



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 89107734.0

[51] Int.Cl<sup>5</sup>

C07D211 / 90

[43] 公开日 1990 年 5 月 2 日

[22]申请日 89.10.5

[30]优先权

[32]88.10.5 [33]DE [31]P3833892.0

[71]申请人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72]发明人 于尔根·斯托尔蒂富斯

埃克哈德·施文纳 赖纳·格罗斯

西格伯特·赫比什 马蒂亚斯·施兰姆

马丁·比彻姆 克罗迪亚·赫思

约翰内斯-彼得·施塔什

[74]专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 孟八一 林玉贞

C07D401 / 12 C07D401 / 14

C07D413 / 12 C07D405 / 12

A61K 31 / 44 A61K31 / 535

A61K31 / 495

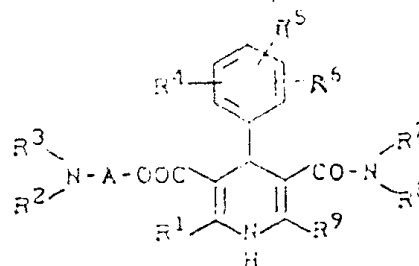
说明书页数: 39

附图页数:

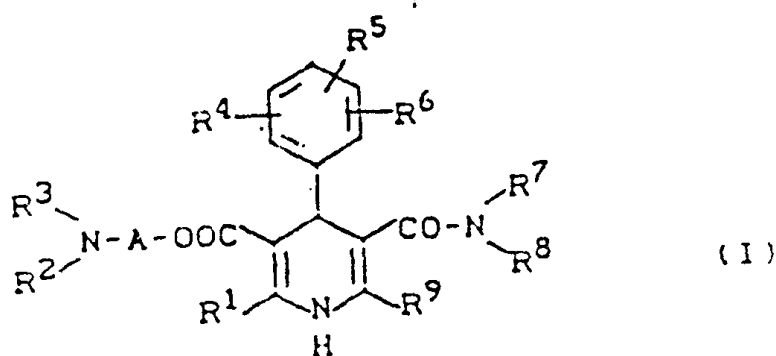
[54]发明名称 4-芳基二氢吡啶酰胺的制备

[57]摘要

本发明公开了一类作用于循环系统的二氢吡啶酰胺化合物及其生理上可以接受的盐。



1. 制备通式 (I) 化合物的方法，式 (I) 为：



$R^1$  和  $R^9$  可相同或不同，并

代表具有多达 6 个碳原子的直链或支链或环状烷基，所述烷基可任意被羟基、氰基、苯基或卤素取代，或

代表氰基或苯基；

$R^2$  和  $R^3$  可相同或不同，并代表氢，含多达 12 个碳原子的直链或支链烷基、链烯基或炔基，所述基团可被以下基团取代，这些基团是：卤素、羟基、含多达 8 个碳原子的烷氧基、氰基、三氟甲基、具有多达 8 个碳原子的烷硫基、烷基部分含多达 8 个碳原子的烷基羰基、羧基或具有多达 8 个碳原子的烷氧基羰基，或者可被苯基取代，该苯基可任意被下述基团取代，这些基团是硝基、苯基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、具有多达 4 个碳原子的烷基、卤素或具有多达 4 个碳原子的烷氧基；或代表具有 3 至 8 个碳原子的环烷基；或

代表具有 6 至 12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下述相同或不同的取代基单取代至三取代，所述取代基包括硝基、氰基、卤素、具有多达 6 个碳原子的烷基，具有多达 6 个碳原子的烷氧基、具有多达 6 个碳原

子的烷基硫基、氨基甲酰基、每一烷基含多达6个碳原子的二烷基氨基甲酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲硫基、氨基、具有多达8个碳原子的烷基氨基、每一烷基含多达8个碳原子的二烷基氨基、乙酰氨基或苯甲酰氨基，或

$R^2$ 和 $R^3$ 一起形成一个5元至7元饱和或不饱和杂环，所述杂环可含氧原子、硫原子或另外的氮原子作为杂原子，并可任意地被基团R取代，R代表氢、具有多达10个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和烷基，该烷基可任意地被苯基取代，该苯基可被下述取代基取代，这些取代基包括卤素、具有多达4个碳原子的烷基、具有多达4个碳原子的烷氧基、硝基和具有多达2个碳原子的卤代烷基，或R代表苯基，该苯基可任意地被以下取代基取代，这些取代基包括卤素、氰基、硝基、具有多达2个碳原子的烷基、具有多达2个碳原子的烷氧基或具有多达2个碳原子的卤代烷基，

$R^4$ 和 $R^5$ 可相同或不同，并

代表氢、卤素、具有多达6个碳原子的烷基、具有多达6个碳原子的烷氧基、具有多达4个碳原子的烷基硫基、氰基、硝基、每一烷基含多达4个碳原子的二烷基氨基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲硫基，

$R^6$ 代表基团 $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-S-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-O-SO_2-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-O-CO-(CH_2)_n-R^{10}$ ，

式中

n表示0至4，

$R^{10}$ 表示环己基或具有6至10个碳原子的芳基，它们可被选自以下所述的相同或不同的取代基单取代至四取代，这些取代基包括卤素、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲硫基、具有多达6个碳原子的烷基、具有多达6个碳原子的烷氧基、具有多达4个碳原子

的烷硫基、氨基、具有多达6个碳原子的烷基氨基、每个烷基含多达6个碳原子的二烷基氨基、或乙酰氨基，或

表示5元至7元饱和或不饱和的杂环，该杂环可含氧原子、硫原子或两个氮原子作为杂原子；和

$R^7$ 和 $R^8$ 可相同或不同，并它们分别

代表氢，

代表具有3至8个碳原子的环烷基，或

代表具有多达18个碳原子的直链或支链烷基或链烯基，它们可任意地被以下基团取代，这些基团包括卤素、羟基、具有多达8个碳原子的烷氧基，具有多达8个碳原子的烷硫基、烷基部分含多达8个碳原子的烷基羰基、羧基或含多达8个碳原子的烷氧羰基、氰基，或它们可被苯基或苯氧基取代，该苯基或苯氧基可任意被硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、具有多达4个碳原子的烷基或含有多达4个碳原子的烷氧基所取代；上述环烷基、烷基或链烯基还可任意被基团 $-NR''R'^2$ 取代，式中

$R''$ 和 $R'^2$ 可相同或不同，它们分别表示氢、具有多达8个碳原子的烷基、具有7至14个碳原子的芳烷基、具有6至10个碳原子的芳基、乙酰基、苯甲酰基、具有多达6个碳原子的烷基磺酰基、或、苯基磺酰基；或

$R^7$ 和 $R^8$ 分别

代表具有6至10个碳原子的芳基，该芳基可被选自下达相同或不同的取代基单取代至三取代，这些取代基包括硝基、氰基、卤素、具有多达6个碳原子的烷基、具有多达6个碳原子的烷氧基、具有多达6个碳原子的烷硫基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲硫基、氨基、具有多达4个碳原子的烷基氨基、每个烷基上具有多达4个碳原子的二烷基氨基、乙酰氨基或苯甲酰氨基，或

代表5-至7-元饱和或不饱和杂环，所述杂环可含氧原子、硫原子或NH或N-烷基(1-4个碳原子)作为附加杂原子；

A 代表具有多达12个碳原子的直链、支链或环状的饱和或不饱和烃基，该烃基链中可任意地插入氧原子或硫原子或基团N-R<sup>4</sup>，其中

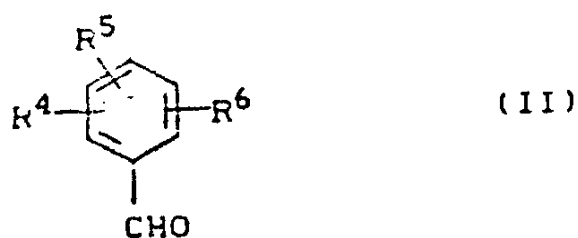
R<sup>4</sup>可表示氢、具有多达4个碳原子的烷基、苄基或苯乙基，

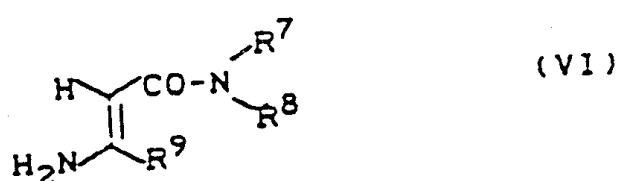
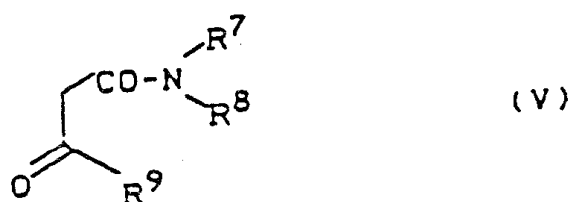
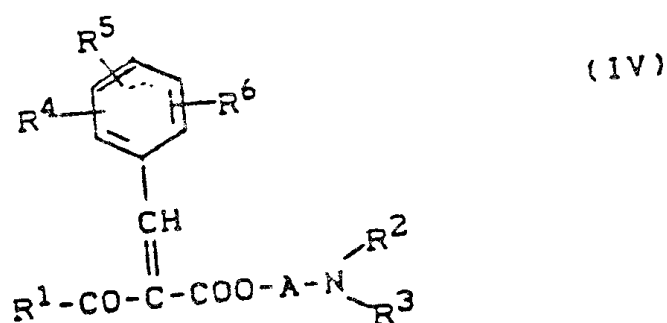
和/或

该基团可被卤素、羟基、乙酰氧基、羧基、具有多达8个碳原子的烷氧羰基或苯基取代，该苯基可任意被卤素、具有多达2个碳原子的烷基、具有多达2个碳原子的烷氧基、卤代甲基、卤代甲氧基、羟基或氰基所取代，该方法的特征在于

(A) 将通式(II)的醛与通式(III)的β-酮羧酯反应，必要时，将生的通式(IV)的亚基化合物分离后，与通式(V)的β-酮酰胺和氨反应，或直接与由(V)和氨制备的通式(VI)的β-氨基巴豆酰胺反应，

式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)分别为

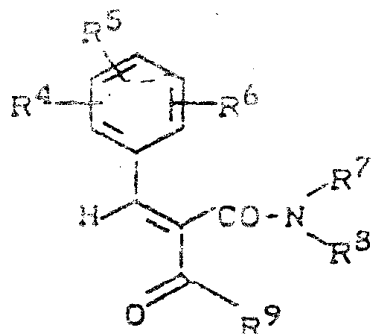




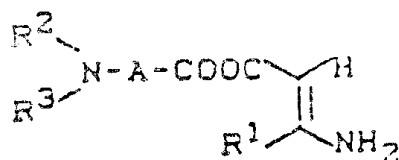
式中 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ 和A的定义同前,

〔B〕将通式(II)的醛和通式(V)的 $\beta$ -酮酰胺或通式(VI)的亚基化合物与通式(III)的 $\beta$ -酮羧酸酯和氨反应,或直接与制备的通式(VII)的氨基巴豆酸酯反应,

式 (VII) 和 (VIII) 为



(VII)

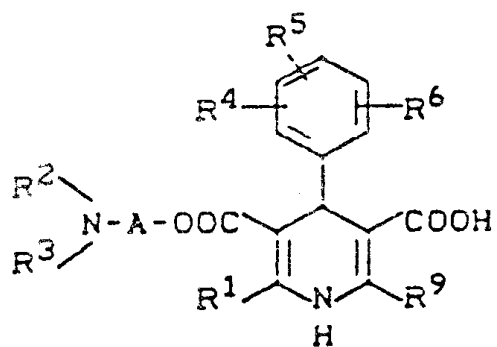


(VIII)

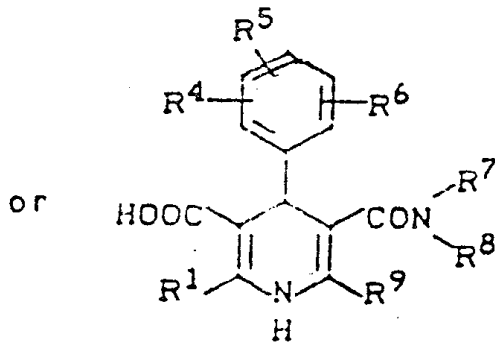
式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和 A 的定义同前，或

(C) 将通式 (IXa) 或 (IXb) 的二氢吡啶单羧酸 (必要时，可制备成羧酸的反应衍生物) 与通式 (Xa) 的胺反应或与式 (Xb) 化合物反应，当然，在每一种情况下，只能是 (IXa) 与 (Xa) 反应，(IXb) 与 (Xb) 反应，

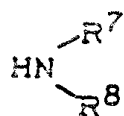
式 (IXa)、(IXb)、(Xa) 和 (Xb) 为



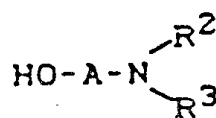
(IXa)



(IXb)



(Xa)



(Xb)

