



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 93100649.X

〔51〕 Int.Cl⁵

C07D471/04

〔43〕 公开日 1993 年 8 月 4 日

〔22〕申请日 93.1.30

〔30〕优先权

〔32〕92.1.30 〔33〕DE 〔31〕P4202526.5

〔71〕申请人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

〔72〕发明人 A·施特劳布 J·施托尔特福斯
S·戈德曼 R·格罗斯 M·贝歇姆
S·赫比什 J·许特
H·P·兰丁

〔74〕专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 孟八一 齐曾度

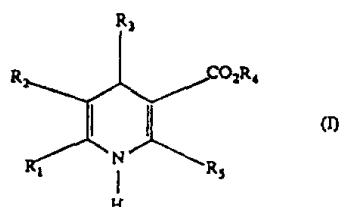
C07D401/04 C07D237/28
A61K 31/44 A61K 31/50
// (C07D 471/04, 221:00, 221:00)

说明书页数: 27 附图页数:

〔54〕发明名称 新的 4-噁啉基-和 4-萘啉基二氢吡啶,
制备方法以及在医药上的应用

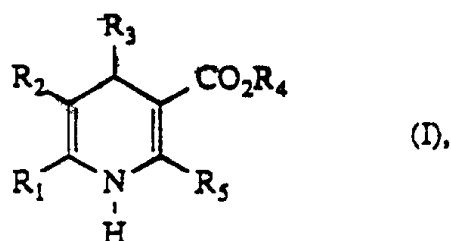
〔57〕摘要

本发明涉及新的通式 I 所示的 4-噁啉基-和 4-萘啉基-二氢吡啶, 其中 R¹ 至 R⁵ 的定义见说明书中所述。它们的制备方法, 在药物中的应用, 特别是在具有增强收缩力作用的组合物中的应用。



权 利 要 求 书

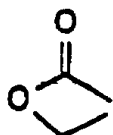
1, 通式 (I) 的二氢吡啶类化合物以及它们的生理上适用的盐,



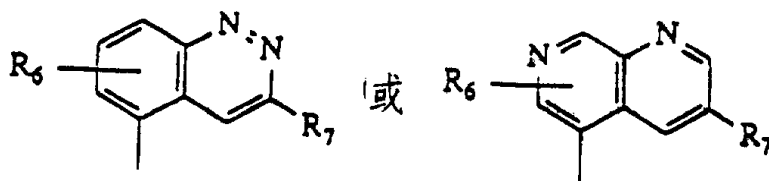
其中 R^1 和 R^5 可以相同或不同, 它们代表有直到8个碳原子的直链或支链的烷基,

R^2 代表有直到6个碳原子的直链或支链的烷氧基羰基, 该烷氧基羰基由直到4个碳原子的直链或支链的烷氧基任意地取代, 或者 R^2 代表硝基或氰基, 或者

R^1 和 R^2 一起形成下式内酯环,



R^3 代表下式杂环基,



其中 R^6 代表氢、卤素或各自有直到8个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基，

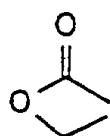
R^7 代表有6—10个碳原子的芳基，该芳基由直到2个选自以下相同或不同的取代基任意地取代：卤素、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、各自有直到8个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧基羰基或羧基、或者 R^7 代表吡啶基或噻吩基，

R^4 代表氢，或者代表各自有直到10个碳原子的直链或支链的烷基、链烯基、链二烯基或炔基，所述烷基、链烯基、链二烯基或炔基由各自有直到2个选自以下相同或不同的取代基任意地取代：三氟甲基、卤素、羟基、羧基、氰基、硝基和苯氧基，或者由各自有直到8个碳原子的直链或支链的的烷硫基、烷氧基、烷氧基羰基、酰基或酰氧基取代，或者由苯氧基或苯基取代，这里苯氧基或苯基可以由直到2个相同或不同的卤素取代基取代，或者由各自有直到6个碳原子的直链或支链的的烷基或烷氧基取代。

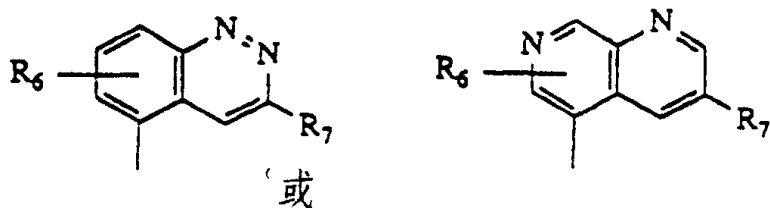
2，按照权利要求1所述的通式(I)化合物，其中 R^1 和 R^5 可以相同或不同，它们代表有直到6个碳原子的直链或支链的烷基，

R^2 代表有直到4个碳原子的直链或支链的的烷氧基羰基，该烷氧基羰基由直到3个碳原子的直链或支链的的烷氧基任意地取代，或者 R^2 代表硝基或氰基，或者

R^1 和 R^2 一起形成下式的内酯环，



R^3 代表下式杂环基，



其中 R^6 代表氢、氟、氯或各自有直到2个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基，

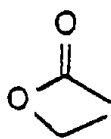
R^7 代表由氟、氯、硝基、氰基或三氟甲基或者由各自有直到6个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基取代基的苯基，

R^4 代表氢、或者代表各自有直到8个碳原子的直链或支链的烷基或链烯基，所述烷基或链烯基由三氟甲基、氟、氯、羟基、羧基、氰基或硝基或由各自有直到6个碳原子的直链或支链的烷硫基、烷氧基、烷氧基羰基、酰基或酰氧基或由苯氧基或苯基任意地取代。

3, 按照权利要求1所述的通式(I)化合物，其中 R^1 和 R^5 可以相同或不同，它们代表有直到4个碳原子的直链或支链的烷基，

R^2 代表有直到3个碳原子的直链或支链的烷氧基羰基，或代表甲氧基乙氧基羰基，或代表硝基或氰基，或者

R^1 和 R^2 一起形成下式的内酯环，



R^3 代表下式杂环基，



其中 R^6 代表氢、氯或甲基，

R^7 代表由氟、氯、硝基或三氟甲基或由各自有直到4个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基任意取代的苯基，

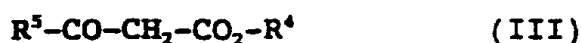
R^4 代表氢，或代表有直到6个碳原子的直链或支链的烷基，所述烷基由三氟甲基、羟基、羧基或氰基或由各自有直到4个碳原子的直链或支链的烷氧基羰基、烷氧基或酰氧基任意地取代。

4，制备权利要求1所述通式(I)化合物的方法，其特征在于，在其中 R^1 和 R^2 不一起形成内酯环的情况下，

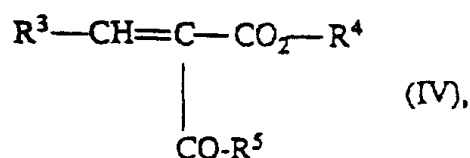
[A]首先使醛(通式II)与乙酰乙酸酯(通式III)反应，如果需要，分离相应的亚基化合物(通式IV)，然后，或者在氨或铵盐存在下与通式(V)化合物反应，或者直接与氨基衍生物(通式VI)反应，如果合适，反应在惰性有机溶剂存在下进行，



