

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D471/04

A61K 31/47

//(C07D471/04,22

1: 00,221: 00)

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97199529.X

[45] 授权公告日 2002 年 9 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1090188C

[22] 申请日 1997. 11. 5

[21] 申请号 97199529.X

[30] 优先权

[32]1996. 11. 11 [33]DE [31]19646298. 3

[32]1996. 11. 13 [33]EP [31]96118188. 0

[32]1997. 9. 5 [33]DE [31]19739056. 0

[86] 国际申请 PCT/EP97/06096 1997. 11. 5

[87] 国际公布 WO98/21208 英 1998. 5. 22

[85] 进入国家阶段日期 1999. 5. 7

[73] 专利权人 比克·古尔顿·劳姆贝尔格化学公司

地址 联邦德国康斯坦茨

[72] 发明人 B·古特雷尔 H·阿姆施勒

W·R·乌尔里希 T·马丁 T·拜尔

A·哈策尔曼 K·桑德尔斯 R·博伊梅

H·波斯 D·黑夫纳 H·P·克莱

K·J·戈贝尔

[56] 参考文献

CN1056691A 1991. 12. 4 C07D471/04

EPO247971A2 1987. 12. 2 A61K31/47

EPO247971A2 1987. 12. 2 A61K31/47

审查员 刘姝晶

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

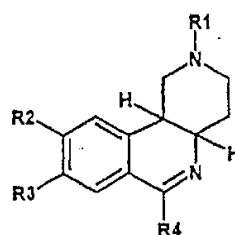
代理人 谭明胜

权利要求书 4 页 说明书 26 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 新的苯并萘啶类化合物

[57] 摘要

新的活性的支气管治疗药物的式(I)化合物,其中 R1、R2、R3 和 R4 与说明书中定义相同。

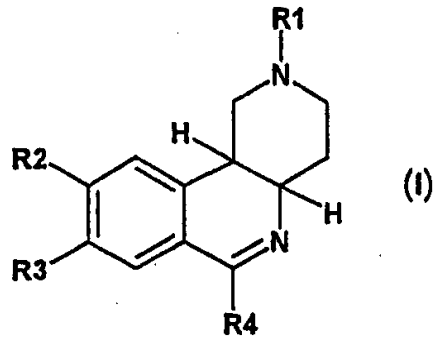


(I)

ISSN 1008-4274

# 权利要求书

## 1. 式 I 化合物及其盐:



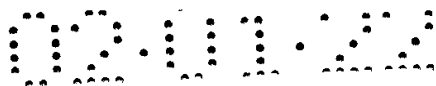
其中

- 5 R1 为 C<sub>1-4</sub>-烷基,  
R2 为 C<sub>1-4</sub>-烷氧基,  
R3 为 C<sub>1-4</sub>-烷氧基,  
R4 为被 R5 和 R6 取代的苯基, 其中  
R5 为氢,

- 10 R6 为 CO-R7 或 CO-R8, 其中  
R7 为羟基或 C<sub>1-8</sub>-烷氧基, 和  
R8 为 N(R81)R82, 其中 R81 和 R82 相互独立为氢、C<sub>1-7</sub>-烷基、C<sub>3-7</sub>-  
环烷基或 C<sub>3-7</sub>-环烷基甲基, 或其中 R81 和 R82 一起并与它们所连接的  
氮原子结合为 1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-六氢氮杂草基或 4-吗啉基。

- 15 2. 权利要求 1 的式 I 化合物及其盐, 其中

- R1 为 C<sub>1-4</sub>-烷基,  
R2 为 C<sub>1-4</sub>-烷氧基,  
R3 为 C<sub>1-4</sub>-烷氧基,  
R4 为被 R5 和 R6 取代的苯基, 其中  
20 R5 为氢,  
R6 为 CO-R7 或 CO-R8, 其中  
R7 为羟基或 C<sub>1-8</sub>-烷氧基, 和



R8 为 N(R81)R82, 其中 R81 和 R82 相互独立为氢、C<sub>1-7</sub>-烷基、C<sub>3-7</sub>-环烷基或 C<sub>3-7</sub>-环烷基甲基, 或 R81 和 R82 一起并与它们所连接的氮原子结合为 1-哌啶基、1-六氢氮杂萘基或 4-吗啉基。

3. 权利要求 1 的式 I 化合物及其盐, 其中

5 R1 为甲基,

R2 为 C<sub>1-4</sub>-烷氧基,

R3 为 C<sub>1-4</sub>-烷氧基,

R4 为被 R5 和 R6 取代的苯基, 其中

R5 为氢,

10 R6 为 CO-R7 或 CO-R8, 其中

R7 为羟基或 C<sub>1-8</sub>-烷氧基, 和

R8 为 N(R81)R82, 其中 R81 和 R82 相互独立为氢、C<sub>1-7</sub>-烷基或 C<sub>3-7</sub>-环烷基, 或 R81 和 R82 一起并与它们所连接的氮原子结合为 1-哌啶基、1-六氢氮杂萘基或 4-吗啉基。

15 4. 权利要求 1 的式 I 化合物及其盐, 其中

R1 为甲基,

R2 为甲氧基或乙氧基,

R3 为甲氧基或乙氧基,

R4 为被 R5 和 R6 取代的苯基, 其中

20 R5 为氢,

R6 为 CO-R7 或 CO-R8, 其中

R7 为羟基或 C<sub>1-8</sub>-烷氧基, 和

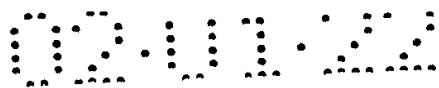
R8 为 N(R81)R82, 其中 R81 和 R82 相互独立为氢或 C<sub>1-4</sub>-烷基或 C<sub>5-7</sub>-环烷基, 或 R81 和 R82 一起并与它们所连接的氮原子结合为 1-哌啶基、1-六氢氮杂萘基或 4-吗啉基。

25

5. 权利要求 1 的式 I 化合物及其盐, 其中

R1 为甲基,

R2 为乙氧基,



R3 为甲氧基或乙氧基,

R4 为被 R5 和 R6 取代的苯基, 其中

R5 为氢,

R6 为 CO-R7 或 CO-R8, 其中

5 R7 为 C<sub>1-4</sub>-烷氧基, 和

R8 为 N(R81)R82, 其中 R81 和 R82 相互独立为 C<sub>1-4</sub>-烷基或 C<sub>5-7</sub>-环烷基, 或 R81 和 R82 一起并与它们所连接的氮原子结合为 1-哌啶基或 1-六氢氮杂草基。

10 6. 权利要求 1 的式 I 化合物或其盐, 其中 4a 和 10b 位的氢原子相互为顺式。

7. 权利要求 1 的式 I 化合物, 其中 4a 和 10b 位与用作生产式 I 化合物的原料的、且旋光度为  $[\alpha]_{22}^D = -57.1^\circ$  (c = 1, 甲醇) 的化合物(-)-顺式-4-氨基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基哌啶二盐酸盐具有相同的绝对构型。

15 8. 权利要求 1 的化合物, 选自下列的化合物及其盐, 它们可以用(-)-顺式-4-氨基-3-(3,4-二乙氧基苯基)-1-甲基哌啶二盐酸盐或(-)-顺式-4-氨基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基)-1-甲基哌啶二盐酸盐制备:

顺式-8,9-二乙氧基-6-(4-异丙氧基羰基苯基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶

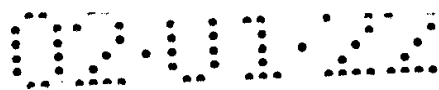
顺式-8,9-二乙氧基-6-(4-二异丙基氨基羰基苯基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶

顺式-8,9-二乙氧基-6-(4-N-环己基-N-异丙基氨基羰基苯基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶

顺式-8,9-二乙氧基-6-(4-二丁基氨基羰基苯基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶

顺式-8,9-二乙氧基-6-[4-(六氢氮杂草-1-基羰基)苯基]-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶

(-)-顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-6-[4-(哌啶-1-基羰基)苯基]-2-甲基-



1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-茶啉盐酸盐

顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(4-二异丙基氨基羰基苯基)-2-甲基-

1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-茶啉

顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(4-二丁基氨基羰基苯基)-2-甲基-

1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-茶啉

顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-6-[4-(六氢氮杂草-1-基羰基)苯基]-2-甲基-