式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 和A的定义同前。

2.权利要求1所述方法，用于制备式(I)化合物及其生理上可接受的盐，其中

$R^1$ 和 $R^9$ 可相同或不同，并分别

代表具有多达4个碳原子的直链或支链或环状烷基，该烷基可任意被羟基或苯基取代；

$R^2$ 和 $R^3$ 可相同或不同，并代表氢，含多达8个碳原子的直链或支链烷基、链烯基或炔基，所述基团可被以下基团取代，这些基团是，卤素、羟基、具有多达4个碳原子的烷氧基、氰基、三氟甲基、具有多达4个碳原子的烷硫基、烷基部分具有多达4个碳原子的烷基羰基、羧基或具有多达8个碳原子的烷氧基羰基；或者可被苯基取代，该苯基可任意被下述基团取代，这些基团是：硝基、苯基、三氟甲基、三氟甲氧基、具有多达2个碳原子的烷基、卤素或具有多达2个碳原子的烷氧基，或 $R^2$ 和 $R^3$ 代表具有3至8个碳原子的环烷基；或

代表具有6至10个碳原子的芳基，该芳基可被选自下述的相同或不同的取代基单取代至二取代，所述取代基包括硝基、氰基、卤素、具有多达4个碳原子的烷基，具有多达4个碳原子的烷氧基、具有多达4个碳原子的烷硫基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲硫基、氨基、具有多达2个碳原子的烷基氨基、每一烷基含多达2个碳原子的二烷基氨基、乙酰氨基或苯甲酰氨基，或

$R^2$ 和 $R^3$ 一起形成一个5-元至7-元饱和或不饱和杂环，该杂环可含氧原子、硫原子或另外的氮原子作为杂原子，并可任意地被基团 $R^{13}$ 取代， $R^{13}$ 代表氢、具有多达10个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烷基，该烷基可任意地被苯基取代，该苯基可被下述取代基取代，这些取代基包括卤素、具有多达4个碳原子的烷基，具有多达4个碳原子的烷氧基、硝基和具有多达2个碳原子的卤代烷基，或 $R^{13}$ 代表苯基，该苯基可任

意地被以下取代基取代，这些取代基包括卤素、氰基、硝基、具有多达2个碳原子的烷基、具有多达2个碳原子的烷氧基或具有多达2个碳原子的卤代烷基；

$R^4$ 和 $R^5$ 可相同或不同，并

代表氢、氟、氯、溴、具有多达4个碳原子的烷基、具有多达4个碳原子的烷氧基、甲硫基、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基；

$R^6$ 代表基团 $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-S-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-O-SO_2-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-O-CO-(CH_2)_n-R^{10}$ ，

式中

$n$ 表示0至3，

$R^{10}$ 表示环己基或苯基，它们可被选自下述相同或不同的取代基单取代至三取代，这些取代基包括氟、氯、溴、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、具有多达4个碳原子的烷基、具有多达4个碳原子的烷氧基、甲硫基、氨基、具有多达4个碳原子的烷基氨基、每个烷基含多达4个碳原子的二烷基氨基、乙酰氨基，或 $R^{10}$ 表示吡啶基、噻吩基、呋喃基、嘧啶基或吡嗪基；

$R^7$ 和 $R^8$ 可相同或不同，它们分别

代表氢，

代表具有3至7个碳原子的环烷基，或

代表具有多达14个碳原子的直链或支链烷基或链烯基，它们可任意地被以下基团取代，这些基团包括氟、氯、溴、羟基、具有多达6个碳原子的烷氧基，具有多达6个碳原子的烷硫基、烷基部分含多达6个碳原子的烷基羰基、羧基或含多达6个碳原子的烷氧羰基；或被苯基或苯氧基任意取代，所述苯基或苯氧基可任意被硝基、三氟甲基或甲氧基取代；上述烷基和链烯基可任意地被氰基和/或基团 $-NR^{11}R^{12}$ 取代，

$R^{11}$ 和 $R^{12}$ 可相同或不同，它们分别表示氢、具有多达6个碳原子的烷基，苄基，苯乙基，苯基，乙酰基，苯甲酰基，具有多达4个碳原子的烷基苯磺酰基；或

$R^7$ 和 $R^8$ 分别

代表苯基或萘基，它们可被选自下述相同或不同的取代基单取代至三取代，这些取代基包括硝基、氟、氯、溴、具有多达4个碳原子的烷基、具有多达4个碳原子的烷氧基、具有多达4个碳原子的烷硫基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、具有多达6个碳原子的烷基氨基、每个烷基具有多达6个碳原子的二烷基氨基、乙酰氨基或苯甲酰氨基，或

代表吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或

代表哌嗪基、 $N-C_1-C_4$ -烷基哌嗪基、 $N-C_7-C_8$ -芳烷基或 $N$ -苯基-哌嗪基，和

$A$ 代表具有多达12个碳原子的直链、支链或环状的饱和或不饱和烃基，该烃基链中可任意地插入氧原子或硫原子或基团 $N-R$ ，其中

$R^{14}$ 可表示氢、具有多达2个碳原子的烷基、苄基或苯乙基，

和/或

该烃基可被卤素、羟基、乙酰氧基、羧基、具有多达8个碳原子的烷氧羰基或苯基取代，该苯基可任意被卤素、具有多达2个碳原子的烷基、具有多达2个碳原子的烷氧基、三氟甲基、或三氟甲氧基任意取代。

3. 权利要求1所述方法，用于制备式(I)化合物及其生理上可接受的盐，其中

$R^2$ 和 $R^3$ 可相同或不同，它们代表氢，直链或支链烷基、链烯基或炔基，所述基团含有多达6个碳原子，并可被羟基、羧基、烷基部分含有多达4个碳原子的烷氧羰基或苯基取代，所述苯基可任意地被硝基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基或甲氧基取代，或它们代表具有3至6个碳原子的环烷基，或

代表苯基，该苯基可被下述相同或不同的取代基单取代至二取代，所述取代基包括硝基、卤素、具有多达2个碳原子的烷基，具有多达2个碳原子的烷氧基、具有多达2个碳原子的烷硫基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲硫基、氨基、具有多达2个碳原子的烷基氨基或每个烷基含多达2个碳原子的二烷基氨基，或

代表5-元至7-元饱和或不饱和杂环，所述杂环可含氧原子、硫原子或其它氮原子作为杂原子，并可任意地被基团 $R^{13}$ 取代， $R^{13}$ 表示氢、具有多达4个碳原子的烷基、苄基、苯乙基或苯基，苯基可任意被卤素、甲基或甲氧基取代；

$R^4$ 和 $R^5$ 可相同或不同，它分别代表氢、氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、硝基或三氟甲基；

$R^6$ 代表基团 $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-S-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-O-SO_2-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-O-CO-(CH_2)_n-R^{10}$ ，

其中

$n$ 表示0至2，

$R^{10}$ 表示环己基或苯基，该苯基可任意地被下述相同或不同的取代基单取代或二取代，所述取代基包括氟、氯、硝基、三氟甲基、甲基、甲氧基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基或乙酰氨基，或

表示 $\alpha$ -、 $\beta$ -或 $\gamma$ -吡啶基；

$R^7$ 代表氢或具有多达4个碳原子的烷基；

$R^8$ 代表氢、环丙基、环戊基或环己基，或

代表具有多达10个碳原子的直链或支链烷基或链烯基，它们可被下述基团取代，这些基团是：氟、氯、羟基、具有多达4个碳原子的烷氧基，具有多达4个碳原子的烷硫基、烷基部分含多达4个碳原子的烷基羰基、羧基、含多达4个碳原子的烷氧羰基、苯氧基、苯基，或上述烷

基或链烯基可任意地由基团  $-NR^{11}R^{12}$  取代。

式中

$R^{11}$  和  $R^{12}$  可相同或不同，它们表示氢、含多达4个碳原子的烷基、苄基、苯基或乙酰基；或

$R^8$  代表苯基，该苯基可被下述取代基单取代至三取代，所述取代基包括硝基、氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、含多达2个碳原子的烷基氨基或每子烷基含多达2个碳原子的二烷基氨基；和

A 代表具有多达8个碳原子的直链、支链或环状的、饱和或不饱和烃基，该烃基链中可任意地插入氧原子或硫原子或基团  $N-R^{13}$ ，其中

$R^{14}$  可表示氢、具有多达2个碳原子的烷基、苄基或苯乙基，

和/或

该烃基可被羟基、羧基、具有多达4个碳原子的烷氧羰基或苯基取代，所述苯基可任意被卤素、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基取代。

4. 权利要求1所述方法，用于制备式 (I) 化合物及其盐，其中  $R^1$  和  $R^9$  代表甲基；

$R^2$  和  $R^3$  可相同或不同，它们代表具有多达3个碳原子的直链或支链烷基，该烷基可被基苯取代，所述苯基可任意被甲基取代；或

$R^2$  和  $R^3$  代表吗啡代；

$R^4$  和  $R^5$  代表氢；

$R^6$  代表基团  $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-S-(CH_2)_nR^{10}$ 、 $-O-SO_2-(CH_2)_n-R^{10}$  或  $-O-CO-(CH_2)_n-R^{10}$ ，

式中

n 表示0, 1 或2，

$R^{10}$  表示环己基或可任意被甲基取代的苯基；

$R^7$ 代表氢或含有多达4个碳原子的烷基,

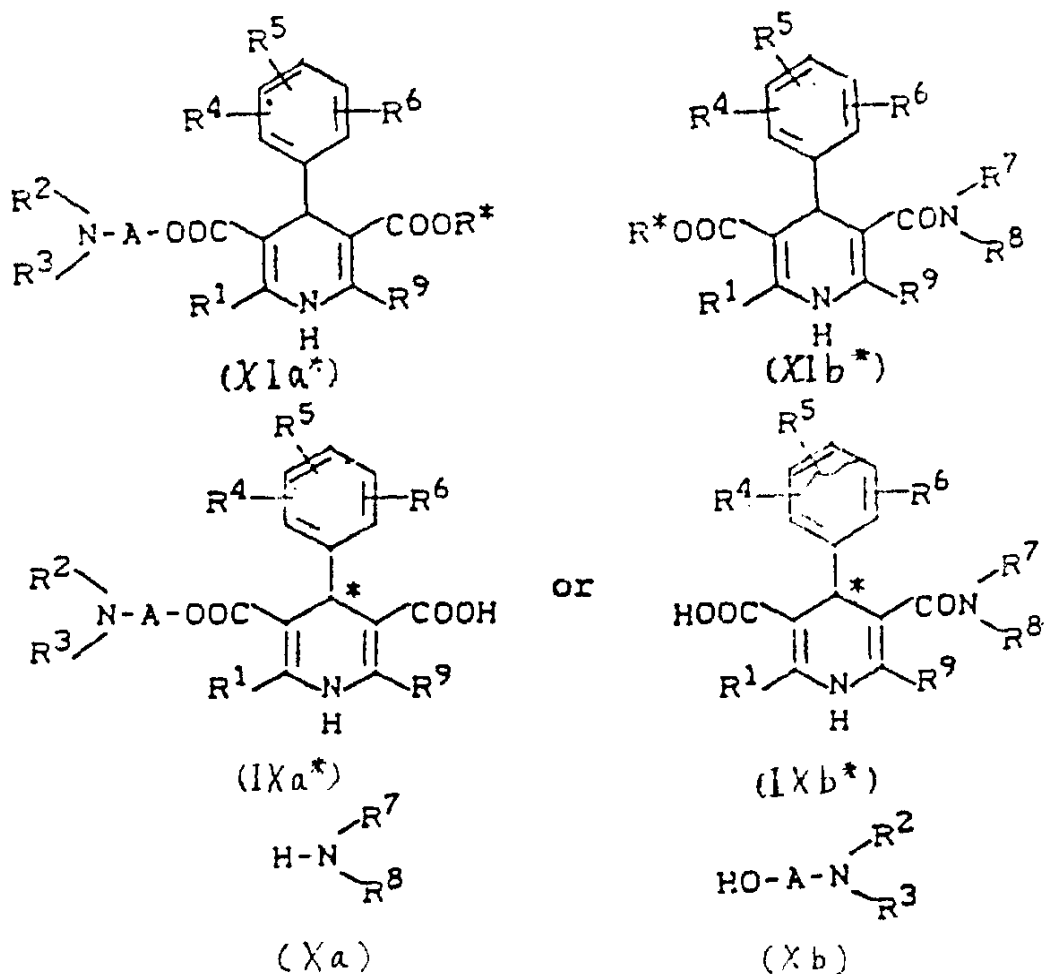
$R^8$ 代表氢、环丙基、环戊基或代表具有多达5个碳原子、并由羟基任意取代的直链或支链烷基,

A代表基团 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

5. 制备通式 (I) 的纯的对映异构体的方法, 其特征在于: 将式 (XIa\*) 或 (XIb\*) 的非对映异构体混合物通过结晶, 色层析, Craig分配层析法分离成单个非对映异构体, 必要时, 将有旋光活性的酯基裂解, 制备纯的式 (IXa\*) 和 (IXb\*) 的羧酸对映异构体, 并将通式

(IXa\*) 化合物 (必要时可用其羧酸的活性衍生物) 与通式 (Xa) 化合物反应, 或将通式 (IXb\*) 化合物 (必要时可用其羧酸的活性衍生物) 与通式 (Xb) 化合物反应,

式 (XIa\*)、(XIb\*)、(IXa\*)、(IXb\*)、(Xa) 和 (Xb) 为



式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 和A的定义同前, $R^*$ 代表有旋光活性的酯基。

