

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93107618.8

C07D217/18

C07D217/14

C07D495/04 C07D471/04

A61K 31/47 A61K 31/435

[45]授权公告日 2000 年 9 月 27 日

[11]授权公告号 CN 1056832C

[22]申请日 1993.6.22 [24]颁证日 2000.7.28

[21]申请号 93107618.8

[30]优先权

[32]1992.6.22 [33]DE [31]P4220353.8

[32]1992.6.22 [33]DE [31]P4220319.8

[32]1992.6.22 [33]DE [31]P4220355.4

[32]1992.6.22 [33]DE [31]P4220368.6

[32]1992.6.22 [33]DE [31]P4220345.7

[32]1992.6.22 [33]DE [31]P4220312.0

[73]专利权人 贝林格尔·英格海姆公司

地址 联邦德国英格海姆

[72]发明人 迪特里希·阿恩斯特

沃尔特·洛斯尔 奥托·鲁斯

[56]参考文献

EP251194A1 1988. 1. 7 C07D217/18

EP288048A2 1988.10.26 C07D217/14

US4322418 1987. 5.30 A61K31/535

审查员 李 越

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 巫肖南

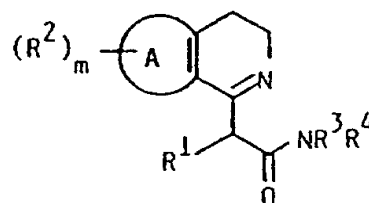
权利要求书 8 页 说明书 73 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 稠合二氢吡啶衍生物及其制法和含有其的药物组合物

[57]摘要

通式 I 化合物,其中,A 表示一个苯并基或噻吩并基;

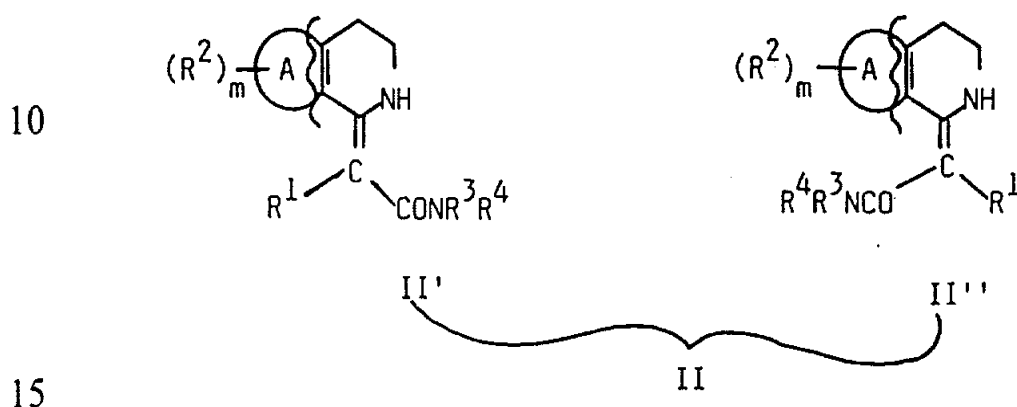
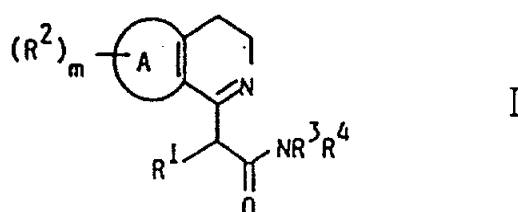
R¹表示(C₄—C₆)—环烷基,(C₄—C₆)环烷基(C₁—C₅)烷基或(R)_u,R²,m,R³,R⁴,R 和 u 如说明书中所述的定义,以及含有这种化合物的药剂配制以及它们新的医药用途。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种通式 I 的稠合二氢吡啶衍生物, 或与其与生理上可接受的酸或碱所形成的盐类, 以及所形成的通式 II 的互变异构体:



其中,

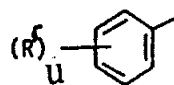
A 代表苯并基;

- 20 取代基 R^2 分别代表羟基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, 苄氧基, 卤素, $C_1 - C_4$ 烷基;

m 为 2;

R^1 表示 $C_4 - C_6$ 环烷基, $C_4 - C_6$ 环烷基 $C_1 - C_5$ 烷基或下

式的基团:



R^5 为 $C_1 - C_4$ 烷基, 叠氨基, 卤素或 $C_1 - C_4$ 烷氧基;

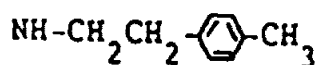
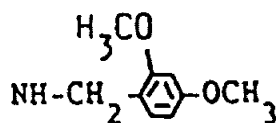
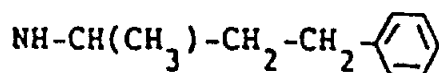
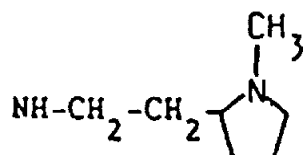
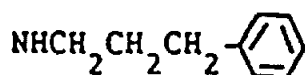
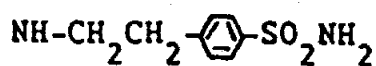
u 为 1, 2 或 3;

5 或 u 为 0, 当满足下列条件:

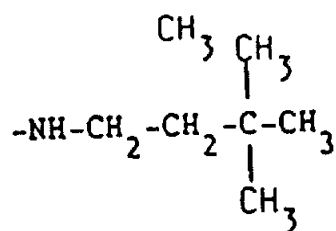
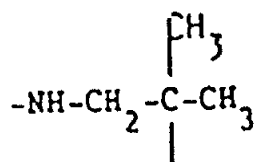
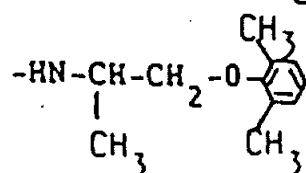
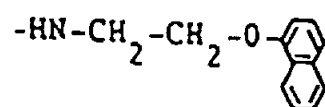
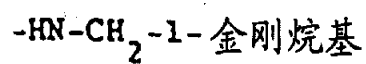
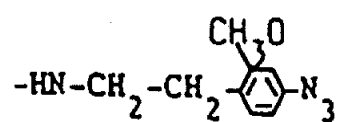
- 在异喹啉 6 和 7 位上的 R^2 为甲氧基,

- R^1 为苯基, 和

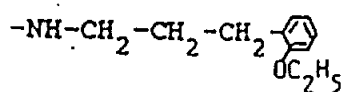
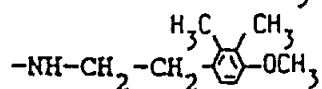
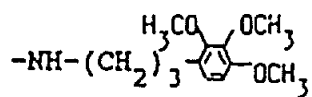
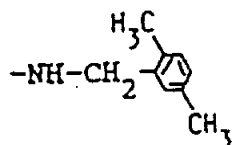
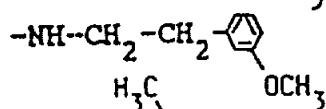
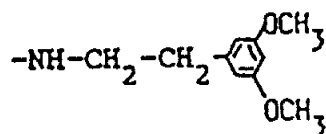
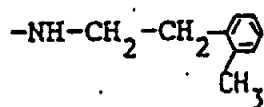
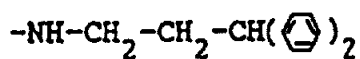
- NR^3R^4 为下列结构的基团:



99 12:29



99 12.29



5

10

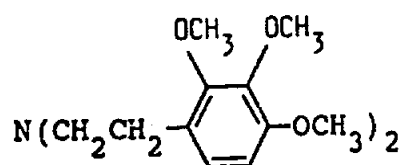
15

或 u 为 0，当满足下列条件：

- 在异喹啉的 6 位上的 R^2 为羟基，在异喹啉的 7 位上的 R^2 为甲氧基，

20 - R^1 是苯基或

- NR^3R^4 为下式的基团：



或 u 为 0，当满足下列条件：

- 在异喹啉的 6 位上的 R^2 为苄氧基，在异喹啉的 7 位上的
- 5 R^2 为甲氧基，
- R^1 是苯基或
- NR^3R^4 为下式的基团：
- $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$

10 R^3 和 R^4 分别各自为：

氢原子，

有支链的或无支链的 3 至 6 个碳原子的链烯基，

有支链的或无支链的 3 至 6 个碳原子的链炔基，或

表示有支链的或无支链的 1 - 12 个碳原子的烷基，其中烷

15 基可被下列基团所取代：

噻吩基，

吡啶基，

次氮基，

吡咯烷基，

20 N - 甲基吡咯烷基，

金刚烷基，

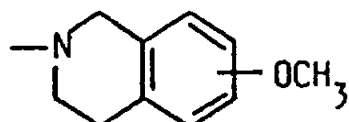
或苯基；其中苯基可被 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基，叠氮基， $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷氧基，苄氧基，卤素， CF_3 ，金刚烷基， $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 或桥链基

- O - CH₂ - O - 所单取代、二取代或三取代;

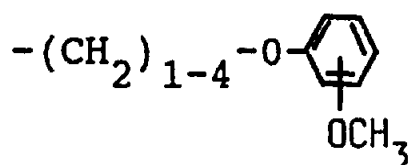
或 R³ 代表氢原子和 R⁴ 代表环己基, 苯基, 氟苯基, 吡啶基
或 N - 苄基哌啶基

或 R³ 和 R⁴ 与所连接的氮原子共同代表吡咯烷基、哌啶基、

5 下列分子式



的基团或哌嗪基, 其中哌嗪环可在 N 上通过甲基、未取代
的苯基、单 - 或二 - C₁ - 4 烷氧苯基、嘧啶基、苯基 C₁ - 4
烷基或下式基团被取代

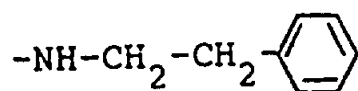


10

2、权利要求 1 的化合物、或其盐以及其互变异构体, 其中
R¹ 是苯基。

15

3、权利要求 2 的化合物、或其盐以及其互变异构体, 其中
R¹ 是未取代的苯基, 同时 NR³R⁴ 为:



4、权利要求 1 的化合物、或其盐以及其互变异构体, 其中
R¹ 代表 C₄ - C₆ 环烷基或 C₄ - C₆ 环烷基 C₁ - C₅ 烷基。

20

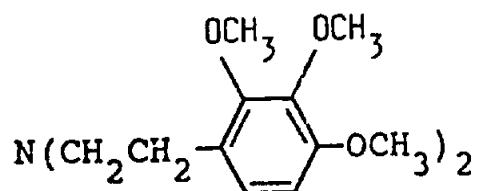
5、权利要求 4 的化合物、或其盐以及其互变异构体, 其中
R¹ 代表环己基、环己基亚甲基或环丁基亚甲基。

6、权利要求 5 的化合物、或其盐以及其互变异构体, 其中

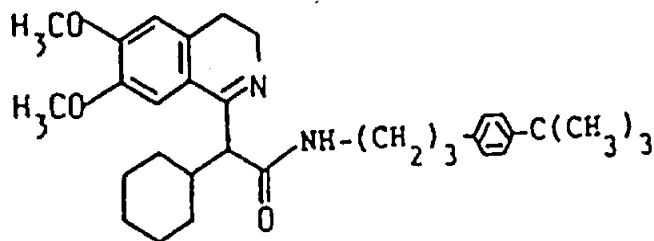
R^1 代表环己基。

- 7、权利要求 5 或 6 的化合物、或其盐以及其互变异构体，其中 NR^3R^4 为：

5

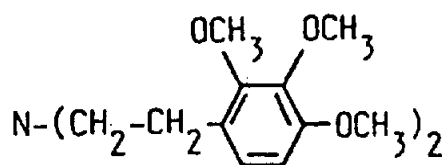


- 8、权利要求 7 的化合物、或其盐以及其互变异构体，其为：



10

- 9、权利要求 1 的化合物、或其盐以及其互变异构体，其中 NR^3R^4 为：

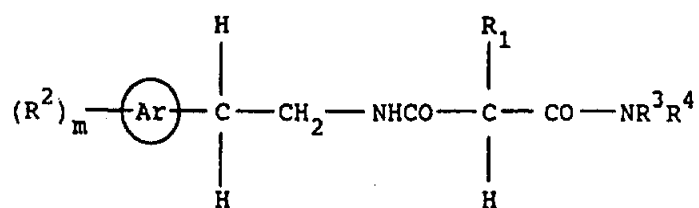


- 15 10、权利要求 1 的化合物、或其盐以及其互变异构体，其中 R^1 是苯基，它可通过甲氧基、甲基、F 或 N_3 被取代。

- 11、权利要求 1 - 11 之一的化合物、或其盐以及其互变异构体在制备治疗慢性炎症、结肠溃疡和克隆氏病以及抗增生作用的药物中的应用。
- 20

- 10、权利要求 1 - 11 之一的化合物、或其盐以及其互变异

构体的制备方法，其特征为，通式 IV 的一种丙二酸二酰胺



IV

- 5 其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 m 如权利要求 1 中的定义, Ar 表示苯并基,
在缩聚剂存在的条件下进行环化反应, 并按要求转化为它的盐。

