-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
54	Ph(3-OMe, 3'-OMe, 4-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	155
55	2-噻吩	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
56	2-噻吩	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	109-130

在这个表中:

Pam 代表双羟萘酸的盐（acide pamoïque），

HCl 代表盐酸盐，

“-”代表游离形式的化合物，

Et 代表乙基，

Me 代表甲基，

Ph 代表苯基。

而且，其中序号中附带 R 的化合物是以手性的带有胺的苄基碳的 R 立体化学形式存在，序号中附带 S 的化合物是以手性的带有胺的苄基碳的 S 立体化学形式存在。如果胺即 NR_5R_6 带有一个不对称中心，则绝对的立体化学如表中的具体说明。表中所有的其它化合物都是外消旋的。

针对本发明的化合物进行了生物学试验以证明它们对尿道和动脉平滑肌的收缩作用。

1. 在体外研究了本发明的化合物对尿道和动脉平滑肌的作用。这些试验是在重量为 3-3.5kg 的雌性新西兰大鼠上进行的。通过脊椎脱位来杀死动物，然后从肠系膜动脉和尿道取下组织环。把这些组织环浸入一种充有 95%O_2 和 5%CO_2 混合物的改进的 Krebs 溶液中。给每个组织样品加 1g 的张力，然后以累计剂量方式加入苯福林，画出剂量/反应曲线。冲洗样品后，以累计剂量方式加入被研究的化合物，画出剂量/响应曲线。通过计算 pD_2（能引起最大收缩的 50%时的激动剂浓度的负对数）和用苯福林得到的最大收缩作用的百分数（% E_{max}）表示的最大作用来评估每种化合物的收缩作用。

得到的结果显示，本发明的化合物:

*通常具有 4-8 的尿道 pD_2

*通常具有小于 3 的动脉 pD_2

*具有大于 30，通常为 40-90 的尿道% E_{max}

*通常具有小于 5 的动脉% E_{max}。

2. 在体外研究了本发明的化合物对 Yucatan 微型猪的隐静脉的作用。把组织切成螺旋形，装在一个单独的器官罐中，置于 37℃的充有 95%O_2 和 5%CO_2 混合物的改进的 Krebs 溶液中。把容器与一个加有 1g 基础张力的等距的传感器连接，接在一个可以记录张力变化的多波形描记器

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	A	B	盐	F °C
57	4-吡啶	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
58	4-吡啶	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	148-157
59	Ph(2-OH)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
60	Ph(2-OH)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	180-185
61	Ph(2-Cl)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
62	Ph(2-Cl)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	115-145
63	Ph(2-NO_2)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
64	Ph(2-NO_2)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	117-145
65	Ph(2-NH_2)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
66	Ph(2-NH_2)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	110-130
67	Ph(2-C(O)CH_3)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
68	Ph(2-C(O)-CH_3)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	115-130
69	Ph(2-C(OH)(CH_3)$_2$)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
70	Ph(2-C(OH)(CH_3)$_2$)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-140
71	Ph(2-F)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
72	Ph(2-F)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-145
73	Ph(3-CF_3)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
74	Ph(3-CF_3)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	160-170
75	Ph(2-Cl)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
76	Ph(2-Cl)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	130-140
77	Ph(4-N_3)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
78	Ph(3-N_3)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	-	油
79	Ph(2-N_3)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	-	油

上。通过预先用 3μM 去甲肾上腺素激发来试验每种制剂的活力。冲洗后，加入要研究的化合物，以累计方式构建化合物的浓度/响应曲线，直到得到最大响应。通过计算 CE_{50}（产生 50%最大响应时的浓度）来评估每种化合物的收缩作用。

本发明的化合物可以得到 CE_{50} 值通常为 1μM-100μM 的静脉收缩活性。

本发明的化合物可用于治疗静脉功能不全和静脉溃疡。

3. 按照下列方法在无脊髓大鼠和兔子活体中研究了本发明的化合物对血压和尿道压的作用：

* 取出骨髓后的大鼠

将Wistar大鼠麻醉，取出骨髓（按照Gillespie, MacLaren A. and Polock D.，“在取出骨髓后的猫和大鼠中刺激从脊柱以各个器官的自主流出的不同片段的方法”（A method of stimulating different segments of the autonomic outflow from the spinal column to various organs in the pithed cat and rat）；Br. J. Pharmacol., 1970, 40: 257-267 的方法）。