6.至少含有一种权利要求1的通式(I)化合物的药用组合物。

7.制备药用组合物的方法,其特征在于:采用惯用的助剂和载体,将至少一种权利要求1的式(I)化合物转化成适宜于给药的剂型。

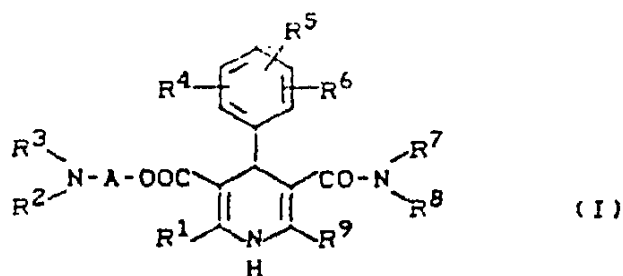
# 4-芳基二氢吡啶酰胺的制备

本发明涉及二氢吡啶酰胺及其制备方法和二氢吡啶酰胺作为药物、特别是作为影响循环的药物的用途。

众所周知，当亚苄基乙酰乙酸乙酯与  $\beta$ -氨基巴豆酸乙酯或乙酰乙酸乙酯和氨反应时，可得到1,4-二氢-2,6-二甲基-4-苯基-吡啶-3,5-二羧酸二乙酯 (E.Knoevenagel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 31, 743 (1898))。

另外，人们已知某些1,4-二氢吡啶具有有益的药理特性 (F.Bossert, W.Vater, Naturwissenschaften 58, 578 (1971))。EP-A 220,653中揭示，当邻-(或间-)硝基亚苄基乙酰乙酸烷酯与3-氨基巴豆酰胺进行环化反应后，可得到3-氨基-羰基-1,4-二氢吡啶-5-羧酸衍生物。

本发明涉及通式 (I) 的新的二氢吡啶酰胺及其生理上可接受的盐和其非对映体混合物、外消旋物和对映体，式 (I) 为



式中

$R^1$ 和 $R^9$ 可相同或不同，并

代表具有多达6个碳原子的直链或支链或环状烷基，所述烷基可任意被羟基、氰基、苯基或卤素取代，或

代表氰基或苯基，

$R^2$ 和 $R^3$ 可相同或不同，并代表氢，含多达12个碳原子的直链或支链烷基、链烯基或炔基，所述基团可被以下基团取代，这些基团是：卤素、羟基、含多达8个碳原子的烷氧基、氰基、三氟甲基、具有多达8个碳原子的烷硫基、烷基部分含多达8个碳原子的烷基羧基、羧基或具有多达8个碳原子的烷氧基羰基，或者可被苯基取代，该苯基可任意被下述基团取代，这些基团是：硝基、苯基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、具有多达4个碳原子的烷基、卤素或具有多达4个碳原子的烷氧基，或代表具有3至8个碳原子的环烷基，或

代表具有6至12个碳原子的芳基，所述芳基可被选自下述相同或不同的取代基单取代至三取代，所述取代基包括硝基、氰基、卤素、具有多达6个碳原子的烷基，具有多达6个碳原子的烷氧基、具有多达6个碳原子的烷硫基、氨基甲酰基、每一烷基含多达6个碳原子的二烷基氨基甲酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲硫基、氨基、具有多达8个碳原子的烷基氨基、每一烷基含多达8个碳原子的二烷基氨基、乙酰氨基或苯甲酰氨基，或

$R^2$ 和 $R^3$ 一起形成一个5-元至7-元饱和或不饱和杂环，所述杂环可含氧原子、硫原子或另外的氮原子作为杂原子，并可任意地被基团 $R^{13}$ 取代， $R^{13}$ 代表氢、具有多达10个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和烷基，该烷基可任意地被苯基取代，该苯基可被下述取代基取代，这些取代基包括卤素、具有多达4个碳原子的烷基、具有多达4个碳原子的烷氧基、硝基和具有多达2个碳原子的卤代烷基，或 $R^{13}$ 代表苯基，该苯基可任

意地被以下取代基取代，这些取代基包括卤素、氰基、硝基、具有多达2个碳原子的烷基、具有多达2个碳原子的烷氧基或具有多达2个碳原子的卤代烷基；

$R^4$ 和 $R^5$ 可相同或不同，并

代表氢、卤素、具有多达6个碳原子的烷基、具有多达6个碳原子的烷氧基、具有多达4个碳原子的烷硫基、氰基、硝基、每一烷基含多达4个碳原子的二烷基氨基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲硫基；

$R^6$ 代表基团  $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-S-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-O-SO_2-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-O-CO-(CH_2)_n-R^{10}$ ，

式中

$n$  表示0至4，

$R^{10}$  表示环己基或具有6至10个碳原子的芳基，它们可被选自以下述相同或不同的取代基单取代至四取代，这些取代基包括卤素、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲硫基、具有多达6个碳原子的烷基、具有多达6个碳原子的烷氧基、具有多达4个碳原子的烷硫基、氨基、具有多达6个碳原子的烷基氨基、每个烷基含多达6个碳原子的二烷基氨基、或乙酰氨基，或

表示5-元至7-元饱和或不饱和的杂环，该杂环可含氧原子、硫原子或两个氮原子作为杂原子；和

$R^7$ 和 $R^8$ 可相同或不同，并它们分别

代表氢，

代表具有3至8个碳原子的环烷基，或

代表具有多达18个碳原子的直链或支链烷基或链烯基，它们可任意地被以下基团取代，这些基团包括卤素、羟基、具有多达8个碳原子的烷氧基，具有多达8个碳原子的烷硫基、烷基部分含多达8个碳原子的

烷基羰基、羧基或含多达8个碳原子的烷氧羰基、氰基，或它们可被苯基或苯氧基取代，该苯基或苯氧基可任意被硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、具有多达4个碳原子的烷基或带有多达4个碳原子的烷氧基所取代，上述环烷基、烷基或链烯基还可任意被基团- $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 取代，式中

$\text{R}^{11}$ 和 $\text{R}^{12}$ 可相同或不同，它们分别表示氢、具有多达8个碳原子的烷基、具有7至14个碳原子的芳烷基、具有6至10个碳原子的芳基、乙酰基、苯甲酰基、具有多达6个碳原子的烷基磺酰基、或、苯基磺酰基，或

$\text{R}^7$ 和 $\text{R}^8$ 分别

代表具有6至10个碳原子的芳基，该芳基可被选自下述相同或不同的取代基单取代至三取代，这些取代基包括硝基、氰基、卤素、具有多达6个碳原子的烷基、具有多达6个碳原子的烷氧基、具有多达6个碳原子的烷硫基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲硫基、氨基、具有多达4个碳原子的烷基氨基、每个烷基上具有多达4个碳原子的二烷基氨基、乙酰氨基或苯甲酰氨基，或

代表5-至7-元饱和或不饱和杂环，所述杂环可含氧原子、硫原子或NH或N-烷基(1-4个碳原子)作为附加杂原子；

A代表具有多达12个碳原子的直链、支链或环状的饱和或不饱和烃基，该烃基链中可任意地插入氧原子或硫原子或基团N-R<sup>14</sup>，其中

$\text{R}^{14}$ 可表示氢、具有多达4个碳原子的烷基、苄基或苯乙基，

和/或

该烃基可被卤素、羟基、乙酰氧基、羧基、具有多达8个碳原子的烷氧羰基或苯基取代，该苯基可任意被卤素、具有多达2个碳原子的烷基、具有多达2个碳原子的烷氧基、卤代甲基、卤代甲氧基、羟基或氰基取代。

本发明的化合物具有立体异构体，它可表现为镜像异构体（对映体），或非镜像异构体（非对映体）。本发明同时涉及对映体及外消旋体和非对映体混合物。外消旋物同非对映体一样，可按已知方式拆分为单一的立体异构体（参见E.L.Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962）。

本发明的生理上可接受的盐可以是本发明化合物与无机或有机酸形成的盐。优选的盐是与无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸或硫酸形成的盐，或与有机羧酸或磺酸例如乙酸、马来酸、富马酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、苯甲酸或甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸或萘二磺酸形成形成的盐。

通式（I）的优选化合物是下述化合物及其生理上可接受的盐，即：

$R^1$ 和 $R^2$ 可相同或不同，并分别

代表具有多达4个碳原子的直链或支链或环状烷基，该烷基可任意被羟基或苯基取代；

$R^2$ 和 $R^3$ 可相同或不同，并代表氢，含多达8个碳原子的直链或支链烷基、链烯基或炔基，所述基团可被以下基团取代，这些基团是，卤素、羟基、具有多达4个碳原子的烷氧基、氰基、三氟甲基、具有多达4个碳原子的烷硫基、烷基部分具有多达4个碳原子的烷基羰基、羧基或具有多达8个碳原子的烷氧基羰基，或者可被苯基取代，该苯基可任意被下述基团取代，这些基团是：硝基、苯基、三氟甲基、三氟甲氧基、具有多达2个碳原子的烷基、卤素或具有多达2个碳原子的烷氧基；或 $R^2$ 和 $R^3$ 代表具有3至8个碳原子的环烷基，或

代表具有6至10个碳原子的芳基，该芳基可被选自下述相同或不同的取代基单取代至二取代，所述取代基包括硝基、氰基、卤素、具有多达4个碳原子的烷基，具有多达4个碳原子的烷氧基、具有多达4个碳原子的烷硫基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲硫基、氮

基、具有多达2个碳原子的烷基氨基、每一烷基含多达2个碳原子的二烷基氨基、乙酰氨基或苯甲酰氨基，或

$R^2$ 和 $R^3$ 一起形成一个5-元至7-元饱和或不饱和杂环，该杂环可含氧原子、硫原子或另外的氮原子作为杂原子，并可任意地被基团 $R^{13}$ 取代， $R^{13}$ 代表氢、具有多达10个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烷基，该烷基可任意地被苯基取代，该苯基可被下述取代基取代，这些取代基包括卤素、具有多达4个碳原子的烷基、具有多达4个碳原子的烷氧基、硝基和具有多达2个碳原子的卤代烷基，或 $R^{13}$ 代表苯基，该苯基可任意地被以下取代基取代，这些取代基包括卤素、氰基、硝基、具有多达2个碳原子的烷基、具有多达2个碳原子的烷氧基或具有多达2个碳原子的卤代烷基，

$R^4$ 和 $R^5$ 可相同或不同，并

代表氢、氟、氯、溴、具有多达4个碳原子的烷基、具有多达4个碳原子的烷氧基、甲硫基、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基，

$R^6$ 代表基团 $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-S-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-O-SO_2-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-O-CO-(CH_2)_n-R^{10}$ ，

式中

$n$ 表示0至3，

$R^{10}$ 表示环己基或苯基，它们可被选自下述相同或不同的取代基单取代至三取代，这些取代基包括氟、氯、溴、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、具有多达4个碳原子的烷基、具有多达4个碳原子的烷氧基、甲硫基、氨基、具有多达4个碳原子的烷基氨基、每个烷基含多达4个碳原子的二烷基氨基、乙酰氨基，或 $R^{10}$ 表示吡啶基、噻吩基、呋喃基、嘧啶基或吡嗪基，

$R^7$ 和 $R^8$ 可相同或不同，它们分别

代表氢，

代表具有3 至7 个碳原子的环烷基，或

代表具有多达14个碳原子的直链或支链烷基或链烯基，它们可任意地被以下基团取代，这些基团包括氟、氯、溴、羟基、具有多达6 个碳原子的烷氧基，具有多达6 个碳原子的烷硫基，烷基部分含多达6 个碳原子的烷基羰基、羧基或含多达6 个碳原子的烷氧羰基，或被苯基或苯氧基任意取代，所述苯基或苯氧基可任意被硝基、三氟甲基或甲氧基取代，上述烷基和链烯基可任意地被氟基和/ 或基团- $\text{NR}^{11}$   $\text{R}^{12}$  取代，式中

$\text{R}^{11}$ 和 $\text{R}^{12}$ 可相同或不同，它们分别表示氢、具有多达6 个碳原子的烷基，苄基，苯乙基，苯基，乙酰基，苯甲酰基，具有多达4 个碳原子的烷基磺酰基，或苯磺酰基或者

$\text{R}^7$ 和 $\text{R}^8$ 分别

代表苯基或萘基，它们可被选自下述相同或不同的取代基单取代至三取代，这些取代基包括硝基、氟、氯、溴、具有多达4 个碳原子的烷基、具有多达4 个碳原子的烷氧基、具有多达4 个碳原子的烷硫基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、具有多达6 个碳原子的烷基氨基、每个烷基具有多达6 个碳原子的二烷基氨基、乙酰氨基或苯甲酰氨基，或

代表吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或

代表哌嗪基、 $\text{N-C}_1\text{-C}_4$ -烷基哌嗪基、 $\text{N-C}_7\text{-C}_8$ -芳烷基或 $\text{N-苯基- 哌嗪基}$ ；和

A 代表具有多达12个碳原子的直链、支链或环状的饱和或不饱和烃基，该烃基链中可任意地插入氧原子或硫原子或基团 $\text{N-R}^{14}$ ，其中

$\text{R}^{14}$ 可表示氢、具有多达2 个碳原子的烷基、苄基或苯乙基，

和/ 或

该烃基可被卤素、羟基、乙酰氧基、羧基、具有多达4 个碳原子的烷氧羰基或苯基取代，该苯基可任意被卤素、具有多达2 个碳原子的烷

基、具有多达2个碳原子的烷氧基、三氟甲基、或三氟甲氧基任意取代。

更为优选的式(I)化合物是下述化合物及其生理上可接受的盐，

即：其中 $R^1$ 和 $R^2$ 可相同或不同，它们代表甲基、乙基或苄基；

$R^2$ 和 $R^3$ 可相同或不同，它们代表氢，直链或支链烷基、链烯基或炔基，所述基团含有多达6个碳原子，并可被羟基、羧基、烷基部分含有多达4个碳原子的烷氧羰基或苯基取代，所述苯基可任意地被硝基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基或甲氧基取代，或它们代表具有3至6个碳原子的环烷基，或