- 10 13、一种药物组合物, 含有权利要求 1 - 11 中之一的化合物、或其盐以及其互变异构体。

说明书

稠合二氢吡啶衍生物及其制法和 含有其的药物组合物

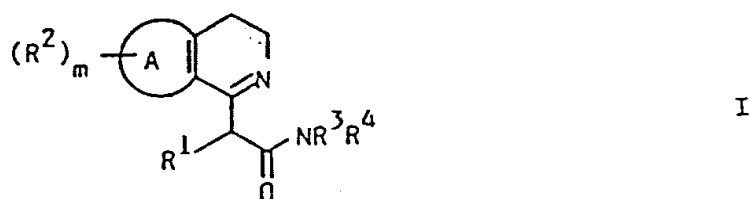
本发明涉及稠合二氢吡啶衍生物，其制备方法以及含有这些化合物的药物组合物。

从EP—A37934大家都已知道了二氢异喹啉。所述的化合物具有有效的强心作用(Cardioton)，并证明是一种提高收缩性和影响血压的有效组份。它被建议用来改善细胞组织中血液流通和供氧。这种应用的可能性是基于这些化合物对血管的有效作用。在EP-A251194中已叙述过碳环和杂环的稠合二氢吡啶具有保护心脏的作用(Cardioprotective Wirkung)，并表现为一种全新型的钙拮抗化合物。

本发明的目的是新的碳环和杂环的稠和二氢吡啶；这些化合物在药物上的应用以及由EP—A—37934中已得知的关于二氢异喹啉的新的医药用途。这个新用途是基于它的抗增生作用和对结肠溃疡病以及对克隆氏病(节段性回肠炎)的治疗作用。

本发明的一个方面是其用途：

通式I的一种化合物的应用

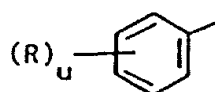


其中,

A表示一个苯并基, 吡啶并基或噻吩并基; 其中, 假如A是苯并基, m是2或3, (最好是2, 两个 R^2 在位置6和7上) 以及 R^2 取代基分别各为羟基, (C_1-C_4) 烷氧基, 苄氧基, 卤素(F, Cl, Br, I), (C_1-C_4) 烷基, 甲磺酰氧基或甲磺酰氨基, 或者两个相邻的 R^2 取代基在一起形成 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$;

又假如A是吡啶并或噻吩并基, m是零;

R^1 表示 (C_1-C_6) 环烷基, (C_4-C_6) 环烷基 (C_1-C_3) 烷基或



R^3 和 R^4 分别各自为

(a) 氢原子

(b) 有支链的或无支链的3至6个碳原子的链烯基,

(c) 有支链的或无支链的3至6个碳原子的链炔基, 或

(d) 表示有支链的或无支链的1—12个碳原子的烷基, 其中烷基取代基可能被下列基团所取代:

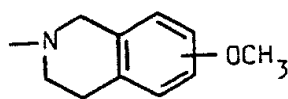
羟基,

(C_1-C_4) 烷氧基,

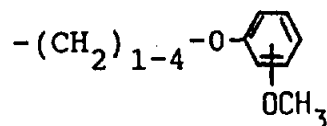
二 (C_1-C_4) 烷基氨基,

呋喃基,

吡啶基,
 吡咯烷基, N—甲基吡咯烷基,
 吗啉基,
 吲哚基,
 次氨基,
 噻吩基,
 金刚烷基,
 环己基,
 苯氧基,
 萘氧基, 或
 苯基, 其中此苯基或在苯氧基中含有的苯基被下列基团一次,
 二次或三次所取代:
 羟基, (C_1-C_4) 烷氧基, 苄氧基, 卤素(F, Cl, Br, I), CF_3 ,
 N_3 , (C_1-C_4) 烷基, 金刚烷基, $-SO_2NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHSO_2CH_3$
 或 CH_2SO_2O- 或通过 $-O-CH_2-O-$ 桥键所取代;
 或者 R^3 表示氢原子以及 R^4 表示环己基, 苯基, 氟苯基, 吡啶基
 或 N—苄基吡啶基;
 或者 R^3 和 R^4 共同与其相连的氮原子成为
 吡咯烷基,
 哌啶基,
 吗啉基, 硫代吗啉基,



或由哌嗪基, 其中哌嗪环有时通过甲基, 未取代的苯基, 单
或二(C_1-C_4)烷氧苯基, 嘧啶基,
苯基(C_1-C_4)烷基或



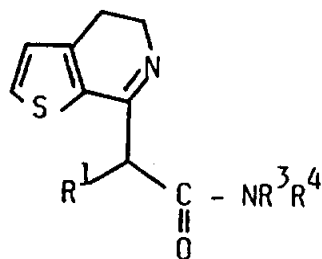
在N上取代;

R表示(C_1-C_4)烷基, 羟基, $-N_3$, 卤素(F, Cl, Br, I), CF_3 ,
 C_1-C_4 -烷氧基或 $-COH$ 基和u代表0, 1, 2或3;

或者是其与对机体无损害的酸、碱或络合物组份组成的盐, 用
于制备治疗慢性炎症, 结肠溃疡和克隆氏病以及抗增生作用的
药物。

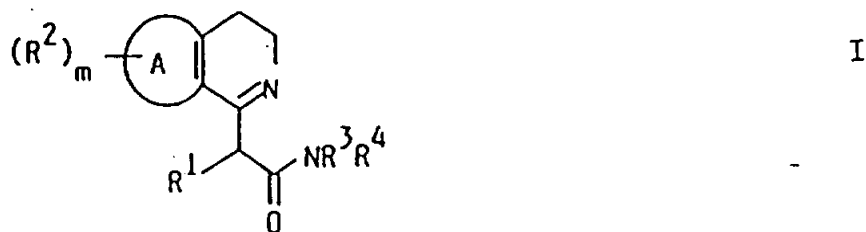
本发明的另一方面是下列一些新的化合物:

下列通式的新化合物或它的对机体无损害的酸, 碱或络合
物组份的盐,



其中 R_1 , R_3 和 R_4 如上文通式(I)中所定义。

通式I的新化合物



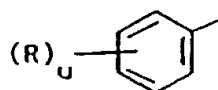
其中,

A表示苯并基, 吲哚并基或噻吩并基, 其中假如A是苯并基, m为2或3(优选的是2, 其中两个 R^2 在位置6和7上)和取代基 R^2 分别为

羟基, (C_1-C_4) 烷氧基, 苄氧基, 卤素(F, Cl, Br, I), (C_1-C_4) 烷基, 甲磺酰氧基或甲磺酰氨基, 或两个相邻的 R^2 取代基共同形成 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$;

又假如A是吲哚并基或噻吩并基, m为零;

则 R^1 表示 (C_4-C_6) 环烷基, (C_4-C_6) 环烷 (C_1-C_5) —烷基或



R^3, R^4 各自分别为

- (a) 氢原子,
- (b) 有支链的或无支链的带3—6个碳原子的链烯基,
- (c) 有支链的或无支链的带3—6个碳原子的链炔基, 或
- (d) 有支链的或无支链的带1—12个碳原子的烷基, 其中烷基可能被下列基团所取代:
 - 羟基,
 - (C_1-C_4) 烷氧基,
 - 二 (C_1-C_4) 烷氨基,
 - 呋喃基,

吡啶基,
 吡咯烷基, N—甲基吡咯烷基,
 吗啉基,
 吲哚基,
 次氨基,
 噻吩基,
 金刚烷基,
 环己基,
 苯氧基,

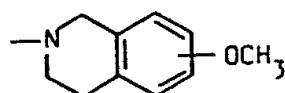
萘氧基或苯基, 其中此苯基或在苯氧基中所含的苯基可能被羟基, (C_1-C_4) 烷氧基, 苄氧基, 卤素(F, Cl, Br, I), CF_3 , N_3 , (C_1-C_4) 烷基, 金刚烷基, $-SO_2NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHSO_2CH_3$ 或 CH_3SO_2O- 或通过 $-O-CH_3-O-$ 键一次, 二次或三次的被取代;

或 R^3 表示氢原子和 R^4 表示环己基, 苯基, 氟苯基, 吡啶基或 N—苄基哌啶基或

R^3 和 R^4 共同与其相连的氮原子成为吡咯烷基,

哌啶基,

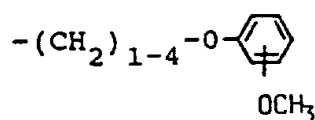
吗啉基, 硫代吗啉基,



基,

或

哌嗪基, 其中哌嗪环有时通过甲基, 未被取代的苯基, 单或二 (C_1-C_4) 烷氧苯基, 嘧啶基, 苯基 (C_1-C_4) 烷基或



在N上被取代;

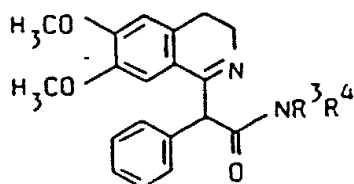
R表示 C_1-C_4 烷基, 羟基, $-N_3$, 卤素(F, Cl, Br, I), CF_3 , C_1-C_4 烷氧基或 $-COH$ 和

u为1, 2或3;

或其对机体无损害的酸、碱或络合物组份形成的盐。

本发明的其它方面是关于新的化合物的各自详情, 而这些属于老的专利申请的一般定义的范围。这些化合物是与其它化合物并列于表13至20中, 尤其包含在表14, 16和20中。下列基团的化合物应引起重视。

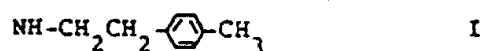
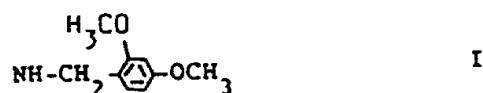
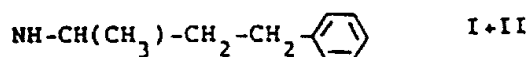
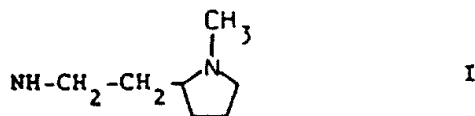
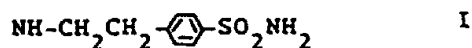
通式I的新化合物, 其通式

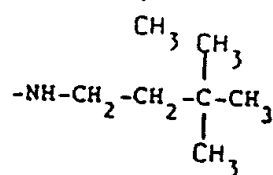
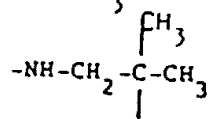
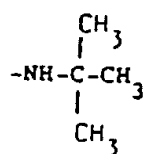
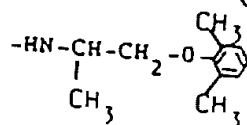
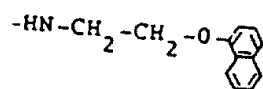
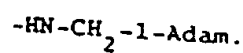
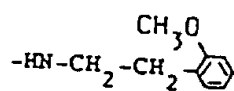
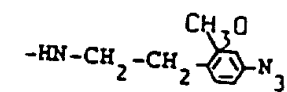


I

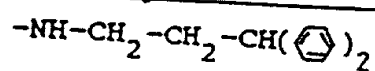
其中 NR^3R^4 表示下列含义中的一个

结构式

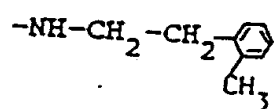




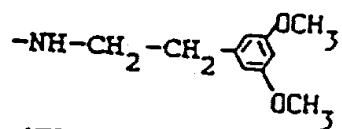
结构式



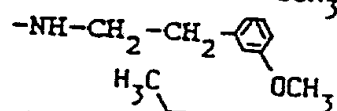
I



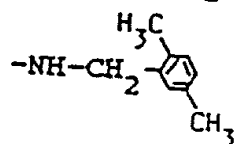
I



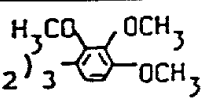
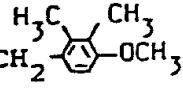
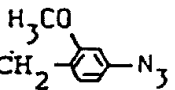
I

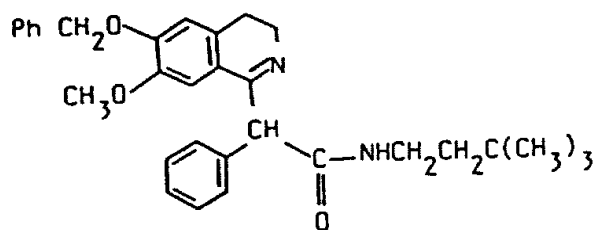
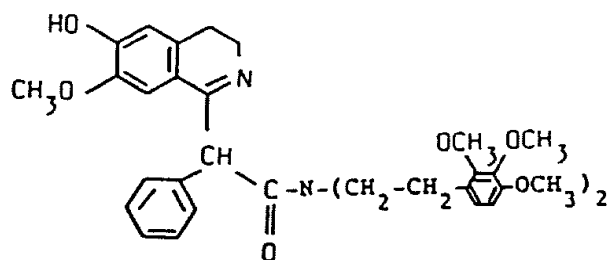