式(II)中， R^3 的定义如权利要求1中的限定，



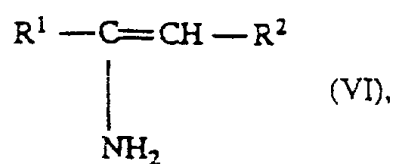
式(III)中， R^4 和 R^5 的定义如权利要求1中的限定，



式(IV)中, R^3 、 R^4 和 R^5 的定义如权利要求1中的限定,

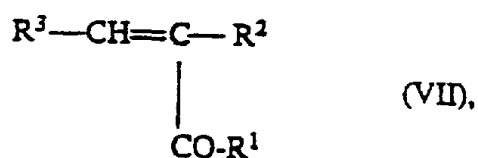


式(V)中, R^1 和 R^2 的定义同上,

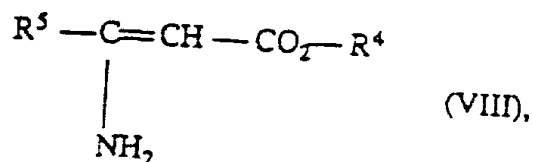


式(VI)中, R^1 和 R^2 的定义同上, 或者

[B]首先使醛(通式II)与通式(V)化合物反应, 如果需要, 分离亚基化合物(通式VII), 下一步在惰性溶剂中, 于氨或铵盐存在下与上述通式(III)化合物反应, 或者直接与烯氨基羧酸衍生物(通式VIII)反应,



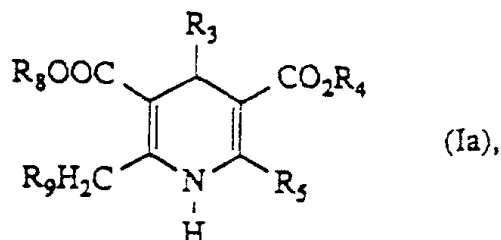
式(VII)中, R^1 、 R^2 和 R^3 的定义同上,



式(VIII)中, R^4 和 R^5 的定义同上, 或者

在其中 R^4 和 R^5 一起形成内酯环，

[C] 首先，按 [A] 和 [B] 中所述的方法，制备通式 (Ia) 化合物，并且按已知的方法进行酸或碱催化的闭环作用，



式 (Ia) 中， R^3 、 R^4 和 R^5 的定义同上， R^8 代表 $C_1 - C_6$ 烷基， R^9 代表离去基团，例如氯或乙酰氧基，或者

在其中 R^4 不代表氢，

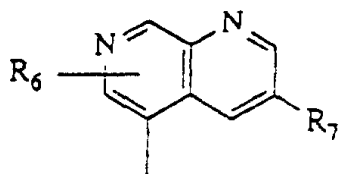
[D] 使通式 (I) 化合物（其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的定义同上，并且 R^4 代表氢）与合适的醇反应，如果合适，经由活性的酸衍生物，通过应用对映体纯的羧酸（ $R^4 = H$ ），得到相应酯的对映体。

5，通式 (II) 的醛，

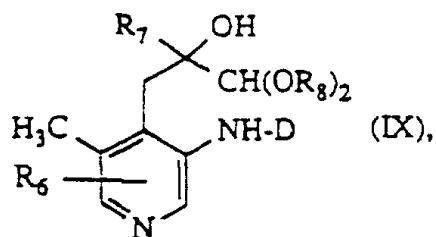


其中 R^3 的定义如权利要求1中限定。

6，制备权利要求5所述通式 (II) 的醛的方法，其特征在于，在其中 R^3 代表下式基团时，



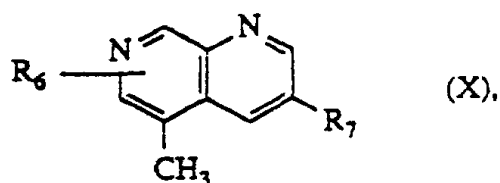
a) 首先将取代的吡啶 (通式 IX) 与质子酸 (最好是盐酸) 反应进行环合, 然后在惰性溶剂中进行氢化, 得到通式 (X) 化合物, 最好在有机溶剂或苯 (苯较好) 中使甲基氧化,



式 (IX) 中 R^6 和 R^7 的定义如权利要求 4 中的限定,

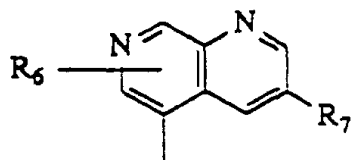
D 代表保护基,

R^8 代表有直到 4 个碳原子的直链或支链的烷基,



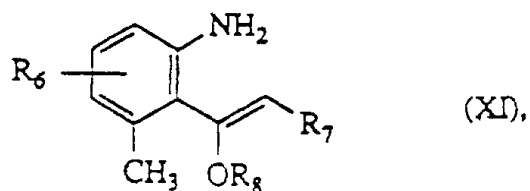
式 (X) 中 R^6 和 R^7 的定义同上,

在其中 R^3 代表下式基团,

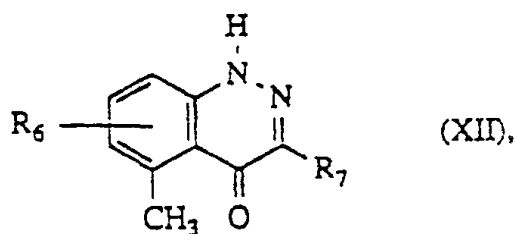


b) 在通式 (XI) 化合物经水解和重氮化步骤 ($NH_2 \rightarrow N_2^+$) 之后,

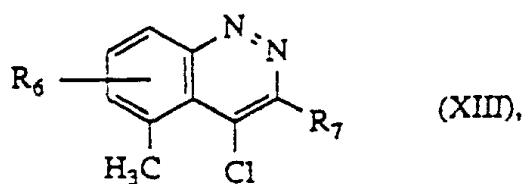
进行环合，得到通式 (XII) 化合物，在下一步与 $\text{PCl}_5 / \text{POCl}_3$ 反应，使通式 (XII) 化合物转变成通式 (XIII) 化合物，然后进行氢化，接着在惰性溶剂中使甲基氧化，



式 (XI) 中 R^6 、 R^7 和 R^8 的定义同上，

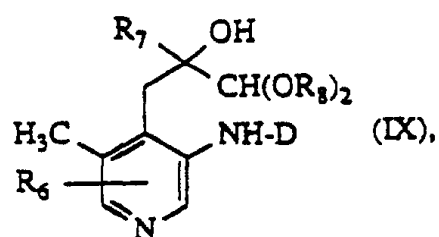


式 (XII) 中 R^6 和 R^7 的定义同上，



式 (XIII) 中 R^6 和 R^7 的定义同上。

7, 通式 (IX) 化合物，



其中 R^6 和 R^7 的定义如权利要求4中的限定，

D代表保护基，

R^8 代表低级烷基。

8、含有至少一个权利要求1所述通式(I)化合物的药物。

9、制备药物的方法，其特征在于，使权利要求1所述通式(I)化合物转变成合适的服用形式，如果需要，可以应用常用的辅助剂和赋形剂。

10、权利要求1所述通式(I)化合物用于生产防治疾病的药物。

新的4- 噌啉基- 和4- 蔡啶基二氢吡啶，
制备方法以及在医药上的应用

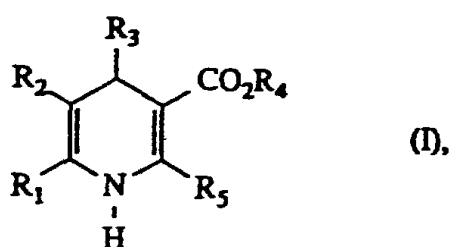
本发明涉及新的4- 噌啉基- 和4- 蔡啶基二氢吡啶、它们的制备方法以及它们在医药上的应用，特别是在具有增强收缩力作用的组合物中的应用。