代表苯基，该苯基可被下述相同或不同的取代基单取代至二取代，所述取代基包括硝基、卤素、具有多达2个碳原子的烷基，具有多达2个碳原子的烷氧基、具有多达2个碳原子的烷硫基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲硫基、氨基、具有多达2个碳原子的烷基氨基或每个烷基含多达2个碳原子的二烷基氨基、或

代表5-元至7-元饱和或不饱和杂环，所述杂环可含氧原子、硫原子或其它氮原子作为杂原子，并可任意地被基团 $R^{13}$ 取代， $R^{13}$ 表示氢、具有多达4个碳原子的烷基、苄基、苯乙基或苯基，苯基可任意被卤素、甲基或甲氧基取代；

$R^4$ 和 $R^5$ 可相同或不同，它分别代表氢、氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、硝基或三氟甲基；

$R^6$ 代表基团 $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-S-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-O-SO_2-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-O-CO-(CH_2)_n-R^{10}$ ，

其中

$n$ 表示0至2，

$R^{10}$ 表示环己基或苯基，该苯基可任意地被下述相同或不同的取代基单取代或二取代，所述取代基包括氟、氯、硝基、三氟甲基、甲基、甲氧基、氨基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、二乙氨基或乙酰氨基，或

表示  $\alpha$ -、 $\beta$ - 或  $\gamma$ - 吡啶基，

$R^7$  代表氢或具有多达4 个碳原子的烷基，

$R^8$  代表氢、环丙基、环戊基或环己基，或

代表具有多达10个碳原子的直链或支链烷基或链烯基，它们可被下述基团取代，这些基团是：氟、氯、羟基、具有多达4 个碳原子的烷氧基，具有多达4 个碳原子的烷硫基、烷基部分含多达4 个碳原子的烷基羰基、羧基、含多达4 个碳原子的烷氧羰基、苯氧基、苯基，或上述烷基或链烯基可任意地由基团  $-NR^{11} R^{12}$  取代，

式中

$R^{11}$  和  $R^{12}$  可相同或不同，它们表示氢、含多达4 个碳原子的烷基、苄基、苯基或乙酰基，或

$R^8$  代表苯基，该苯基可被下述取代基单取代至三取代，所述取代基包括硝基、氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、含多达2 个碳原子的烷基氨基或每子烷基含多达2 个碳原子的二烷基氨基，和

A 代表具有多达8 个碳原子的直链、支链或环状的、饱和或不饱和烃基，该烃基链中可任意地插入氧原子或硫原子或基团  $N-R^{14}$ ，其中

$R^{14}$  可表示氢、具有多达4 个碳原子的烷基、苄基或苯乙基，

和/ 或

该烃基可被羟基、羧基、具有多达4 个碳原子的烷氧羰基或苯基取代，所述苯基可任意被卤素、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基取代。

特别优选的式 (I) 化合物是下述的化合物及其生理上可接受的盐，即：其中  $R^1$  和  $R^9$  代表甲基，

$R^2$  和  $R^3$  可相同或不同，它们代表具有多达3 个碳原子的直链或支链烷基，该烷基可被苯基取代，所述苯基可任意被甲基取代，或

$R^2$ 和 $R^3$ 代表吗啉代,

$R^4$ 和 $R^5$ 代表氢,

$R^6$ 代表基团 $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-S-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-O-SO_2-(CH_2)_n-R^{10}$ 或 $-O-CO-(CH_2)_n-R^{10}$ 。

式中

$n$  表示0,1 或2,

$R^{10}$ 表示环己基或可任意被甲基取代的苯基,

$R^7$ 代表氢或含有多达4 个碳原子的烷基,

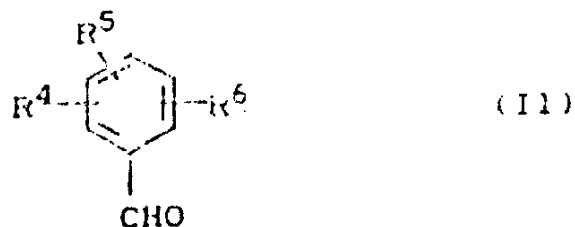
$R^8$ 代表氢、环丙基、环戊基或代表具有多达5 个碳原子、并由羟基任意取代的直链或支链烷基,

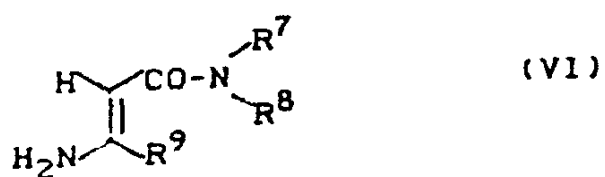
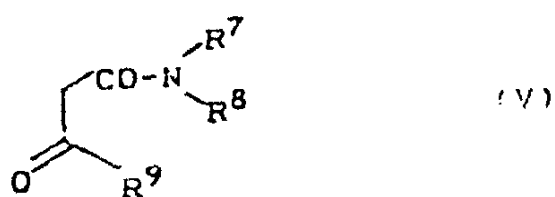
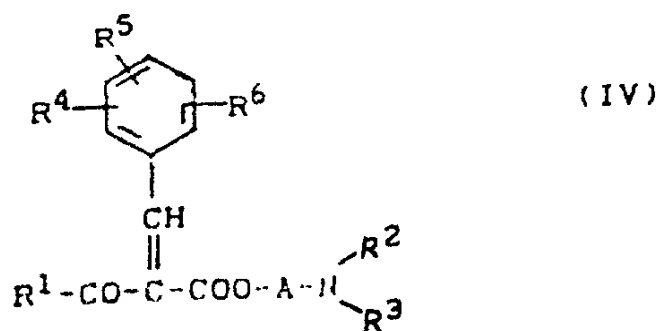
A 代表基团 $-CH_2-CH_2-$ 。

按本发明,可通过以下方法制得通式(I)的化合物,其中 $R^1$ 至 $R^9$ 及A 的定义同前。所述方法包括:

〔A〕将通式(II)的醛与通式(III)的 $\beta$ -酮羧酸酯反应,必要时,将生成的通式(IV)的亚基化合物分离后,与通式(V)的 $\beta$ -酮酰胺和氨反应,或直接与由(V)和氨制备的通式(VI)的 $\beta$ -氨基巴豆酰胺反应,

式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)分别为

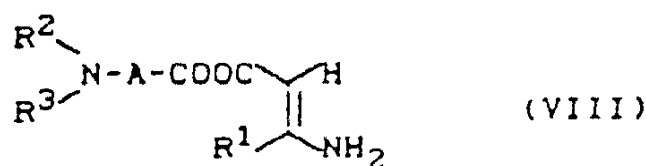
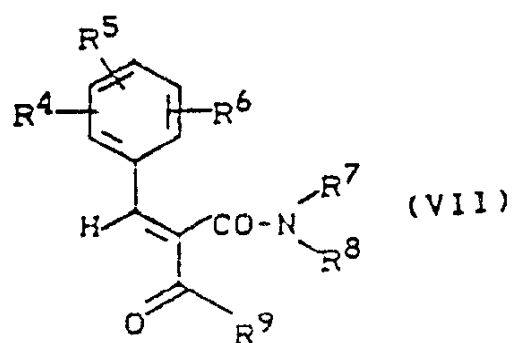




式中 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 和A的定义同前，或

(B) 将通式(II)的醛和通式(V)的 $\beta$ -酮酰胺或通式(VI)的亚基化合物与通式(III)的 $\beta$ -酮羧酸酯和氨反应，或直接与制备的通式(VII)的氨基巴豆酸酯反应，

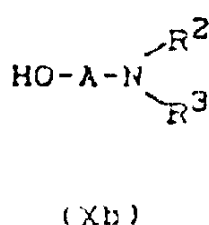
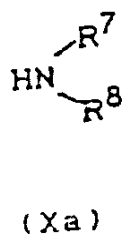
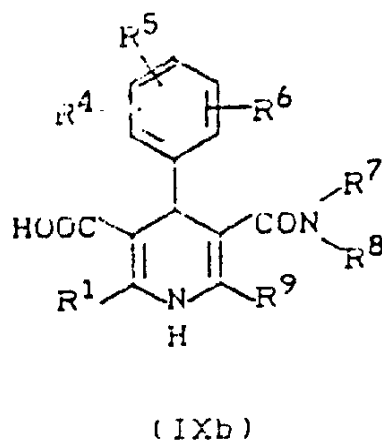
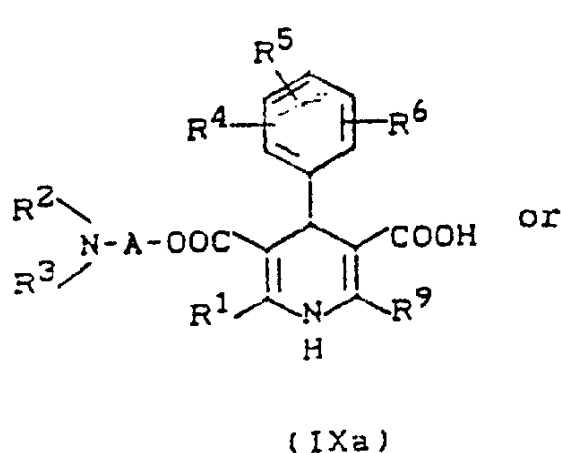
式(VII)和(VIII)为



式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 和A 的定义同前；或

〔C〕将通式 (IXa)或 (IXb)的二氢吡啶单羧酸(必要时,可制备成羧酸的反应衍生物)与通式 (Xa)的胺反应或与式 (Xb)化合物反应,当然,在每一种情况下,只能是 (IXa)与 (Xa)反应,(IXb)与 (Xb)反应,

式 (IXa)、 (IXb)、 (Xa)和 (Xb)为

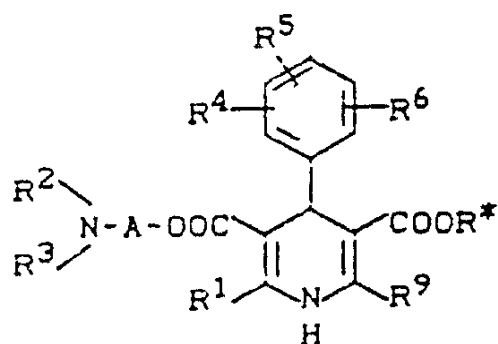


式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 和A 的定义同前。

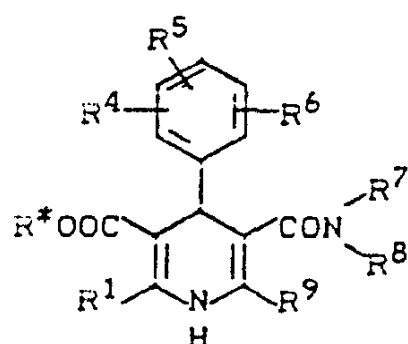
通过以下方法,可得到式 (I) 的纯的对映异构体化合物,例如

通过结晶、层析或Craig 分配层析法，将 (XIa\*) 或 (XIb\*) 的非对映异构体混合物分离成单个非对映异构体，必要时，将有旋光活性的酯基裂解，制备纯的式 (IXa\*) 和 (IXb\*) 的羧酸对映异构体，并将通式 (IXa\*) 化合物 (必要时可用其羧酸的活性衍生物) 与通式 (Xa) 化合物反应，或将通式 (IXb\*) 化合物 (必要时可用其羧酸的活性衍生物) 与通式 (Xb) 化合物反应，

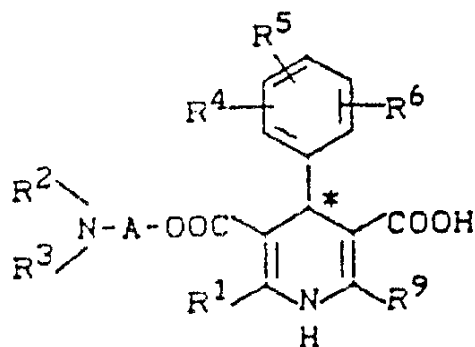
式 (XIa\*)、(XIb\*)、(IXa\*)、(IXb\*)、(Xa) 和 (Xb) 为



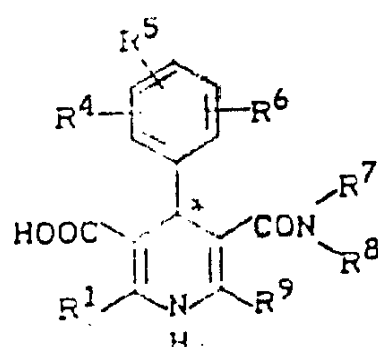
(XIa\*)



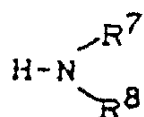
(XIb\*)



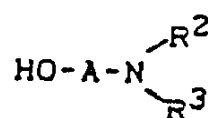
(IXa\*)



(IXb\*)



(Xa)