I

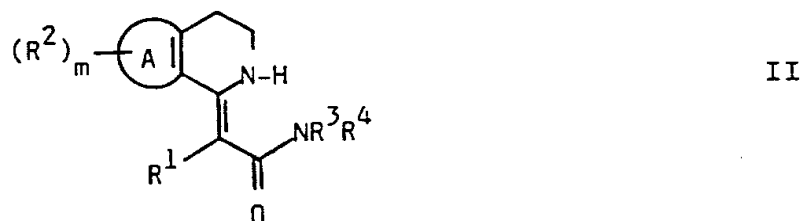


I

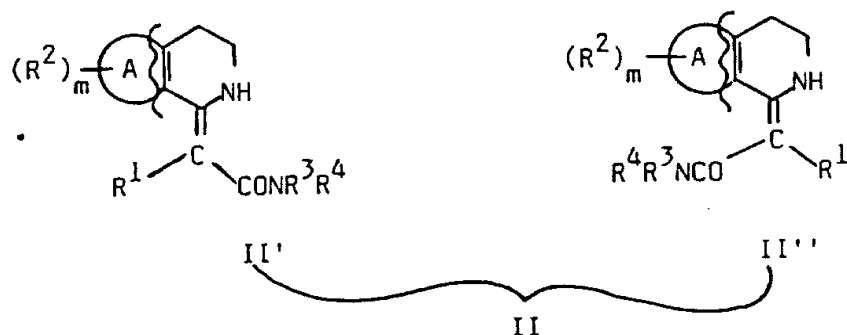
X	结构式
$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-$	 I
$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	 II
$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	 I
$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Adam}(1)$	II
$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	 I



通式I的化合物可组成通式II的互变异构物



其互变异构体可按已知方法分离。例如，用色谱柱法或选择性还原法(NaBH_4 或催化还原)。通式II的化合物有顺式和/或反式：



新的化合物具有宝贵的在治疗上有使用价值的特性。它是心脏保护药，头脑保护剂（特别在治疗已中风或处于危险的病人或要中风的病人），及治疗慢性炎症病变药物（例如支气管哮喘，关节炎）。再者，本化合物可作为抗增生作用的药剂以及医治结肠炎溃疡病和克隆氏病的药物（节段性回肠炎药物）。

在文中所使用的定义中，其基团按不同情况可以是相同的或不同的，也就是说，在某一分子中，上述取代基中的一个，可多次出现，即在限定范围内可自由选择。

烷基，特别是指 C_1 — C_6 —烷基以及可以被取代的 C_1 — C_4 —烷基或者作为功能基团的烷基组成，如烷氧基或硫代烷基。烷基包括：甲基，乙基，正—丙基，异—丙基，正—丁基，仲—丁基，

异—丁基, 叔—丁基以及不同异构体的戊基和己基, 例如异戊基, 新戊基, 正戊基和正己基。

上述的定义也适用于当烷基本身被取代和/或本身作为下列基团的成分: 烷氧基烷基—, 烷氧基羰基—, 烷氧基—, 硫代烷基—, 烷基磺酰基—, 单烷基氨基—, 烷甲基—, 硫代烷基甲基—, 二烷基氨基, 或者烷基是在芳烃杂环上或羰氧基环化系统上作为取代基。卤素是氟、氯、溴、碘, 特别是氟、氯和溴, 而碘元素则处于次要位置。

C_3-C_6 环烷基是环丙烷, 环丁烷, 环戊烷和环己烷。

C_5-C_6 环烯基是: 例如, 环戊烯, 环己烯和环己二烯。

C_2-C_3 —酰基代表乙酰基和丙酰基。

C_3-C_6 —炔烃是异构的己炔, 戊炔, 丁炔和丙炔, 主要是炔丙基。

C_3-C_6 —烯烃是异构的己烯, 戊烯, 丁烯和丙烯, 主要是烯丙基。

不饱和杂环类是指以下所列的:

呋喃、吡喃、吡咯、吡唑、咪唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、噻吩、噻唑、噁唑、1, 2, 4—三唑、1, 2, 3—三唑、1, 2, 4—三嗪、1, 3, 5—三嗪、吡啶。

5或6节全部或部分饱和的单环杂环物是指:

咪唑烷、吡唑烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、四氢呋喃、四氢噻吩、1, 4—二氧(Dioxin)、咪唑啉、吡唑啉、吡咯啉, 等等。

A. 在通式I化合物中, R^1 为(C_4-C_6)环烷基或(C_4-C_6)环烷基(C_1-C_3)烷基中, 下列化合物特别有利:

化合物中,

R^3 和 R^4 分别各为(a)氢原子; (b)1至8个碳原子的烷基,

有2或3个碳原子的烯烷基或炔烷基(其中烷基可由下列基团取代:

羟基、(C_1-C_4)烷氧基、双(C_1-C_4)烷氨基、呋喃基、吡咯烷基、吗啉基、吡啶基、或

原子成为5或6节的碳环;

B表示苯基或噻吩基;

R^5 表示(C_1-C_4)烷基、卤素(F、Cl、Br、I)、羟基、(C_1-C_4)烷氧基、氨基、硫代甲基、甲磺酰氧基或甲磺酰氨基, 或者是两个相邻的 R^5 取代基共同形成 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$, 假如B为苯基, 即 q' 是0, 1, 2, 或3; 假如B为噻吩基, 即 q' 表示为0, 1, 或2。

特别是化合物, 其中 R^5 表示(C_1-C_4)烷基、羟基、(C_1-C_4)烷氧基、甲磺酰氧基或甲磺酰氨基, 或者是两个相邻取代基 R^5 共同形成 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$;

其中 R^5 表示羟基、(C_1-C_4)烷氧基、甲磺酰氧基或甲磺酰氨基, 或者两个相邻的取代基 R^5 共同形成 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$,

其中, R^5 表示羟基、甲氧基、甲磺酰氧基或甲磺酰氨基, 或者是两个相邻的取代基 R^5 共同形成 $-O-CH_2-O-$,

特别是化合物,

其中 R^5 是甲氧基;

其中 q 为零;

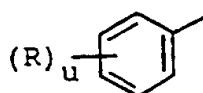
其中B为苯基, q 为2, 主要是其中二个取代基 R^5 在2和3位置上。

优选的其他化合物是, 其中 R^3 和 R^4 共同与和其相连的氮原子一起成为吗啉基、吡咯烷基或哌嗪基(它在N上被甲氧苯基、苯乙基或2-嘧啶基所取代);

在前述的化合物组中, 下列化合物是优选的, 其中:

$-R^2$ 表示羟基、(C_1-C_4)烷氧基、甲磺酰氧基或甲磺酰氨基, 或者是两个相邻的取代基 R^2 一起形成 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$, 特别其中 R^2 是甲氧基。

B. 在通式I化合物中, 其中 R^1 为



这样的化合物是特别有利的, 其中,

R^3 为氢, R^4 为氢、 C_3-C_6 -烯基; C_3-C_6 -炔基; C_3-C_6 -环烷基, C_3-C_6 -环烯基; 直链或有支链的 C_1-C_6 -烷基, 并可以被组a)至c)的下列的取代基一次或多次取代, 而这些基团是相同的或不同的:

a) 卤素; 氰基; 羟基; 巯基; C_1-C_4 -烷氧基; C_1-C_4 -硫代烷基; 氨基; 单— C_1-C_4 -烷氨基; 双— C_1-C_4 -烷氨基(其中, 烷基可以为相同的或不同的), 苯氧基(其中, 苯基可以是如b)下所列的取代基),

b) 苯基, 可以被下列相同的或不同的基团一次或多次的取代: 卤素, 三氟甲基, C_1-C_4 -烷氧基, 羟基, 巯基, C_1-C_4 -硫代烷基, C_1-C_4 -烷基, 氨基, 单— C_1-C_4 -烷氧基, 双— C_1-C_4 -烷氨基(其中, 烷基可能是相同的或不同的), C_2-C_3 -酰氨基, C_2-C_3 -酰氧基以及相邻的在苯基上连接的 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-(CH_2)_2-O-$ 基团,

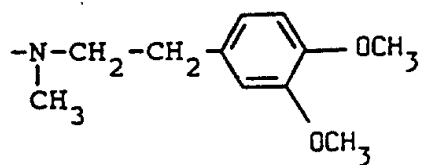
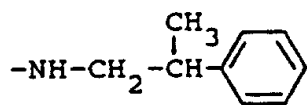
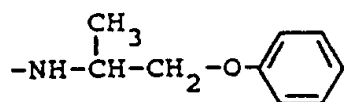
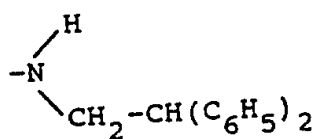
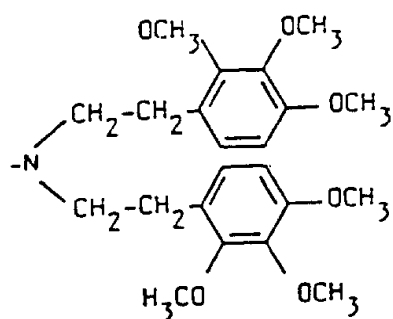
c) 一个5或6节饱和或全部及部分不饱和的由N, O, S中最多为3个杂原子的单环杂环物以及作为双环杂环的吡啶(其中, 前述前述的杂环可被 C_1-C_4 -烷基一次或多次取代), C_3-C_6 -环烷基; C_3-C_6 -环烯基; C_2-C_3 -酰基; C_1-C_4 -烷基磺酰基; 或苯基(它能够按b)所述, 最多三次被取代);

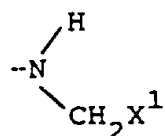
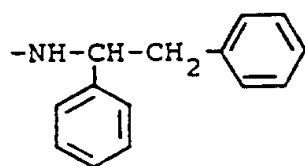
或 R^3 是氢和 R^4 是苯基, 它能按(b)所述被取代; R^3 和 R^4 分别各为 C_1-C_4 -烷基, 可以被苯基取代, 苯取代基本身则能按

b) 所述被取代;

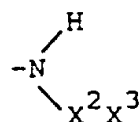
或

R^3 和 R^4 与和其相连的氮原子一起, 形成一个全部或部分饱和的5或6节的杂环(此外, 它还能含有最多两个属于 N, O, S 的杂原子, 而且所含的杂环可被 C_1-C_4 -烷基, 羟基, 苯基或苯甲基所取代(这个苯基团或苄基的苯基团能够按b)所述被取代。特别是包含在所述的通式I中的3, 4-二氢异喹啉衍生物或其药物上可用盐, 其中 NR^3R^4 是





或



其中,

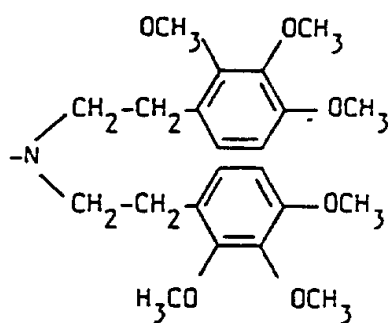
X^1 是由三氟甲基或乙氧基, 一次或两次取代的苯基, 由甲氧基和氟取代的苯基或2-甲氧基苯基,

X^2 是 $\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}$ 或 $\text{--CH}_2\text{--CH(CH}_3\text{)--}$ 和

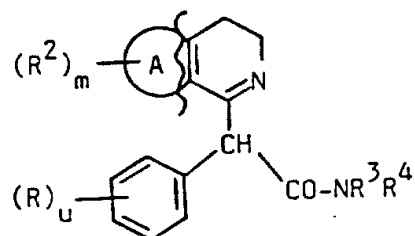
X^3 是2, 3, 4-三甲氧基苯基, 2, 3二甲氧基苯基, 2, 6二甲氧基苯基, 3, 6-二甲氧基苯基, 噻吩基, 被三氟甲基或乙氧基一次或两次取代的苯基, 或者被甲氧基和氟所取代的苯基。

优选的化合物(I)是:

其中 NR^3R^4 是



优选的是通过羧环和杂环稠合的下列通式的二氢吡啶：



以及其互变异构物形式，其中

R^3 代表氢原子和

R^4 代表氢原子；直链或支链的未取代的 C_1-C_5 烷基；烯丙基；

炔丙基， C_3-C_6 环烷基；3-氯苯基；2-甲基-3-氯苯基；

或 C_1-C_3 烷基，它能简单的被d)至f)组中所列的取代基一次取代；

d) 氟基，羟基，甲氧基，二甲基氨基，

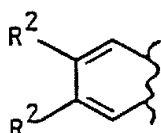
e) 苯基，3,4-亚甲基二氧苯基，由1,2或3个甲氧基团取代的苯基，3-羟基-4-甲氧苯基，

f) 吗啉基，吡啶-2-基，咪唑-3-基，呋喃-2-基，噻吩-2-基，吡啶-3-基，吡啶-4-基，

R^3 和 R^4 分别各为甲基，乙基；3-氟基丙基，苄基；或3,4,5-三甲氧基苯基乙基或

R^3 和 R^4 共同与和其相连的氮原子一起，成为吗啉，硫代吗啉，吡咯烷，哌嗪，4-甲基哌嗪，4-苄基哌嗪；或4-(2-甲氧基苯基)哌嗪；和

A表示稠合的环系统



通式I的化合物的苯基可含有1, 2或3的R取代基。此种R取代基团彼此可以相同的或不同的。优选的是R为 C_1-C_4 烷基 (甲基优先), 卤素 (优选的是氟, 氯或溴) 或者 CF_3 。

C. 关于通式I的化合物, 其中R¹是未被取代的苯基, 这类化合物特别有利,

其中,

R³是氢原子和

R⁴氢原子, C_3-C_6 -烯基; C_3-C_6 -炔基; C_3-C_6 -环烷基; C_3-C_6 -烷基, 它以一个苯基稠合; C_3-C_6 -环烯基; 直链或支链 C_1-C_{10} -烷基, 它可以被一个或多个属于下述a)至c)基团的相同的或不相同的取代基所取代:

- a) 氟基; 羟基; C_1-C_4 -烷氧基; C_1-C_4 -硫代烷基; C_1-C_4 -烷氧羰基; 氨基; 单- C_1-C_4 -烷氨基; 双- C_1-C_4 -烷氨基 (其中烷基基团可以是相同的或者不同的), 苯氧基 (其中, 苯基可以按b)所述被取代); 萘氧基;
- b) 苯基; 可以被下列的相同的或不同的基团一次、两次或三次取代: 卤素, 三氟甲基, C_1-C_4 -烷氧基, 羟基, 巯基, C_1-C_4 -硫代烷基, C_1-C_4 -烷基, 叠氮基, 氨基, 单- C_1-C_4 -烷氨基, 二- C_1-C_4 -烷氨基 (其中, 烷基基团可以相同的或不同的), C_2-C_3 -酰氨基, C_2-C_3 -酰氧基以及相邻的在苯基系统上连接的基团 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-(CH_2)_2-O-$;
- c) 一个5或6节饱和的或者全部或部分不饱和的具有最多3个属于N, O, S 的杂原子的单杂环以及作为双杂环的吡啶 (其中前述的杂

环能一次或多次被 C_1-C_4 烷基所取代); C_3-C_{10} —环烷基 (有时为桥接的环烷基); C_5 —或 C_6 —环烯基; C_2-C_3 —酰基; C_1-C_4 —烷磺酰基; 或 R^4 是苯基, 它可以按b)所述被取代;

R^3 和 R^4

分别各按如上述 R^4 的定义, 优先的是指 C_1-C_6 烷基, 它可以被苯基取代, 其中苯基取代基本身可如b)所述被取代;

或者

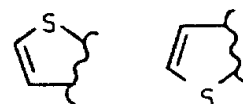
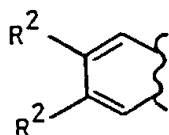
R_3 和 R_4

共同与和其相连的氮原子一起, 组成一个全部的或部分饱和的5或6节的杂环 (它还能含有N, O, S中另外的最多2个杂原子, 其中它所含杂环能被 C_1-C_4 —烷基, 羟基, 或 $(CH_2)_{q''}R^8$, ($q'' = 0, 1, 2, 3$ 或4)所取代,

和

R^8 代表一个苯基或苯氧基, 其中苯基可以按b)所述被取代, 或为苯氧基;

A代表稠合的环系统



其中, R^2 如上定义,
特别是其中:

R^3 是氢原子和

R^4 氢原子; C_3-C_6 —烯基; C_3-C_6 —炔基; C_3-C_6 —环烷基; C_3-C_6 —环烯基; 直链的或有支链的 C_1-C_6 烷基, 它可以是被列于a)至c)组的相同的或不同的取代基所取代:

a) 卤素; 氰基; 羟基; 巯基; C_1-C_4 —烷氧基; C_1-C_4 —硫代烷基; 氨基; 单— C_1-C_4 —烷氨基; 双— C_1-C_4 —烷氨基 (其中, 烷基可以是相同的或不同的), 苯氧基 (其中, 苯基可按b)所述被取代),

b) 苯基; 可以被相同的或不同的下列基团一次或多次取代: 卤素, 三氟甲基, C_1-C_4 -烷氧基, 羟基, 巯基, C_1-C_4 -硫代烷基, C_1-C_4 -烷基, 氨基, 单- C_1-C_4 -烷氨基, 双- C_1-C_4 -烷氨基(其中, 烷基基团可以是相同的或不同的), C_2-C_3 -酰氨基, C_2-C_3 -酰氧基以及相邻的在苯基系统上连接的基团 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-(CH_2)_2-O-$;

c) 一个5或6节饱和的或全部或部分不饱和的最多三个属于 N, O, S 的杂原子的单环杂环物以及作为双环杂环的吡啶(其中, 前述的杂环能一次或多次的被 C_1-C_4 烷基所取代); C_3-C_6 -环烷基; C_5 或 C_6 -环烯基; C_2-C_3 -酰基; C_1-C_4 -烷基磺酰基; 或苯基(它能按b)所述最多三次被取代);

R^3 是氢原子和

R^4 是苯基, 它能按b)所述被取代;

R^3 和 R^4 是分别各为 C_1-C_4 烷基, 它可以被苯基取代, 而苯取代基可以按b)所述被取代;

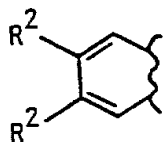
或

R^3 和 R^4 共同与和其相连的氮原子一起, 形成一个全部或部分饱和的5或6节的杂环(此外它还能含有N, O, S中至多2个其他杂原子), 其中所含的杂环能被 C_1-C_4 -烷基, 羟基, 或 $(CH_2)_q$ $-R^5$ ($q' = 0$ 或 1) 所取代

和

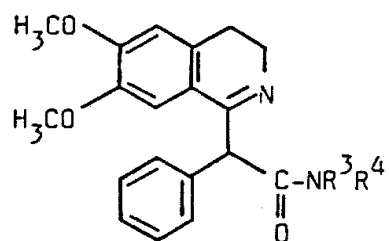
R^5 为一个苯基, 它可以按b)所述被取代,

A 代表稠合的环系统

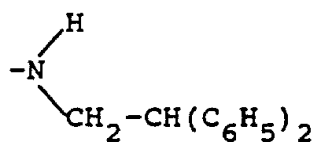
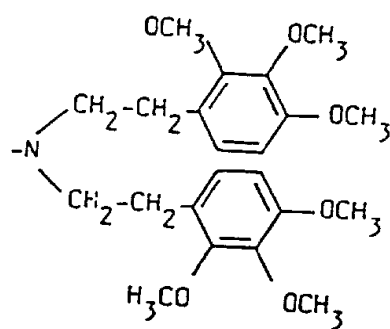


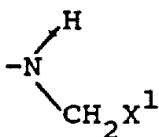
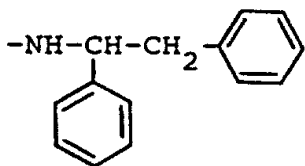
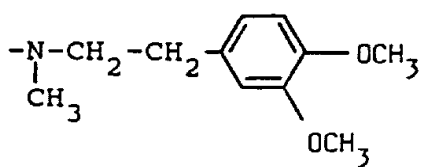
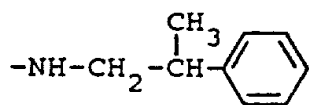
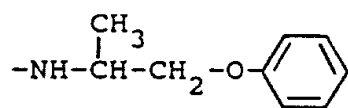
其中 R^2 按如上定义。

在通式 I 内特别是也含有下通式的 3, 4—二羟基异喹啉衍生物
 以及其药物上可用盐

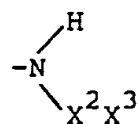


其中, NR^3R^4 为





或



其中,

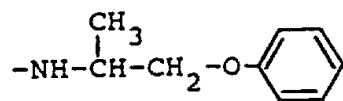
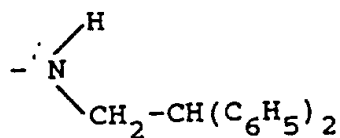
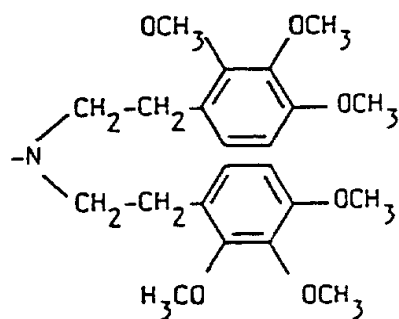
X^1 是被三氯甲基或乙氧基一次或两次取代的苯基, 由甲氧基和氯取代的苯基或2-甲氧基苯基,

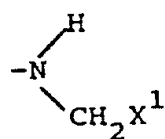
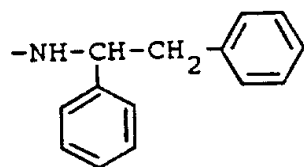
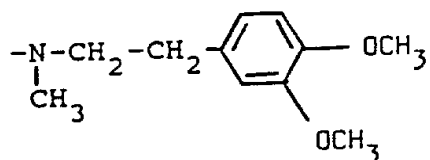
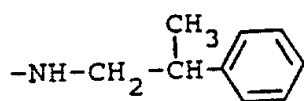
X^2 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 和

X^3 是2, 3, 4—三甲氧苯基, 2, 3—二甲氧苯基, 2, 6—二甲氧苯基, 3, 6—二甲氧苯基, 噻吩基, 被三氟甲基或乙氧基一次或两次取代的苯基, 或者被甲氧基和氟所取代的苯基。

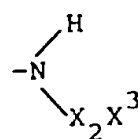
特别优选的是下列化合物:

其中, NR^3R^4 是





或



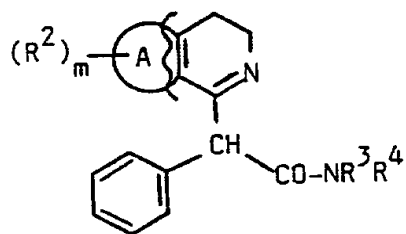
其中:

X^1 是 2-甲氧苯基, 它还可以被氟所取代,

X^2 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

X^3 是 2, 3, 4-三甲氧基苯基, 2, 3-二甲氧基苯基, 2, 6-二甲氧基苯基, 3, 6-二甲氧基苯基, 2 或 3-噻吩基, 被三氟甲基或乙氧基取代的苯基, 或者是被甲氧基和氟取代的苯基。

特别要提出是有下列通式的化合物及其互变异构物



其中

R^3 是氢原子和

R^4 是氢原子；直链或支链的未被取代的 C_1-C_5 —烷基；烯丙基；炔丙基； C_3-C_6 环烷基；3—氯苯基；2—甲基—3—氯苯基；或 C_1-C_5 烷基，它可用一个下述列于d)至f)组的取代基一次取代；

d) 氟基，羟基，甲氧基，二甲基氨基，

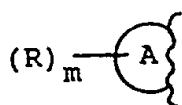
e) 苯基，3, 4—亚甲基二氧苯基，被一个，两个或三个甲氧基取代的苯基，3—羟基—4—甲氧苯基，

f) 吗啉基，吡啶—2—基，吡啶—3—基，吡啶—4—基，呋喃—2—基，噻吩—2—基，吡啶—3—基，吡啶—4—基，

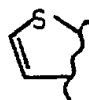
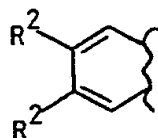
R^3 和 R^4 分别各为甲基；乙基；3—氟基丙基；苄基；

或3, 4, 5—三甲氧基苄基或

R^3 和 R^4 共同与其相连的氮原子一起，形成吗啉；硫代吗啉；吡咯烷；哌嗪；4—甲基哌嗪；4—苄基哌嗪；或4—(2—甲氧基苄基)哌嗪；和



是稠合的环化合物

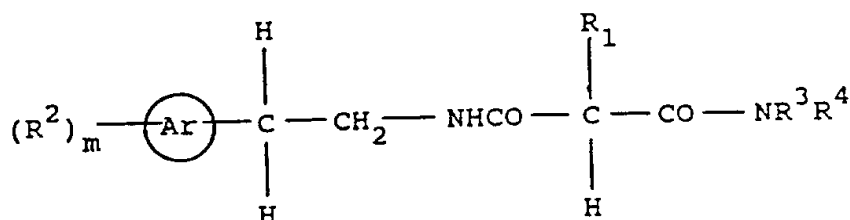


R^2 按如上定义。

通式I的这些化合物能按已知的方法制备，主要是按德国专利申请P3718570.5，欧洲专利申请EP358957，EP37934和EP251794所述方法制备。

在一种缩合反应剂存在的情况下，能使通式IV的一种丙二酸二酰氨环化而形成相应的化合物，式中的 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 和 m 的定义如上

述, Ar表示苯基或2—或3—噻吩基。



适用于此方法的缩合反应剂是强路易斯酸(Lewis-), 例如氧氯化磷, 五氯化磷, 三氯化磷, 五氧化二磷, 四氯化钛, 三氯化硼, 四氯化锡, 也可用无机酸, 例如多磷酸, 硫酸, 氯磺酸和氢氟酸, 或者采用缩合剂的混合物, 例如一个氧氯化磷和五氯化磷的混合物或五氧化二磷和(C₁—C₄)烷基磺酸的混合物, 如用约为10%(重量)的P₂O₅组份。

环化作用可在有溶剂或无溶剂的条件下进行。所有的惰性溶剂都能适用, 只要它们能使反应组份溶解并证实有足够高的沸点, 例如苯, 烷基苯(如甲苯, 二甲苯), 氯苯, 氯仿, 乙腈, 萘烷。本方法优选的方案是, 缩合剂, 例如氧氯化磷或(C₁—C₄)烷基磺酸—/五氧化二磷—混合物, 在应用时不需要添加溶剂。

优选的是用氧氯化磷, 或在困难的情况下采用五氧化二磷和(C₁—C₄)烷基磺酸(主要是甲基磺酸)的混合物。

反应可在一个很宽的温度范围内, 主要是在加温或加热到50°C直至接近反应混合物沸点的条件下进行。反应所需时间, 随原料化合物IV而异, 介于2至15小时之间。

通式I的化合物是碱性化合物, 能够用通常的方式与无机酸或有机酸以及它的盐类和络合物制成生理上可用的加成物(盐类)。适用于合成盐的酸类有, 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,

