



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D 211/90
C07D 401/12
A61K 31/44

[11] CN 88 1 01927 A

[43] 公开日 1988年11月16日

[21] 申请号 88 1 01927

[22] 申请日 88.4.7

[30] 优先权

[32] 87.4.9 [33] DE [31] P37 11 991.5

[71] 申请人 拜尔公司

地址 联邦德国 莱沃库森

[72] 发明人 于尔根·施托特富斯 埃克哈德·

施温拿 马丁·贝根 克劳迪亚·

希尔夫 迈克尔·凯泽尔 马蒂亚斯·

施拉姆 约翰尼斯-彼得·施塔殊

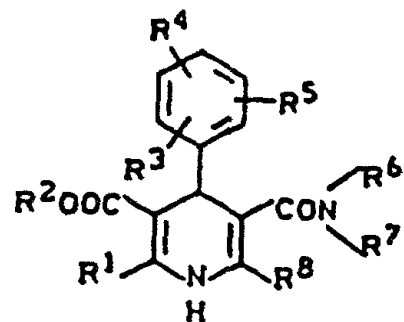
[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 杨松坚

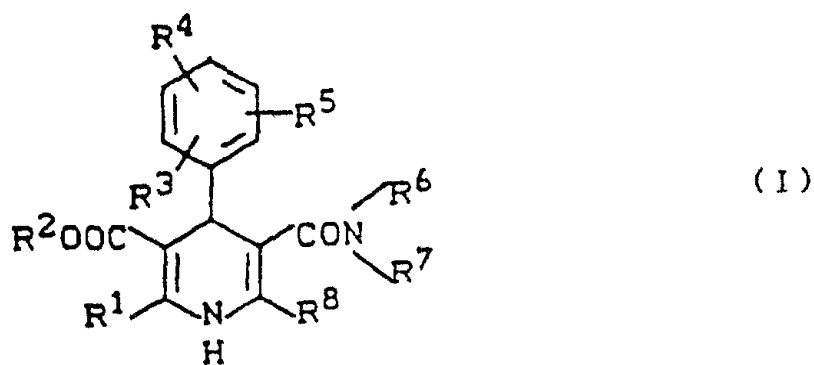
[54] 发明名称 二氢吡啶酰胺类化合物,其制备方法
及医药上的应用

[57] 摘要

如下式所示的二氢吡啶酰胺类化合物及其生理上可接受的盐,为一种新型的具有循环活性的化合物。下式中, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ 等如说明书中所定义。



1、具有通式 (I) 的吡啶酰胺类化合物及其生理上可以接受的盐，



其中

R^1 和 R^8 可以相同或不同，代表直到 6 个碳原子的直链、支化或环状的烷基，该烷基可以经羟基、氰基、苯基或卤素选择性地取代，或者 R^1 和 R^8 代表氰基或苯基，

R^2 代表直到 10 个碳原子的直链、支化或环状的饱和或不饱和的烃基，该烃基链可以由氧原子或硫原子隔开，和/或可以经卤素、氰基、羟基、乙酰氧基、吡啶基取代，或者由卤素、氰基、直到 4 个碳原子的烷基、直到 4 个碳原子的烷氧基或三氟甲基选择性取代的苯基、苯氧基或苯磺酰基取代，

R^3 和 R^4 可以相同或不同，代表氢、卤素、直到 6 个碳原子的烷基、直到 6 个碳原子的烷氧基、直到 4 个碳原子的烷硫基、氰基、硝基，每个烷基含有直到 4 个碳原子的二烷基氨基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲硫基，

R^5 代表 $-O-(CH_2)_n-R^{11}$ 、 $-S-(CH_2)_n-R^{11}$ 、 $-O-SO_2-R^{11}$ 、 $-CO-(CH_2)_n-R^{11}$ 、 $-O-CO-(CH_2)_n-R^{11}$ 、 $-CO-NH-(CH_2)_n-R^{11}$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-R^{11}$ 或 $-NH-SO_2-(CH_2)_n-R^{11}$ 基团，其中 n 表示 $0\sim 4$ ，

R^{11} 代表有 $6\sim 12$ 个碳原子的芳基，并且该芳基可以由卤素、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲硫基、直到 6 个碳原子的烷基、直到 6 个碳原子的烷氧基、直到 4 个碳原子的烷硫基、氨基、直到 6 个碳原子的烷基氨基、每个烷基含有直到 6 个碳原子的二烷基氨基或乙酰氨基单取代~四取代，取代基可以相同或不同，或者 R^{11} 代表含氧原子、硫原子或二个氮原子等杂原子的五元~七元饱和或不饱和的杂环，