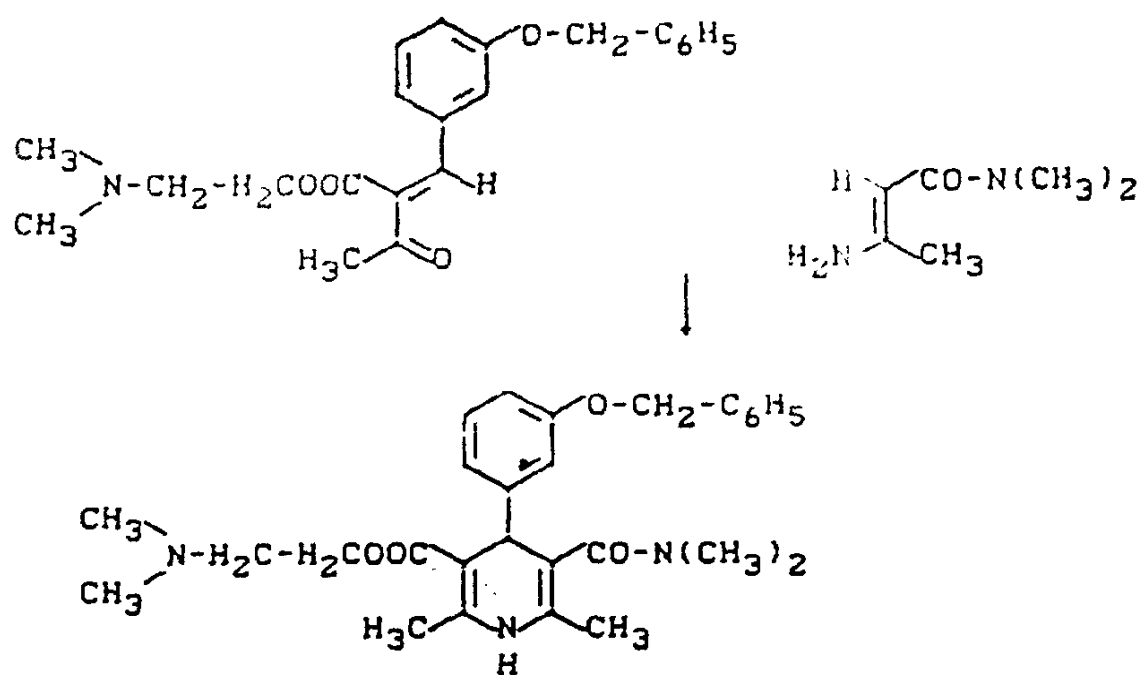
(Xb)

式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 和A 的定义同前, $R^*$  代表有旋光活性的酯基。

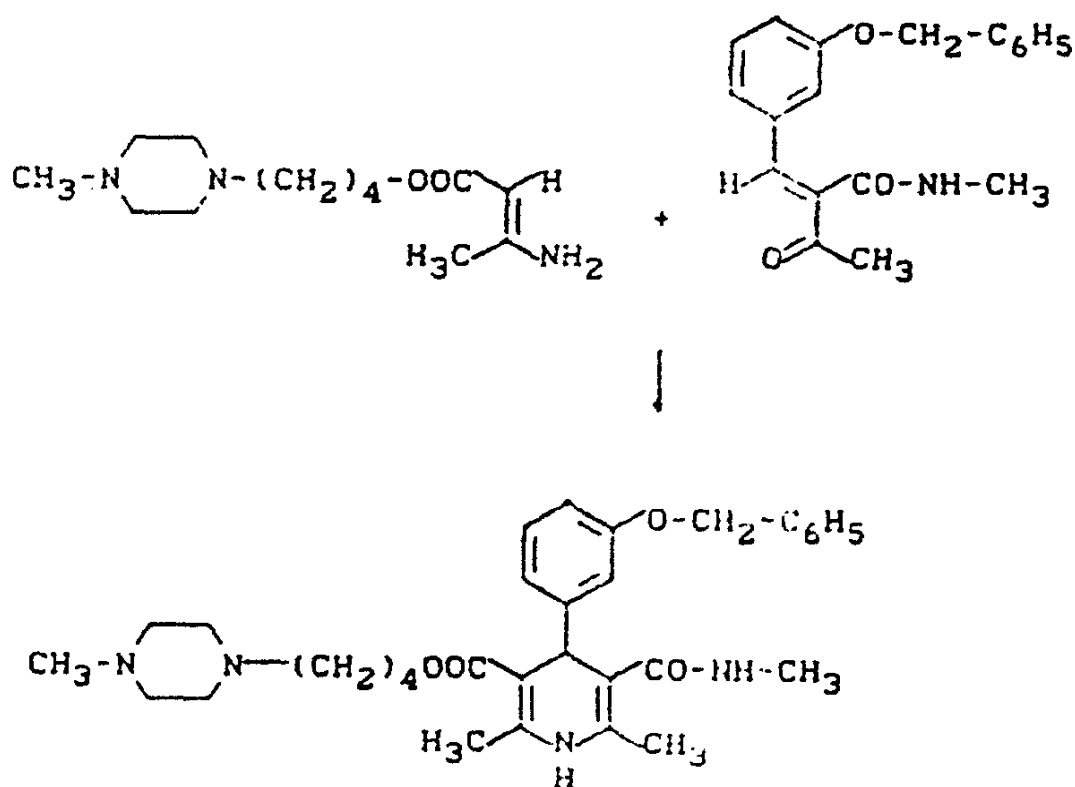
根据所用起始原料的不同，以下反应式说明制备本发明化合物时可采用的各种不同的合成方法。

值得一提的羧酸活性衍生物的例子是：活性酯、羟基琥珀酰亚胺酯、酰基咪唑、酰卤、混合酸酐，或者在环己基碳化二亚胺的存在下进行反应。

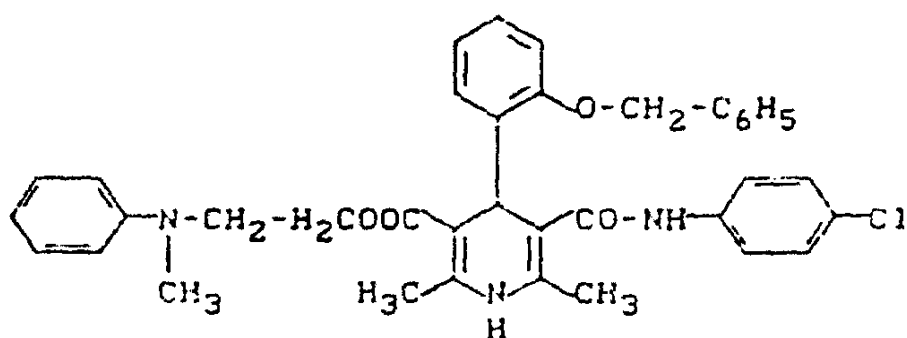
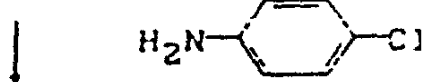
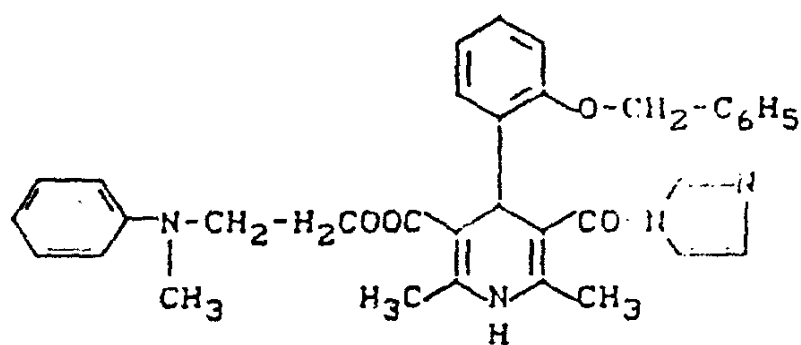
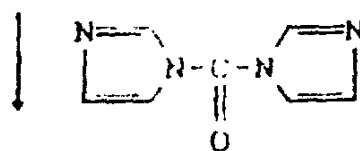
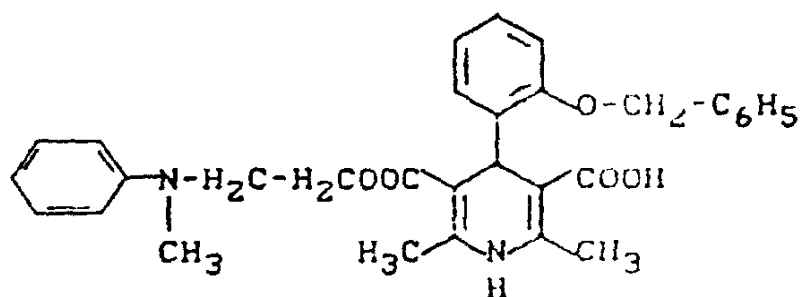
方法A

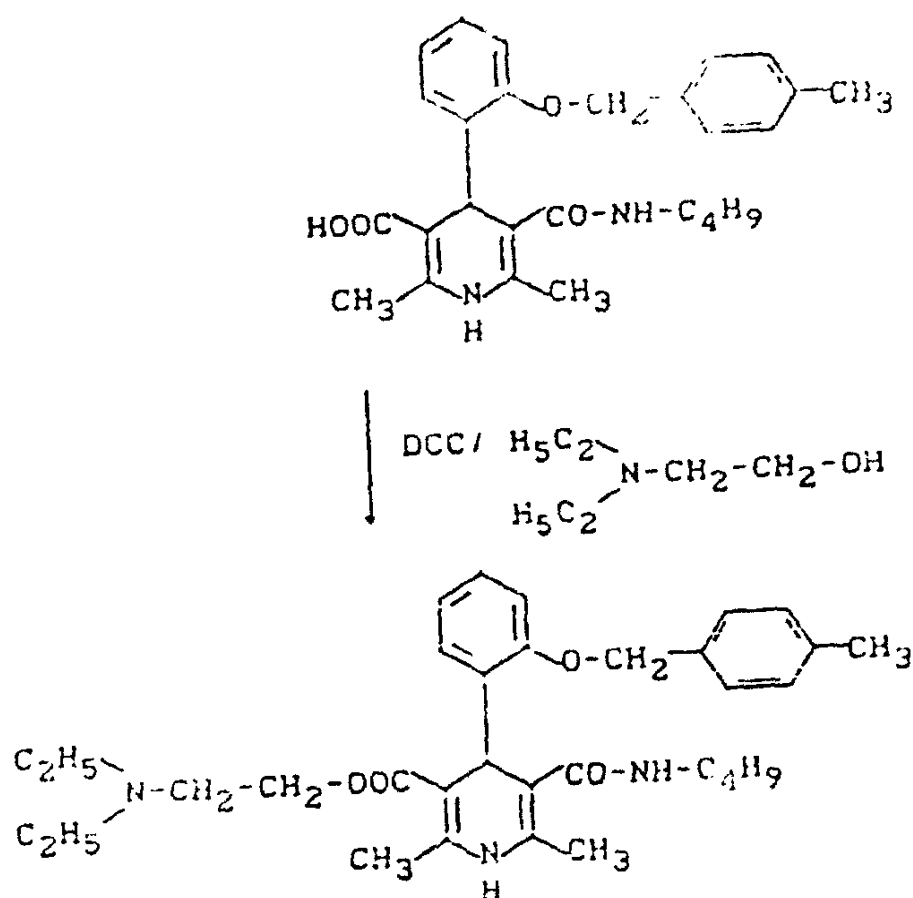


方法B

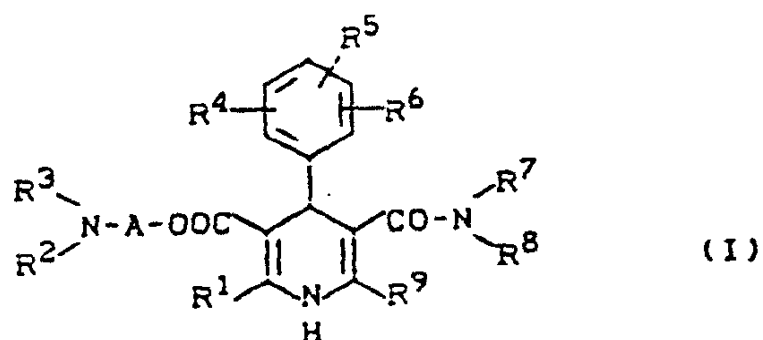


方法C





就方法A 和B 而言，条件是：若 $R^2$ 和/ 或 $R^3$ 表示氢，则先用氨基保护基（例如，叔丁氧羰基或苯邻二甲酰亚胺）保护氨基，反应后再按已知方式将氨基保护基裂解，由此制得通式（I）的化合物：



式中 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 和A 的定义同前， $R^2$ 和 $R^3$ 表示氢。

### 方法A-C

可采用的溶剂是水或在反应条件下不发生变化的所有惰性有机溶剂，它们最好包括：醇类（例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇），醚类（例如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇、甲醚或乙二醇二甲醚），或酰胺（例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或六甲基磷酰胺），或冰乙酸，二甲亚砜，乙腈或吡啶。

反应温度可在较宽范围内变化。反应通常在 +10℃ 至 +150℃ 之间进行；更理想的是反应温度为 +20℃ 至 +100℃，尤其理想的是反应溶剂的沸腾温度。

反应既可在常压下进行，也可在加压或减压下进行。通常，反应在常压下进行。

实施本发明的方法A-C 时，参与反应的物质之间的比例是不定的。一般而言，用反应物的摩尔量。按下述方法分离和纯化本发明的化合物，即：减压蒸除溶剂或将残余物（或先用水冷却得到的结晶）于适宜溶剂中重结晶。在某些情况下，可采用层析法纯化本发明化合物。

用作起始原料的式（Ⅱ）的醛是已知化合物，可按已知方法制备（DOS 2,165,260; 2,240,665; T.D.Harris, G.P.Roth, J.Org.Chem. 44,2004(1979); W.J.Dale, H.E.Hennis, J.Am.Chem.Soc. 78,2543(1956); Chem.Astr. 59,13929(1963)）。

用作起始原料的（Ⅲ）的  $\beta$ - 酮羧酸酯是已知化合物，可按已知方法制备（D.Borrmann in Houben Weyl's "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry) Vol. VII/4, 230(1978), Y.Oikawa, K.Sugano, O.Yonemitsu, J.Org.Chem. 43,2087(1978)）（DOS 1,142,859）。

用作起始原料的式（Ⅳ）和（Ⅴ）的烯胺是已知化合物，可按已知方法制备（DOS 2,228,377）（F.A.Glickman A.C.Cope, J.Am.Chem.Soc.