甲基磺酸，以及类似物。

此化合物可加工成口服药，非肠胃用药，局部用药。治疗需要的剂量与症状和给药方式有关，并可由试验来确定。适宜的给药形式有片剂，胶囊，栓剂，液剂，糖浆，乳液，气溶胶或粉剂。相应的片剂例如可通过有效成分与已知助剂的混合而制成。这些已知的助剂，例如是惰性稀释剂，如碳酸钙，磷酸钙或乳糖；膨胀剂，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；和/或为储存目的所用助剂，如羧基聚亚甲基，羧甲基纤维素，醋酸纤维邻苯二甲酯，或聚醋酸乙烯。片剂也可做成多层。

糖衣药丸可用通常方法涂层与压片相似方法做成的药芯，糖衣所用制剂由，如胶体或虫胶，阿拉伯胶，滑石，二氧化钛或蔗糖制备。为达到储存效果或防止不紧实，可将药芯做成多层的。与此相同，为达到储存效果也可将糖衣做成多层的，其中片剂外层可采用上述辅料。本发明的有效成份或有效的组合物的糖浆，还可含有附加的致甜剂，如糖精，环乙烷氨基磺酸盐，甘油或蔗糖以及调味剂，例如芳香剂如香兰素或橙汁萃取物。此外，它还含有助悬剂或增稠剂，例如羧甲基纤维素钠盐；交链剂，如脂肪醇与环氧乙烷的缩合产品；或保护剂，如对一羟基苯甲酸酯。

注射剂可采用一般方法制成，例如加入防腐剂如对一羟基苯甲酸；或稳定剂，如乙烯基二胺四醋酸碱金属盐，并灌装到注射瓶或安培瓶中。

生产含一种或多种有效成分或有效成分组合物的胶囊的方法是，例如将有效成分加上惰性载体，如乳糖或山梨醇，将其混合并封装在明胶的胶囊中。

生产适宜的栓剂可通过例如与现有的载体进行混合，这种载体为，中性脂或聚乙二醇或其衍生物。

这些化合物可加工成肠胃用的，也可加工成非肠胃用药。口服的药用剂量，采用0.1至500毫克有效成分/每次剂量。用于静脉注射的剂量建议为0.05至150毫克/每次剂量。治疗剂量是与症状

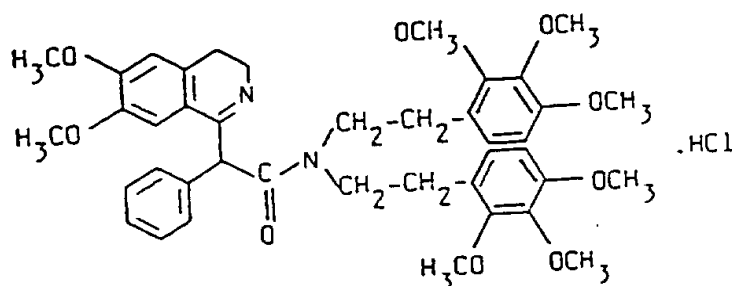
和给药途径有关，这可按试验决定。

此药物适用于口服，非肠胃用药，有时也适宜于局部给药。药剂形式主要是片剂，胶囊，安瓿和糖浆。此药剂形式的单个剂量为1.0至200毫克，优选的是每75公斤体重为20至50毫克剂量。按各人不同体重一般以每天1至3次的单个剂量给药。

下面举例进一步阐明本发明情况：

实施例1

3, 4—二氢—1—苄基—6, 7—二甲氧基— α [二—2—(2, 3, 4—三甲氧基苯基)乙基]氨基羧基—异喹啉盐酸盐



a) 2—(3, 4—二甲氧基苯基)乙基氨基羧基—苄基—醋酸—N, N—二—[2—(2, 3, 4—三甲氧基苯基)—乙基]酰胺

向18.0克(52.4毫摩尔)苄基丙二酸单乙酯—2—(3, 4—二甲氧基苯基)乙基酰胺在150毫升无水的二甲基甲酰胺的溶液中，在室温和搅拌下将9.0克(55.5毫摩尔)的N, N'—羰基二咪唑分批加入。30分钟后再加入18.0克(44.3毫摩尔)二—[2—(2, 3, 4—三甲氧基苯基)乙基]酰胺，并搅拌30分钟。然后在真空中将溶剂蒸馏出去，并将残余物倒至1.5升的 CH_2Cl_2 中，先后二次用250毫升水和200毫升1N HCl摇匀。有机相经 Na_2SO_4 干燥后得到浓缩，残留物则经硅胶柱(洗脱液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:2)净化并在乙酸乙酯/乙醚中结晶。

收率为35.5克。

b) 35.0克(47.5毫摩尔)酰胺(由阶段a得的)和15毫升(164毫摩尔)氧氯化磷在150毫升无水乙腈中加热至沸腾30分钟。在反应结束后(薄

层色谱—控制), 将溶剂和未反应的氧氯化磷在真空中蒸出。残留物加到冰水中, 用苏打溶液使成碱性, 然后用约1升 CH_2Cl_2 分批的萃取。有机相用水洗, 经 Na_2SO_4 干燥和浓缩。残留物二次经硅胶柱(第1次洗脱液: CH_2Cl_2 : MeOH 由100:2 $\rightarrow$ (上升至)100:4;第2次洗脱液 CH_2Cl_2 /乙酸乙酯1:1)而净化。

将(6.5克的)净化产品溶解在约50毫升乙醇中, 并再加入盐酸的乙醇溶液中使形成盐酸盐。在高真空和 50°C 下将其浓缩和干燥后得到11.5克所希望的产品。(mp $56-64^\circ\text{C}$, 非晶体)。

实施例2

2—苯基丙二酸—N—(2—(3, 4—二甲氧基苯基)乙基)—N, N'—二—(2—(2—氟苯基)乙基)—二酰胺

向17.2克(0.05摩尔)苯基丙二酸N—(2—(3, 4—二甲氧基苯基)乙基)—单酰胺在200毫升无水 CH_2Cl_2 中的溶液中, 在室温和搅拌下将8.1克(0.05摩尔)N, N'—羰基二咪唑分批加入。约30分钟后, 在反应混合物中加入由14.9克(0.05摩尔)二—(2—(2—氟苯基)乙基)胺—盐酸盐与5.1克=6.4毫升(0.05摩尔)的三乙基胺在100毫升无水 CH_2Cl_2 所组成的悬浮液并搅拌。搅拌15小时后加入200毫升水, 然后用稀盐酸酸化, 分出有机相, 其水相用100毫升 CH_2Cl_2 萃取三次。收集的有机相经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。

R, S(3, 4—二氢—6, 7—二甲氧基异喹啉—1—基)—2—苯基N, N—二—(2—(2—氟苯基)乙基)—乙酰胺—草酸盐

由29.8克(0.049摩尔)酰胺, 150毫升无水 CH_2Cl_2 和17.5克 ≈ 9.4 毫升(0.10摩尔) POCl_3 组成的混合液在回流下加热10小时。反应结束后(薄层色谱—控制), 将反应物在搅拌下加到由400毫升冰水和200毫升 CH_2Cl_2 组成的混合物中。然后, 用饱和苏打液中和, 分出有机相, 再每次用100毫升 CH_2Cl_2 三次萃取水相。合并有机相后经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。其残留物经硅胶柱净化(洗脱剂: CH_2Cl_2 :甲醇=100:2), 将其溶于少量乙醇中, 然后加化学当量的草酸的乙醇溶液使其形成草酸盐。加乙醚后使草酸盐结晶出来。

熔点:144~146°C。

实施例3

(R,S)—3,4—二氢—6,7—二甲氧基异喹啉—1—基)—2—(4—甲氧基苯基)—N, N—二(2—(2, 3, 4—三甲氧苯基)乙基)—乙酰胺—草酸盐

原料

5克(6.57毫摩尔)4—甲氧苯基丙二酸—N—(2—(3,4—二甲氧苯基)乙基) N' — (2—(2, 3, 4—三甲氧苯基)—乙基)—二酰胺(简称“Diamid”)。

18毫升乙腈, 3.02克(19.7毫摩尔)氧氯化磷, 600毫克(6.66毫摩尔)草酸, 200毫升无水乙醚。

试验步骤:

由“Diamid”, 乙腈和氧氯化磷组成的反应混合物在氮气保护下, 在冷凝器回流温度下加热一小时。用冰水冷却后, 用100毫升醋酸乙酯将其稀释并且相继各两次用冰水, 50毫升饱和的 NaHCO_3 —溶液, 饱和 NaCl —溶液洗涤。有机相经 MgSO_4 干燥并在搅拌下倒到706毫克(7.84毫摩尔)无水草酸在200毫升无水乙醚的溶液中。反应产品首先以草酸盐呈油状析出, 在搅拌下经放置一段时间后进行结晶。在冰箱中放置过夜后进行抽滤, 用乙醚清洗和干燥, 熔点: 107—110°C, 用NMR—光谱证实其结构。

R_f —值: 0.53(醋酸酯)

R_f —值: 0.6(乙腈: H_2O = 9:1)

原料化合物的制备

A部分

4—甲氧苯基丙二酸二乙酯

原料:

150毫升无水乙醇

7.5克(0.33摩尔)钠

300毫升二乙基碳酸盐

62.5克(0.3摩尔)4—甲氧苯基醋酸乙酯

试验步骤:

将钠溶于无水的乙醇中, 并在真空中蒸发至干。在冰水(外)冷却下, 将其残留物在搅拌下用二乙基碳酸盐和 3—氯—苯基醋酸乙

基酯反应。然后将乙醇缓慢(2—3小时)经过一个40厘米的柱(内装腊希填充环), 在高真空, 40—70℃和200毫米(汞柱)下蒸出。冷却后用30毫升醋酸酸化并加入150毫升水。析出的油状物先后用水和NaCl—饱和溶液洗涤和经MgSO₄干燥。其残留物用油泵在球形管中蒸馏。

沸点.(0.5毫米下): 150—155℃

4—甲氧苯基丙二酸单乙基酯

原料

52.2克(0.196摩尔)二乙基酯

120毫升乙醇

120毫升水

12.3克(0.22摩尔)KOH溶在60毫升水和60毫升乙醇中

试验步骤:

将含水和醇的KOH溶液在搅拌和冰(外)冷却下加入到4—甲氧基苯基丙二酸二乙酯的醇溶液中, 并搅拌75分钟。然后, 用饱和柠檬酸溶液酸化, 用二氯甲烷萃取三次。用水和NaCl—饱和溶液先后洗涤有机相, 经MgSO₄干燥和在真空中将溶剂蒸去。用二氯甲烷/ 石油醚(40—800)将晶体残留物重结晶。

收率: 34.4克(73.6%的理论值)。

通过NMR—光谱仪证实其结构。

N—(2—(3, 4—二甲氧苯基)乙基)—4—甲氧基—苯基丙二酸—单乙

基酯—酰胺

原料

34.4克(0.144摩尔)4—甲氧基—苯基丙二酸单乙基酯

150毫升无水四氢呋喃

23.3克(0.144摩尔)N, N'—羰基二咪唑

26.1克(0.144摩尔)2—(3, 4—二甲氧苯基)乙酰胺在50毫升的无水四氢呋喃中

试验步骤:

将羧基二咪唑在50°C和搅拌下分批地加到 4—甲氧基—苯基丙二酸半酯在四氢呋喃的溶液中。室温下搅拌30分钟后，在冰水(外)冷却下加入酰胺，并在室温下再搅拌16小时。将反应混合物浓缩，残留物倒入CH₂Cl₂中。用水洗涤两次，然后用10% KHSO₄水溶液，饱和NaHCO₃溶液，水饱和食盐溶液洗涤。将有机相经MgSO₄干燥后浓缩，并使油状残留物(7.7克)从醋酸酯中结晶出来。

4—甲氧基—苯基丙二酸—N—(2(3,4—二甲氧苯基)—乙基)—酰胺

原料:

44.16克(0.11摩尔)(4—甲氧基—苯基丙二酸半酯酰胺)

300毫升甲醇

120毫升(0.12摩尔)1N氢氧化钠溶液

试验步骤:

将氢氧化钠溶液在5—10°C和在搅拌下，在30分钟内慢慢倒入半酯酰胺的甲醇溶液中。在室温下搅拌3小时后进行浓缩，用水稀释，接着用CH₂Cl₂萃取2次。用浓HCl将水相调到pH = 1，再用CH₂Cl₂萃取2次。其有机相经饱和食盐溶液清洗后经MgSO₄干燥和浓缩。使结晶状残留物在CH₂Cl₂中结晶出来。

B部分

2—(2, 3, 4—三甲氧基苯基)—1—硝基—乙醚

原料:

400克(2.04摩尔)2, 3, 4—三甲氧基苯甲醛

1740毫升冰醋酸

172.6克(2.04摩尔)无水醋酸铵

656毫升硝基甲烷

试验步骤:

由苯甲醛,醋酸铵,硝基甲烷和冰醋酸组成的混合物在氮气保护和沸腾温度下搅拌30分钟。将其冷至—5°C,在搅拌下将其倒入5升冰水中。用CH₂Cl₂将粘稠的残留物尽量萃取出来。用水清洗有机相后,

经 MgSO_4 干燥和浓缩。棕色油状残留物(510克)在静止下结晶。将其溶于470毫升醋酸乙酯中,加入3.9升环己烷后让其结晶出来。

2—(2, 3, 4—三甲氧基苯基)乙酰胺—盐酸盐

原料:

144.5克(0.60摩尔)“Nitrostyrol”(硝基苯乙烯)

1.9升水

232毫升浓盐酸(P.A.)