1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-茶啉

顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-6-[4-(哌啶-1-基羰基)苯基]-2-甲基-

1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-茶啉

9. 包括一种或多种权利要求 1 的化合物以及常规药用辅助剂和/或赋形剂的药物。

10. 权利要求 1 的化合物在气管疾病和/或皮肤病的治疗药物生产中的用途。

5 11. 权利要求 5 的式 I 化合物及其盐, 其中

R1 为甲基,

R2 为乙氧基,

R3 为甲氧基,

R4 为被 R5 和 R6 取代的苯基, 其中

10 R5 为氢,

R6 为 CO-R8, 其中 R8 为 N(R81)R82, R81 和 R82 为异丙基。

12. 权利要求 7 的化合物, 为(-)-顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(4-二异丙基氨基羰基苯基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-茶啉盐酸盐。

# 说明书

## 新的苯并萘啶类化合物

5 本发明应用领域

本发明涉及新的 6-苯基苯并萘啶，它们可以在制药工业中用于生产药物。

### 已知的技术背景

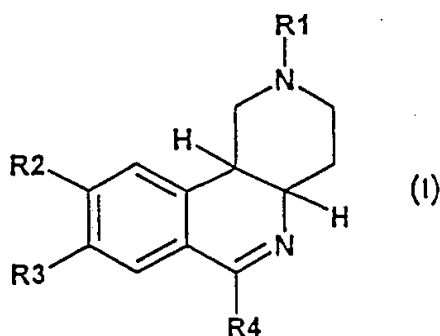
10 DE-A 21 23 328 和 USP 3, 899, 494 描述取代的苯并萘啶，它们对血小板聚集具有显著的抑制作用。EP 247 971 和 WO 91/17991 公开用于治疗炎性气管疾病的 6-苯基-苯并萘啶。

### 本发明的描述

15 我们发现详细描述的不同于 EP 247 971 或 WO 91/17991 的下列式 I 化合物(特别是在 6-苯基环上取代的化合物)具有令人吃惊的有利性质。

因此本发明涉及式 I 化合物及其盐：

20



25

其中

R1 为 1-4C-烷基，

R2 为羟基、1-4C-烷氧基、3-7C-环烷氧基、3-7C-环烷基甲氧基或

1-4C-烷氧基, 由氟全取代或主取代,

R3 为羟基、1-4C-烷氧基、3-7C-环烷氧基、3-7C-环烷基甲氧基或

1-4C-烷氧基, 由氟全取代或主取代,

或其中

5 R2 和 R3 一起为 1-2C-亚烷二氧基,

R4 为被 R5 和 R6 取代的苯基, 其中

R5 为氢、羟基、卤素、硝基、1-4C-烷基、三氟甲基或 1-4C-烷氧基,

R6 为 CO-R7 或 CO-R8, 其中

R7 为羟基、1-8C-烷氧基、3-7C-环烷氧基或 3-7C-环烷基甲氧基, 和

10 R8 为 N(R81)R82, 其中 R81 和 R82 相互独立为氢、1-7C-烷基、3-7C-环烷基或 3-7C-环烷基甲基, 或其中 R81 和 R82 一起并与它们所连接的氮原子结合为 1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-六氢氮杂萘基或 4-吗啉基。

15 1-4C-烷基代表具有 1 - 4 个碳原子的直链或支链烷基。可以提及的实例为丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、丙基、异丙基, 并优选乙基和甲基。

1-4C-烷氧基代表除氧原子外还含有 1 - 4 个碳原子的直链或支链烷基。可以提及的实例为丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、丙氧基、异丙氧基, 并优选乙氧基和甲氧基。

20 3-7C-环烷氧基代表如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基和环庚氧基, 其中优选环丙氧基、环丁氧基和环戊氧基。

3-7C-环烷基甲氧基代表如环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、环戊基甲氧基、环己基甲氧基和环庚基甲氧基, 其中优选环丙基甲氧基、环丁基甲氧基和环戊基甲氧基。

25 作为被氟完全或主取代的 1-4C-烷氧基, 可以提及的有如

2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基、全氟乙氧基、1, 1, 2, 2-四氟乙氧基、1, 2, 2-三氟乙氧基、三氟甲氧基, 特别是 2, 2, 2-三氟乙氧基, 优选二氟甲氧基。

1-2C-亚烷二氧基代表如亚甲二氧基(-O-CH<sub>2</sub>-O-)或亚乙二氧基(-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-)。

本发明中的卤素为氟、氯或溴。

5 1-8C-烷氧基代表除氧原子外还含有1-8个碳原子的直链或支链的烷基。可以提及的实例为辛氧基、庚氧基、己氧基、戊氧基、甲基丁氧基、乙基丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、丙氧基，优选异丙氧基、乙氧基或甲氧基。

10 1-7C-烷基代表具有1-7个碳原子的直链或支链烷基。可以提及的实例为庚基、异庚基(5-甲基己基)、己基、异己基(4-甲基戊基)、新己基(3,3-二甲基丁基)、戊基、异戊基(3-甲基丁基)、新戊基(2,2-二甲基丙基)、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、丙基、异丙基、乙基或甲基。

3-7C-环烷基代表环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

15 3-7C-环烷基甲基代表被一个上述的3-7C-环烷基取代的甲基。可以提及的实例为环烷基甲基，如环丙基甲基、环丁基甲基和环戊基甲基。

20 根据取代的不同，式I化合物的适当盐为酸加成盐或与碱形成的盐。特别提及的为常规用于药学中的无机酸和有机酸及碱的生理上可耐受的盐。一方面，这些盐为与下列酸形成的水溶性和水不溶性的酸加成盐，所述酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、乙酸、柠檬酸、D-葡萄糖酸、苯甲酸、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、丁酸、磺基水杨酸、马来酸、月桂酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、草酸、酒石酸、扑酸、硬脂酸、甲苯磺酸、甲磺酸或3-羟基-2-萘酸，根据所涉及的酸为一元酸还是多元酸及所需的盐的不同，在盐的制备中可以使用等摩尔量  
25 比的或不同摩尔量的酸。

另一方面，例如在为羧基取代的情况下，与碱形成的盐也是适合的。可以提及的与碱形成的盐的实例为碱金属(锂、钠、钾)盐或钙盐、铝盐、镁盐、钛盐、铵盐、meglumine盐或胍盐，同样在盐的制备中



可以使用等摩尔量比的或不同摩尔量的碱。

用本领域技术人员熟知的方法可以将在工业上制备根据本发明的化合物时首先获得的药理上不可耐受的盐转化为药理上可耐受的盐。

5 根据专业知识，当以结晶形式分离时，本发明的化合物及其盐可能含有不等量的溶剂。因此，本发明包括所有的溶剂化物，特别是式 I 化合物的所有水合物和所有的溶剂化物，以及特别是式 I 化合物盐的所有水合物。