67,1017(1945) ) 。

用作起始原料的通式 (IV) 和 (VII) 的亚基-  $\beta$ - 酮羧酸衍生物是已知化合物, 可按已知方法制备 [G.Jone "The Knoevenagel Condensation" in Organic Reactions Vol. X V ,204(1967)] 。

实施本发明的方法C 时, 可采用文献中所述的将羧酸转化成酰胺的已知方法。就该方法而言, 先将羧酸转化成其活性衍生物(例如, 酰氯或酰基咪唑), 将其分离后, 用于第二步反应, 或直接将其酰胺化, 得到本发明的化合物。除无机卤化物(例如亚硫酸氯、三氯化磷或五氯化磷或羧基二咪唑)外, 还可列举的活化试剂是: 碳化二亚胺, 如环己基碳化二亚胺或1-环己基-3- (2-(N- 甲基- 吗啉代)-乙基) 碳化二亚胺对甲苯磺酸盐或N-羟基邻苯二甲酰亚胺或N-羟基- 苯并三唑, 二环己基碳化二亚胺)。当然, 也可采用二氢吡啶单羧酸盐类。(酰胺化的方法参见:Fieser & Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. (1967), pages 231-236; J.C. Shih and G.P. Hess, J. Am. Chem. Soc. 77, 1067 (1955); U. Goodman, G.W. Kenner, Adv. in Protein Chem. 12, 488 (1957); W.A. Bonner, P.I. McNamee, J. Org. Chem. 26, 254 (1961); H.A. Staab, Angew. Chemie Int. Ed. 1, 531 (1962); Fieser & Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. 1967, 116, 114; H.C. Beyerman, U.O. van der Brink, Re. Trav. 80, 1372 (1961); C.A. Buehler, D.E. Pearson, John Wiley & Sons, Volume I (1970), page 895 ff, Volume II, (1977) ) 。

除水之外, 可用于方法C 的适宜溶剂包括所有在反应条件下不发生变化的惰性有机溶剂, 它们最好包括醚类(例如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇- 甲醚或乙二醇二甲醚), 或卤代烃类(例如二氯甲烷、三氯甲烷或四氯化碳), 或酰胺类(例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或六甲基磷酰胺), 或烃类(例如苯、甲苯或二甲苯), 或乙腈, 硝基甲烷, 吡啶,

二甲亚砜，或乙酸乙酯，也可采用上述溶剂的混合物。若将二氢吡啶单羧酸的活化中间体分离，则可将式 (Xa) 的胺用作稀释剂。

反应温度可在较宽的范围内变化。一般情况下，反应在  $-70^{\circ}\text{C}$  至  $+140^{\circ}\text{C}$  下实施；优选的反应温度为  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $+100^{\circ}\text{C}$ 。

反应可在常压下进行，也可在加压或减压下进行。一般情况下，反应在常压下进行。

实施本发明的方法C 时，参与反应的物质之比是不定的。一般情况下，用反应物的摩尔量。然而，已经证实，采用过量5 倍至10倍摩尔量的胺是有益的。尤其适宜的是，将大量过量的胺直接用作溶剂。

用作起始原料的通式 (IXa) 和 (IXb) 的二氢吡啶单羧酸是已知化合物，可按已知方法制备 [DOS 2,847,236; 3,206,671; 2,962,241]。

用作起始原料的通式 (Xa) 和 (Xb) 的胺是已知化合物，可按已知方法制备 [Houben Weyl's "Methoden der organischen Chemie"

( "Methods of Organic Chemistry" ) Vol. XI/1; Paulsen, Angewandte Chemie 78,501-566(1966)]。

在酸性条件下，按已知方法除去氨基保护基，若它是苯邻二甲酰亚胺基，那么，可采用水合肼，于有机溶剂中，按惯用方法除去该保护基。所述有机溶剂包括醚类(例如四氢呋喃或二噁烷)，或醇类(例如甲醇、乙醇或异丙醇)。

本发明的化合物显示出料想不到的具有应用前景的药理作用。它们能影响心脏收缩性、平滑肌的紧张性及水与电解质平衡。

因此，它们可作为药物用于有病理学改变的血压异常和心力衰竭的治疗，也可作为冠心病治疗剂。此外，它们可用于治疗心律失常、肾衰、肝硬变、腹水、肺水肿、脑水肿、怀孕期水肿、青光眼或糖尿病。

用离体的、刺激的豚鼠心脏乳头肌进行实验，可观察到本发明化合物对心脏的作用。为此，将实验动物(两种性别的200g重的豚鼠)处

死，打开胸腔，取出心脏。为进行实验，尽可能将每只动物的最小乳头肌从右心室上分离下来，并沿水平方向固定于器官浴中。将肌肉的一端用两个金属电极夹住，同时用这两个电极刺激标本，而肌肉的另一端用一根线连接于换能器上，以1Hz 的频率阈上刺激乳头肌。在32℃，以4ml/min 的速度，使Krebs-Henseleit 液（浓度以mM计：NaCl 118，NaHCO<sub>3</sub> 25，KCl 10，KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2，MgSO<sub>4</sub> 1.2，CaCl<sub>2</sub> 1.8，葡萄糖10，pH7.4）连续通过体积大约为2ml 的器官浴。用连续的换能器等距离测定乳头肌的收缩，并用记录仪记录。

将本发明的化合物以10 μg/ml的浓度溶解于Krebs-Henseleit 液中，必要时可采用助溶剂（浓度高达0.5%的DMSO）。实验表明，本发明的二氢吡吡酰胺对乳头肌收缩的抑制比对照值大10% 以上。

为试验对肾的影响，将化合物经口服施用于神志清醒的雄性Wistar 大鼠。用生理盐水灌注后，置于代谢笼内测定钠的排泄。

利用非毒性的药物上可接受的惰性载体或溶剂，按已知方法，可将本发明的新的活性化合物转变成惯用剂型，例如片剂、包衣片剂、丸剂、颗粒剂、气雾剂、糖浆剂、乳剂、混悬液和溶液。在此情况下，治疗活性化合物的含量应占全部混合物总重量的约0.5%至90%，即：其含量应足以达到指定的剂量范围。

制剂的制备如下：例如，用溶剂和/ 或载体填充活性化合物，也可采用乳化剂和/ 或分散剂，若用水作稀释剂，则可任意将有机溶剂用作辅助溶剂。

可列举的助剂包括：水，非毒性有机溶剂，例如石蜡（如矿物油馏分）、植物油（如花生/芝麻油）、醇（如乙醇、丙三醇）、赋形剂，例如磨碎的天然矿物（例如高岭土、矾土、滑石粉、白垩）、磨碎的人造矿物（例如高分散性二氧化硅、硅酸盐）、糖（如蔗糖、乳糖和右旋糖）、乳化剂（如聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、磺酸烷酯、磺酸芳酯）、增稠剂（如木质素-亚硫酸盐废液、甲基纤维素、淀粉和聚乙烯基吡咯烷酮）和润滑剂（如硬脂酸镁、滑石粉、硬脂酸和十二烷基硫酸钠）。

按惯用方式给药，最好口服或非肠道给药、尤其是舌下或静脉给药更好。口服给药时，除上述赋形剂外，片剂还可含添加剂，例如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸二氢钙，以及多种助剂，如淀粉（最好是土豆淀粉）、明胶等。此外，还可将润滑剂（如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石粉）用于制片。若要制成含水混悬液，则除了上述助剂外，还可将各种调味剂或着色剂加到活性化合物中。

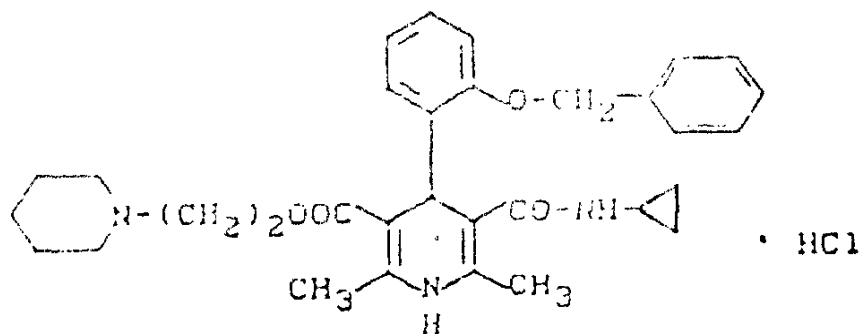
若非肠道给药，则采用适宜的液体载体物质，制成活性化合物的溶液。

已经证实，一般情况下，以大约0.001至1mg/kg体重、优选的是大约0.01至0.5mg/kg体重的剂量静脉注射，可获得疗效；以大约0.01至20mg/kg体重、优选的是0.1至10mg/kg体重的剂量口服施用，同样能达到有益疗效。

尽管如此，有时必需偏离上述剂量范围，这取决于体重、给药途径、个人对药物的反应、药物的剂型、给药的时间或间隔等因素。因此，在某些情况下，用低于上述最低量的剂量便足以达到目的，而在另一些情况下，必须超出所述剂量的上限。大剂量用药时，最好于一天内分数次给药。

### 实施例 1

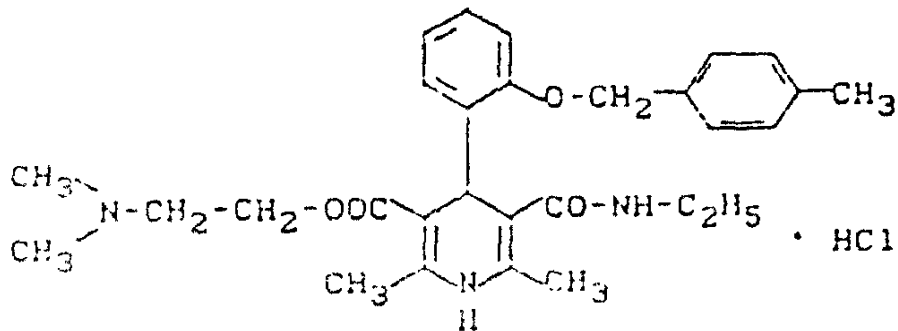
N-环丙基, 1,4-二氢-2,6-二甲基-3- (2-(N-吗啉代乙氧羰基))-4-(2-苯氧苄基)-吡啶-5-甲酰胺盐酸盐



充氮下，于30ml异丙醇中，将3.4g (10mmol) N- 环丙基2-苄氧基亚苄基- 乙酰乙酰胺与2.1g (10mmol)  $\beta$ - 氨基巴豆酸2-(N- 吗啉代)-乙基酯共沸18小时并浓缩。所得油状残余物经硅胶柱提纯，用甲苯/ 丙酮作洗脱剂，将含产物的馏分合并，浓缩，将油状的浓缩残余物溶于乙醚中，加入HCl/乙醚，将混合物浓缩，两次将乙醇加到残余物中，将混合物浓缩两次，残余物与乙腈一起搅拌，抽滤，用乙腈洗固体，得到1g无色的标题化合物，m.p. 130°C ( 分解)。

## 实施例2

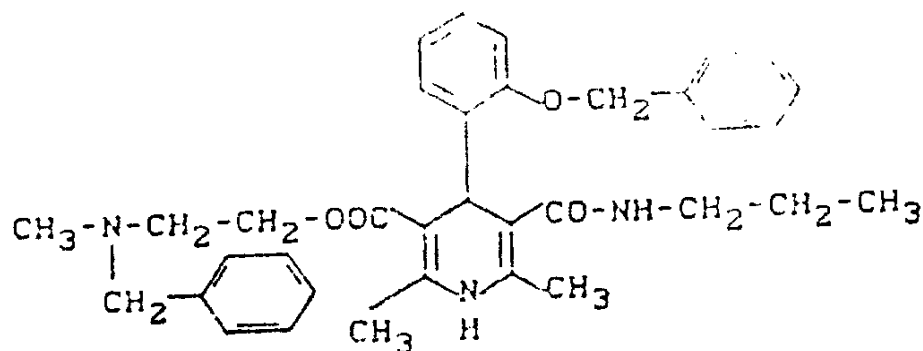
N-乙基1,4-二氢-2,6-二甲基-3-(2-二甲氨基乙氧羰基)-4-(2-(4-甲基苄氧基)-苯基)-吡啶-5-甲酰胺盐酸盐