现在已知1, 4- 二氢吡啶类化合物具有血管舒张作用，因此可用作为冠心病治疗剂和抗高血压剂（参见英国专利1, 173, 062和1, 358, 951；德国专利2, 629, 892和2, 752, 820）。另外已知1, 4- 二氢吡啶类化合物还可抑制平滑肌和心肌的收缩，因此可用于治疗冠心病和血管疾病[参见Fleckenstein, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 17, 149-166 (1977)]。

此外已知3- 硝基二氢吡啶除具有增强心脏收缩力作用外，一般来讲对冠状血管还具有不希望的收缩作用的缺点[参见Schramm等, Nature 303, 535-537 (1983)和德国专利3, 447, 169]。

本发明化合物对心肌具有增加收缩力、增强收缩力的作用，并且实质上对冠状血管没有作用的或具有扩张血管的性质，这是先有技术的知识未曾料想到的。

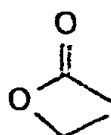
本发明涉及4- 噌啉- 和4- 蔡啶- 二氢吡啶类化合物（通式I）以及它们的生理上适用的盐，



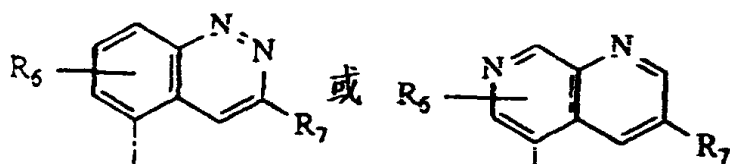
其中 R^1 和 R^5 可以相同或不同，它们代表有直到8个碳原子的直链或支链的烷基，

R^2 代表有直到6个碳原子的直链或支链的烷氧基羰基，该烷氧基羰基由直到4个碳原子的直链或支链的烷氧基任意地取代，或者 R^2 代表硝基或氰基，或者

R^1 和 R^2 一起形成下式内酯环，



R^3 代表下式杂环基，



其中 R^6 代表氢、卤素或各自有直到8个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基，

R^7 代表有6—10个碳原子的芳基，该芳基由直到2个选自以下相同或不同的取代基任意地取代：卤素、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、各自有直到8个碳原子的直链或支链的烷基、烷氧基或烷氧基羰基和羰基、或者 R^7 代表吡啶基或噻吩基，

R^4 代表氢，或者代表各自有直到10个碳原子的直链或支链的烷基、链烯基、链二烯基或炔基，所述烷基、链烯基、链二烯基或炔基由各自有直到2个选自以下相同或不同的取代基任意地取代：三氟甲基、卤素、羟基、羧基、氰基、硝基和苯氧基，或者由各自有直到8个碳原子的直链或支链的的烷硫基、烷氧基、烷氧基羰基、酰基或酰氧基取代，或者由苯氧基或苯基取代，这里苯氧基或苯基可以由直到2个相同或不同的卤素取代基取代，或者由各自有直到6个碳原子的直链或支链的的烷基或烷氧基取代。

生理上适用的盐可以是本发明化合物与无机酸或有机酸生成的盐。较好的盐是与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸或硫酸生成的盐，或者是与有机羧酸或磺酸，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生成的盐。

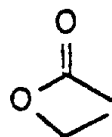
本发明化合物存在立体异构，它们或者具有实物-镜像关系（对映体），或者不具有实物-镜像关系（非对映体）。本发明涉及各对映体、外消旋形式以及非对映体混合物。如同非对映体一样，外消旋体也可按已知的方法分离成立体异构上均一的成分（参见 E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw Hill, 1962）。

较好的通式(I)化合物是下述化合物以及它们的生理上适用的盐，

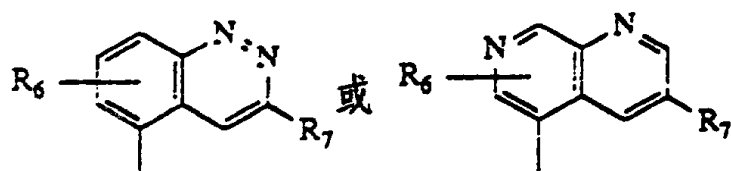
其中 R^1 和 R^5 可以相同或不同，它们代表有直到6个碳原子的直链或支链的烷基，

R^2 代表有直到4个碳原子的直链或支链的的烷氧基羰基，该烷氧基羰基由直到3个碳原子的直链或支链的的烷氧基任意地取代，或者 R^2 代表硝基或氰基，或者

R^1 和 R^2 一起形成下式的内酯环，



R^3 代表下式杂环基，



其中 R^6 代表氢、氟、氯或各自有直到2个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基，

R^7 代表由氟、氯、硝基、氰基或三氟甲基或者由各自有直到6个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基取代基的苯基，

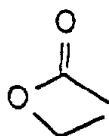
R^4 代表氢、或者代表各自有直到8个碳原子的直链或支链的烷基或链烯基，所述烷基或链烯基由三氟甲基、氟、氯、羟基、羧基、氰基或硝基或由各自有直到6个碳原子的直链或支链的烷硫基、烷氧基、烷氧基羰基、酰基或酰氧基或由苯氧基或苯基任意地取代。

特别好的通式(I)化合物是下述化合物以及它们的生理上适用的盐，

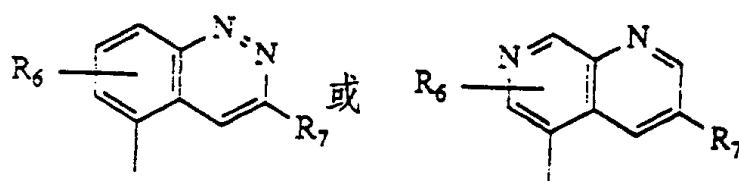
其中 R^1 和 R^5 可以相同或不同，它们代表有直到4个碳原子的直链或支链的烷基，

R^2 代表有直到3个碳原子的直链或支链的烷氧基羰基，或代表甲氧基乙氧基羰基，或代表硝基或氰基，或者

R^1 和 R^2 一起形成下式的内酯环，



R^3 代表下式杂环基，



其中 R^6 代表氢、氯或甲基，

R^7 代表由氟、氯、硝基或三氟甲基或由各自有直到4个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基任意取代的苯基，

R^4 代表氢，或代表有直到6个碳原子的直链或支链的烷基，所述烷基由三氟甲基、羟基、羧基或氰基或由各自有直到4个碳原子的直链或支链的烷氧基羰基、烷氧基或酰氧基任意地取代。