强调的式 I 化合物为这样一些化合物及其盐，其中

10 R1 为 1-4C-烷基，

R2 为 1-4C-烷氧基、3-7C-环烷氧基、3-7C-环烷基甲氧基或 1-2C-烷氧基，由氟全取代或主取代，

R3 为 1-4C-烷氧基、3-7C-环烷氧基、3-7C-环烷基甲氧基或 1-2C-烷氧基，由氟全取代或主取代，

15 R4 为被 R5 和 R6 取代的苯基，其中

R5 为氢、羟基、卤素、硝基、1-4C-烷基、三氟甲基或 1-4C-烷氧基，

R6 为 CO-R7 或 CO-R8，其中

R7 为羟基、1-8C-烷氧基、3-7C-环烷氧基或 3-7C-环烷基甲氧基，和

20 R8 为 N(R81)R82，其中 R81 和 R82 相互独立为氢、1-7C-烷基、3-7C-环烷基或 3-7C-环烷基甲基，或 R81 和 R82 一起并与它们所连接的氮原子结合为 1-哌啶基、1-六氢氮杂萘基或 4-吗啉基。

强调的式 I 化合物的一个实施方案为这样一些化合物及其盐，其中

R1 为 1-4C-烷基，

25 R2 为 1-4C-烷氧基、3-7C-环烷氧基、3-7C-环烷基甲氧基或 1-2C-烷氧基，由氟全取代或主取代，

R3 为 1-4C-烷氧基、3-7C-环烷氧基、3-7C-环烷基甲氧基或 1-2C-烷氧基，由氟全取代或主取代，

R4 为被 R5 和 R6 取代的苯基, 其中

R5 为氢、羟基、卤素、硝基、1-4C-烷基、三氟甲基或 1-4C-烷氧基,

R6 为 CO-R7 或 CO-R8, 其中

R7 为羟基、1-8C-烷氧基、3-7C-环烷氧基或 3-7C-环烷基甲氧基, 和

5 R8 为 N(R81)R82, 其中 R81 和 R82 相互独立为氢、1-7C-烷基、3-7C-环烷基或 3-7C-环烷基甲基, 或 R81 和 R82 一起并与它们所连接的氮原子结合为 1-哌啶基、1-六氢氮杂萘基。

特别强调的式 I 化合物为这样一些化合物及其盐, 其中

R1 为甲基,

10 R2 为 1-4C-烷氧基、3-7C-环烷氧基或 1-2C-烷氧基, 由氟全取代或主取代,

R3 为 1-4C-烷氧基、3-7C-环烷氧基或 1-2C-烷氧基, 由氟全取代或主取代,

R4 为被 R5 和 R6 取代的苯基, 其中

15 R5 为氢、羟基、1-4C-烷基或 1-4C-烷氧基,

R6 为 CO-R7 或 CO-R8, 其中

R7 为羟基、1-8C-烷氧基或 3-7C-环烷氧基, 和

20 R8 为 N(R81)R82, 其中 R81 和 R82 相互独立为氢、1-7C-烷基或 3-7C-环烷基, 或 R81 和 R82 一起并与它们所连接的氮原子结合为 1-哌啶基、1-六氢氮杂萘或 4-吗啉基。

特别强调的式 I 化合物的一个实施方案为这样一些化合物及其盐, 其中

R1 为甲基,

25 R2 为 1-4C-烷氧基、3-7C-环烷氧基或 1-2C-烷氧基, 由氟全取代或主取代,

R3 为 1-4C-烷氧基、3-7C-环烷氧基或 1-2C-烷氧基, 由氟全取代或主取代,

R4 为被 R5 和 R6 取代的苯基, 其中

R5 为氢、羟基、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基，  
R6 为 CO-R7 或 CO-R8，其中  
R7 为羟基、1-8C-烷氧基或3-7C-环烷氧基，和  
R8 为 N(R81)R82，其中 R81 和 R82 相互独立为氢、1-7C-烷基或3-7C-  
5 环烷基。

优选的式 I 化合物为这样一些化合物及其盐，其中

R1 为甲基，

R2 为甲氧基或乙氧基，

R3 为甲氧基或乙氧基，

10 R4 为被 R5 和 R6 取代的苯基，其中

R5 为氢，

R6 为 CO-R7 或 CO-R8，其中

R7 为羟基或1-8C-烷氧基，和

15 R8 为 N(R81)R82，其中 R81 和 R82 相互独立为氢或1-4C-烷基或5-7C-  
环烷基，或 R81 和 R82 一起并与它们所连接的氮原子结合为1-哌啶基、  
1-六氢氮杂萘基或4-吗啉基。

一个优选的式 I 化合物的实施方案为这样一些化合物及其盐，其中

R1 为甲基，

20 R2 为甲氧基或乙氧基，

R3 为甲氧基或乙氧基，

R4 为被 R5 和 R6 取代的苯基，其中

R5 为氢，

R6 为 CO-R7 或 CO-R8，其中

25 R7 为羟基或1-8C-烷氧基，和

R8 为 N(R81)R82，其中 R81 和 R82 相互独立为氢或1-4C-烷基。

特别优选的式 I 化合物为这样一些化合物及其盐，其中

R1 为甲基，

R2 为乙氧基,

R3 为甲氧基或乙氧基,

R4 为被 R5 和 R6 取代的苯基, 其中

R5 为氢,

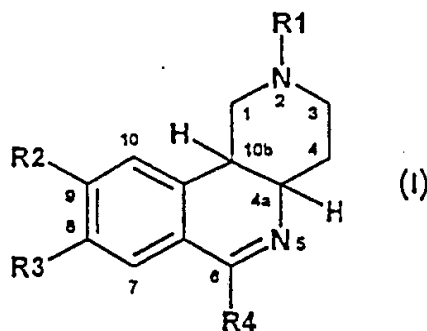
5 R6 为 CO-R7 或 CO-R8, 其中

R7 为 1-4C-烷氧基, 和

R8 为 N(R81)R82, 其中 R81 和 R82 相互独立为 1-4C-烷基或 5-7C-环烷基, 或 R81 和 R82 一起并与它们所连接的氮原子结合为 1-哌啶基或 1-六氢氮杂萘基。

10 式 I 化合物为在 4a 和 10b 位具有手性中心的手性化合物:

编号



15

因此, 本发明包括所有可设想的纯非对映体和纯对映体以及它们的各种混合比例的混合物(包括外消旋物)。优选的式 I 化合物为这样一些化合物, 其中 4a 和 10b 位的氢原子相互为顺式位置。特别优选纯的顺式对映体及它们的任何混合比例的混合物包括外消旋物。

20

本文特别优选的化合物为这样一些式 I 化合物; 其中 4a 和 10b 位具有与化合物(-)-顺式-4-氨基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基哌啶二盐酸盐相同的绝对构型, 该化合物的旋光度为 $[\alpha]_{22}^D = -57.1^\circ$  (c = 1, 甲醇), 可以用作原料并在 DE 42 17 401 中有描述。

25

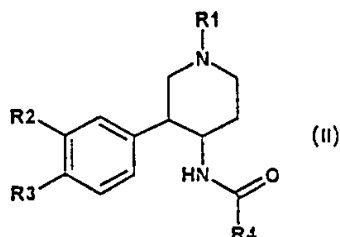
特别强调的为这样一些式 I 化合物及其盐, 它们可以用(-)-顺式-4-氨基-3-(3,4-二乙氧基苯基)-1-甲基哌啶二盐酸盐(实施例 F)或(-)-顺式-4-氨基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1-甲基哌啶二盐酸盐

(实施例 0) 制备, 所述式 I 化合物选自:

顺式-8, 9-二乙氧基-6-(4-异丙氧基羰基苯基)-2-甲基-  
1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶  
顺式-8, 9-二乙氧基-6-(4-二异丙基氨基羰基苯基)-2-甲基-  
1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶  
顺式-8, 9-二乙氧基-6-(4-N-环己基-N-异丙基氨基羰基苯基)-2-  
甲基-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶  
顺式-8, 9-二乙氧基-6-(4-二丁基氨基羰基苯基)-2-甲基-  
1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶  
顺式-8, 9-二乙氧基-6-[4-(六氢氮杂萘-1-基羰基)苯基]-2-甲基-  
1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶  
顺式-8, 9-二乙氧基-6-[4-(哌啶-1-基羰基)苯基]-2-甲基-  
1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶  
顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(4-二异丙基氨基羰基苯基)-2-甲基-  
1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶  
顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(4-二丁基氨基羰基苯基)-2-甲基-  
1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶  
顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-6-[4-(六氢氮杂萘-1-基羰基)苯基]-  
2-甲基-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶  
顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-6-[4-(哌啶-1-基羰基)苯基]-2-甲基-  
1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶

用各种已知的方法(如相应的非对映异构体化合物的制备和分离)或通过立体选择性合成方法可以分离对映体。此类制备方法和合成方法在 EP 247 971 和 DE 42 17 401 中有描述。

5 本发明进一步涉及式 I 化合物及其盐的制备方法, 其中 R1、R2、R3 和 R4 具有上述指定的意义。该方法包括使式 II 化合物:

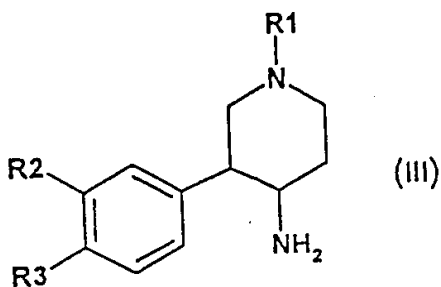


其中 R1、R2、R3 和 R4 具有上述指定的意义，经历环缩合反应，并且(如果需要)然后将获得的式 I 化合物转化为其盐，或者(如果需要)将获得的式 I 化合物的盐转化为游离化合物。