88克PdC(10%)

试验步骤:

将上述的反应混合物在60°C, 35巴, 2.25小时下进行加氢。然后在真空下浓缩,将残留物置于乙醇中蒸发至干燥,然后溶于乙醇中,通过加入乙醚使反应产物结晶出来。

2, 3, 4—三甲氧基苄基醇

原料

500克(2.55摩尔)2, 3, 4—三甲氧基苯甲醛

5.0升甲醇

13.0克 PtO_2

试验步骤:

在20°C和5巴(压力)下进行还原反应。经30分钟后,反应结束。蒸掉溶剂后,将留下的501.5克残留物在高真空中蒸馏。(沸点116°; 0.5毫巴)

2, 3, 4—三甲氧基苄基氯

原料

50.0克(0.25摩尔)2, 3, 4—三甲氧基苄基醇

800.0毫升无水二氯甲烷

59.4克(0.5摩尔)亚硫酸二氯

试验步骤:

将 SOCl_2 在搅拌和冰—食盐水(外)冷却下慢慢的加到无水 CH_2Cl_2

的醇溶液中。在冷却下继续搅拌 15 分钟，然后在室温下再搅拌 2 小时。在真空中将过剩的亚硫酸二氯和溶剂蒸去，将残留物置于 CH_2Cl_2 中，然后相继用饱和 NaHCO_3 溶液，水和饱和食盐溶液摇匀。经 MgSO_4 干燥后在真空中除去溶剂，残留物在球形管式炉中借助于油泵进行蒸馏。（沸点 118°C ；0.1 巴）

2, 3, 4—三甲氧基苄基氯

原料：

75.8 克(0.35 摩尔) 2, 3, 4—三甲氧基苄基氯

700 毫升无水丙酮

3.45 克(0.023 摩尔) NaI

25.7 克(0.53 摩尔) 干燥的，粉末状 NaCN

试验步骤：

由苄基氯， NaI ， NaCN 在无水丙酮中的反应混合物在沸腾的温度下搅拌 20 小时。冷却后进行抽滤，在真空中除去溶剂。将残留物溶于醋酸乙酯中，首先用水，然后用饱和的食盐溶液摇匀，并经 MgSO_4 干燥。除去溶剂后，残留物在球形管状炉中 0.015 毫巴下蒸馏。沸点 135°C 。

2, 3, 4—三甲氧基苄基醋酸

原料：

138.5 克(0.67 摩尔) 2, 3, 4—三甲氧基苄基氯化物

53.5 克(1.34 摩尔) 氢氧化钠溶于 215 毫升水中

试验步骤：

由苄基氯化物和氢氧化钠水溶液组成的混合物，在回流温度下搅拌 7 小时，冷却后用 6N 硫酸酸化，并用 CH_2Cl_2 三次萃取。有机相在用水和饱和氯化钠溶液洗涤后，用 MgSO_4 干燥。在除去溶剂后，将残留物在 200 毫升 CH_2Cl_2 中溶解，并在加入 1500 毫升环己烷后将其结晶出来。

2, 3, 4—三甲氧基苄基—N—(2—(2, 3, 4—三甲氧基苄基) 乙基)

乙酰胺

原料:

72.4克(0.32摩尔)2, 3, 4—三甲氧基苯基醋酸
400毫升无水四氢呋喃
51.8克(0.32摩尔)N, N'—羰基二咪唑(CDI)
79.3克(0.32摩尔)2—(2, 3, 4—三甲氧基苯基)乙胺盐酸盐
500毫升无水四氢呋喃
32.4毫升(0.32摩尔)三乙胺

试验步骤:

将CDI在5°C和搅拌下分批加到溶解在无水四氢呋喃(THF)中的苯基醋酸里使它们转化成咪唑。30分钟后, 在室温和搅拌下再加入胺的盐酸盐和三乙胺在无水THF中的悬浮液。16小时后, 在真空中浓缩残留物分散在 CH_2Cl_2 和2N HCl之间。然后, 相继分别用水, 饱和 NaHCO_3 溶液, 水和饱和NaCl—溶液洗涤。经 MgSO_4 干燥后, 将有机相浓缩, 残留物溶于200毫升醋酸乙酯中, 然后加入700毫升环己烷将产物结晶出来。

二—2—(2, 3, 4—三甲氧基苯基)乙胺·盐酸盐

原料:

113.4克(0.27摩尔)“苯基乙酰胺”
470毫升无水四氢呋喃
270毫升(0.54摩尔) $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ 在THF中(2摩尔/升)

试验步骤:

将硼烷络合物的混合物在氮气保护下, 在65°C, 滴加到在无水四氢呋喃的酰胺溶液中。加料结束后, 在65°C下继续搅拌15分钟。然后, 将反应混合物冷却到5°C。小心的用盐酸的甲醇溶液进行酸化, 在真空中(通风柜内)浓缩, 将乙醇中的残留物由乙醚中结晶出来。

C部分

4—甲氧基—苯基丙二酸—N—(2—(3, 4—二甲氧基苯基)—乙基)

N'—2—(2, 3, 4—三甲氧基苯基)乙基—二酰胺

原料:

3.73克(10毫摩尔)4—甲氧基—苯基丙二酸半酰胺

25毫升无水四氢呋喃

1.62克(10毫摩尔)N, N'—羰基二咪唑

4.1克(10毫摩尔)二—2—(2, 3, 4—三甲氧基苯基)乙胺盐酸盐

40毫升无水四氢呋喃

1.01克(10毫摩尔)三乙胺 = 1.39毫升

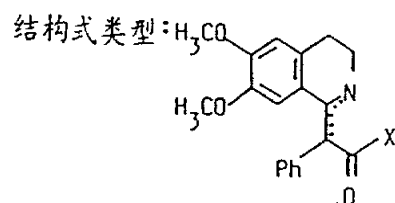
试验步骤:

将羰基二咪唑在 5°C 和搅拌下分批加到单酰胺在四氢呋喃的溶液中。反应混合物在室温下搅拌30分钟。接着, 在冰水外冷却下与胺盐酸盐在四氢呋喃中的悬浮液和三乙胺一起反应。在室温搅拌16小时后, 将其浓缩, 将其残留物溶解在醋酸乙酯中。对有机相用水, 5% KHSO₄—溶液, 饱和NaHCO₃—溶液, 水和不饱和的NaCl溶液先后洗涤。经MgSO₄干燥后再浓缩, 残留物(7.2克)在210克硅胶上净化(洗脱液: 醋酸乙酯/正—己烷 = 2:1)。

下列表中的举例与本发明的化合物相符, 其中表10—20综合了新的化合物。

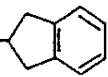
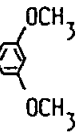
98.04.02

表10



No.	X	结构式	盐的形式	熔点 [°C]
101	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	I	草酸盐	138-140
102	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	I	草酸盐	153-155
103	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})$	I	草酸盐	117-123
104	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	I	草酸盐	154-155
105	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	I	草酸盐	127-129
106	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$	I	草酸盐	132-135
107	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{CH}_3$	I	草酸盐	145-147
108	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_3(\text{H}_3\text{CO})_3$	I	碱	118-120
109	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$	II	碱	118-120
110	$-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$	I	草酸盐	153-156
111	$-\text{N}[(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3]_2$	I	草酸盐	81-84
112	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	I	草酸盐	57-59
113	$-\text{N}[(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3]_2$	I	草酸盐	
114	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$	I	草酸盐	125-126

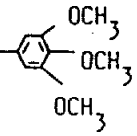
98.04.02

No.	X	结构式	盐的形式	熔点 [°C]
115	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	I	碱	103-105
116	$-\text{N}[(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3]_2$	I	草酸盐	119-121
117	$-\text{N}[\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$	I	草酸盐	130-131
118	$-\text{NH}-$ 	I	草酸盐	176-178
119	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	I	草酸盐	160-162 (分解)
120	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	I	草酸盐	170-172
121	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	I	草酸盐	158-160 (分解)
122	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	I	草酸盐	166-168
123	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_9-\text{CH}_3$	I	草酸盐	99-101
124	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2-$  $)_2$	I	草酸盐	127-143
125	$-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  $)_2$	I	草酸盐	144-149
126	$-\text{N}-(\text{CH}_2-$  $)_2$	I	草酸盐	137-139
127	$-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	I	HCl	185-187
128	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CN})_2$	I	碱	
129	$-\text{NH}-$ 	II	碱	
130	$-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 	II	HCl	
131	$-\text{NH}-$ 	II	HCl	

98.04.02

No.	X	结构式	盐的形式	熔点 [°C]
132	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Adam}(1)$	II	HCl	
133	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{H}_3\text{CO})-\text{N}_3$	I	草酸盐	
134	$-\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{COOC}_2\text{H}_5$ $-\text{N}(\text{CH}_2)_{10}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	I	碱	
135	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)(\text{I})-\text{N}_3$	I	HCl	
136	$-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2)$ $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$	I	HCl	
137	$-\text{N}(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	I	(草酸盐) ₂	
138	$-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$	I	HCl	
139	$-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2(\text{CH}_3)$	I	HCl	
140	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_{10}\text{H}_7$	I	碱	
141	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	II	碱	
142	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	II	碱	
143	$-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Adam}(1)$	II	HCl	
144	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	II	HCl	
145	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Adam}(1)$	II	碱	

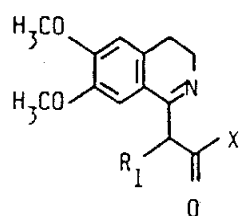
99-04-02

No.	X	结构式	盐的形式	熔点 [°C]
146	$-O-CH_2-CH_2-$ 	II	HCl	
147	$-O-CH_2-$ 	II	HCl	
148	$NH-CH_2-$ 	I	草酸盐	118-120
149	$NH-CH_2-$ 	I	HCL	195-197
150	$NH-CH_2-$ 	I	HCL	140-143
151	$NH-CH_2-$ 	I	HCL	193-195
152	$NH-$ 	I	HCL	155-158
153	$NH-CH_2-$ 	I	HCL	168-170
154	$NH-CH_2-$ 	I	HCL	172-174

Adam = 金刚烷基

98.04.02

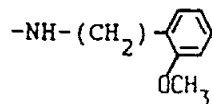
表11



R₁

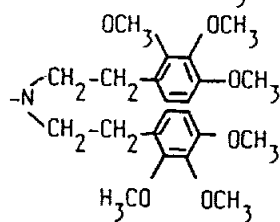
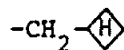
X

盐的形式



HCl

熔点 116-127°C

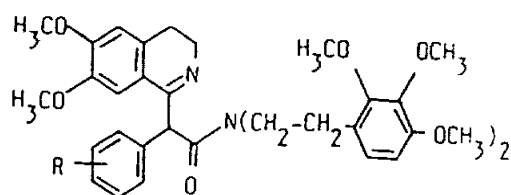


BS

Rf: 0,39

(乙酸酯)

表12

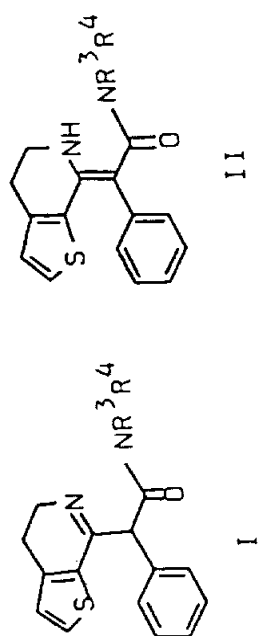


No.	R	结构式	盐的形式	熔点 [°C]
1	4-CH ₃	I	草酸盐	
2	4-F	I	草酸盐	
3	3-Cl	I	草酸盐	
4	4-Br	I	草酸盐	
5	2-OCH ₃	I	草酸盐	
6	3-OCH ₃	I	草酸盐	
7	4-OCH ₃	I	草酸盐	
8	3,4-di-OCH ₃	I	草酸盐	
9	3,4,5-tri-OCH ₃	I	草酸盐	
10	4-N ₃	I	草酸盐	
11	3-I, 4-N ₃	I	草酸盐	
12	2-CH ₃	I	草酸盐	
13	2-Br	I	碱	
14	2,4-di-Cl	I	草酸盐	

98-04-02

No.	R	结构式	盐的形式	熔点 [°C]
15	3-F	I	草酸盐	
16	2-Cl	I	碱	

表13



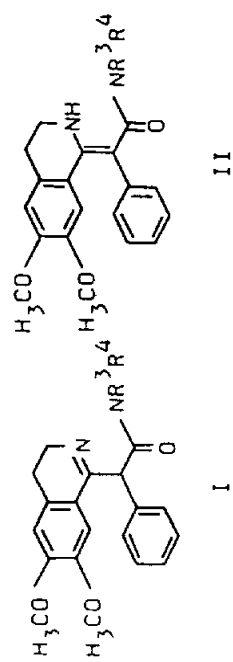
No.	NR^3R^4	盐的形式	结构式类型	熔点 $[\text{°C}]$	%抑制
		1,5 Fu	I	177-178	40,44
	"	BS	II	158-159	0,0
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{NH}_2$	BS	II	165-167	50,64
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$	MS	I	132-133	67,73