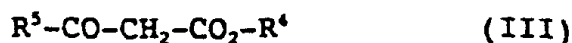
此外，已经找到制备本发明通式(I)化合物的方法，该方法的特征在于，

在其中 R^1 和 R^2 具有以上定义但不一起形成内酯环的情况：

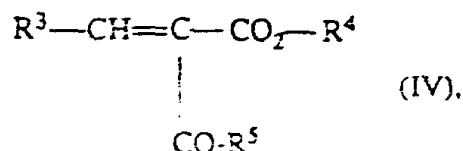
[A]首先使醛(通式II)与乙酰乙酸酯(通式III)反应，如果需要，分离相应的亚基化合物(通式IV)，然后，或者在氨或铵盐存在下与通式(V)化合物反应，或者直接与氨基衍生物(通式VI)反应，如果合适，反应在惰性有机溶剂存在下进行，



式(II)中, R^3 的定义同上,



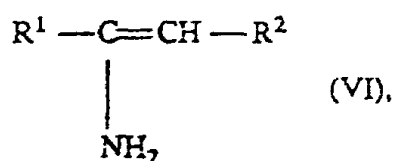
式(III)中, R^4 和 R^5 的定义同上,



式(IV)中, R^3 、 R^4 和 R^5 的定义同上,

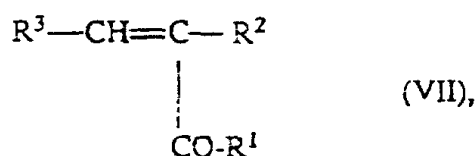


式(V)中, R^1 和 R^2 的定义同上,

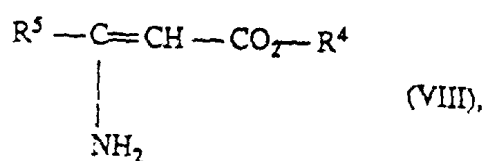


式(VI)中, R^1 和 R^2 的定义同上, 或者

[B]首先使醛(通式II)与通式(V)化合物反应, 如果需要, 分离亚基化合物(通式VII), 下一步在惰性溶剂中, 于氨或铵盐存在下与上述通式(III)化合物反应, 或者直接与烯氨基羧酸衍生物(通式VIII)反应,



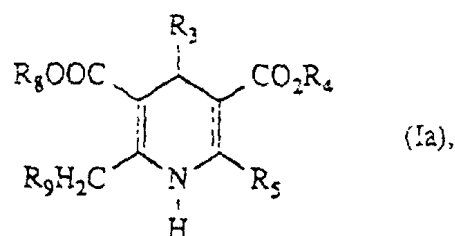
式(VII)中, R^1 、 R^2 和 R^3 的定义同上,



式(VIII)中, R^4 和 R^5 的定义同上, 或者

在其中 R^1 和 R^2 一起形成内酯环,

[C]首先, 按[A]和[B]中所述的方法, 制备通式(Ia)化合物, 并且按已知的方法进行酸或碱催化的闭环作用,



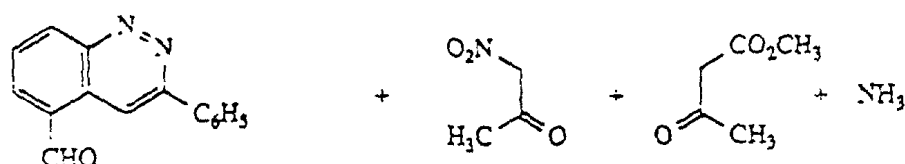
式(Ia)中, R^3 、 R^4 和 R^5 的定义同上, R^8 代表 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, R^9 代表离去基团, 例如氯或乙酰氧基, 或者

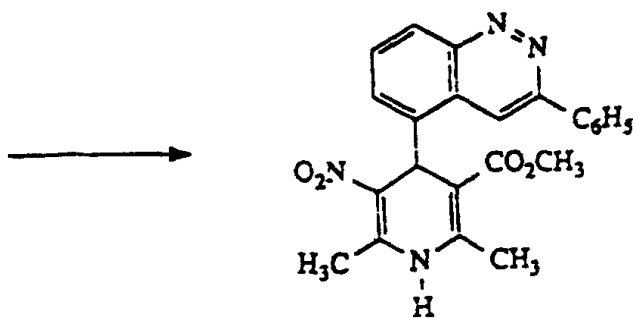
在其中 R^4 不代表氢,

[D]使通式(I)化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的定义同上, 并且 R^4 代表氢)与合适的醇反应, 如果合适, 经由活性的酸衍生物, 通过应用对映体纯的羧酸($\text{R}^4 = \text{H}$), 得到相应酯的对映体。

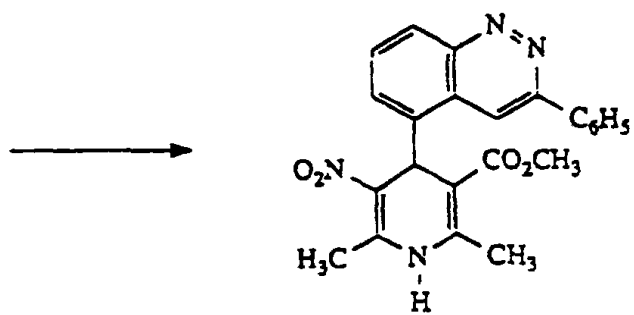
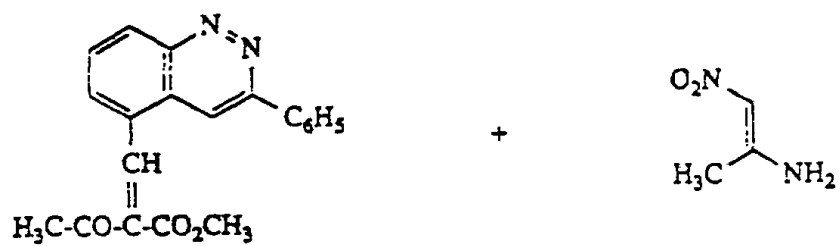
本发明的方法可以用下述反应式举例说明:

[A]



