

[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1127114A



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95116625.5

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/44

[43]公开日 1996 年 7 月 24 日

[22]申请日 95.8.25

[30]优先权

[32]94.8.29 [33]DE[31]P4430638.5

[71]申请人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72]发明人 K·乌尔班斯 S·戈德曼

H·G·海尼 B·容格

R·索赫-卢普 H·索默迈耶

T·格雷泽 R·韦特卡

J·M·V·迪弗莱

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 罗才希

C07D213/80 C07D213/84

权利要求书 4 页 说明书 27 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 取代的4-苯基-6-氨基烟酸衍生物作为药物的应用

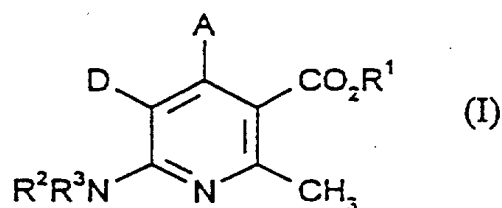
[57]摘要

本发明涉及用于治疗用途的取代的4-苯基-6-氨基烟酸衍生物、新的活性化合物以及它们作为大脑活性剂的应用。活性化合物通过按常规方法将适宜的取代的二氢吡啶类化合物氧化得到。

(BJ)第 1456 号

权利要求书

1. 用于治疗用途的通式 (I) 所示的取代的 4-苯基-6-氨基烟酸衍生物及其盐,



其中,

A 表示具有 6 至 10 个碳原子的芳基或吡啶基, 它们各自可被选自硝基、氰基、苯基、卤素和三氟甲基或者各自具有至多 6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基的相同或不同的取代基任选地取代至多三次,

D 表示氰基或硝基,

R¹ 表示氢或具有至多 8 个碳原子的直链或支链烷基,

R² 和 R³ 可相同或不同, 且各自表示氢或各自具有至多 6 个碳原子的直链或支链烷基或酰基。

2. 用于治疗用途的根据权利要求 1 所述的式 (I) 所示的取代的 4-苯基-6-氨基烟酸衍生物及其盐, 其中,

A 表示苯基或萘基, 它们各自可被选自硝基、氰基、氟、氯、溴、碘、苯基和三氟甲基或者各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基的相同或不同的取代基任选地取代至多三次,

D 表示氰基或硝基,

R^1 表示氢或具有至多 6 个碳原子的直链或支链烷基，

R^2 和 R^3 可相同或不同，且各自表示氢或各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基或酰基。

3. 用于治疗用途的根据权利要求 1 所述的式 (I) 所示的 4-苯基-6-氨基烟酸衍生物及其盐，其中，

A 表示可被选自下述基团的相同或不同的取代基任选地取代至多两次的苯基：硝基、氰基、氟、氯、溴、碘、苯基、三氟甲基、甲氧基和甲硫基，

D 表示氰基或硝基，

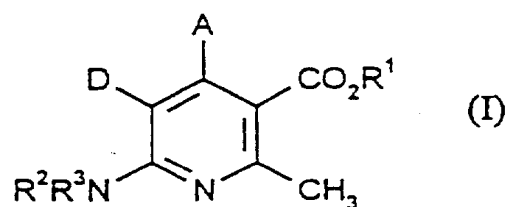
R^1 表示氢或具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基，

R^2 和 R^3 可相同或不同，且各自表示氢或各自具有至多 3 个碳原子的直链或支链烷基或酰基。

4. 含有至少一种权利要求 1 至 3 所述的 4-苯基-6-氨基烟酸衍生物和常规制剂助剂的药物。

5. 用于治疗大脑疾病的权利要求 4 所述的药物。

6. 通式 (I) 所示的 4-苯基-6-氨基烟酸衍生物及其盐，



其中，

A 表示具有 6 至 10 个碳原子的芳基或吡啶基，它们各自可被选自硝基、氰基、苯基、卤素和三氟甲基或者各自具有至多 6 个碳原子

的直链或支链烷硫基或烷氧基的相同或不同的取代基任选地取代至多三次，

D 表示氰基或硝基，

R¹ 表示氢或具有至多 8 个碳原子的直链或支链烷基，

R² 和 R³ 可相同或不同，且各自表示氢或各自具有至多 6 个碳原子的直链或支链烷基或酰基，

但不包括下述化合物：

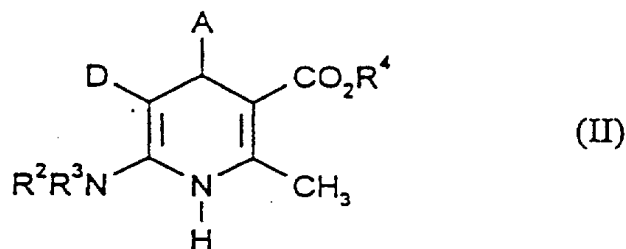
6-氨基-5-氰基-2-甲基-4-苯基烟酸乙酯，

6-氨基-4-(4-氯苯基)-5-氰基-2-甲基烟酸乙酯，

6-氨基-5-氰基-2-甲基-4-(4-甲氧基苯基)烟酸乙酯，和

6-氨基-5-氰基-2-甲基-4-(4-硝基苯基)烟酸乙酯。

7. 权利要求 6 所述的 4-苯基-6-氨基烟酸衍生物的制备方法，其特征在于在惰性溶剂中，用常规氧化剂、优选二氧化锰将通式 (II) 所示的二氢吡啶类化合物氧化，在有机溶剂中，在碱存在下，任选地将产物烷基化或酰化，任选地将酯水解，