99.00

No.	NR^3R^4	盐的形式	结构式类型	熔点 $[\text{°C}]$	%抑制
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$	BS	II	84-85	65, 50
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	MS	I	151-153	80, 89
	"	BS	II	110-111	39, 47
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{H}_5$	MS	I	118-122	24, 03
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$	MS	I	150-154	43, 49
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	Cl	I	144-147	15, 26
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	BS	II	131-133	26, 54
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$	Cl	I	114-115	0, 0
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$	BS	II	144-147	67, 75

9940

表 14



No.	NR ³ R ⁴	盐的形式	结构式类型	熔点 [°C]	%抑制
	NH-CH ₂ CH ₂ -  -SO ₂ NH ₂	Cl	I	无定型 ^{x)}	79.17
	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	Cl	I	无定型 ^{x)}	73.55

99.04.00

No.	NR ^{3,4}	盐的形式	结构式	类型	熔点 [°C]	%抑制
		Cl	I	无定型 ^{x)}	60, 82	
		Cl	I+II	无定型 ^{x)}	82, 76	
		Cl	I	无定型 ^{x)}	50, 90	
		Ox	I	无定型 ^{x)}	56, 20	
		Ox	I	142-144		
		BS	I	105-106	22, 39	
		Cl ₂	I	208-210		

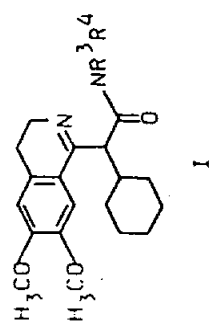
No.	NR^3R^4	盐的形式	结构式	类型	熔点, [°C]	%抑制
	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	MS	I	无定型 ^{x)}	79, 60	
	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	Cl	I	无定型 ^{x)}	36, 71	
	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{10}$	Cl	I	无定型 ^{x)}	30, 87	

x)

由NMR表征的

93.04.02

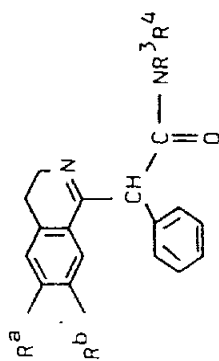
表15

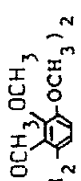


No.	NR ³ R ⁴	盐的形式	结构式类型	熔点 [°C]	%抑制
	NH-CH ₂ -CH ₂ - 	Cl	I	134-136	
	NH-CH ₂ -CH ₂ - 	Cl	I	166-168	
	NH-CH ₂ - 	Cl	I	142-144	
	NH-(CH ₂) ₃ -  -C(CH ₃) ₃	BS	I	119	84.43
				熔点	%阻滯 IC ₅₀

93.04.02

表16



110. 盐的形式	R ^a	R ^b	NR ³ R ⁴	熔点	%阻滯	IC ₅₀
MS	HO-	CH ₃ O-	-N-(CH ₂) ₂ -CH ₂ - 	87	3.47.10 ⁻⁶	---
MS	CH ₃ O-	HO-	"	0	---	---

9004-02

No. 盐的形式	R ^a	R ^b	NR ³ R ⁴	熔点	%阻滯	IC ₅₀
MS	CH ₃ O-	CH ₃ O-	$ \begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2 \end{array} $			
OX	CH ₃ O-	H-	$ \begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2 \end{array} $	60-70	30,41	
MS	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O-}$	H-	"	182-185	14,65	
OX	HO-	H-	"	120-130		
OX	CH ₃ O-	CH ₃ -	"	143	10,47	
OX	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O-}$	CH ₃ -	"	156-157	49,03	

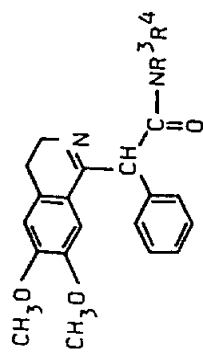
93.04.02

No. 盐的形式	R ^a	R ^b	NR ^{3,4}	熔点	%阻滯	IC ₅₀
OX	HO-	CH ₃ -	"	80-95		
OX	CH ₃ O-	Cl-	"	143-145	44,65	
OX	 -CH ₂ O-	Cl-	"	130-132	32,90	
OX	HO-	Cl-	"	182-183		
MS	 -CH ₂ -O-	CH ₃ O-	"		31,8	
MS	CH ₃ O-	 -CH ₂ O-	"		22,9	
OX	CH ₃ O-	CH ₃ -	-N (CH ₂ - ) ₂	145-151	58,3	

99.04.02

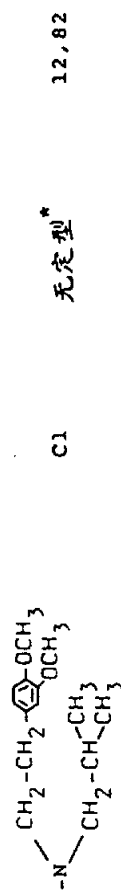
No. 盐的形式	R ^a	R ^b	NR ^{3,4}	熔点
OX	CH ₃ O-	H-	"	115-125
OX	CH ₃ O-	Cl-	"	131-135
OX	 -CH ₂ -O-	Cl-	"	135-142
OX	 -CH ₂ -O-	CH ₃ -	"	162-164
OX	 -CH ₂ -O-	H-	"	145-147
OX	HO-	Cl-	"	187-190
OX	HO-	CH ₃ -	"	193-200
OX	HO-	H-	"	154-157

表17



No.	NR ³ R ⁴	盐的形式	熔点 [°C]	%阻滯	IC ₅₀
		OX	无定型*	68, 2	
		Cl	无定型*	36, 95	

No. $\text{NR}^3 \text{R}^4$ 盐的形式 熔点 [°C] %阻滯 IC₅₀



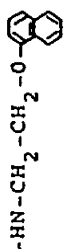
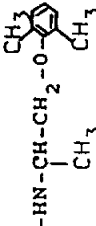
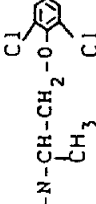
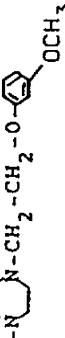
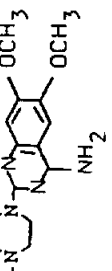
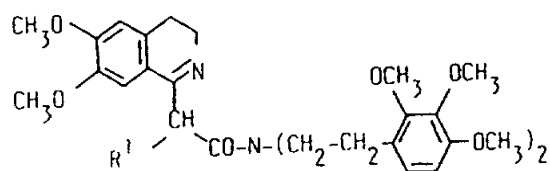
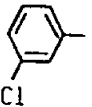
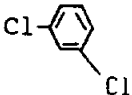
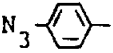
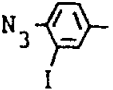
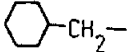
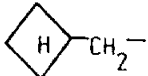
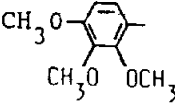
No.	NR ^{3,4}	盐的形式	熔点 [°C]	%阻滯	IC ₅₀
		BS	无定型*	59	
		Cl	无定型*	72, 18	
		Cl	无定型*		
		OX-2	无定型*	41, 06	
		BS	无定型*	7, 77	

表18



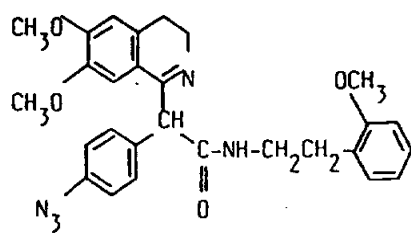
No.	R ¹	盐的形式	熔点	%阻滞	IC ₅₀
		OX	无定型*	41,8	
		OX	无定型*	24,3	
		OX	无定型*	73,7	
		OX	无定型*	53,1	
		OX	无定型*		
		OX	无定型*	68,22	
		OX	无定型*		
		BS	无定型*		
		OX	无定型*		

98.04.00

No.	R ¹	盐的形式	熔点	%阻滞	IC ₅₀
		BS	无定型*		
		OX	无定型*		
		OX	无定型*	30,79	
		OX	无定型*		
		OX	无定型*		
		OX	无定型*	54,30	
		OX	无定型*	61,3	
		Cl	无定型*	5,81	
		BS	无定型*		
			无定型*	56,0	
		OX	无定型*		
		OX	无定型*		

*: 物质结构是由NMR—光谱表征的

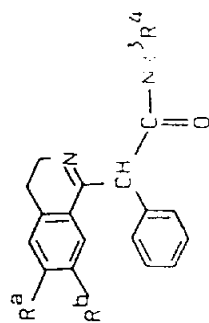
表19

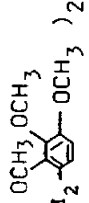


. OX 无定型^{*}
%阻滯: 50, 58

*: 物质结构是由NMR—光谱表征的

表20



No.	R ^a	R ^b	NR ³ R ⁴	盐的形式	熔点	%阻滯	IC ₅₀
	HO-	CH ₃ O-	N(-CH ₂ CH ₂ -  -OCH ₃) ₂	MS	163-169	86,70	3,47.10 ⁻⁶
	Ph-CH ₂ -O-	CH ₃ O-	"	MS	无定型*	31.78	

93.04.00

99.04.05

No.	R ^a	R ^b	NR ³ R ⁴	物质	熔点	%阻滯	IC ₅₀
	Ph-CH ₂ -O-	CH ₃ O-	NH-CH ₂ CH ₂ -C(CH ₃) ₃	OX	无定型*	61, 85	
	Ph-CH ₂ -O-	Cl-	NH-CH ₂ CH ₂ - 	OX	130-132	32, 9	
	CH ₃ O-	Cl-	"	OX	143-145	44, 65	
	Ph-CH ₂ -O-	CH ₃ -	"	OX	156-157	49, 03	

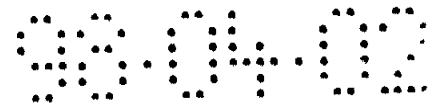
* 物质结构是由NMR—光谱表征的

本发明的另一目的是上述的这些化合物在制备治疗慢性炎症, 溃疡性结肠和节段性回肠炎病(Crohns)以及抗增生作用的药物中的应用。可用非选择性阳离子通道(UKK)的阻滞来解释这些化合物的作用。慢性支气管哮喘的病理生理的基础是通过激化炎症细胞的炎症过程。(Barnes, 1987; Seifert und Schultz, 1991)。炎症细胞受体—调节的活性(例如嗜中性粒细胞, 肥大细胞以及它们的永久性细胞系HL—60细胞或致敏的, 即带 γ —球蛋白E的RBL—细胞)不依赖于激化了的激动剂的种类(例如内皮素, PAF(血小板活化因子), 白细胞三烯, 趋化肽fMLP或致敏肥大细胞的抗原)通过非选择性阳离子通道(UKK)的阻滞剂(Blocker)被抑制(RINK, 1990)。细胞外的钙经过此通道进入细胞内, 而它是受体—介导活化细胞的持续作用所必需的(Putney, 1990)。一旦这些钙的输入中断, 结果是炎症细胞活化阻滞。

二羟基吡啶类以及苯基烷基胺类的传统的钙拮抗药既不阻碍UKKS, 也不阻碍炎症过程(Wells et al, 1986)。

可按Grynkiwicz et al (1985)所述的方法, 将萤光计测定带呋喃(Fura)—2 细胞中细胞胞质浆内钙浓度视为细胞活化作用的量度或视为通过UUK—阻滞剂的抑制量度。在本发明中已证明这种方法是一种可靠的筛选本发明中UUK—阻滞剂的方法。

所谓的功能性的它普素(Thapsigargin)抑制作用可适用于作为非选择性阳离子通道的阻滞剂的特征性。它普素是一种由Thcistrup et al (Proc.Natl.Acad.Sci (USA), 87, 2466—2470, (1990)所论的肿瘤促进剂, 它选择性的和非可逆的抑制着细胞内的 Ca^{2+} —ATPase(三磷酸腺苷酶)的, IP_3 —敏感的 Ca^{2+} —贮存库。因此, 很快形成 Ca^{2+} —贮存库的排空。正如Putner所述(Calcium 11, 611—624, 1990), 这种贮存库的排空为非选择阳离子通道开启进入细胞膜提供了生理的刺激作用。其结果是大量的 Na^+ 和 Ca^{2+} 流进入细胞中。由于这种性质, 它普素适宜于作为间接的激化剂和与 IP_3 —无关的, 作为非选择性阳离子通道开启的增效药。



在本发明的范围内，在HL 60 细胞上(人体的白血病细胞)，在海马和皮质的神经元细胞上以及在RBL—细胞上(鼠碱性淋巴病细胞)上成功地体现了非选择性阳离子通道的它普素—刺激作用，从而也证实了这些细胞系通道的存在。

细胞浆的 Ca^{2+} 浓度($[\text{Ca}^{2+}]$;) 在细胞增生和肿瘤生长上起着重要的作用。(概要的见 L.R.Zacharoki, Jounal of Medicine 19:145—177, 1985)。特别是通过受体活化和连续的肌醇(环己六醇)三磷酸盐(Inositoltoisphoophat—IP3)介导刺激 Ca^{2+} —流的进入细胞对于致瘤细胞的增生起着决定作用。(U.Kikka—Wa und J.Niskizuka, Ann. Rev. Cell Biol.2:149—178, 1986)。这种机制对于转移形成 (Metastasenbildung) 和多种—抗药性 “Multi—Drug—Resistance” (概况见上述公布的文献, L.R.Zacharzhi J.Med. 19:145—177, 1980。)也起着一定的作用。