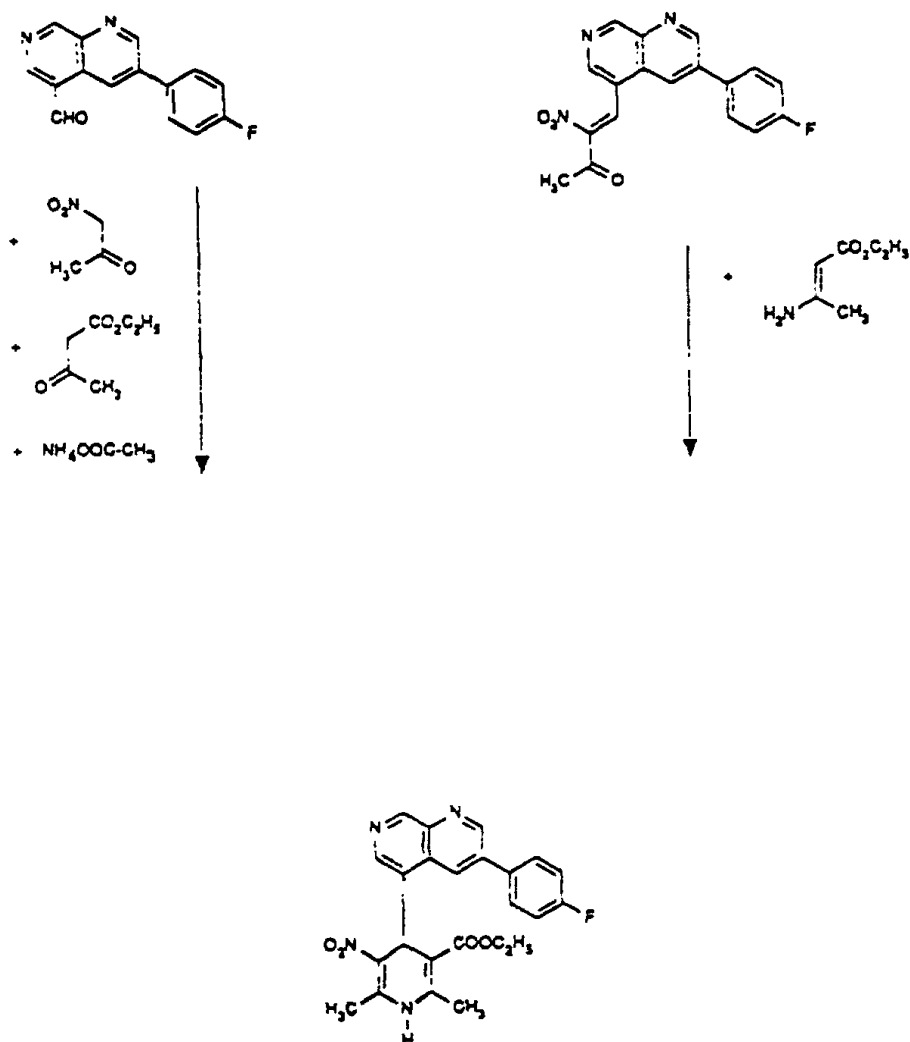


[A]

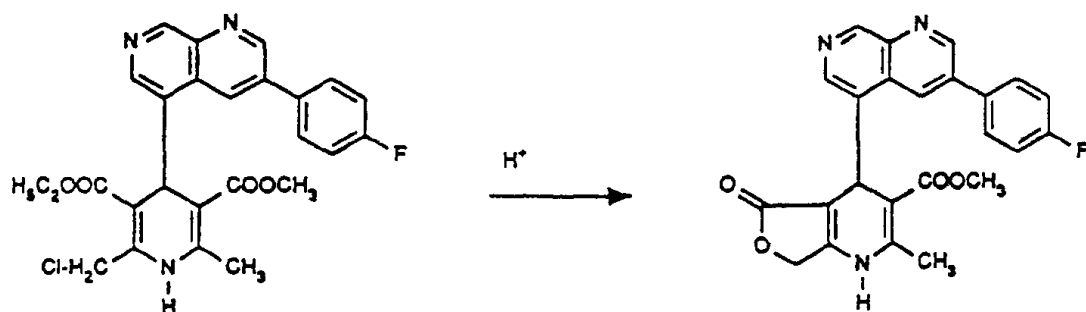


Le A 28 864

[B]



[C]



Le A 28 864

方法[A]、[B]和[C]合适的溶剂均为惰性有机溶剂。其中以下述较好：醇类，如甲醇、乙醇、正或异丙醇，醚类，如乙醚、四氢呋喃、二噁烷或乙二醇单甲基醚或二甲基醚，冰乙酸，吡啶，二甲基甲酰胺，二甲基亚砷，乙腈，六甲基磷酰胺或甲苯。

方法[D]合适的溶剂同上，但醇类除外。

方法[A]、[B]、[C]和[D]的反应温度可以在较宽的范围内变化。一般来讲，反应在 10°C ~ 200°C ，最好在 20°C ~ 150°C 进行。

上述方法可以在常压、增高的压力或减压（例如0.5巴~5巴）下进行，最好在常压下进行。

当实施本发明的方法时，可以应用所需比例的反应中涉及的物质。但是一般来讲，应用等摩尔量的反应物。

为了使羧酸活化，合适的试剂是常用的试剂，如无机卤化物，例如亚硫酸氯、三氯化磷或五氯化磷，或者应用羰基二咪唑，碳化二亚胺，例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、N-羟基邻苯二甲酰亚胺或N-羟基-苯并三唑。

可以按下法得到对映体纯的化合物：例如通过常规方法分离通式(I)化合物（其中 R^4 代表具有旋光的酯类）的非对映体混合物，然后制备对映体纯的羧酸，接着通过用合适的醇进行酯化，可以有选择地转变成本发明对映体纯的二氢吡啶类化合物。

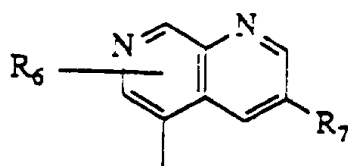
合适的手性酯基是所有对映体纯的醇的酯，例如2-丁醇、1-

苯基乙醇、乳酸、乳酸酯、扁桃酸、扁桃酸酯、2-氨基醇类、蔗糖衍生物以及许多其他的对映体纯的醇类。

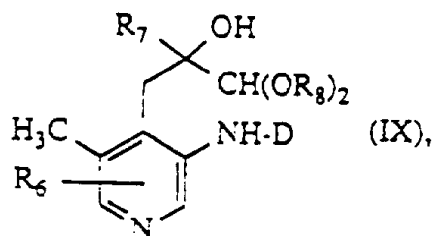
通常用分级结晶、柱层析或Craig分配进行非对映体的分离。最佳的方法必须取决于具体情况，有时合并应用各个方法也是有利的。用结晶法、Craig分配法或并用这二个方法进行分离尤其合适。

最好将对映体纯的二氢吡啶置于醚如乙醚或四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、氯仿、乙腈或甲苯中进行酯化。

通式(II)的醛也是新的化合物，可以用环合法进行制备，在该情况下其中 R^3 代表下式基团，



a) 首先将取代的吡啶(通式IX)与质子酸(最好是盐酸)反应进行环合，然后在惰性溶剂中进行氢化，得到通式(X)化合物，最好在有机溶剂或萘(萘较好)中使甲基氧化，

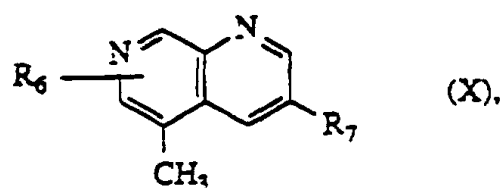


式 (IX) 中 R^6 的定义同上, 最好为氯,

R^7 的定义同上,

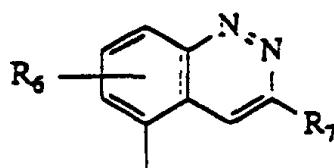
D 代表保护基, 如叔丁基羰基,

R^8 代表有直到 4 个碳原子的直链或支链的烷基,

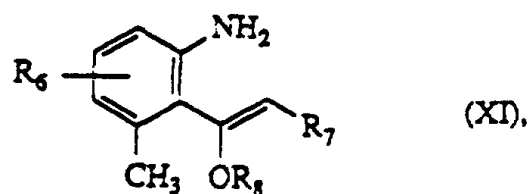


式 (X) 中 R^6 和 R^7 的定义同上,

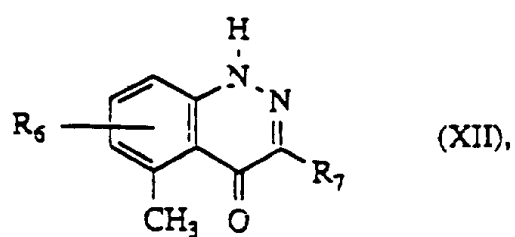
在其中 R^3 代表下式基团,



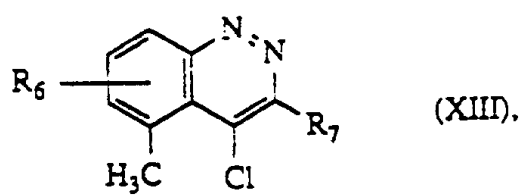
b) 在通式 (XI) 化合物经水解和重氮化步骤 ($NH_2 \rightarrow N_2^+$) 之后, 进行环合, 得到通式 (XII) 化合物, 在下一步与 $PCl_5 / POCl_3$ 反应, 使通式 (XII) 化合物转变成通式 (XIII) 化合物, 然后进行氢化, 接着在惰性溶剂中使甲基氧化,