在20ml 50% (浓度) 乙胺液中, 将2g (3.9mmol) 1,4- 二氢-2,6- 二甲基-3-(2-二甲氨基乙氧羰基)-4- (2-(4- 甲基苄氧基)-苯基)-5- 甲酰咪唑搅拌20小时。将混合物浓缩, 将残余物溶于乙酸乙酯, 用水洗涤溶液两次, 干燥, 浓缩。油状物经硅胶层析纯化, 用甲苯/ 乙醇洗脱。将含产物洗脱液浓缩, 转化成盐酸盐。得到1.1g 无色结晶, m.p. 147 °C (分解)。

### 实施例3

N-丙基, 1,4- 二氢-2,6- 二甲基-3-(2-N-苄基-N- 甲基氨基乙氧羰基)-4-(2- 苄氧基苯基)-吡啶-5- 甲酰胺



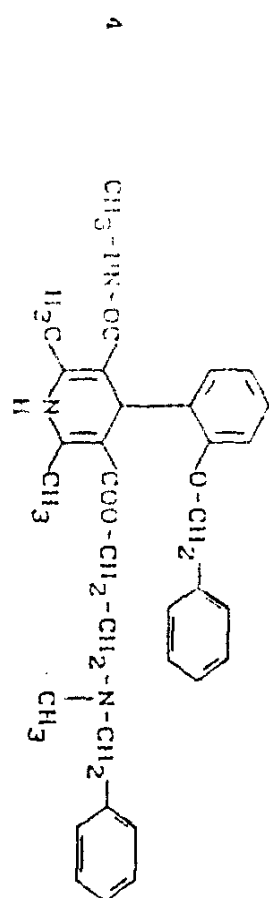
充氢下, 于50ml 异丙醇中, 将10g (22.5mmol) 2-N- 苄基-N- 甲基氨基- 乙基2-苄氧基- 亚苄基- 乙酰乙酸乙酯与3.2g (22.5mmol) N-丙基  $\beta$ - 氨基巴豆酰胺一起煮沸4 小时。将混合物浓缩, 将残余物溶于乙酸乙酯, 用水洗涤溶液两次, 干燥, 浓缩。浓缩的残余物经硅胶柱层析纯化, 用甲苯/ 乙酸乙酯 (1:1) 洗脱。将含纯产物洗脱液与乙醚一起搅拌, 得到5.5g 结晶, m.p. 100 °C。

实施例编号

结构式

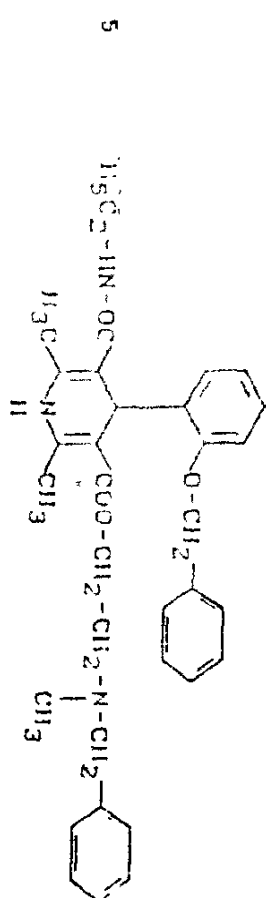
熔点 (R<sub>f</sub> 值\*)

方法



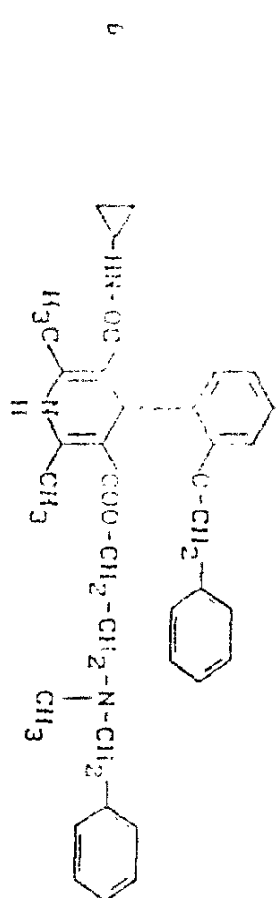
(1) 0.46

C



(1) 0.51

C

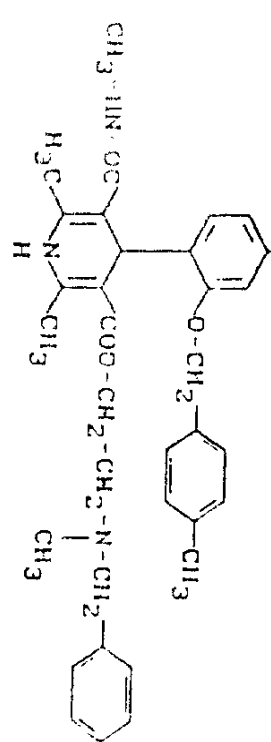
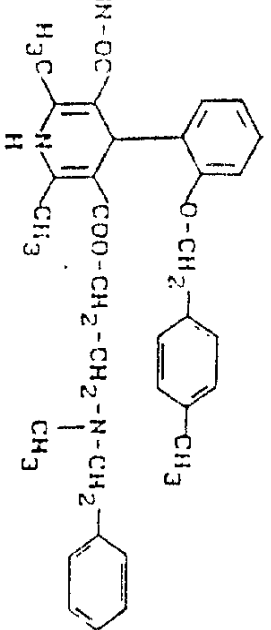
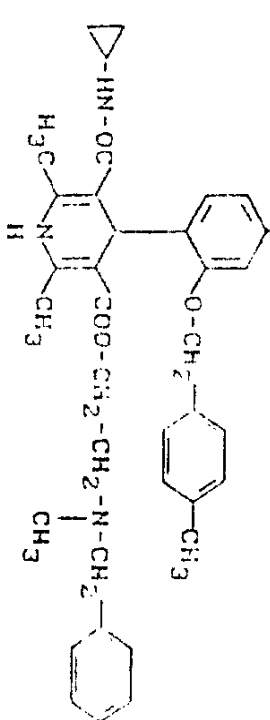


(1) 0.1

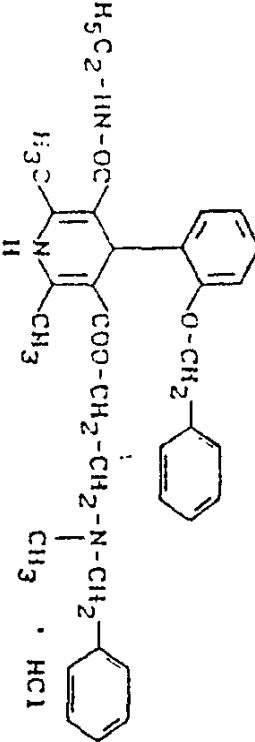
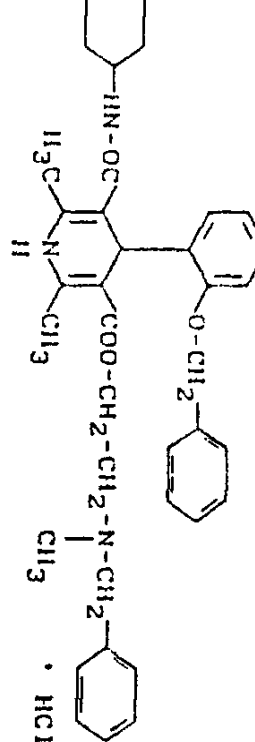
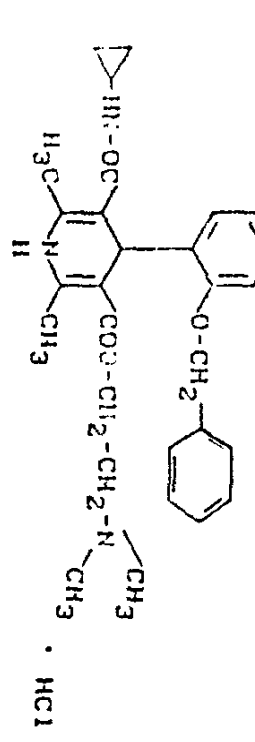
C

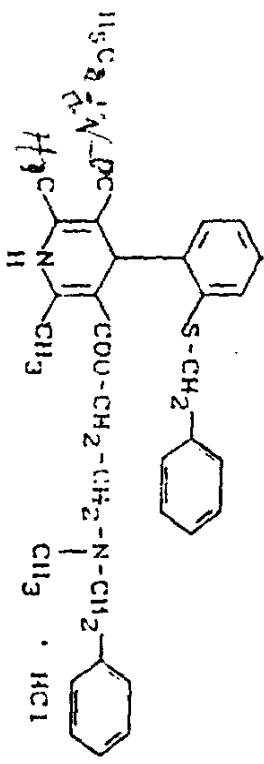
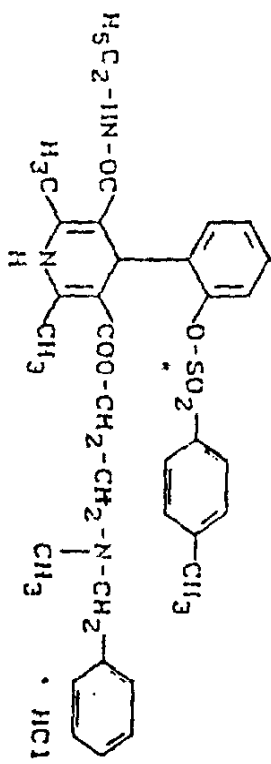
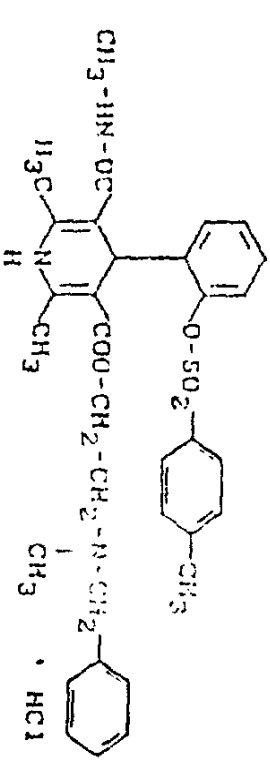
\*R<sub>f</sub> 值: 洗炭(1) 甲苯/ 丙酮(1:1)

Merck 制备 TLC 板, 硅胶 60 F 254

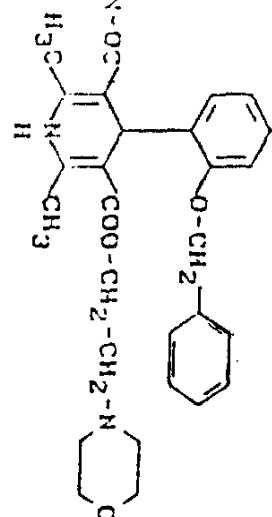
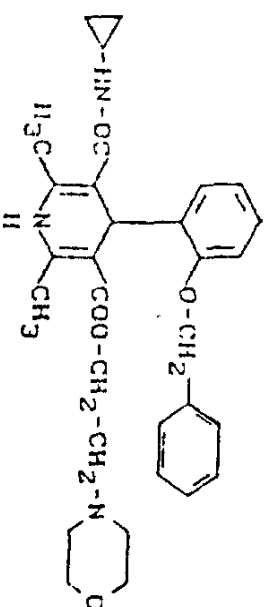
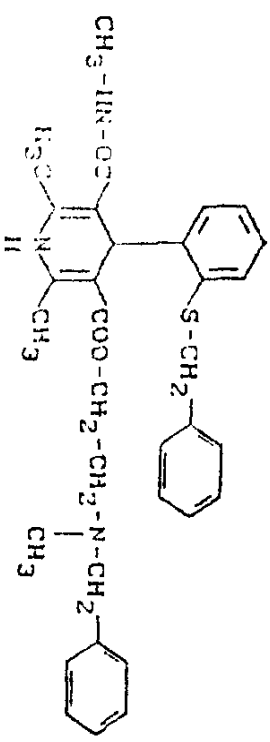
| 实例编号 | 结构式                                                                                                                       | 熔点 (R, 值*) | 方法 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|
|      |                                        | (1) 0.5    | C  |
| B    | $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-HN-OC}$  | (1) 0.53   | C  |
|      |                                         | (1) 0.52   | C  |

| 实施例编号 | 结构式 | 熔点 (R. 值*) | 方法 |
|-------|-----|------------|----|
| 10    |     | (1) 0.26   | C  |
| 11    |     | 90-95° C   | C  |
| 12    |     | 159° C     | I. |

| 实施例编号 | 结构式                                                                                                                                                                                            | 熔点 (R : 值*) | 方法 |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----|
| 13    | <br><chem>CC1=CN(C)C(C(=O)OCCCN(C)CC2=CC=CC=C2)C(C1)C3=CC=C(C=C3)OCC4=CC=CC=C4</chem><br>$\cdot \text{HCl}$ | 143° C      | A  |
| 14    | <br><chem>CC1=CN(C)C(C(=O)OCCCN(C)CC2=CC=CC=C2)C(C1)C3=CC=C(C=C3)OCC4=CC=CC=C4</chem><br>$\cdot \text{HCl}$  | 120° C      | A  |
| 15    | <br><chem>CC1=CN(C)C(C(=O)OCCCN(C)CC2=CC=CC=C2)C(C1)C3=CC=C(C=C3)OCC4=CC=CC=C4</chem><br>$\cdot \text{HCl}$  | 155° C Z    | B  |

| 实施例编号 | 结构式                                                                                 | 熔点 (R <sub>2</sub> 值*) | 方法 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----|
| 16    |  | 145-148° C Z.          | A  |
| 17    |   | 225° C Z.              | A  |
| 18    |   | 177-180° C             | A  |