如果需要，可以通过衍生作用将获得的式 I 化合物转化为另外的式 I 化合物。例如，通过酸或碱水解，将其中 R4 为由 R5 和 R6 取代的苯基、R6 为酯基的式 I 化合物可以获得相应的酸，或者通过与式 HN(R81)R82 (其中 R81 和 R82 具有上述指定的意义)的胺反应可以制备相应的酰胺。该反应利于在类似于本领域技术人员已知的方法下进行，如下列实施例所述。

该环缩合反应根据 Bischler-Napieralski (如在 J. Chem. Soc., 1956, 4280-4282 中所述)的方法以本领域技术人员已知的方式、在适当的缩合剂存在下、在惰性溶剂中、并优选在高温下特别优选在使用的溶剂或缩合剂的沸点温度下进行，所述缩合剂如多磷酸、五氯化磷、三氯化磷、五氧化二磷、亚硫酸氯或优选的三氯化磷，所述惰性溶剂如氯代烃像氯仿或环烃像甲苯或二甲苯，或另外的惰性溶剂像乙腈，或者无另外的溶剂而使用过量的缩合剂。

其中 R1、R2、R3 和 R4 具有上述指定意义的式 II 化合物可以通过使相应的式 III 化合物：



其中 R1、R2 和 R3 具有上述指定的意义，与式 R4-CO-X 化合物(其中 R4 具有上述指定意义，X 为适当的离去基团，优选为氯原子)反应获得。例如，根据 Einhorn 的方法、Schotten-Baumann 的修改方法或 J. Chem. Soc. (C), 1971, 1805-1808 中所述方法如在下列实施例中进行苯甲酰化。

式 III 化合物的顺式/反式外消旋混合物和纯的顺式外消旋物的制备在如美国专利 3,899,484、DE-A 2123 328 和 DE-A 16 95 782 中有描述。可以根据如 EP 0 247 971 和 DE 42 17 401 中所公开的方法可以获得式 III 化合物的纯的顺式对映体。

5 式 R<sup>4</sup>-CO-X 化合物是已知的或者可以用已知的方法制备。

可以用已知的方法分离并纯化本发明的物质，例如通过真空蒸除溶剂、使获得的残留物从适当的溶剂中重结晶或使用常规的纯化方法，如用适当载体物质进行柱层析。

10 通过将游离的化合物溶于适当的溶剂(含有所需酸或碱)，如氯代烃像二氯甲烷或氯仿或低分子量脂肪醇(乙醇、异丙醇)中，或者向其中加入所需酸或碱可以获得盐。通过过滤、再沉淀、用加成盐的非溶剂沉淀或通过蒸发溶剂可以获得这些盐。通过碱化或酸化可以将获得的盐转化为为游离化合物或反之。通过此方法可以将药理上不可耐受的盐转化为药理上可耐受的盐。

15 用下列实施例更详细说明本发明而不用于限制本发明。其制备没有详细描述另外的式 I 化合物也可以用与本领域技术人员熟知的方法类似的方法、用常规技术制备。

20 在这些实施例中，m.p. 代表熔点，h 代表小时，RT 代表室温，EF 代表经验式，MW 代表计算的分子量。在实施例中提及的化合物及其盐为本发明优选的目的。

## 实施例

### 终产物

25 1. (-)-顺式-8,9-二甲氧基-6-(4-甲氧基羰基苯基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-茶啉盐酸盐

30 于回流下，将 2.31g (-)-顺式-对苯二酸 N-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基哌啶-4-基]酰胺一甲酯在 25ml 乙腈和 3ml 三氯氧化磷中加热至沸腾 4 小时。蒸除过量的三氯氧化磷后，使残留物分配于二氯甲烷和饱和的碳酸氢钠溶液之间。用水洗涤有机相，经硫酸钠干燥并浓缩。固体残留物经硅胶层析纯化，分离主要产物组分并浓缩。将固体残留物溶于少量的甲醇中，用 1 当量的盐酸水溶液处理该溶液并浓缩。使固体残留物从甲醇/乙醚中重结晶。获得 1.76g (70%理论值)的

目标化合物，为 1.25-盐酸盐 0.5-水合物，m. p. 188-192 °C (不准确，缓慢潮解)。

EF:  $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 1.25 HCl \times 0.5 H_2O$ ; MW: 449.05

元素分析计算值: C 61.52; H 6.34; Cl 9.87; N 6.24

5 实测值: C 61.52; H 6.19; Cl 9.93; N 6.23

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -66^\circ$  (c = 1, 甲醇)

用类似于实施例 1 的方法，由下述的相应的原料化合物得到下列目标化合物。

10 2. (-)-顺式-8,9-二甲氧基-6-(3-甲氧基羰基苯基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶盐酸盐

EF:  $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 1.1 HCl \times 0.23 H_2O$ ; MW: 438.69, m. p. 约 155 °C 缓慢潮解; 产率: 63% 的理论值

元素分析计算值: C 63.08; H 6.32; Cl 8.90; N 6.40

实测值: C 63.13; H 6.53; Cl 8.81; N 6.53

15 旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -90.8^\circ$  (c = 1, 甲醇)

3. (-)-顺式-8,9-二甲氧基-6-(4-异丙氧基羰基苯基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶盐酸盐

EF:  $C_{25}H_{30}N_2O_4 \times 1.15 HCl \times 0.8 H_2O$ ; MW: 478.79, m. p. 166 - 170 °C; 产率: 65% 的理论值

20 元素分析计算值: C 62.84; H 6.88; Cl 8.53; N 5.86

实测值: C 62.92; H 7.06; Cl 8.44; N 6.04

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -40.4^\circ$  (c = 1, 甲醇)

4. (-)-顺式-8,9-二乙氧基-6-(4-甲氧基羰基苯基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶盐酸盐

25 EF:  $C_{23}H_{30}N_2O_4 \times 1.25 HCl \times 1.12 H_2O$ ; MW: 485.9, m. p. 143-148 °C; 产率: 76% 的理论值

元素分析计算值: C 61.79; H 6.97; Cl 8.18; N 5.76

实测值: C 61.88; H 6.88; Cl 8.34; N 5.70

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -50.2^\circ$  (c = 1, 甲醇)

30 5. (-)-顺式-8,9-二乙氧基-6-(4-异丙氧基羰基苯基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶盐酸盐

EF:  $C_{27}H_{34}N_2O_4 \times 1.1 HCl \times 0.83 H_2O$ ; MW: 505.64, m. p. 205-209



℃, 从约 165℃ 开始缓慢结块; 产率: 69% 的理论值

元素分析计算值: C 64.17; H 7.33; Cl 7.72; N 5.65

实测值: C 64.29; H 7.37; Cl 7.60; N 5.65

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -47.1^\circ$  ( $c = 1$ , 甲醇)

- 5 6. (-)-顺式-6-(4-氨基羰基苯基)-8,9-二甲氧基苯基-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶

于室温下, 将得自实施例 1 的目标化合物在 1 + 1 体积的甲醇和浓氨溶液混合物中放置 48 小时。完全浓缩后, 使固体残留物从 1 份体积的甲醇和 10 份体积的乙醚混合物中重结晶。得到理论产率 51% 的目标化合物, m. p. 229-232 °C;

10 EF:  $C_{22}H_{25}N_3O_3$ ; MW: 379.46;

元素分析计算值: C 69.64; H 6.64; N 11.07

实测值: C 69.41; H 6.54; N 11.00

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -104.7^\circ$  ( $c = 1$ , 甲醇)

- 15 7. (-)-顺式-6-(4-羧基苯基)-8,9-二甲氧基苯基-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶

于室温下, 在甲醇和 2N 氢氧化钠溶液的混合物中水解实施例 1 目标化合物的酯基。水解完成后, 加入适当量的盐酸中和该混合物, 浓缩得到的悬浮液(去除甲醇)。用水悬浮固体残留物, 并抽滤。用水彻底洗涤后, 滤液含有目标化合物, 干燥后得到目标化合物, m. p. 237 - 240 °C;