式 (XI) 中 R^6 、 R^7 和 R^8 的定义同上,



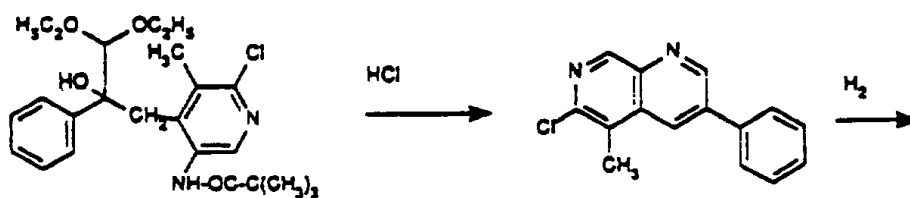
式 (XII) 中 R^6 和 R^7 的定义同上,

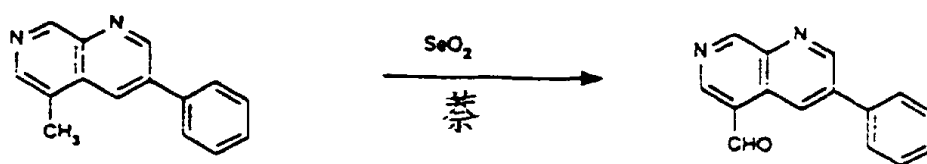


式 (XIII) 中 R^6 和 R^7 的定义同上。

本发明的方法可以用下述反应式举例说明：

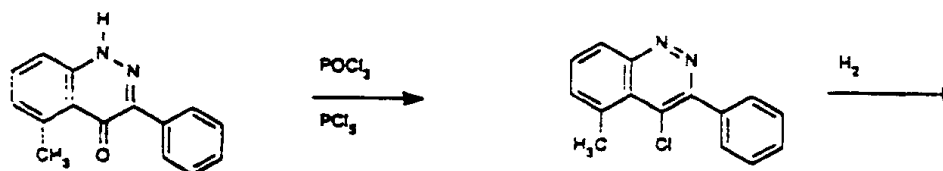
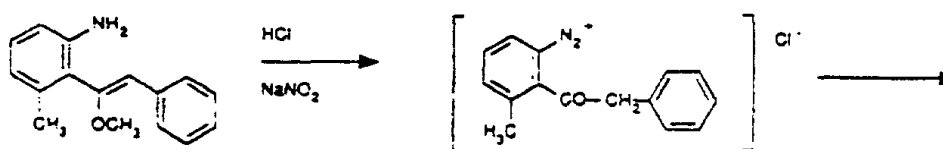
a)



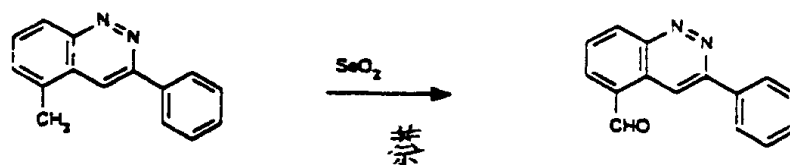


b)

b)



5



在这方面，合适的溶剂为在上述反应条件下不变化的所有惰性有机溶剂。其中包括醇类，例如甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇，醚类，

例如乙醚、二恶烷、四氢呋喃、乙二醇二甲基醚或二甘醇二甲醚，酰胺类，例如六甲基磷酰胺或二甲基甲酰胺，或乙酸、二氯甲烷、四氯化碳或甲苯。也可以应用上述溶剂的混合液。

通常用氯化剂 [例如铬酰氯、硝酸铈铵、氧化银 (II)、二氧化硒或三氧化铬 (VI)] 和乙酸酐一起使通式 (X) 和 (XII) 化合物进行氧化。二氧化硒是较好的。

氧化反应可以在常压、增高的压力或减压 (例如 0.5 巴 ~ 5 巴) 下进行，最好在常压下进行。

各方法步骤中合适的碱是前文提到的碱，优选用氢氧化钠和碳酸氢钠。

通式 (X)、(XII) 和 (XIII) 化合物是新化合物，可以按上述方法制备。

通式 (IX) 化合物是新化合物，可以按下述方法制备：首先按常规方法例如用 $H_2/Pd/C$ 于二恶烷中进行氢化，将已知化合物 2-氯-3, 4-二甲基-5-硝基吡啶 [参见 Y. Morisawa 等, J. Med. Chem. 21, 194 (1978)] 还原，得到相应的 5-氨基化合物，然后使其与新戊酰氯反应，保护该氨基，在其间于四氢呋喃中用正丁基锂进行脱质子化作用，最后再与 2, 2-二烷氧基苯乙酮反应。

通式 (XI) 化合物是已知的，或者可以按通常的方法制得。

式 (III) 的乙酰乙酸酯类化合物是已知的，或者可以按通常的方法制得 [参见 D. Borrmann, 'Umsetzung Von Diketonen mit Alkoholen, Phenolen und Mercaptanen' (Reaction of Diketones with Alcohols, Phenols and Mercaptans), <Houben-

Weyl, Methoden der organischen Chemie> (Methods of Organic Chemistry), Vol. VIII/4, 230 以及下列等 (1968)]。

亚基化合物 (IV) 和 (VII) 是新化合物, 但可以按通常的方法制得 [参见 H. Dornow 和 W. Sassenberg, Liebigs Ann. Chem. 602, 14 (1957)]。

式 (VI) 和 (VIII) 氨基丁烯酸衍生物是已知的, 可以按已知方法制备 [S. A. Glickman, A. C. Cope, J. Am. Chem. Soc. 67, 1017 (1946)]。

通式 (V) 化合物也是已知的 [参见 N. Levy, C. W. Scaife, J. Chem. Soc. (London) 1946, 1100; C. D. Hurd, M. E. Nilson, J. Org. Chem. 20, 927 (1955)]。

给出上述制备方法只是为了说明。制备式 (I) 和 (II) 化合物的方法不限于上述方法, 为了制备本发明化合物, 可以以相同的方式应用改进的上述方法。

本发明化合物具有料想不到的、有用的药理作用。本发明化合物可影响心脏收缩力和平滑肌的伸缩性。因此它们可用作病变血压的治疗药物, 作为动脉病变的治疗剂以及用于治疗心机能不全。此外, 本发明化合物还可以用于治疗心律不齐、用于降低血糖、粘膜消肿, 以及影响盐与液体的平衡。