其中，

A、D、R¹ 至 R³ 的定义同前，

R^4 的定义如上述 R^1 的定义所述，但不表示氢。

8. 权利要求 1 至 3 所述的 4-苯基-6-氨基烟酸衍生物在制备药物中的应用。

9. 权利要求 1 至 3 所述的 4-苯基-6-氨基烟酸衍生物在制备用于治疗大脑疾病的药物中的应用。

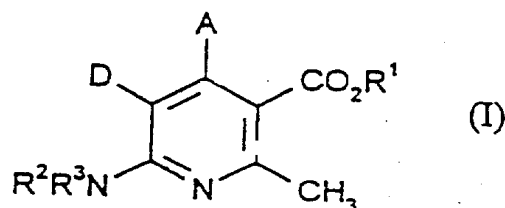
说明书

取代的 4-苯基-6-氨基 烟酸衍生物作为药物的应用

本发明涉及在某些情况下是已知的、用作药物的取代的 4-苯基-6-氨基烟酸衍生物、新的活性化合物、它们的制备方法以及它们作为钾通道调节剂、特别是在治疗中枢神经系统方面的应用。

由出版物Collect. Czech. Chem. Comun. 56(10), 2175-82, 1991和Khim. Geterotsikl. Soedin., (11), 1504-8, 1984 可了解几种 4-苯基-3-吡啶羧酸衍生物, 但这些出版物未提及其药理作用。

现已发现通式 (I) 的取代的 4-苯基-6-氨基烟酸衍生物 (某些情况下是已知的) 及其盐令人惊奇地具有调节钾通道的作用, 因此适合用于防治大脑疾病,



其中,

A 表示具有 6 至 10 个碳原子的芳基或吡啶基, 它们各自可被选自硝基、氰基、苯基、卤素和三氟甲基或者各自具有至多 6 个碳原子

的直链或支链烷硫基或烷氧基的相同或不同的取代基任选地取代至多三次，

D 表示氰基或硝基，

R^1 表示氢或具有至多 8 个碳原子的直链或支链烷基，

R^2 和 R^3 可相同或不同，且各自表示氢或各自具有至多 6 个碳原子的直链或支链烷基或酰基。

在本发明中，优选生理上可耐受的盐类。生理上可耐受的盐通常是本发明的化合物与无机或有机酸形成的盐。优选那些与例如下述无机酸形成的盐：盐酸、氢溴酸、磷酸或硫酸，或者与例如下述有机羧酸或磺酸形成的盐：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。

本发明化合物可以立体异构形式存在，互成像与镜像（对映体），或者不成像与镜像（非对映体）。本发明涉及对映体、外消旋形式以及非对映体混合物。同非对映体一样，也可按已知方法将外消旋形式拆分成立体异构均一的组分。

用于防治大脑疾病的优选的通式（I）化合物及其盐如下所述：在通式（I）中，

A 表示苯基或萘基，它们各自可被选自硝基、氰基、氟、氯、溴、碘、苯基和三氟甲基或者各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷硫基或烷氧基的相同或不同的取代基任选地取代至多三次，

D 表示氰基或硝基，

R^1 表示氢或具有至多 6 个碳原子的直链或支链烷基，

R^2 和 R^3 可相同或不同，且各自表示氢或各自具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基或酰基。

用于防治大脑疾病的特别优选的通式 (I) 化合物及其盐如下所述：在通式 (I) 中，

A 表示可被选自下述基团的相同或不同的取代基任选地取代至多两次的苯基：硝基、氰基、氟、氯、溴、碘、苯基、三氟甲基、甲氧基和甲硫基，

D 表示氰基或硝基，

R¹ 表示氢或具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基，

R² 和 R³ 可相同或不同，且各自表示氢或各自具有至多 3 个碳原子的直链或支链烷基或酰基。

本发明的通式 (I) 化合物具有不可预见的、有用的药理作用范围。

它们是针对高传导性的、钙依赖性钾通道 (BK (Ca) 通道)、尤其是中枢神经系统内的这种通道具有选择性的通道调节剂。

由于这些药理性质，它们适用于制备用于治疗退行性中枢神经系统疾病的药物，所述疾病的实例有痴呆：多发性梗塞性痴呆 (MID)、原发性退行性痴呆 (PDD)、早老性和老年性阿尔茨海默氏病、HIV 痴呆和其他形式的痴呆。它们还适用于制备用于治疗帕金森病或肌萎缩性侧索硬化以及多发性硬化的药物。

该类活性化合物还适于治疗老年人的脑功能障碍、器质性脑综合征 (OBS) 和与年龄有关的记忆障碍 (与年龄有关的记忆损伤、AAMI)。

它们适用于预防、治疗和防治大脑循环疾病的后遗症，如大脑缺血、中风、颅脑损伤和蛛网膜下出血。

它们可用于治疗抑郁症和精神病，如精神分裂症。它们还适用于治疗神经内分泌疾病和神经介质分泌疾病以及与躁狂、酒精中毒、药

物滥用、成瘾或反常摄食行为有关的健康方面的疾病。其他应用领域是用于治疗偏头痛、睡眠障碍和神经病。它们还适合用作止痛药。

该类活性化合物还用于治疗免疫系统疾病、特别是T细胞增生，用于作用平滑肌系统、特别是子宫、膀胱和支气管道的平滑肌系统，用于治疗与例如哮喘和尿失禁等有关的疾病，或者用于治疗高血压、心律不齐、绞痛和糖尿病。