20 EF:  $C_{22}H_{24}N_2O_4 \cdot x 0.5H_2O$ ; MW: 389.46; 产率: 80% 理论值;

元素分析计算值: C 67.85; H 6.47; N 7.19

实测值: C 68.05; H 6.62; N 7.24

- 25 与实施例 7 类似, 通过水解上述相应的酯获得下列 2 个目标化合物。

8. (-)-顺式-6-(3-羧基苯基)-8,9-二甲氧基苯基-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶

30 EF:  $C_{22}H_{24}N_2O_4$ ; MW: 380.45; 产率: 76% 理论值; m. p. 从约 168 °C 开始缓慢结块, 约 230 °C 分解。

9. (-)-顺式-6-(4-羧基苯基)-8,9-二乙氧基苯基-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶

EF:  $C_{24}H_{28}N_2O_4$ ; MW: 408.50; 产率: 88%理论值; m. p. >240 °C (分解)。

当将 4 - 位适当取代的哌啶用作环缩合的原料时, 类似于实施例 1 可以获得下列目标化合物。当使用对苯二酸一酰胺时, 这些化合物可以以下列原料化合物 A 所述方法获得。

10. (-)-顺式-8, 9-二乙氧基-6-(4-二甲基氨基羰基苯基)-2-甲基-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶盐酸盐

EF:  $C_{26}H_{33}N_3O_3 \times HCl \times H_2O$ ; MW: 490.05, m. p. 142-150 °C (固体泡沫状产物); 产率: 46%的理论值

元素分析计算值: C 63.73; H 7.40; Cl 7.23; N 8.57

实测值: C 64.08; H 7.32; Cl 7.48; N 8.31

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -28.9^\circ$  (c = 1, 甲醇)

11. (-)-顺式-8, 9-二乙氧基-6-(4-二异丙基氨基羰基苯基)-2-甲基-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶盐酸盐

EF:  $C_{30}H_{41}N_3O_3 \times HCl \times 1.4H_2O$ ; MW: 553.37, m. p. 164-180 °C (不准确); 产率: 30%的理论值

元素分析计算值: C 65.12; H 8.16; Cl 6.14; N 7.59

实测值: C 64.85; H 8.29; Cl 6.50; N 7.66

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -42.0^\circ$  (c = 1, 甲醇)

12. (-)-顺式-8, 9-二甲氧基-6-(4-二异丙基氨基羰基苯基)-2-甲基-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶盐酸盐

EF:  $C_{28}H_{37}N_3O_3 \times HCl \times 2.4H_2O$ ; MW: 542.32, m. p. 175-185 °C (不准确); 产率: 24%的理论值

元素分析计算值: C 62.01; H 7.77; Cl 6.54; N 7.75

实测值: C 61.88; H 7.81; Cl 6.68; N 7.73

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -60.6^\circ$  (c = 1, 甲醇)

13. (-)-顺式-8, 9-二甲氧基-6-(4-二甲基氨基羰基苯基)-2-甲基-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶盐酸盐

EF:  $C_{24}H_{29}N_3O_3 \times HCl \times 0.6H_2O$ ; MW: 454.79, m. p. 226-228 °C (分解); 产率: 21%的理论值

元素分析计算值: C 63.38; H 6.92; Cl 7.80; N 9.24

实测值: C 63.10; H 7.13; Cl 8.12; N 9.14

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = -58.0^\circ$  ( $c = 1$ , 甲醇)

14. (+)-顺式-8,9-二乙氧基-6-[4-(4-吗啉代羰基)苯基]-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶盐酸盐

5 EF:  $C_{28}H_{35}N_3O_4 \times 1.25HCl \times H_2O$ ; MW: 541.20, m. p. 165-170 °C (不准确); 产率: 45%的理论值

元素分析计算值: C 62.14; H 7.12; Cl 8.19; N 7.76

实测值: C 62.30; H 7.21; Cl 7.96; N 7.35

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +12.4^\circ$  ( $c = 1$ , 甲醇)

10 15. (+)-顺式-8,9-二乙氧基-6-(4-二环己基氨基羰基苯基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶盐酸盐

EF:  $C_{36}H_{49}N_3O_3 \times 1.2HCl \times 1.4H_2O$ ; MW: 640.78, m. p. 195-202 °C (不准确范围); 产率: 65%的理论值

元素分析计算值: C 67.48; H 8.34; Cl 6.64; N 6.56

实测值: C 67.53; H 8.16; Cl 6.62; N 6.71

15 旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +24.2^\circ$  ( $c = 1$ , 甲醇)

16. (+)-顺式-8,9-二乙氧基-6-(4-N-环己基-N-异丙基氨基羰基苯基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶盐酸盐

EF:  $C_{33}H_{45}N_3O_3 \times 1.25HCl \times 1H_2O$ ; MW: 595.33, m. p. 163-195 °C (不准确范围); 产率: 57%的理论值

20 元素分析计算值: C 66.58; H 8.17; Cl 7.44; N 7.06

实测值: C 66.71; H 8.04; Cl 7.42; N 7.25

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +21.6^\circ$  ( $c = 1$ , 甲醇)

17. (+)-顺式-8,9-二乙氧基-6-(4-二丁基氨基羰基苯基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶盐酸盐

25 EF:  $C_{32}H_{45}N_3O_3 \times 2HCl \times 0.9H_2O$ ; MW: 608.88, m. p. 144-162 °C (不准确范围; 分解); 产率: 62%的理论值

元素分析计算值: C 63.13; H 8.08; Cl 11.65; N 6.90

实测值: C 63.29; H 8.18; Cl 11.61; N 6.80

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +191.7^\circ$  ( $c = 1$ , 甲醇)

30 18. (-)-顺式-8,9-二乙氧基-6-[4-(六氢氮杂萜-1-基-羰基)苯基]-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶盐酸盐

EF:  $C_{30}H_{39}N_3O_3 \times 1.2HCl \times 0.6H_2O$ ; MW: 544.23, m. p. 138-154

℃(不准确); 产率: 58%的理论值

元素分析计算值: C 66.21; H 7.66; Cl 7.81; N 7.72

实测值: C 66.17; H 7.70; Cl 7.80; N 7.71

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -11.5^\circ$  (c = 1, 甲醇)

5 19. (-)-顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(4-二异丙基氨基羰基苯基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶盐酸盐

EF:  $C_{29}H_{29}N_3O_3 \times HCl \times 0.6H_2O$ ; MW: 524.92, m.p.175-179℃(不准确); 产率: 67%的理论值

元素分析计算值: C 66.36; H 7.91; Cl 6.75; N 8.01

10 实测值: C 66.28; H 7.99; Cl 6.87; N 7.97

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -42.7^\circ$  (c = 1, 甲醇)

20. (-)-顺式-8-乙氧基-9-甲氧基-6-(4-二异丙基氨基羰基苯基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶盐酸盐

15 EF:  $C_{29}H_{29}N_3O_3 \times 1.03HCl \times 0.94H_2O$ ; MW: 532.16, m.p.176-179℃(不准确); 产率: 43%的理论值

元素分析计算值: C 65.49; H 7.94; Cl 6.87; N 7.90

实测值: C 65.43; H 7.71; Cl 6.86; N 7.99

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -48.0^\circ$  (c = 1, 甲醇)

20 21. (-)-顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(4-甲氧基羰基苯基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶盐酸盐

EF:  $C_{24}H_{28}N_2O_4 \times 1.05HCl \times 1.27H_2O$ ; MW; m.p.150-160℃(熔结, 不准确); 产率: 89%的理论值

元素分析计算值: C 61.37; H 6.78; Cl 7.92; N 5.96

25 实测值: C 61.39; H 6.77; Cl 7.93; N 5.94

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -84.3^\circ$  (c = 1, 甲醇)

22. (-)-顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(3-甲氧基羰基苯基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢苯并[c][1,6]-萘啶盐酸盐

EF:  $C_{24}H_{28}N_2O_4 \times HCl \times 0.66H_2O$ ; MW: 456.82; m.p.约 140℃熔结, 升高至约 150℃分解熔化; 产率: 88%的理论值