把通过股动脉和颈静脉插入导管。通过在膀胱上所作的一个切口把另一根导管插入尿道中。以逐步增大的剂量通过静脉灌注施用试验化合物。

把结果表示为要使尿道压增加 10cm 水柱（PU_{10}）或者使动脉压增加 10mm Hg 柱（PA_{10}）或者增加 50mm Hg 柱（PA_{50}）所需要的剂量。

这样试验的本发明的化合物可以得到下列结果：

PU_{10} 的剂量小于 500μg/kg，通常为 5-200μg/kg，

PA_{10} 的剂量大于 600μg/kg，通常为 600-2000μg/kg，

PA_{50} 达不到。

*兔子

在用氯胺酮和甲苯噻嗪的混合物麻醉过的重量为 3-4kg 的雌性新西兰大鼠上进行试验。在主动脉进入股动脉、颈动脉和尿道（膀胱颈下方 1.5cm 处）的下行部分插入导管。

在手术后 5-15 天，通过静脉内给药（i.v.）方式用 5 分钟时间以单剂量方式（10 或 100μg/kg）服用试验化合物。

在这种情况下，分别针对尿道基础压力和动脉基础压力测定尿道

压(PU)和动脉压(PA)的增大。将得到的结果表达为占在静脉内给药(i.v.)后5分钟时的术前给药值的百分数。

这样试验的本发明化合物在静脉内给药后,可以使PU增大50%以上,通常增大50-350%,而在强制喂食后,可以使PU通常增大50-200%。PA的增大总是小于10%,通常为0%。

上述综合结果显示,本发明的化合物具有很强的尿道收缩作用,具有很弱的动脉收缩作用。

本发明的化合物可以用作药物,具体地用作使平滑肌收缩的药剂,更具体地用于治疗应激性尿失禁。就这个指标来说,本发明的化合物药效很高,并且其副作用通常比常规用于这种治疗的药物少,特别是在影响心血管系统,特别是动脉床方面的副作用。

本发明的化合物也可以用于治疗静脉功能不全、偏头痛或胃肠疾病以及作为鼻粘膜的血管收缩剂。

本发明的化合物在制备用于治疗上述疾病中的用途构成了本发明整体的一部分。

本发明的另一个方面涉及包含本发明的化合物作为活性组份的药物组合物。

这些药物组合物包含有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐、其溶剂化物或水合物,和一种或多种合适的赋形剂。

所说的赋形剂根据所要的药剂形式和给药方式来进行选择。

在用于口服、舌下给药、皮下给药、肌肉内给药、静脉内给药、局部给药、气管内给药、鼻腔内给药、透皮给药或直肠给药的本发明的药物组合物中,可以以单位给药剂型,以与常规的药物载体的混合物形式,给动物或人服用上述式(I)的活性组份或其任选使用的盐、溶剂化物或水合物,以预防或治疗上述障碍或疾病。合适的单位给药剂型包括口服剂型例如片剂、凝胶、粉末、颗粒和口服的溶液或悬浮液、舌下给药、经颊给药、气管内给药、鼻内给药、皮下给药、肌肉内给药或静脉内给药用的剂型。用于局部给药时,本发明的化合物可以以乳膏、油膏或洗剂形式使用。

为了达到所要的预防或治疗效果,活性组份的剂量可以在0.1ug-50mg/kg体重/天的范围内变化。虽然这些剂量是一般情况下的剂量,但是可能在特定的情况下,更高或更低的剂量是合适的,这样的剂量也

包括在本发明的范围内。按照惯例,针对每个病人的合适剂量是由医生根据给药方法、所说的病人的体重和所说的病人的反应来进行确定的。

每个单位剂量包含 0.1-1000mg,优选 1-500mg 活性组份以及一种药物载体。这种单位剂量可以每天服用 1-5 次,使得每天服用 0.5-5000mg,优选 1-2500mg 剂量。

例如,当以片剂形式制备固体组合物时,把主要的活性组份与一种药物载体例如明胶、淀粉、乳糖、硬脂酸镁、滑石、阿拉伯胶等混合。可以用蔗糖、纤维素衍生物或其它材料给片剂包衣。

根据第二个实施例,通过把活性组份与一种稀释剂混合,然后把得到的混合物装在软胶囊或硬胶囊中来制备胶囊形式的制剂。

根据另一个方面,本发明还涉及一种治疗上述疾病的方法,包括施用本发明的一种化合物(给药)。