本发明还涉及通式 (I) 表示的新化合物，其中 A、D、R¹ 至 R³ 的定义同前，但不包括下述化合物：

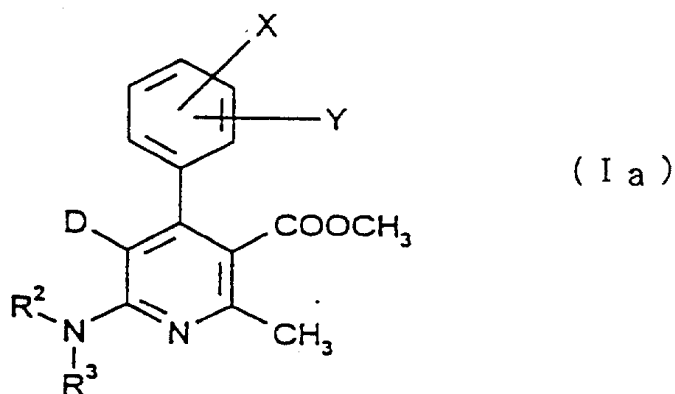
6-氨基-5-氰基-2-甲基-4-苯基烟酸乙酯，

6-氨基-4-(4-氯苯基)-5-氰基-2-甲基烟酸乙酯，

6-氨基-5-氰基-2-甲基-4-(4-甲氧基苯基)烟酸乙酯，

6-氨基-5-氰基-2-甲基-4-(4-硝基苯基)烟酸乙酯。

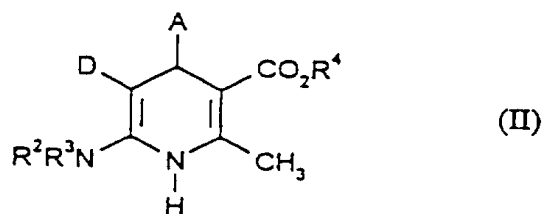
本发明优选涉及各取代基如下表所示的通式 (I a) 所示的新化合物及其盐：



X, Y	R ²	R ³	D
4-CF ₃ , H	H	H	NO ₂
2-Cl, 3-Cl	H	H	NO ₂
H, H	H	H	NO ₂
3-Cl, 4-CF ₃	H	H	NO ₂
3-NO ₂ , H	H	H	NO ₂
2-CF ₃ , H	H	H	NO ₂
3-Cl, H	H	H	NO ₂
2-Cl, 3-Cl	H	H	NO ₂
2-Cl, 3-Cl	H	H	NO ₂
4-OCH ₃ , H	H	H	NO ₂
4-CN, H	H	H	NO ₂
3-Cl, H	H	H	NO ₂
2-CF ₃ , 3-H	CO-CH ₃	CO-CH ₃	NO ₂
2-Cl, 3-Cl	CH ₃	H	NO ₂
H, H	CH ₃	H	NO ₂
3-Cl, 4-CF ₃	CH ₃	H	NO ₂
4-CF ₃ , H	CH ₃	H	NO ₂
3-NO ₂ , H	CH ₃	H	NO ₂
2-CF ₃ , H	CH ₃	H	NO ₂
2-Cl, 3-Cl	CO-CH ₃	H	NO ₂
H, H	-CO-CH ₃	H	NO ₂
2-CF ₃ , 3-H	-CO-CH ₃	H	NO ₂
2-Cl, 3-Cl	H	H	CN
3-NO ₂ , H	H	H	CN

X, Y	R ²	R ³	D
H, H	H	H	CN
2-CF ₃ , H	H	H	CN
4-Cl, H	H	H	CN
2-CF ₃ , H	H	H	CN
4-C ₆ H ₅ , H	H	H	CN
2-Cl, 3-Cl	-COCH ₃	H	CN
3-NO ₂ , H	-COCH ₃	H	CN
2-CF ₃ , H	-COCH ₃	H	CN
4-CF ₃ , H	-COCH ₃	H	CN
2-Cl, 3-Cl	CH ₃	H	CN
3-NO ₂ , H	CH ₃	H	CN
2-CF ₃ , H	CH ₃	H	CN
4-Cl, H	CH ₃	H	CN
4-CF ₃ , H	CH ₃	H	CN
H, H	CH ₃	H	CN

通式 (I) 的新化合物的制备方法如下：在隋性溶剂中，用常规氧化剂、优选二氧化锰将通式 (II) 所示的二氢吡啶类化合物氧化，在有机溶剂中，在碱存在下，任选地将产物烷基化或酰化，任选地将酯水解，

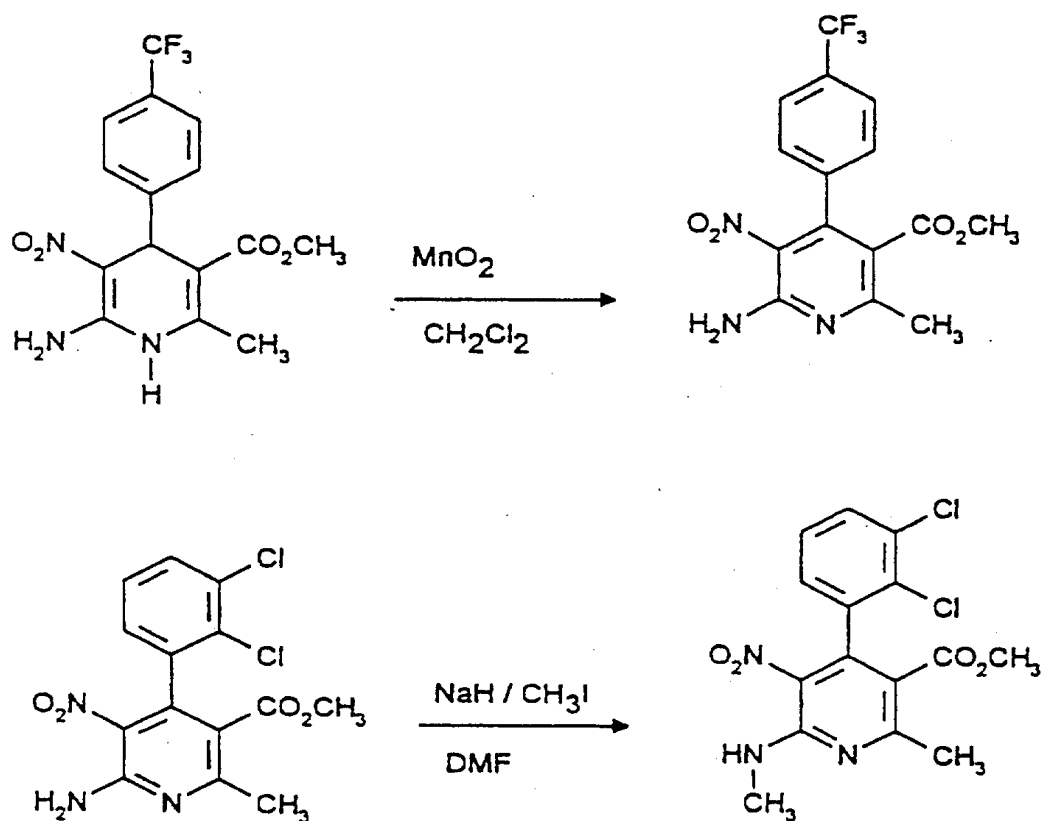


其中，

A、D、R¹至R³的定义同前，

R⁴的定义如上述R¹和R^{1'}的定义所述，但不表示氢。

本发明的方法可用下面的反应图解实例说明：



这里适用的溶剂是在反应条件下不发生变化的所有惰性有机溶剂。其优选实例包括醇类，如甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇；醚类，如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚；乙腈；酰胺类，如六甲基磷酰胺或二甲基甲酰胺；乙酸；卤代烃类，如二氯甲烷、四氯化碳；或者烃类，如苯或甲苯。还可以使用上述溶剂的混合物。特别优选二氯甲烷。