30 元素分析计算值: C 63.11; H 6.69; Cl 7.76; N 6.13

实测值: C 62.98; H 6.78; Cl 7.89; N 6.07

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -143.1^\circ$  (c = 1, 甲醇)

23. (-)-顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(4-二丁基氨基羰基苯基)-2-甲基-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶盐酸盐

EF:  $C_{31}H_{43}N_3O_3 \times 1.1HCl \times 1.17H_2O$ ; MW: 566.82; m. p. 104-112 °C (固体泡沫状产物, 缓慢潮解); 产率: 60%的理论值

元素分析计算值: C 65.68 H 8.26 Cl 6.88 N 7.41

实测值: C 65.80 H 8.09 Cl 6.97 N 7.49

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -16.2^\circ$  (c = 1, 甲醇)

24. (-)-顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-6-[4-(六氢氮杂萜-1-基羰基)苯基]-2-甲基-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶

EF:  $C_{29}H_{37}N_3O_3$ ; MW: 475.65; m. p. 136-142 °C (不准确范围, 约 125 °C 熔结); 产率: 66%的理论值

元素分析计算值: C 73.23; H 7.84; N 8.83

实测值: C 73.02; H 8.08; N 8.67

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -72.5^\circ$  (c = 1, 甲醇)

25. (-)-顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-6-[4-(哌啶-1-基羰基)苯基]-2-甲基-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶盐酸盐

EF:  $C_{28}H_{25}N_3O_3 \times 0.4H_2O$ ; MW: 468.82; m. p. 79-82 °C (不准确范围); 产率: 43%的理论值

元素分析计算值: C 71.70; H 7.70; N 8.96

实测值: C 71.78; H 7.71; N 8.97

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -77.2^\circ$  (c = 1, 甲醇)

类似于实施例 7, 通过水解上述相应的酯获得目标化合物。

26. (-)-顺式-6-(4-羧基苯基)-9-乙氧基-8-甲氧基苯基-2-甲基-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶

EF:  $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 1.1H_2O$ ; MW: 414.29; m. p. 240-242 °C (分解并变红); 产率: 91%的理论值

元素分析计算值: C 66.68; H 6.86; N 6.76

实测值: C 66.81; H 6.75; N 6.70

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -109.7^\circ$  (c = 1, 甲醇 + 1.0 当量的

0.1N NaOH)。

27. (-)-顺式-6-(3-羧基苯基)-9-乙氧基-8-甲氧基苯基-2-甲基-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢苯并[c][1, 6]-萘啶

EF:  $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 0.54H_2O$ ; MW: 404.17; m. p. 158-170 °C (分解);  
产率: 83%的理论值

元素分析计算值: C 68.36; H 6.75; N 6.93

实测值: C 68.25; H 6.86; N 6.96

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -150.7^\circ$  ( $c = 1$ , 甲醇 + 1.0 当量的  
0.1N NaOH)。

原料化合物

A. (-)-顺式-对苯二酸 N-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基哌啶-  
4-基]酰胺一甲酯

于室温下,用 10 分钟将一甲基对苯二酰氯(用 2.2g 对苯二酸一甲  
酯和亚硫酸氯制备)的 5ml 二氯甲烷溶液加至 3g 的(-)-顺式-4-氨基-  
3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基哌啶(用稀氢氧化钠溶液处理相应的二  
盐酸盐( $[\alpha]_D^{20} = -57.1^\circ$  ( $c = 1$ , 甲醇))后,用二氯甲烷萃取游离碱制  
备)的 10ml 二氯甲烷和 1.9ml 三乙胺溶液。搅拌约 2 小时后,用约 50ml  
饱和的碳酸氢钠溶液萃取该混合物,用水将有机相再洗涤两次(每次  
50ml),经硫酸钠干燥。浓缩后,将粘稠残留物经柱层析纯化。真空浓  
缩主产物组分得到固体泡沫状残留物,使其从甲醇和乙醚的混合物(约  
1 + 1 体积)中重结晶。得到 2.3g 目标化合物, m. p. 151-152 °C; 产  
率: 47%理论值; EF:  $C_{23}H_{28}N_2O_5$ ; MW: 412.48

元素分析计算值: C 66.97; H 6.84; N 6.79

实测值: C 66.82; H 6.97; N 6.97

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -74.9^\circ$  ( $c = 1$ , 甲醇)。

由相应的原料混合物,根据类似于实施例 A 的方法,获得下列目  
标化合物:

B. (-)-顺式-间苯二酸 N-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基哌啶-  
4-基]酰胺一甲酯

EF:  $C_{23}H_{28}N_2O_5$ ; MW: 412.49, 产率: 63%的理论值; m. p. 122-123  
°C;

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -30.6^\circ$  ( $c = 1$ , 甲醇)

C. (-)-顺式-对苯二酸 N-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基哌啶-  
4-基]酰胺一异丙酯

EF:  $C_{25}H_{32}N_2O_5$ ; MW: 440.54, 产率: 60%的理论值; m. p. 136-142

°C (不准确);

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -48.2^\circ$  (c = 1, 甲醇)

D. (-)-顺式-对苯二酸 N-[3-(3,4-二乙氧基苯基)-1-甲基哌啶-4-基]酰胺一甲酯

5 EF:  $C_{25}H_{32}N_2O_5$ ; MW: 440.54, 产率: 55%的理论值; m. p. 169 - 173 °C (不准确);

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -66.4^\circ$  (c = 1, 甲醇)

用具有旋光度为  $[\alpha]_D^{20} = -35.1^\circ$  (二盐酸盐, 固体泡沫状粗产物, c = 1, 甲醇) (-)-顺式-4-氨基-3-(3,4-二乙氧基苯基)-1-甲基哌啶

10 作为胺的成份原料, 根据实施例 A 所述方法获得目标化合物。

E. (-)-顺式-对苯二酸 N-[3-(3,4-二乙氧基苯基)-1-甲基哌啶-4-基]酰胺一异丙酯

EF:  $C_{27}H_{36}N_2O_5$ ; MW: 468.6, 产率: 63%的理论值; m. p. 119 - 126 °C (不准确);

15 旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -51.5^\circ$  (c = 1, 甲醇)

F. (-)-顺式-4-氨基-3-(3,4-二乙氧基苯基)-1-甲基哌啶二盐酸盐

根据类似于 DE 42 17 401 所述的方法, 在该专利的实施例中使用相应的 3,4-二乙氧基化合物获得目标化合物。

20 EF:  $C_{16}H_{26}N_2O_2 \times 2HCl$ ; MW: 351.32; 得到为固体泡沫状的粗品产物; m. p.: 约 120 °C 收缩并缓慢潮解, 在约 150 °C 以上熔点范围不准确;

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -35.1^\circ$  (c = 1, 甲醇)

G. (-)-顺式-N-[3-(3,4-二乙氧基苯基)-1-甲基哌啶-4-基]-4-(吗啉-4-羰基)苯甲酰胺

25

EF:  $C_{23}H_{37}N_3O_5$ ; MW: 495.6, 产率: 71%的理论值; m. p. 178-179 °C;

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -57.3^\circ$  (c = 1, 甲醇)

H. (-)-顺式-对苯二酸 N,N-二丁基-N'-[3-(3,4-二乙氧基苯基)-1-甲基哌啶-4-基]二酰胺

30

EF:  $C_{32}H_{47}N_3O_4 \times 0.25H_2O$ ; MW: 537.75, 产率: 76%的理论值; m. p. 115-120 °C;

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = -57.0^\circ$  ( $c = 1$ , 甲醇)

I. (-)-顺式-对苯二酸 N-环己基-N'-[3-(3,4-二乙氧基苯基)-1-甲基哌啶-4-基]-N-异丙基二酰胺

EF:  $C_{33}H_{47}N_3O_4$ ; MW: 549.76, 产率: 66%的理论值; m. p. 59-64 °C  
(不准确范围, 固化泡沫状物);

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = -39.9^\circ$  ( $c = 1$ , 甲醇)

J. (-)-顺式-对苯二酸 N,N-二异丙基-N'-[3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1-甲基哌啶-4-基]二酰胺

EF:  $C_{29}H_{41}N_3O_4$ ; MW: 495.67, 产率: 91%的理论值; m. p. 75-82 °C  
(不准确范围, 固化泡沫状物)。

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = -60.1^\circ$  ( $C = 1$ , 甲醇)