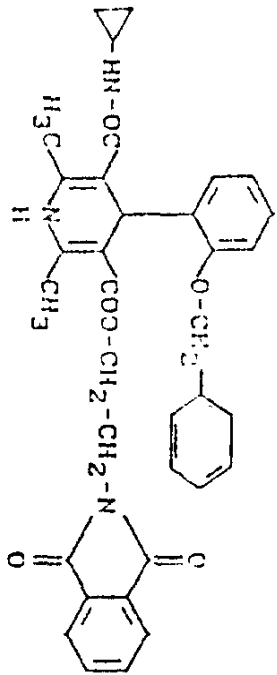
| 实施例号 | 结构式 | 熔点 (°C, 佳*)   | 方法 |
|------|-----|---------------|----|
| 19   |     | 237-239° C Z. | A  |
| 20   |     | 0.25          | A  |
| 21   |     | 0.31          | A  |

| 实施例编号 | 结构式                                                                                                                                           | 熔点 (R <sub>f</sub> 值*) | 方法 |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----|
| 22    | <p>CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-HN-OC</p>  | 0.35                   | A  |
| 23    |                                                             | 0.29                   | A  |
| 24    | <p>CH<sub>3</sub>-HN-OC</p>                                 | 0.41                   | A  |



| 实施例编号 | 结构式 | 熔点 (R <sub>f</sub> 值*) | 方法 |
|-------|-----|------------------------|----|
| 28    |     | (2) 0.77               | A  |
| 29    |     | (2) 0.74               | A  |
| 30    |     | (2) 0.72               | A  |

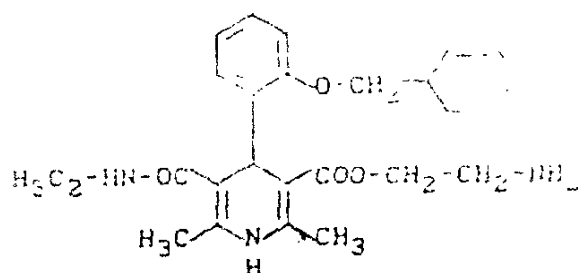
| 实施例编号 | 结构式 | 熔点(R <sub>p</sub> 值*) | 方法 |
|-------|-----|-----------------------|----|
|-------|-----|-----------------------|----|

|    |                                                                                     |                          |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---|
| 31 |  | 194 - 197° C<br>(2) 0,63 | A |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---|

\*R<sub>p</sub> 值：洗脱(2) 二氯甲烷/ 甲醇(10:1)  
HPTLC制备性板，硅胶60 F 254

### 实施例32

N-乙基3-(2-氨基乙氧羰基)-4-(2-苄氧基苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-5-甲酰胺



在100ml 乙醇中，将11.0g (18.97mmol) N-乙基4-(2-苄氧基苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3-(2-苄邻二甲酰亚氨基-乙氧羰基)-吡啶-5-甲酰胺(实施例28)和95.0mmol水合肼加热回流2小时。然后将溶液冷却，将残余物过滤。用二氯甲烷洗涤后者，减压浓缩滤液。用2N氢氧化钾液将浓缩残余物洗一次，用水洗三次。所得产物经硅胶柱纯化，用二氯甲烷/甲醇混合物洗脱。

收率:6.56g (76.9%)

该产物是无定形固体。

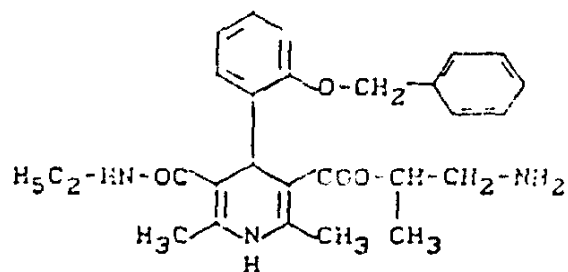
按类似于实施例32中所述的方法，制备了以下表中所示的化合物。

实施例编号

结构式

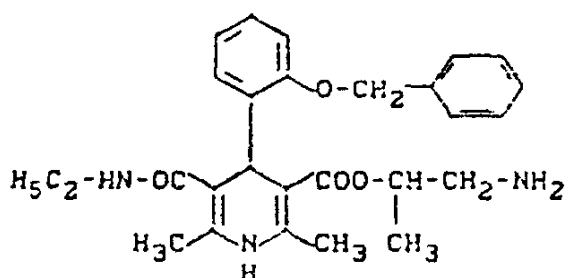
熔点 ( $R_f$  值\*)

33



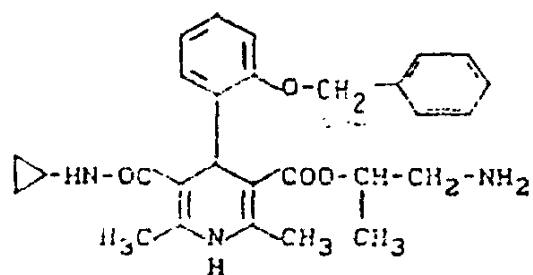
(3) 0.66

34



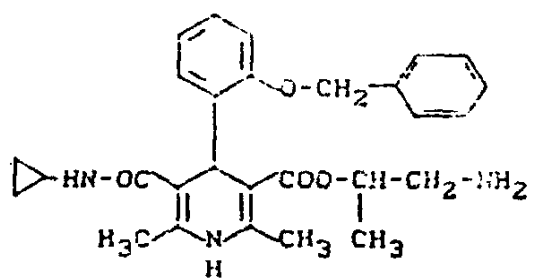
(3) 0.61

35



(3) 0.67

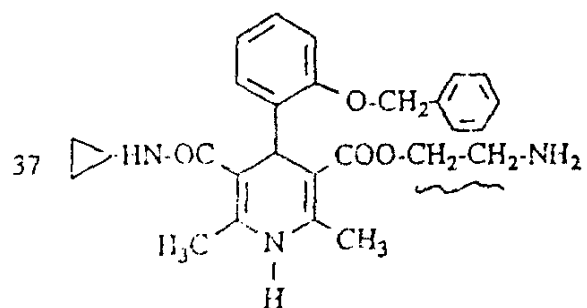
36



(3) 0.64

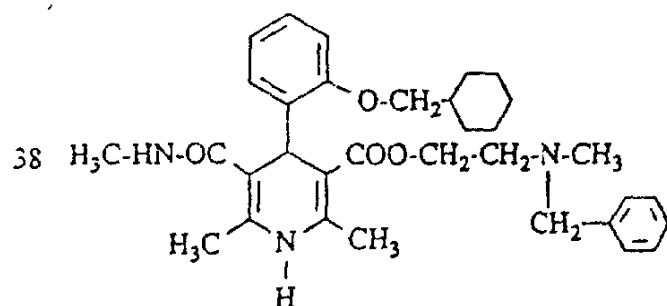
实施例编号 结构式

熔点 ( $R_f$  值\*)

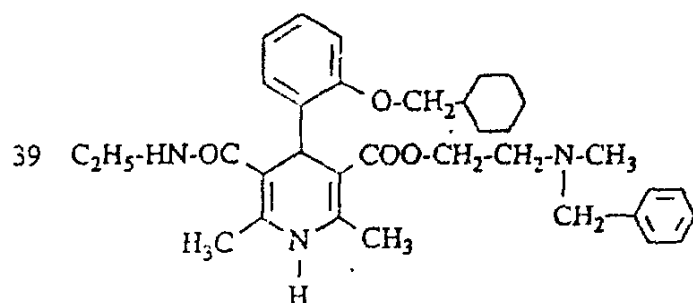


179-181°C

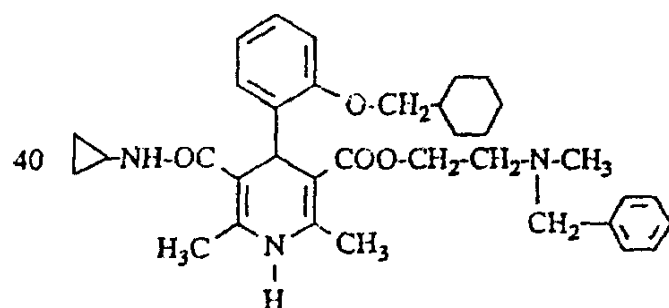
\* $R_f$  值: 洗脱(3) 二氯甲烷/ 甲醇(5:1)



140-144°C



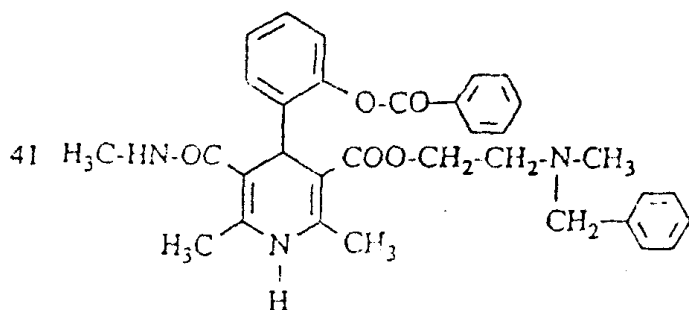
(4) 0.54



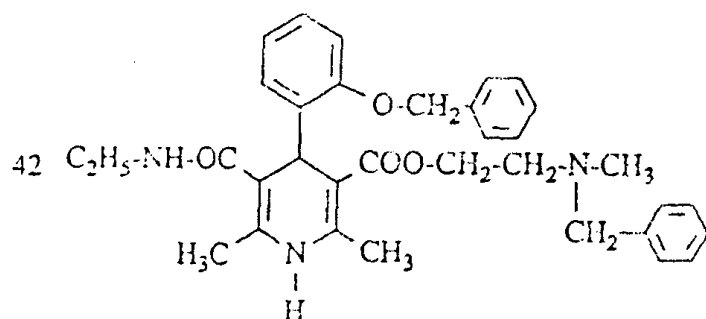
(4) 0.54

实施例编号    结构式

熔点 (R<sub>f</sub> 值\*)

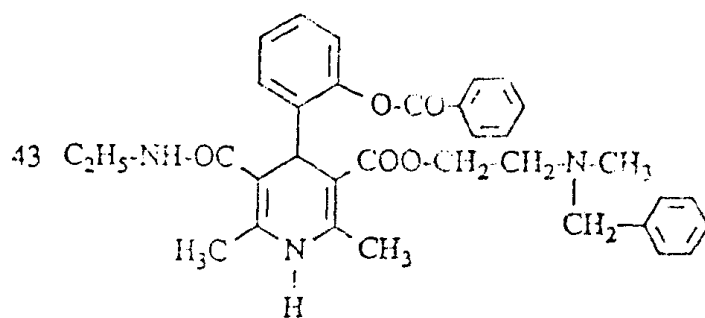


(4) 0.35

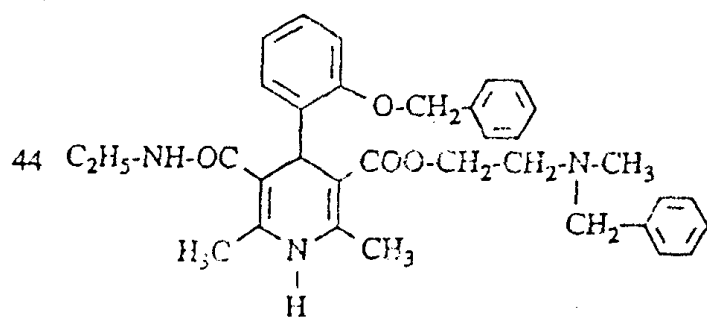


112°C

对映体



(4) 0.49

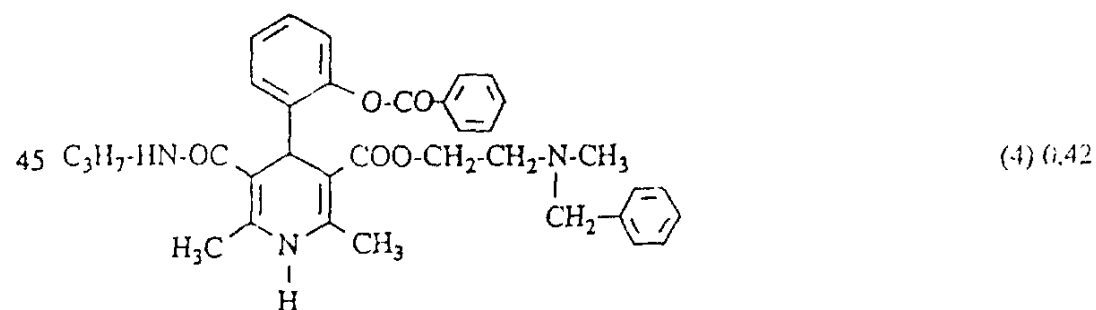


110°C

+ 对映体

实施例编号    结构式

熔点 ( $R_f$  值\*)



\* $R_f$  值: 洗脱 (4) 甲苯 / 丙酮 1:1 \*