适用的氧化溶剂是在反应条件下不发生变化的所有惰性有机溶剂。其优选实例包括醇类，如甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇；醚类，如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚；乙腈；酰胺类，如六甲基磷酰胺或二甲基甲酰胺；乙酸；卤代烃类，如二氯甲烷、四氯化碳；或者烃类，如苯或甲苯。还可以使用上述溶剂的混合物。特别优选二氯甲烷。

适用的氧化剂通常是2,3-二氯-4,5-二氰基-对苯醌及衍生物、重铬酸吡啶鎓、元素溴、碘和二氧化锰。优选二氧化锰。

相对于1摩尔通式(II)化合物，氧化剂的用量通常为1摩尔至20摩尔，优选1摩尔至5摩尔。

反应温度可以在较大范围内变化。反应通常在+10℃至+150℃、优选+20℃至+100℃、特别是在室温下进行。

反应可以在常压下进行，但也可在高压或减压（如0.5至3巴）下进行。反应通常在常压下进行。

适用的烷基化溶剂也是在反应条件下不发生变化的常规有机溶剂。其优选实例包括醚类，如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚，烃类，如苯，甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或石油馏分，卤代烃类，如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、二氯乙烯、三氯乙烯或氯苯，乙酸乙酯，三乙胺、吡啶、二甲亚砆、二甲基甲酰胺，六甲基磷酰胺，乙腈，丙酮或硝基甲烷。还可以使用上述溶剂的混合物。优选二甲基甲酰胺。

适用的碱通常是碱金属氢化物或醇盐，如氢化钠或叔丁醇钾，环状胺类，如哌啶、二甲氨基吡啶，或C₁ - C₄ 烷基胺类，如三乙胺。优选氢化钠。

反应温度可以在较大范围内变化。反应通常在 $+10^{\circ}\text{C}$ 至 $+150^{\circ}\text{C}$ 、优选 $+20^{\circ}\text{C}$ 至 $+100^{\circ}\text{C}$ 、特别是在室温下进行。

烷基化反应在上述溶剂中于 0°C 至 $+150^{\circ}\text{C}$ 、优选室温至 $+100^{\circ}\text{C}$ 下进行。

反应可以在常压下进行，但也可以在高压或减压（如0.5至3巴）下进行。反应通常在常压下进行。

相对于1摩尔待烷基化的化合物，碱的用量通常为1摩尔至5摩尔，优选1摩尔至2摩尔。

适用于酰化的碱是无机或有机碱。其优选实例包括碱金属氢氧化物，如氢氧化钠或氢氧化钾，碱土金属氢氧化物，如氢氧化钡，碱金属碳酸盐，如碳酸钠或碳酸钾，碱土金属碳酸盐，如碳酸钙，有机胺类（ $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基胺类），如三乙胺，或杂环化合物，如吡啶、甲基哌啶、哌啶或吗啉。特别优选三乙胺。

适用的酰化溶剂同样是在反应条件下不发生变化的常规有机溶剂。其优选实例包括醚类，如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚，烃类，如苯，甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或石油馏分，卤代烃类，如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、二氯乙烯、三氯乙烯或氯苯，乙酸乙酯，三乙胺、吡啶、二甲亚砜、二甲基甲酰胺，六甲基磷酰胺，乙腈，丙酮或硝基甲烷。还可以使用上述溶剂的混合物，或还可以使用各酰化剂作为溶剂。优选乙酸酐和吡啶。

酰化反应通常在 0°C 至 $+120^{\circ}\text{C}$ 、优选 $+30^{\circ}\text{C}$ 至 $+90^{\circ}\text{C}$ 和常压下进行。

羧酸酯的水解按常规方法通过在惰性溶剂中用常规碱类处理酯来进行。

适用的水解碱是常规无机碱。其优选实例包括碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物，如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钡，或者碱金属碳酸盐，如碳酸钠或碳酸钾或者碳酸氢钠。特别优选使用氢氧化钠或氢氧化钾。

适用的水解溶剂是水或通常用于水解的有机溶剂。其优选实例包括醇类，如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇，醚类，如四氢呋喃或二噁烷，或者二甲基甲酰胺或二甲亚砜。特别优选使用醇类，如甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇。还可以使用上述溶剂的混合物。

水解通常在 0°C 至 $+100^{\circ}\text{C}$ 、优选 $+20^{\circ}\text{C}$ 至 $+80^{\circ}\text{C}$ 下进行。

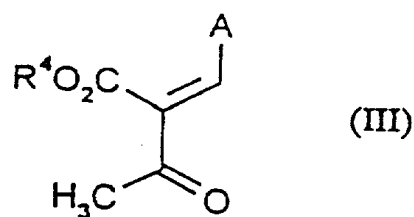
水解通常在常压下进行，但也可以在减压或高压（如0.5至5巴）下进行。

纯对映体形式用例如下述方法得到：按常规方法拆分通式（I）和（Ia）的化合物的非对映体混合物，通式（I）和（Ia）中， $R^1 / R^{1'}$ 表示旋光活性的酯基，然后直接进行酯基转移反应，或者先制备手性羧酸，然后通过酯化反应制备纯对映体化合物。