K. (-)-顺式-对苯二酸 N,N-二异丙基-N'-[3-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)-1-甲基哌啶-4-基]二酰胺

EF:  $C_{29}H_{41}N_3O_4$ ; MW: 495.67, 产率: 89%的理论值; m. p. 72-80 °C  
(不准确范围, 固化泡沫状物)。

L. (-)-顺式-对苯二酸 N,N-二丁基-N'-[3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1-甲基哌啶-4-基]二酰胺

EF:  $C_{31}H_{45}N_3O_4$ ; MW: 523.73, 产率: 90%的理论值; m. p. 98-102 °C。

M. (-)-顺式-4-(六氢氮杂萘-1-羰基)-N-[3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1-甲基哌啶-4-基]苯甲酰胺

EF:  $C_{29}H_{39}N_3O_4$ ; MW: 493.66, 产率: 98%的理论值; m. p. 63-66 °C  
(不准确范围, 固化泡沫状物)。

根据类似于 DE 42 17 401 所述的方法, 在该专利的实施例中用相应的 4-乙氧基-3-甲氧基或 3-乙氧基-4-甲氧基化合物获得下列化合物。

N. (-)-顺式-4-氨基-3-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)-1-甲基哌啶二盐酸盐

EF:  $C_{15}H_{24}N_2O_2 \times 2HCl \times 0.32H_2O$  MW: 343.06; m. p. 241-243 °C;

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = -59.5^\circ$  ( $c = 1$ , 甲醇)

O. (-)-顺式-4-氨基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1-甲基哌啶二盐酸盐



EF:  $C_{15}H_{24}N_2O_2 \times 2HCl \times 0.96H_2O$  MW: 354.52; m. p. 252-254 °C;  
旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -65.5^\circ$  (c = 1, 甲醇)

### 商业价值

5 本发明的化合物具有有价值的药理性质, 因此使它们具有商业的可利用性。作为环核苷酸磷酸二酯酶 3 型和 4 型 (PDE3、PDE4) 的选择性抑制剂, 一方面它们适合用作支气管治疗药物 (因为它们具有扩张作用和纤毛刺激作用以及它们可以增加呼吸率和呼吸动力, 所以它们可以治疗气管阻塞), 而且另一方面特别适合于治疗下列炎症性疾病: 如气管 (哮喘的预防)、皮肤、肠、眼睛和关节, 这些疾病是由下列介质介导的: 如干扰素、肿瘤坏死因子家族成员、白介素、趋化因子、集落刺激因子、生长因子、脂质介质 (如特别是 PAF、血小板活化作用)、细菌因子 (如 LPS)、免疫球蛋白、氧游离基和相关的游离基 (如一氧化氮 NO 游离基)、生物胺 (如组胺、5-羟色胺)、激肽 (如缓激肽)、神经  
10 介质 (如 P 物质、神经激肽)、蛋白质如白细胞的颗粒状内容物 (特别是嗜酸性粒细胞的阳离子蛋白) 和粘着蛋白 (如整联蛋白)。本发明的化合物具有平滑肌松弛作用, 如在支气管、血循环以及输尿管的部分区域。另外它们在如支气管中有增加纤毛频率的作用。

15 在本文中, 本发明的化合物由于低毒、良好的人类接受性、良好的肠吸收和高的生物利用度、大的治疗范围、无显著副作用和良好的水溶性而显得特别优越。

20 由于本发明的化合物具有 PDE 抑制性质, 因此它们可以在人和兽医中用作治疗药物, 当使用时, 例如, 可以用于治疗和预防下列疾病: 急性和慢性 (特别是炎性和过敏原诱导的) 各种气管疾病 (支气管炎、过敏性支气管炎、支气管哮喘); 纤毛活动性降低或需要增加纤毛清除的疾病 (支气管炎、粘稠物阻塞症); 皮肤病 (特别是增生性、炎性和过敏性疾病) 如牛皮癣、毒性和过敏性接触湿疹、特应性湿疹、皮脂溢湿疹、丘疹性湿疹、晒斑、肛殖区搔痒、局限性脱发、肥厚性瘢痕、圆形红斑、卵泡和扩散性脓皮病、内源性和外源性粉刺、红斑粉刺和其它增生性、炎性和过敏性皮肤病; TNF 和白细胞三烯过量释放引起的疾  
25 病, 即如关节炎类型的疾病 (类风湿性关节炎、类风湿性脊髓炎、骨关节炎和其它关节炎疾病)、系统性红斑狼疮、免疫系统疾病 (AIDS) (包  
30

括 AIDS 相关的脑病)、自身免疫疾病如糖尿病(1 型, 自身免疫性糖尿病)、多发性硬化以及病毒-、细菌-或寄生虫类诱导的脱髓鞘疾病、脑疟疾或 Lyme 氏病、休克症状[脓毒性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性败血症、毒性休克综合征和 ARDS (成人呼吸窘迫症)]和一般的胃肠炎症(Crohn 氏病和溃疡性结肠炎); 过敏和/或慢性疾病、上呼吸道(咽、鼻)和相邻区(鼻窦、眼)的不适当的免疫反应, 如过敏性鼻炎/鼻窦炎、慢性鼻炎/鼻窦炎、过敏性结膜炎和鼻息肉; 以及中枢神经系统疾病例如记忆疾病和 Alzheimer 氏病、念珠菌病、利什曼病和麻疯病。

由于本发明的化合物具有血管松弛作用, 因此它们也可以用于治疗各种类型的高血压, 如肺高血压和相关的症状、治疗勃起障碍或肾结石相关的肾和及输尿管疝气。

然而, 由于它们可以增加 cAMP 作用, 它们也可以用于可使用 PDE 抑制剂治疗的疾病, 如心机能不全, 并也用作抗血栓剂、血小板凝集抑制物质。

本发明进一步涉及治疗哺乳动物包括患上述疾病之一的人的方法。该方法包括给予患病哺乳动物治疗有效量的和药理上可耐受量的一种或多种本发明的化合物。

本发明进一步涉及用于治疗 and/或预防上述疾病的本发明的化合物。

本发明也涉及本发明的化合物在生产用于治疗 and/或预防上述疾病的药物中的用途。

本发明还涉及用于治疗 and/或预防上述疾病的药物, 该药物包括一种或多种本发明的化合物。

本发明的物质最好也适合与其它产生 cAMP 刺激的物质联合使用, 如前列腺素(PGE2、PGI2 和前列腺环素)及它们的衍生物、直接的腺苷酸环化酶刺激剂如毛喉素和相关的物质, 或间接刺激腺苷酸环化酶的物质如儿茶酚胺和肾上腺能受体激动剂, 特别是 $\beta$ -模拟物。联合时, 基于它们的 cAMP 降解抑制作用, 它们可以显示协同、超增效活性。因此在与 PGE2 联合用于肿瘤肺高血压时会产生协同和增效作用。

可以根据本领域技术人员熟知的方法制备药物。作为药物, 本发

明的化合物(活性化合物)可以单独使用, 或优选与适当的药学上可接受的辅助剂联合使用, 如以片剂、包衣片、胶囊剂、栓剂、贴剂、乳液、悬浮剂、胶凝剂或溶液形式使用, 活性化合物的含量最好在 0.1-95%。

5 本领域的技术人员根据其专业知识对于适合于所需药用制剂的辅助剂是熟知的。除溶剂、凝胶形成剂、膏剂基质以及其它的活性化合物赋形剂外, 可能使用如抗氧剂、分散剂、乳化剂、防腐剂、助溶剂或渗透促进剂。

10 在治疗呼吸道疾病时, 本发明的化合物最好吸入给药。为此, 这些化合物可以以粉末(优选微粉化形式)直接给药或以含有这些化合物的喷雾溶液或悬浮液给药。关于制剂和给药形式, 可参考欧洲专利 163965。

15 治疗皮肤病时, 本发明的化合物特别适合以局部使用的药物形式使用。在制备此类药物时, 最好将本发明的化合物(活性化合物)与适当的药学上可接受的辅助剂混合并进行另外的处理以得到适当的药用制剂。可以提及的适当药用制剂如粉末剂、乳液、悬浮剂、喷雾剂、油剂、膏剂、脂肪膏剂、搽剂、糊剂、胶凝剂或溶液。