在离体灌流的豚鼠心脏上发现了本发明化合物对心脏和血管的作用。为此, 本实验使用体重为 250~350 克的豚鼠的心脏。动物被击头处死, 开胸, 并将一金属导管插入暴露的主动脉。将心脏与肺一起从胸腔分离出来, 通过主动脉导管将心脏与灌流装置相连接, 同

时连续地灌流。肺在其根部被分离。所使用的灌流液是Krebs-Henseleit 溶液(1)(118.5毫摩尔/升NaCl, 4.75毫摩尔/升KCl, 1.19毫摩尔/升 KH_2PO_4 , 1.19毫摩尔/升 MgSO_4 , 25毫摩尔/升 NaHCO_3 , 0.013毫摩尔/升 Na_2EDTA), 其中 CaCl_2 的含量是1.2毫摩尔/升。加入10毫摩尔/升葡萄糖作为提供能量的基质。在灌流前, 过滤溶液以去除微小的颗粒。溶液被充入95% O_2 和5% CO_2 的混合气体以维持pH 7.4。通过一个蠕动泵在32℃下以固定的流速(10ml/分钟)灌流心脏。

为测定心功能, 将经液柱与压力换能器相连的充满液体的乳胶球通过左心房插入左心室, 并在快速记录仪上记录心脏的等容收缩(Ople, L., J. Physiol. 180 (1965), 529~541)。通过连接在心脏灌流系统上方的压力换能器记录灌流压力。在这些条件下灌流压的下降表明冠脉扩张, 左心室收缩幅度的升高或降低表示心脏收缩力的下降或上升。将本发明化合物适当的稀释液注入灌液系统, 给离体心脏短暂逆灌。

当有效物质浓度在 10^{-4} 克/升时, 才会对豚鼠的离体心房收缩幅度产生作用。

实例号	心室内压幅度变化%
8	+10
15	+35
23	+28

可用已知的方法, 用惰性的、无毒的、药学上适用的赋形剂或溶剂可将本发明新的有效物质转变成常用的剂型, 例如片剂、包衣

药剂、小药丸剂、颗粒剂、气溶胶剂、糖浆剂、乳剂、混悬剂和溶液剂。在上述情况下，具有治疗活性的化合物在每一剂型中的浓度为总混合物重量的0.5—90%，即这个量足以达到所需的剂量范围。

例如可通过应用溶剂和/或赋形剂将有效物质分散制备上述剂型，如果合适，可应用乳化剂和/或分散剂，在使用水作为稀释剂的情况下，有机溶剂可有选择地用作为辅助溶剂。

可以按通常的方式给药，优选口服或非经胃肠道给药，特别是经舌给药和静脉给药。

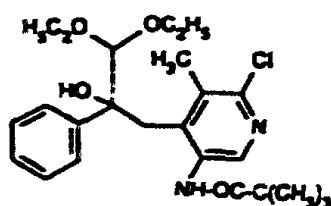
一般来讲，按0.001—1毫克/公斤体重，最好是按0.01—5毫克/公斤体重静脉给药，已证明有益于获得有效的结果，口服给药，剂量为0.01—20毫克/公斤体重，最好是0.1—10毫克/公斤体重。

尽管如此，偏离上述剂量是必须的，这尤其取决于患者的体重、给药途径、药物的特殊性质、剂型以及用药的时间或间隔。因此，在某些情况下，使用小于上述最低剂量是足够的，而在另一些情况下，必须使用超过上述上限剂量。在服用较大剂量的情况下，在一天中将该剂量分成几个均分剂量服用是合适的。

起始化合物

实例 I

3-[2-氯-3-甲基-5-新戊酰氨基-4-吡啶基]-1,1-二乙氧基-2-羟基-2-苯基丙烷

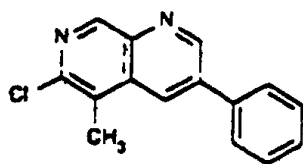


将144.3 (0.6摩尔) 2-氯-3,4-二甲基-5-新戊酰氨基吡啶溶于2.9升绝对无水的THF中。在氩气流下于-78℃, 该溶液用127ml 10.4N n-BuLi的正己烷溶液(1.32毫摩尔)处理。混合物于0℃搅拌3小时, 于-78℃慢慢地加入129.8ml (0.6摩尔) 2,2-二乙氧基苯乙酮, 混合物于室温搅拌过夜。然后将其加入水中, 用乙酸乙酯萃取3次、干燥并在旋转蒸发器上浓缩。该纯度足以进行下一步反应。层析后得以180.5克(67%)标题化合物。

M.P.: 133℃

实例 II

6-氯-5-甲基-3-苯基-1,7-萘啶



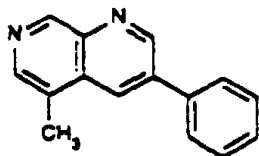
将180.5克(0.4摩尔)经细碎的实例I化合物置于2.6升 2N盐酸中, 并在回流下用机械搅拌器充分搅拌5小时。然后混合物用NaHCO₃中和, 并用乙酸乙酯萃取数次, 将萃取液干燥。经结晶得到37.6克标题化合物。母液经层析(硅胶, 甲苯→甲苯/乙酸乙酯2:1)得到另外的23.14克标题化合物。

总产率: 60%

M.P.: 136℃

实例 III

5-甲基-3-苯基-1,7-萘啶



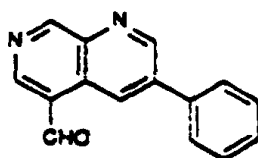
将33.7克(132毫摩尔)实例II化合物溶于600ml乙醇中,该溶液用293ml 1N NaOH 和10克5%钨/炭处理,混合物立即在帕尔仪上,在3巴压力下氢化30分钟。经硅藻土过滤并在真空下蒸发乙醇。以这种方法沉淀出的产物用抽滤滤出,用大量的水洗涤,然后用乙醚洗涤,并干燥。

产率:23.6克(81.2%)

M.P.:135—138℃

实例 IV

3-苯基-1,7-萘啶-5-甲醛



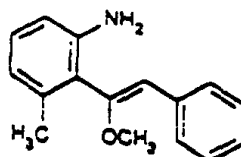
于180℃将36.2克(164毫摩尔)实例III化合物、27.4克二氧化硒于130克萘中充分地搅拌。5小时后,加入另外的3.65克SeO₂,该混合物于200℃再搅拌3小时。将其冷却并溶于CH₂Cl₂中,加入200克硅胶后溶液在旋转蒸发器上浓缩。残余物加到大硅胶柱中并进行层析(甲苯→乙酸乙酯)。

产率：18克（47%）

M. P. : 148 °C

实例 V

1- (1- 氨基- 3- 甲基- 2- 苯基) - 1- 甲氧基- 2- 苯乙烯



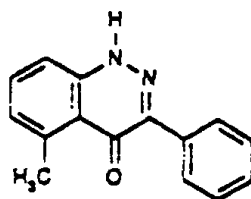
将283.3克（1.21摩尔）2-碘-3-甲基苯胺、420ml 丁腈、147克（1.1摩尔）苯乙烯基甲基醚、170ml 三乙胺和2.5克（11毫摩尔）乙酸钨（II）的混合物加热回流8小时。溶液在旋转蒸发器上部分地浓缩，与水混合并用乙酸乙酯萃取3次。然后将蒸发有机相后得到的残余物经硅胶层析。