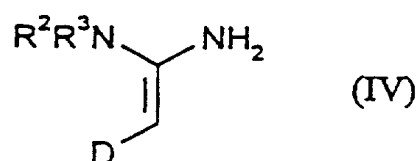
非对映体通常用分级结晶法，柱色谱法或逆流分配法拆分。必须根据具体情况确定最佳方法，有时使用各方法的组合也很方便。用结晶法或逆流分配法或两者的组合方法进行拆分尤为适用。

纯对映体化合物也可通过用色谱法在手性相上拆分外消旋酯得到。

通式（II）的化合物可通过例如下述方法制备：在一种上述的有机溶剂（优选乙醇）中，任选地在碱存在下，使通式（III）的化合物与通式（IV）的化合物反应，



其中 E 和 R⁴ 的定义同前，



其中 R²、R³ 和 D 的定义同前。

适用的碱通常是碱金属氢化物或醇盐，如氢化钠或叔丁醇钾，环状胺类，如哌啶、二甲氨基吡啶，或者 C₁ - C₄ 烷基胺类，如三乙胺。优选哌啶、二甲氨基吡啶、吡啶、氢化钠和叔丁醇钾。

相对于 1 摩尔通式 (III) 化合物，碱的用量通常为 1 摩尔至 5 摩尔，优选 1 摩尔至 2 摩尔。

反应可以在常压下进行，但也可以在高压或减压（如 0.5 至 3 巴）下进行。反应通常在常压下进行。

反应温度可以在较大范围内变化。反应通常在 +10℃ 至 +150℃、优选 +20℃ 至 +100℃、特别是在相应溶剂的沸点下进行。

通式 (III) 和 (IV) 的化合物是已知的或可用常规方法制备。

来自 C6-BU1 神经胶质瘤细胞的⁸⁶Rb 流出物

实验按 Tas 等所述方法 (Neurosci.Lett.94, 279-284, 1988) 进行，但有些微变化。该实验使用大鼠 C6-BU1 神经胶质瘤细胞培养

物。由数据计算由伊屋诺霉素引起的相对于基本流出物的流出增量并定为100%。然后将在试验化合物存在下的刺激与该值比较。

本发明还包括药物制剂和药物制剂的制备方法，所述药物制剂含有一种或多种通式 (I) / (Ia) 的化合物和惰性、无毒、药学上适用的助剂和赋形剂，或由一种或多种式 (I) / (Ia) 的活性化合物组成。

制剂中通式 (I) / (Ia) 的活性化合物的含量应为混合物总重量的0.1-99.5% (重量)，优选0.5-95% (重量)。

除了式 (I) / (Ia) 的活性化合物外，药物制剂还可含有其他药学活性化合物。

上述药物制剂可用已知方法按常规方式制备，例如采用助剂或赋形剂。

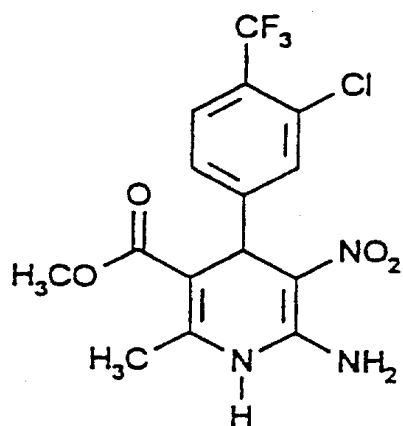
一般来说，为了达到所需效果，已证实有利的是每24小时每公斤体重式 (I) / (Ia) 的活性化合物的总给药剂量为约0.01至约100mg，优选约1至50mg，如果必要，可以采取几个单剂量 (individual dose) 的形式给药。

但是，在某些情况下剂量可能偏离上述范围，这主要取决于受治者的类型和体重、个体对药物的反应、疾病的性质和严重程度、制剂类型和给药方式以及给药时间或间隔。

原料化合物

实施例 I

6-氨基-4-(3-氯-4-三氟甲基苯基)-1,4-二氢-2-甲基-5-硝基烟酸甲酯

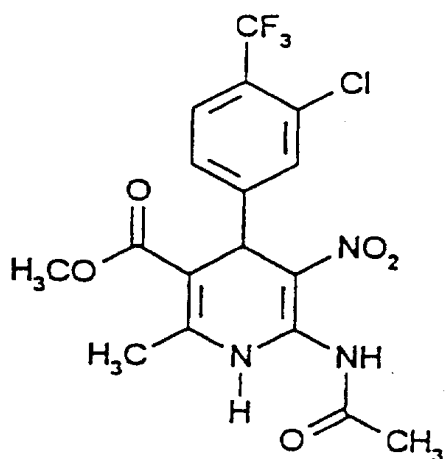


将15.3g (50mmol) 3-氯-4-三氟甲基亚苄基乙酰乙酸甲酯和5.2g (50mmol) 2-硝基-1,1-乙烯二胺 (按R. Troschütz, A. Lückel, Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 73-77 (1991) 的方法制备) 溶于80ml乙醇中并使混合物保持回流12小时。冷却后, 抽吸滤出所得固体并用乙醇洗涤, 得到13.0g (理论产量的66%) 标题化合物。

M. p.: 250°C

实施例 II

6-乙酰氨基-4-(3-氯-4-三氟甲基苯基)-1,4-二氢-2-甲基-5-硝基烟酸甲酯

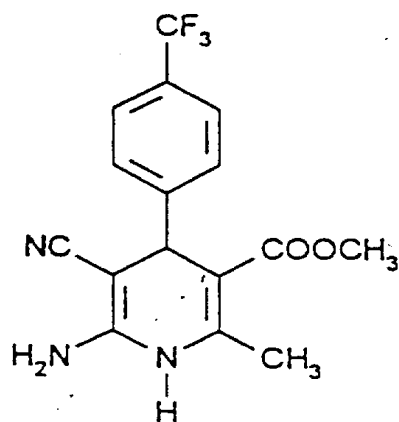


将4.0g (12.0mmol) 实施例1中得到的化合物溶于40ml乙酸酐中并加热回流12小时。然后减压蒸除乙酸酐，将残余物溶于二氯甲烷中并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤溶液。用硫酸镁干燥有机相并浓缩，残余物用硅胶柱色谱法（甲苯/乙酸乙酯/异丙醇=100/10/1）纯化。浓缩的洗脱液用乙醇重结晶，得到0.5g（理论产量的11%）标题化合物。