下列事实支持了这种假说：它普素作为一种间接的非选择性阳离子通道(UKK)的刺激因子，导致细胞中 Ca^{2+} —过载，它也是一种高效的肿瘤促进剂。(V.Thastrup et al.Proccedings of the Natl. Acad.Sci.(U.S.A) 87:2466—2470, 1990)。

由于通过UKK的 Ca^{2+} —流的阻滞，导致细胞内部 Ca^{2+} —离子浓度的正常化，同时抑制肿瘤的增生等。经典的钙拮抗剂不抑制UKK。出乎意料地发现，本发明的化合物可阻止钙—流通过阳离子通道进入细胞内。

如S.H.Murch et al (Lancet 339:381—385, 15, Feb, 1992)所指出，内皮素I对肠炎性病症，如溃疡性肠炎和节段性回肠炎(克隆氏病)起着重要的病理生理作用。藉助于免疫组化方法可以确定，节段性回肠炎的病变是在粘膜下层，溃疡性结肠炎则是在结肠(粘膜)上皮的固有层内最明显，并且证明比健康人内皮素I的浓度提高很多。假定局部的内皮素堆积引起大量血管痉挛和造成扩散性缺血以及微(血管)梗塞，这可视为造成这些病的自身原因。可用血管肌细胞的钙过载来解释内皮素血管痉挛的效应。首先是内皮素使IP3

介导细胞内的 Ca^{2+} —自由析出，然后通过大量的膜的转移的 Ca^{2+} —流经二羟基吡啶—非敏感的通道连接起来。(M.S.Simonson et al Clin. Invest.Med.14:499—507,1991; T.Masakai, J,Cardiovaso. Pharmacol, 13: Suppl.5, S1—S4, 1989; D.W.Hay, R.J.Pharmacol.100:383—392, 1990)。在此通道上牵涉到非选择性阳离子通道。最近对其存在于结肠粘膜的细胞的现象也做过叙述。(Chr. Siemer und H,Gogelein, Europ.J.Physiol.420:319—328, 1992)。内皮素激化的带呔喃(Fura)—2 的人的白血病细胞(HL 60 细胞)的活化作用，可以有效地作为发现功能性的内皮素拮抗药的适宜的筛选模型。按G.Gryniewicz et al.(J.Biol.Chem.260:340—3450, 1985) 用光谱荧光分析法对悬浮的HL 60 细胞在细胞浆中的内细胞 Ca^{2+} 浓度进行了研究并作为内皮素细胞活化的尺度的定量结果。通过加入 $0.1\mu\text{M}$ 内皮素导致激化作用，它受本发明化合物的阻滞是与剂量有关的。

本发明化合物的功能性内皮素拮剂作用机理是由非选择性阳离子通道的阻滞剂介导的。因此关于一种功能性它普素—拮抗作用适用于RBL—hm1—细胞上的证明，可以适合于作为功能性内皮素拮抗作用的筛选方法。

试验步骤:

为了筛选目的，在不含 Ca^{2+} 的培养基将带呔喃—2粘附的RBL—hm—1细胞以 $0.1\mu\text{M}$ 的它普素激化。4分钟后，外细胞的 Ca^{2+} 恢复到 1.5 mM ，同时由于大量膜转运的 Ca^{2+} —流通过非选择性阳离子通道，可根据细胞浆中 Ca^{2+} —浓度显著上升的呔喃—2荧光将其记录下来。

此离子流是唯一的通过非选择性阳离子—通道—抑制剂而受抑制，并且与剂量有关。经典的钙增效剂，以及能使 IP_3 —转换(更新)化的增效剂的特种阻滞剂，都不能阻滞它普素间接的解溶析出的转运膜的 Ca^{2+} —流。本发明所列化合物对UKK表现出特别好的阻滞作用。

可按与KUDO和OGURA(1986)所述的类似的方法对神经元细胞用

荧光法测定各个附着的RBL—hm1—细胞在细胞浆中的钙(离子)。可用一蔡氏Axiovert 35 荧光显微镜连接—Hamamatsa 图象系统, 由ICMS图象处理系统, 带控单元和图象放大的照相机DVS 3000组成进行分析工作。

细胞浆的 Ca^{2+} 浓度的动力学是将浓度—时间—曲线按它普素($0.1 \mu\text{M}$)激化的细胞激化作用连续的作图表示出来。采用2种活化的细胞培养(物), 在有和没有 $10 \mu\text{M}$ 试验样品情况下得出对比曲线。将曲线下的面积积分并做为细胞活化的尺度记录下来。按下列关系式可求得经测定的UKK—阻滞剂的阻滞作用强度值:

$$\%H = 100 - \frac{\text{Auc}_{\text{阻滞}} \times 100}{\text{Auc}_{\text{(控制)}}}$$

$\%H$ = 通过非选择性阳离子通道的钙流受阻滞的百分比 (先激化再通过 $10 \mu\text{M}$ 试验样品进行阻滞)

$\text{Auc}_{\text{阻滞}}$ = 曲线下的面积, 在有激化剂+ $10 \mu\text{M}$ 阻滞试验样品下所求出的面积

$\text{Auc}_{\text{控制}}$ = 曲线下面积, 只按加激化剂下求得的面积

上述说明的参考文献:

BARNES P.J., I.W. RODGER und 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 und R.Y. TSIEN

A new generation of Ca^{2+} -indicators with greatly improved fluorescence properties

J. BIOL. CHEM. 260: 3440-3450, 1985

HIDE, M. und M.A. BEAVEN

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

KUDO, Y. und 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. und G. SCHULTZ

The superoxide forming NADPH oxidase of phagocytes: An
enzym 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.

测定结果:

表14中所列为通过它普素激化作用 ($0.1\mu\text{M}$ 它普素) 在RBL—
hml细胞中UKK阻滞百分率。试验样品的统一浓度是 10^{-5} 摩尔。

98.04.02

表21

表1—10化合物的数据

RBL - hm 1 细胞 - Thapsigargin (0,1 μ M) - 激化作用

化合物 No.	%阻滯
101	59.62
102	F 80.77
104	54.67
105	45.09
106	F 65.69
108	44.45
109	74.18
115	75.53
132	F 65.14
133	68.15

其它化合物的药效数据(%抑制和 IC_{50})列于表13—20中。

由下列测定可看出功能性的抗炎的有效性:

使用小玻璃板将各个RBL—2H3—细胞粘附在其上。(肥大细胞使用肿瘤细胞系)。

可按HIDE和BEAVEN(1991)所述的方法对RBL—2H3—细胞进行培养和粘附。为了使附着的RBL—2H3—细胞有好的致敏感性,可将细胞在室温下与1:2000稀释的(商用的) γ —球蛋白E—溶液对二硝基酚牛血清蛋白—络合物(DNP—BSA—抗原)进行2小时孵育。然后将细胞洗涤。通过加入0.1毫升DNP—BSA—溶液($10\mu\text{克}/\text{毫升}$)可得到大量免疫的活性细胞,它通过细胞浆的 Ca^{2+} —过载显示出来。如本文上面已叙述过样,可参照KUDO和OGURA(1986)对神经元细胞所述的测定方法,进行细胞浆中各个附着的RBL—2H3—细胞的荧光法测定钙。

本试验中的参比样品是($10\mu\text{M}$)染色的烯糖(chromoglycat),它可起到约50%的阻滞抗原—诱发细胞的活化作用。在本试验中给出了上述化合物的%H值,与上面所给的值有可比性。

藉助于测定四唑,研究了各种不同人的肿瘤细胞系的微观情况,确定本发明化合物抗增生效应,出乎意料地发现,所试验的化合物的作用强度比参比样品戊脉安(Verapamil)要大5至100倍。

可藉助Mosmann (J. IMMUNOL. Meth, 65:55—63, 1983), DENIZOT et al. (J. IMMUNOL. METH. 89:271—277, 1986) 和 J. ELIASON et al. (INT. J. Cancer 46:113—117, 1990) 所述的MTT—试验法来确定试验样品的抗增生作用。MTT = [3—(4, 5—二甲噻唑—2基)2, 5—二苯基—四唑鎓化溴 (Chemicon Inc. El Segundo, Ca, USA)。这种样指示剂仅仅由活的细胞与完整的线粒体代谢成一种兰色的甲(Formazen)产品。在我们的试验中使用了下列的人的肿瘤细胞: A 549 (肺癌), A 431 (外阴表皮癌), PC 3 (前列腺癌), SK BR 3 (乳腺癌), HT 29(C×1 1)(结肠腺癌)和K 562 (慢性—髓性—白血病细胞)。试验在微滴定板上进行。每一孔(Well)中含有 $100\mu\text{l}$ 细胞悬浮液(0.2×10^6 细胞/毫升)。以 RPMI 1640, 10% 加热失活

小牛胎儿的血清和50 μ g/ 毫升庆大霉素作为培养基。将细胞悬浮液在饱和的空气湿度, 5% CO₂和95%空气混合气中及37°C下, 在不同浓度抗增生试验样品和无试验样品的情况下进行0, 24, 48或72小时的培养。试验样品溶于DMSO(最后稀释到:0.1%)。然后加入10 μ l MTT 溶液(3毫克/ 毫升), 三小时后再加入 100 μ l 的含有0.08N HCl的异丙醇溶液。再经过一小时后, 将样品置于一块微板读数器上在570 nm (参数波长为630 nm)下进行测定。吸光率正比于活性细胞数。试验样品的半最大阻滞浓度为1 μ g/ml。

在绝缘的制剂容器内证实了上述功能性内皮素和它普素—拮抗剂的解血管痉挛作用:在一逆行性灌注自然搏动的Langendorff—鼠心脏上用电磁式流量计(由Hugo Sachs 电子仪器, MARCh)定量的连续测定了冠脉的灌注。用这种测试装置将血管痉挛的外形, 持续时间和进行过程以高准确度记录下来。如灌注100 nm 浓度的内皮素, 到冠脉的灌注将由11降到5毫升/ 分。可通过本发明的化合物来解除灌注的限制。有关本发明化合物在带呋喃(Fura)—2的RBL—hm1—细胞上有关它普素阻滞的作用强度以及内皮素在带呋喃—2HL 60细胞上的阻滞作用的有效性与试验物质在Langendorff制剂上所证明了的血管的痉挛作用有明显的关联。从中可得出如下结论, 即所试验的物质的内皮素拮抗作用导致非选择性阳离子通道的阻滞。

药物应用举例

a)糖衣药丸

每个糖衣药丸的药芯中含有:

通式I的有效成分	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

制备

将有效成分，乳糖与玉米淀粉的混合物与10%明胶水溶液在1毫米筛孔的筛子上造粒，在40℃下干燥，再用筛子滚磨。所得药粒与硬脂酸镁混合和压片。所制得的药芯用一般包复方法包复外层，借助于糖，二氧化钛，滑石和阿拉伯胶的水悬浮液造衣，再用蜂蜡将制好的糖衣药丸打光。

b) 片剂

通式I有效成分	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

制备

将有效成分，硬脂酸镁与可溶性淀粉的水溶液造粒，将粒料干燥再与乳糖和玉米淀粉充分混合。然后将该混合物压制成210毫克重的片剂。

c) 胶囊

通式I的有效成分	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

制备

首先将有效成分，乳糖和玉米淀粉置于混合器中掺合，再在粉碎机中掺合。再一次将混合物置于混合物中与滑石粉均匀掺合，用灌装机将其灌到硬质明胶胶囊中。

d) 片剂:

按本发明的有效成分	40.0 毫克
乳糖	100.0 毫克
玉米淀粉	50.0 毫克
胶体硅酸	2.0 毫克
硬脂酸镁	3.0 毫克

共计200.0 毫克

制备:

用一部分助剂与有效成分混合后与一种可溶性淀粉溶液在水中造粒。
粒料干燥后再加入剩下的助剂然后将混合物压片。

e) 糖衣药丸:

按本发明的有效成分	20.0 毫克
乳糖	100.0 毫克
玉米淀粉	65.0 毫克
胶体硅酸	2.0 毫克
可溶性淀粉	5.0 毫克
硬脂酸镁	3.0 毫克

共计195.0 毫克

制备:

如例1所述, 将有效成分和助剂压制成片状的药芯, 然后, 按一般方法用糖, 滑石和阿拉伯胶进行包衣。

f) 栓剂药

本发明的有效成分	50.0 毫克
乳糖	250.0 毫克
栓剂q.s.ad	1.7 毫克

制备

将乳糖与有效成分互相混合, 并使混合物均匀地在熔融的制栓剂中

悬浮。该悬浮物在冷却下浇注成1.7克栓剂。

g) 安瓿(瓶针剂)

本发明的有效成分	20.0 毫克
氯化钠	5.0 毫克
二次蒸馏水q.s.ad	2.0 毫克

制备

将有效成分和氯化钠溶于二次蒸馏水中，在无菌操作下将其灌装到安瓿瓶中。

h) 安瓿(瓶针剂)

本发明的有效成分	10.0 毫克
氯化钠	7.0 毫克
二次蒸馏水q.s.ad	1.0 毫克

i) 滴剂

本发明的有效成分	0.70 毫克
对-羟基苯甲酸甲酯	0.07 毫克
对-羟基苯甲酸丙酯	0.03 毫克
去离子水q.s.ad	100.0 毫克

制备

将有效成分和防腐剂溶于去离子水中，将溶液过滤，然后灌装到100毫升瓶中。