20 根据熟知的方法可以制备本发明的药物。活性化合物的剂量按 PDE 抑制剂的量级产生。因此, 治疗皮肤病的局部使用形式(如膏剂)含有浓度为如 0.1-99% 的活性化合物。吸入给药的剂量一般为每次喷雾 0.01-10mg。全身性治疗(口服或静脉给药)时, 每次给药量一般为 0.1-200mg。

### 生物学研究

25 在细胞水平上对 PDE4 抑制进行研究时, 炎性细胞的活化是非常重要的。可以提及的实例为 FMLP (N-乙酰基甲硫氨酰亮氨酰苯丙氨酸)-诱导的嗜中性粒细胞产生超氧化物, 该物质可以通过鲁米诺-增强的化学发光检测 [McPhail LC, Strum SL, Leone PA 和 Sozzani S, The

neutrophil respiratory burst mechanism, In "Immunology Series" 1992, 57, 47-76; 由 Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kone)]。

抑制化学发光和细胞因子分泌以及炎性细胞特别是嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞中炎症增加介质分泌的物质为抑制 PDE4 的物质。该磷酸二酯酶家族的同工酶特别是在粒细胞中表现的。其抑制将导致细胞内环 AMP 浓度的增加, 并因此抑制细胞的活化。因此由本发明的物质对 PDE4 产生的抑制作用是炎症过程抑制的主要指示剂 (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma? *Biochem Pharmacol* 1992, 43, 2041-2051; Torphy TJ 等的 Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. *Thorax* 1991, 46, 512-523; Schudt C 等, Zardaverine: a cyclic AMP PDE3/4 inhibitor. In "New drugs for Asthma Therapy", 379-402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C 等的 Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1991, 344, 682-690; Nielson CP 等的 Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocytes respiratory burst. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 86, 801-808; Schade 等的 The specific type 3 and 4 phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. *European Journal of Pharmacology* 1993, 230, 9-14)。

#### A. 方法

##### 1. PDE 同工酶的抑制

根据 Thompson 等(1)的方法并进行部分修改(2)测定 PDE 活性。受试样品含有 40mM tris HCl (pH 7.4)、5mM 氯化镁、0.5 $\mu$ M cAMP 或

cGMP、 $[^3\text{H}]$  cAMP 或  $[^3\text{H}]$  cGMP (约 50,000 cpm/样品)、PDE 同工酶特异性加入物 (在下面详细描述)、指定浓度的抑制剂和一份酶溶液, 样品总体积为 200 $\mu\text{l}$ 。制备各种浓度的待研究的化合物的 DMSO 储备液并使 DMSO 在受试样品中的含量不超过 1% (体积), 以避免对 PDE 活性产生作用。于 37 $^{\circ}\text{C}$  预孵育 5 分钟后, 加入底物 (cAMP 或 cGMP) 开始反应。将样品于 37 $^{\circ}\text{C}$  再孵育 15 分钟, 加入 50 $\mu\text{l}$  的 0.2N 盐酸终止反应。于冰上冷却 10 分钟后, 加入 25 $\mu\text{g}$  5'-核苷酸酶 (蛇毒得自 *Crotalus atrox*), 将该混合物再次于 37 $^{\circ}\text{C}$  孵育 10 分钟, 然后将样品上 QAE Sephadex A-25 柱。用 2ml 30mM 甲酸铵 (pH 6.0) 洗脱该柱。测定洗脱液的放射活性, 并用相应的空白值校正。在任何情况下, 水解的核苷的比例不超过原底物浓度的 20%。

PDE1 ( $\text{Ca}^{2+}$ /钙调蛋白-依赖性) 得自牛脑: 在  $\text{Ca}^{2+}$  (1mM) 和钙调蛋白 (100mM) 存在下, 用 cGMP 作底物研究该同工酶的抑制 (3)。

用层析法纯化得自大鼠心脏的 PDE2 (cGMP-刺激的) [Schudt 等 (4)] 并在 cGMP (5 $\mu\text{M}$ ) 存在下, 用 cAMP 作底物进行研究。

研究人血小板匀化物中的 PDE3 (cGMP-抑制的) 和 PDE5 (cGMP-特异性的) [Schudt 等 (4)], 用 cAMP 或 cGMP 作底物。

用 cAMP 作底物, 研究人多形核白细胞 (PMNL) 细胞溶胶中的 PDE4 (cAMP-特异性的) [由白细胞浓缩物中分离见 Schudt 等 (5)]。使用 PDE3 抑制剂 motapizone (1 $\mu\text{M}$ ) 以抑制由污染的血小板发出的 PDE3 活性。

## 2. 人 PMNL 中反应性 oxygen species 形成的抑制

基本上根据 (5) 和 (6) 中所述方法, 在鲁米诺增强的化学发光 (5) 和自人血中分离 PMNL (6) 的帮助下, 进行 oxygen species 形成的测定: 在有或无受试化合物存在下, 于 37 $^{\circ}\text{C}$  将同体积 (0.5 ml) 的细胞悬浮液 (10<sup>7</sup> 细胞/ml) 在缓冲液中预孵育 5 分钟, 所述缓冲液含有 140 mM NaCl、5 mM KCl、10 mM HEPES、1 mM  $\text{CaCl}_2/\text{MgCl}_2$ 、1 mg/ml 葡萄糖、0.05% (w/v) BSA (牛血清白蛋白)、10 $\mu\text{M}$  鲁米诺和 4 $\mu\text{M}$  微过氧化物酶。制备各种浓度的待测化合物的 DMSO 储备液, 使 DMSO 在实

5 验样品中的含量不超过 0.1% 的体积，从而避免对 PDE 活性的影响。预  
孵育后，将实验样品转移至检测装置[Berthold 产的“Multi-  
Biolumnat” LB 9505C (Wildbad, Germany)]，然后用受体激动剂  
FMLP(N-乙酰基甲硫氨酰亮氨酰苯丙氨酸，100 nM) 刺激。持续记录化  
学发光 3 分钟；由此计算 AUC 值。

### 3. 统计

应用 GraphPad InPlot™ 程序 (PraphPad Software Inc.,  
Philadelphia, USA)，通过非线性回归由浓度-抑制曲线计算 IC<sub>50</sub> 的  
值。

### 10 4. 参考文献

(1) Thompson W. J. and Appleman M.M., Assay of cyclic  
nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple  
molecular forms of the enzyme; Adv. Cycl. Nucl. Res. 1979, 10,  
69-92

15 (2) Bauer A. C. and Schwabe U., An improved assay of cyclic  
3',5'-nucleotide phosphodiesterase with QAE Sephadex A-25;  
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1980, 311, 193-198

(3) Gietzen K., Sadorf I. and Bader H., A model for the  
regulation of the calmodulin-dependent enzymes erythrocyte  
20 Ca<sup>2+</sup>-transport ATPase and brain phosphodiesterase by activators  
and inhibitors; Biochem. J. 1982, 207, 541-548

(4) Schudt C., Winder S., Müller B. and Ukena D., Zardaverine  
as a selective inhibitor of phosphodiesterase isoenzymes;  
Biochem. Pharmacol. 1991, 42, 153-162

25 (5) Schudt C., Winder S., Forderkuntz S., Hatzelmann A. and  
Ullrich V., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors  
on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca;  
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1991, 344, 682-690

(6) Hatzelmann A. and Ullrich V., Regulation of 5-lipoxygenase activity by the glutathione status in human polymorphonuclear leukocytes; Eur. J. Biochem. 1987, 169, 175-184

5

B. 结果

在下列表 1 中, 根据部分 A1 测定的本发明化合物对各种 PDE 同工酶的抑制浓度[抑制浓度为 $-\log IC_{50}$  (mol/l)]。化合物编号对应于实施例编号。

表 1

化合物	PDE5	PDE4	PDE3	PDE2	PDE1
	[-log IC <sub>50</sub> , mol/l]				
3		6.45	7.14		
4	5.45	7.54	6.67	4.80	<4
5		7.75	7.15		
11		7.85	7.23		
16		7.96	6.73		
17		7.94	6.38		
18		7.87	6.74		
19		8.18	7.56		
21		7.67	6.34		
23		8.56	6.64		
24		8.51	7.64		

10