M. p.: 152°C

实施例III

6-氨基-5-氰基-2-甲基-4-(三氟甲基苯基)-1,4-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

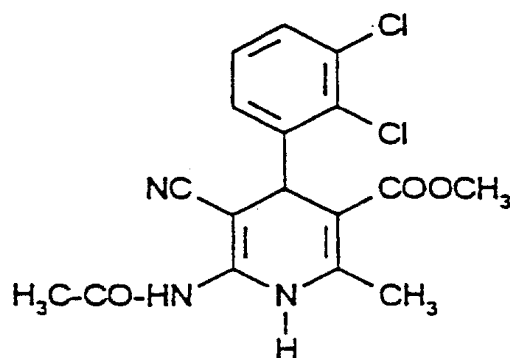


将13.6g (50mmol) 2-乙酰基-(4-三氟甲基苯基)乙酸甲酯、7.45g (50mmol) 氰基乙亚胺酸乙酯盐酸盐和15g (190mmol) 乙酸铵在100ml甲醇中加热回流1小时。浓缩后，将残余物在冰水和乙酸乙酯之间分配。有机相用稀碳酸氢钠水溶液洗涤两次，用水洗涤一次，用碳酸钠干燥并真空浓缩。残余物(18.4g)用甲醇结晶，得到6.3g（理论产量的37%）无色晶体。

M. p. : 210-214°C

实施例 IV

6-乙酰氨基-5-氰基-4-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-1,4-二氢吡啶-3-甲酸甲酯



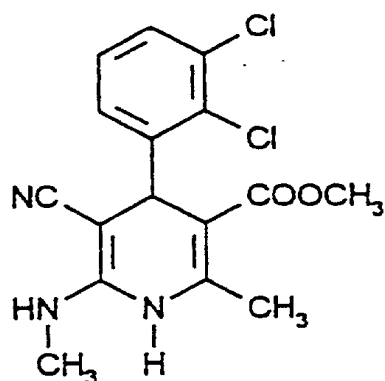
将6.7g (20mmol) 6-氨基-5-氰基-4-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-1,4-二氢吡啶-3-甲酸甲酯 (按类似于实施例 III 的方法制备) 和33.5ml (350mmol) 乙酸酐加热回流30分钟。然后在25°C、搅拌下加入甲醇使过量的乙酸酐反应生成乙酸甲酯。使反应液真空蒸发并在真空下用甲苯汽提两次。然后用50ml甲苯煮残余物。滤出沉淀的晶体并用甲苯洗涤。

产量: 3.6g (理论产量的50%)

M. p. : 224°C (分解)

实施例 V

5-氰基-4-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-N-甲基氨基-1,4-二氢吡啶-3-甲酸甲酯



用 5 ml 浓度为 33% 的甲胺的乙醇溶液 (40 mmol) 处理 2.8g (10mmol) 2-乙酰基-(2,3-二氯苯基)乙酸甲酯和 1.5g (10mmol) 氰基乙亚胺酸乙酯盐酸盐。将混合物温热至 46℃。冷却至 30℃ 后，加入 2.3ml (40 mmol) 冰醋酸，然后加入 20 ml 甲醇。加热回流 5 小时后，反应液用冰水处理并用乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸钠干燥并减压浓缩，得到 3.9g 无定形残余物，将该残余物用 100g 硅胶进行色谱法纯化 (用甲苯/乙酸乙酯梯度洗脱)。

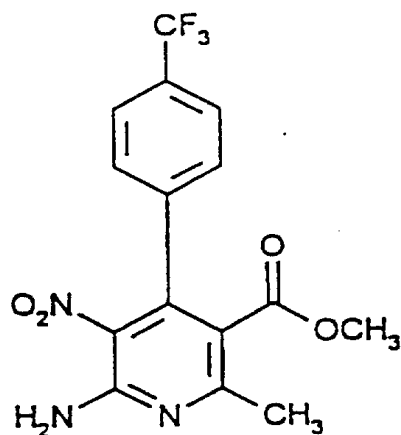
产量：0.5g (理论产量的 10%) 晶体

M. p.: 234-239℃

制备实施例

实施例 1

6-氨基-2-甲基-5-硝基-4-(4-三氟甲基苯基)烟酸甲酯

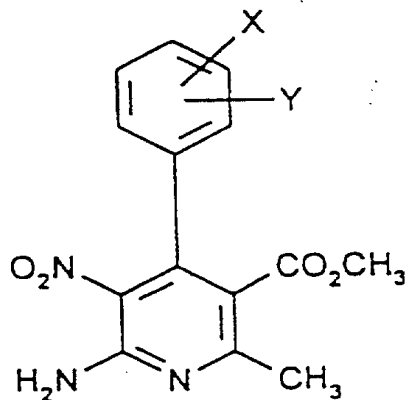


将2.0g (5.6mmol) 6-氨基-2-甲基-5-硝基-4-(4-三氟甲基)-1,4-二氢烟酸甲酯(按类似于实施例 I 的方法制备)溶于100ml二氯甲烷中并用10.0g二氧化锰(沉淀的活性二氧化锰)处理。将混合物在室温下搅拌12小时。然后通过硅胶过滤(二氯甲烷)。浓缩滤液,残余物用甲醇重结晶,得到1.4g(理论产量的70%)标题化合物。

M. p.: 185-186°C

按类似于实施例 1 的方法制备表 1 中所列的化合物:

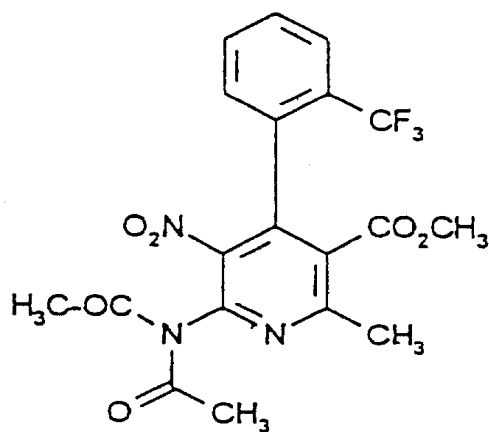
表 1



实施例编号	X	Y	产率 (理论值的 百分数)	M.p. °C
2	H	H	70	202-4
3	3-Cl	4-CF ₃	33.5	210-2
4	2-Cl	3-Cl	70	178-9
5	3-NO ₂	H	96	175-77
6	2-CF ₃	H	41	191
7	3-Cl	4-Cl	62	202-3
8	2-Cl	3-Cl	92	149-50 (-)-对映体
9	2-Cl	3-Cl	90	149-50 (+)-对映体
10	4-OCH ₃	H	25	197
11	4-CN	H	68	205-6
12	3-Cl	2-CN	5	236-9

实施例 1 3

6-N,N-二乙酰氨基-2-甲基-5-硝基-4-(2-三氟甲基苯基)烟酸甲酯

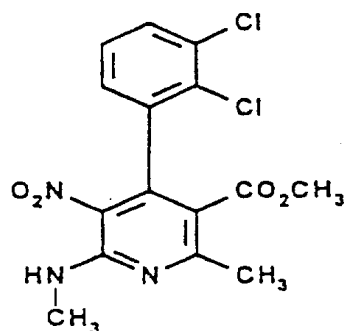


将0.8g (2.25mmol) 实施例6中得到的化合物溶于20ml乙酸酐中并加热回流过夜。蒸除乙酸酐后，晶状残余物用水洗涤并用乙醇重结晶，得到250mg (理论产量的28%) 标题化合物。

M. p.: 113°C

实施例14

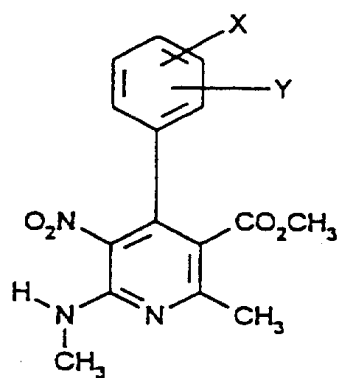
4-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-N-甲基氨基-5-硝基烟酸甲酯



将0.7g (2 mmol) 实施例4中得到的化合物溶于20ml无水二甲基甲酰胺中并用70mg浓度为80%的氢化钠处理。在室温下搅拌3小时后，混合物用2.5ml 1M的甲基碘的二甲基甲酰胺溶液处理，再在室温下搅拌18小时。浓缩并通过硅胶过滤 (乙酸乙酯：甲苯 = 1：10)，得到0.8g粗产物，用柱色谱法纯化 (乙酸乙酯：甲苯 = 1：80)，得到65mg (9%) 产物。

按类似于实施例14的方法制备表2中所列的化合物：

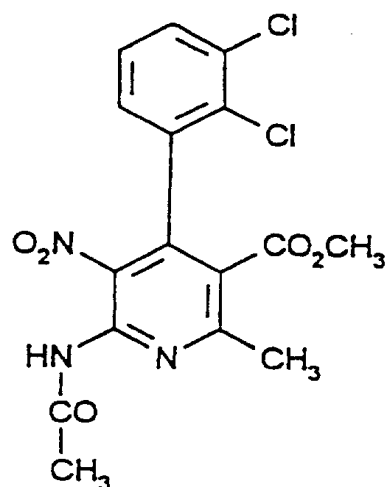
表 2



实施例编号	X	Y	产率 (理论值的百分数)	M.p. (°C)
15	H	H	20	123-4
16	3-Cl	4-CF ₃	70	148
17	4-CF ₃	H	56	137-8
18	3-NO ₂	H	23	196-7
19	2-CF ₃	H	20	110-1

实施例 20

6-N-乙酰氨基-4-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-5-硝基烟酸甲酯

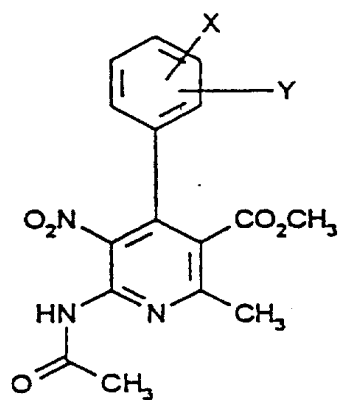


将800mg (2 mmol) 6 - N - 乙酰氨基 - 4 - (2,3 - 二氯苯基) - 1,4 - 二氢 - 2 - 甲基 - 5 - 硝基烟酸甲酯 (按类似于实施例 II 的方法制备) 溶于 80 ml 二氯甲烷中并用 5 g 二氧化锰处理。将混合物在室温下搅拌 3 天。通过硅藻土过滤并用柱色谱法纯化 (乙酸乙酯 : 甲苯 = 4 : 1) 后, 浓缩的洗脱液用甲苯重结晶, 得到 302mg (理论产量的 38%) 标题化合物。

M. p. : 195°C

按类似于实施例 20 的方法制备表 3 中所列的化合物:

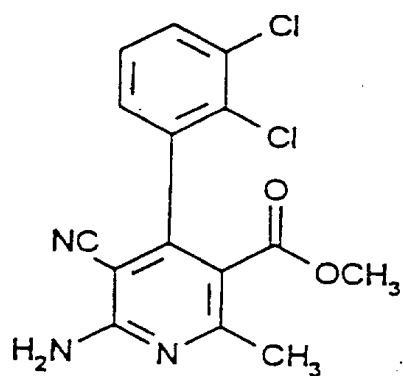
表 3



实施例编号	X	Y	产率 (理论值的百分数)	M.p. °C
21	H	H	19	178-9
22	2-CF ₃	H	64	141-2

实施例 2 3

6-氨基-5-氰基-4-(2,3-二氯苯基)-2-甲基烟酸甲酯

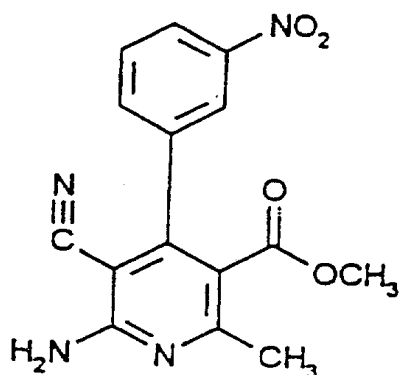


将1.0g (3 mmol) 6 - 氨基 - 5 - 氰基 - 4 - (2,3-二氯苯基) - 2 - 甲基 - 1,4-二氢烟酸甲酯 (按类似于实施例Ⅲ的方法制备) 和2.6g (30 mmol) 二氧化锰在 20 ml 二氯甲烷中于室温下搅拌 70 小时。真空汽提出溶剂, 残余物用乙酸乙酯处理并通过硅胶过滤。得到0.6g (理论产量的 60 %) 标题化合物 (无色晶体)。

M. p. : 251-253°C

实施例 24

6 - 氨基 - 5 - 氰基 - 4 - (3 - 硝基苯基) - 2 - 甲基烟酸甲酯



按类似于实施例 20 的方法制得标题化合物。

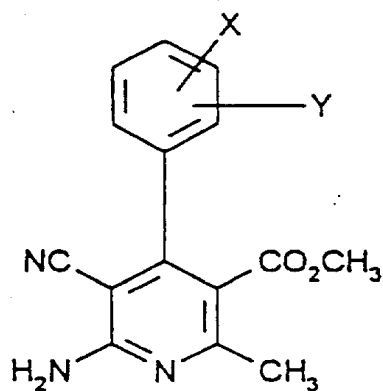
$R_f = 0.19$ (甲苯 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

M. p. : 202-205°C

产率 : 理论产量的 80 %

按类似于实施例 23 和 24 的方法制备表 4 中所列的化合物 :

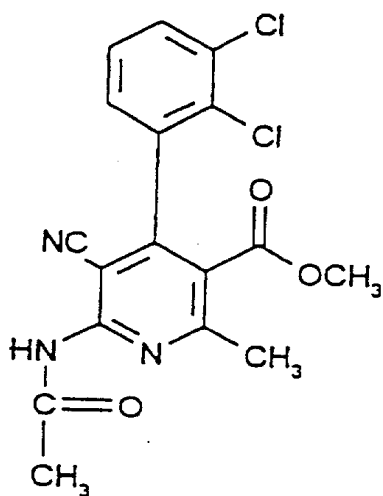
表 4



实施例编号	X, Y	产率 (理论值的百分数)	M.p. (°C)
25	H, H	55	254-8
26	2-CF ₃ , H	45	212
27	4-Cl, H	65	231
28	4-CF ₃ , H	85	201-5
29	4-C ₆ H ₅ , H	38	241-4

实施例 30

6-乙酰氨基-5-氰基-4-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-1,4-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

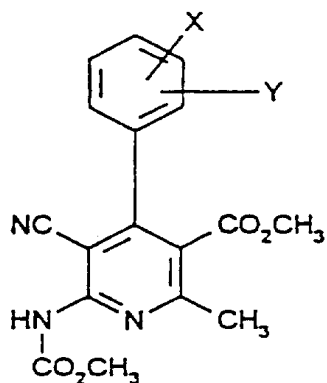


按类似于实施例 23 的制备方法，用 10.7g (120mmol) 二氧化锰氧化 4.3g (11mmol) 实施例 IV 中得到的化合物，得到 1.4g (理论产量的 34%) 标题化合物。

M. p. : 160–162°C (乙酸乙酯)

按类似于实施例 30 的方法制备表 5 中所列的化合物：

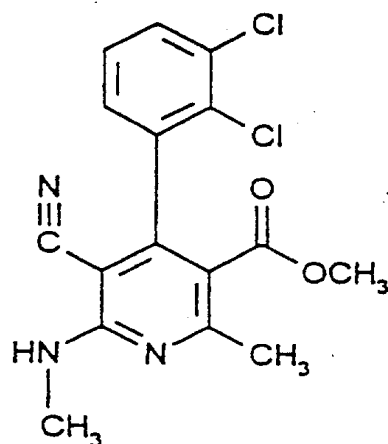
表 5



实施例编号	X, Y	产率 (理论值的百分数)	M.p. (°C)
31	3-NO ₂ , H	11	189-92
32	2-CF ₃ , H	32	180-3
33	4-CF ₃ , H	52	139-42

实施例 3 4

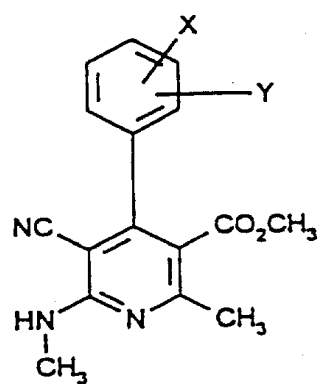
5 - 氰基 - 4 - (2,3 - 二氯苯基) - 2 - 甲基 - 6 - N - 甲基
氨基吡啶 - 3 - 甲酸甲酯



按类似于实施例 2 0 的方法, 用 1 0 g (115mmol) 二氧化锰氧化 3.5g (1 0 mmol) 实施例 V 中得到的化合物, 得到 1.7g (理论产量的 4 9 %) 标题化合物。

按类似于实施例 3 4 的方法制备表 6 中所列的化合物:

表 6



实施例编号	X, Y	产率 (理论值的百分数)	M.p. (°C)
35	3- NO_2 , H	10	213-4
36	2- CF_3 , H	64	128-31
37	4-Cl, H	40	152-4
38	4- CF_3 , H	30	175-9
39	H, H	70	121-4