产率：158.5克（60.3%）

MS (EI) : 239 (18%), 135 (28%), 91 (22%), 75 (100%)

实例 VI

4-羟基-5-甲基-3-苯基噻啉



60.5克（253毫摩尔）实例V化合物置于1.1升 2N盐酸中并充分搅拌2小时，将混合物加热回流。该过程中析出的固体不经分离进行处理，使溶液冷却至0 °C并慢慢加入17.4克（252毫摩尔）亚硝酸

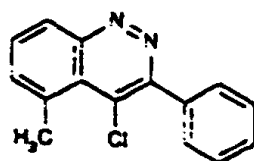
钠在114ml 水中的溶液，同时剧烈搅拌。然后使混合物慢慢地达到室温，并再搅拌3天，抽滤出固体，并用乙醚洗涤。

产率：27.3克（46%）

M. P.: 215—217°C

实例 VII

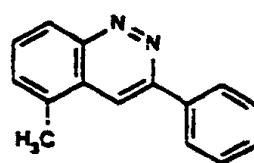
4-氯-5-甲基-3-苯基噻啉



27.3克（0.116摩尔）实例VI化合物与18.3克PCl₅和200ml POCl₃一起加热回流18小时。在充分搅拌下将混合物加到冰中，并用二氯甲烷萃取，有机相用饱和NaHCO₃溶液洗涤、干燥并在真空下蒸发。得到12克（粗品产率41%）固体，经层析后m. p. 为128°C。

实例 VIII

5-甲基-3-苯基噻啉



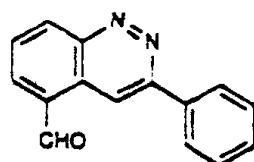
12克（47.2毫摩尔）实例VII化合物置于450ml 二噁烷和75ml 1N NaOH中，在帕尔仪中于3巴压力和1.5克钨—炭（浓度5%）存在下氢化数小时，同时用TLC检查。然后通过硅藻土抽滤出固体，滤液在旋转蒸发器上浓缩。经硅胶层析（甲苯→甲苯/乙酸乙酯1:

1) 后, 得到1.8克(17%)纯的标题化合物。

M. P.: 101°C

实例 X

3-苯基-5-噻啉甲醛



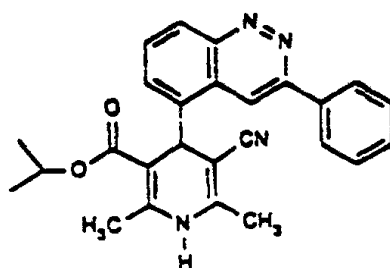
将1.65克(7.5毫摩尔)实例VIII化合物、1.85克二氧化硒于17克萘中在200°C搅拌6小时。经硅胶层析后, 得到0.75克(43%)标题化合物。在有些批次中, 在起始物质完全转变之前, 需要停止反应, 因为反应中副产物增多。

M. P.: 156—157°C

制备实例

实例 i

5-氰基-1, 4-二氢-2, 6-二甲基-4-(3-苯基噻啉-5-基)吡啶-3-羧酸异丙酯

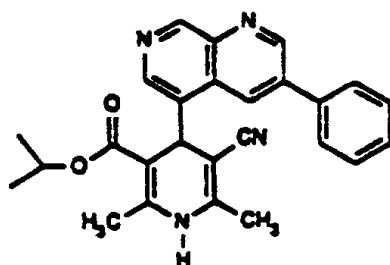


750毫克(3.2毫摩尔)3-苯基-5-噻啉甲醛、263毫克(3.2

毫摩尔) 3-氨基丁烯腈和457毫克(3.2毫摩尔) 乙酰乙酸异丙酯于25ml 乙醇中加热回流2.5天。混合物经浓缩和硅胶柱分离, 用甲苯/乙酸乙酯混合液洗脱。收集所需的级分并浓缩。得到的残余物用乙醚结晶并抽滤出。得到320毫克熔点为200—202℃的结晶。

实例 2

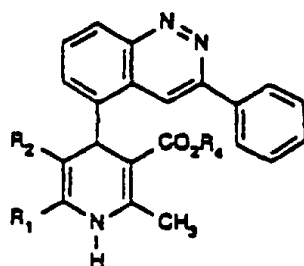
5-氰基-1, 4-二氢-2, 6-二甲基-4-(3-苯基-1, 7-萘啶-5-基)吡啶-3-羧酸异丙酯



2克(8.54毫摩尔) 3-苯基-1, 7-萘啶-5-甲醛、701毫克(8.54毫摩尔) 3-氨基丁烯腈和1.22克(8.54毫摩尔) 乙酰乙酸异丙酯于25ml 乙醇中加热回流3天。混合物经浓缩和硅胶柱分离, 用甲苯/乙酸乙酯混合液洗脱。收集所需的级分并浓缩。得到的残余物用乙醚结晶并抽滤出。得到573毫克熔点为192℃的结晶。

按实例1类似的方法制备表1所示的化合物。

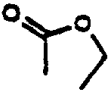
表 1:



实例号	R ¹	R ²	R ⁴	M.p. °C/R ₂ / 对映体
3	-CH ₃	-CN	-CH(CH ₃) ₂	202
4	-CH ₃	-CN	-C ₂ H ₅	190
5			-CH(CH ₃) ₂	150
6	-CH ₃	-NO ₂	-C ₂ H ₅	218
7	-CH ₃	-CN	-CH ₂ -CF ₃	196
8	-CH ₃	-CN	n-C ₃ H ₇	190
9	-CH ₃	-CN	-CH(CH ₃) ₂	226-227/ 对映体
10	-CH ₃	-CN	-CH(CH ₃) ₂	226-227/ 对映体

表 2:

按实例2类似的方法制备表2所示化合物:

实例号	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	M.p. °C/R _t / 对映体
11	-CH ₃	-CN	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	192
12			-C ₂ H ₅	-CH ₃	248
13	-CH ₃	-NO ₂	-C ₂ H ₅	-CH ₃	258
14	-CH ₃	-CN	n-C ₃ H ₇	-CH ₃	212
15			-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	160
16	-CH ₃	-CO ₂ -CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	-CH ₃	193

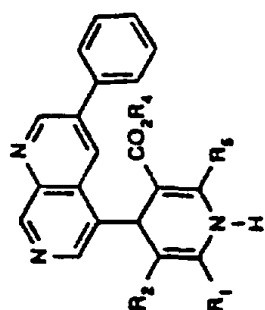
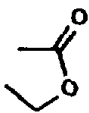


表 2 (续) :

实例号	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	M.p. °C/R _t / 对映体
17	-CH ₃	-NO ₂	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	255
18			-CH ₃	-CH ₃	250
19	-CH ₃	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃	255
20	-CH ₃	-CN	n-C ₃ H ₇	-CH ₃	224 / (+)- 对映体
21	-CH ₃	-CN	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	oil / (+)- 对映体
22	-CH ₃	-CN	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	oil / (-)- 对映体
23	-CH ₃	-CN	n-C ₃ H ₇	-CH ₃	219 / (-)- 对映体
24	-CH ₃	-CN	-CH ₂ -CF ₃	-CH ₃	199
25	-CH ₃	-CN	-C ₂ H ₅	-CH ₃	252