R^6 和 R^7 可以相同或不同，在不同情况下代表氢、 $3\sim 8$ 个碳原子的环烷基，或是直到 18 个碳原子的直链或支化的烷基、链烯基或链炔基，并且该烷基、链烯基或链炔基可以经卤素、羟基、直到 8 个碳原子的烷氧基、直到 8 个碳原子的烷硫基、烷基部分含有直到 8 个碳原子的烷基羰基、羧基或含有直到 8 个碳原子的烷氧基羰基取代，或是由硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、直到 4 个碳原子的烷基、直到 4 个碳原子的烷氧基选择性取代的苯基取代，或是由氰基和/或基团 $-NR^9R^{10}$ 取代，

其中

R^9 和 R^{10} 可以相同或不同，在不同情况下代表氢、直到 8 个碳原子的烷基、 $7\sim 14$ 个碳原子的芳烷基、 $6\sim 12$ 个碳原子的芳基、直到 7 个碳原子的酰基、直到 6 个碳原子的烷基磺酰基或

6~12个碳原子的芳基磺酰基；

R^1 和 R^2 可以相同或不同，在不同情况下代表含有直到4个碳原子的烷基，并且该烷基可以由硝基、氨基、卤素、羧基、羧基、酯基、直到6个碳原子的烷基基、直到6个碳原子的二烷基氨基、三氟甲基基、每个烷基含有直到6个碳原子的二烷基氨基基、三氟甲基基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲基基、氨基、直到8个碳原子的烷基氨基、每个烷基含有直到8个碳原子的二烷基氨基、乙二氨基或苯甲酰氨基单取代、二取代或三取代，取代基可以相同或不同，或者 R^6 和 R^7 代表含氧原子，硫原子或二个氮原子等杂原子的五元~七元饱和或不饱和的杂环。

2、按照权利要求1所述具有通式(I)的化合物及其生理上可以接受的盐，其中

R^1 和 R^8 可以相同或不同，在不同情况下代表含有直到4个碳原子并且可经羟基、苯基、氟、氯或溴选择性取代的直链或支化的烷基，或者 R^1 和 R^8 代表氨基或苯基，

R^2 代表含有直到8个碳原子的直链或支化的饱和或不饱和的烃基，该烃基链可以由氧原子隔开，和/或经氟、氯、溴、氨基、羟基取代，或由氟、氯、甲基、甲氧基或三氟甲基选择性取代的苯基或苯氧基取代，或经 α -、 β -或 γ -吡啶基取代，

R^3 和 R^4 可以相同或不同，在不同情况下代表氢、氟、氯、溴、直到4个碳原子的烷基、直到4个碳原子的烷氧基、甲硫基、氨基、硝基、三氟甲基或三氟甲氧基，

R^5 代表 $-O-(CH_2)_n-R''$ 、 $-S-(CH_2)_n-R''$ 、 $-O-SO_2-R''$ 、 $-O-CO-(CH_2)_n-R''$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-R''$ 或

$-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{R}''$ 基团，其中 n 代表 $0 \sim 3$ ， R'' 代表经氟、氯、溴、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、直到 4 个碳原子的烷基、直到 4 个碳原子的烷氧基、甲硫基、氨基、直到 4 个碳原子的烷基氨基、每个烷基含有直到 4 个碳原子的二烷基氨基或乙酰氨基单取代、二取代或三取代的苯基或萘基，取代基可以相同或不同，或者 R'' 代表吡啶基、噁吩基、呋喃基、嘧啶基或吡嗪基，

R^6 和 R^7 可以相同或不同，在不同情况下代表氢、3~7 个碳原子的环烷基，或代表含有直到 14 个碳原子的直链或支化的烷基或链烯基，该烷基和链烯基可以经氟、氯、溴、羟基、直到 6 个碳原子烷氧基、直到 6 个碳原子烷硫基、烷基部分含直到 6 个碳原子的烷基羰基、羧基、直到 6 个碳原子的烷氧基羰基取代，或由硝基、三氟甲基、甲基或甲氧基选择性取代的苯基取代，或者经氰基和 / 或基团 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 取代，其中

R^9 R^{10} 可以相同或不同，在不同情况下代表氢、直到 6 个碳原子的烷基、苄基、苯乙基、苯基、乙酰基、苯甲酰基、直到 4 个碳原子的烷基磺酰基或苯磺酰基，或者代表经硝基、氟、氯、溴、直到 4 个碳原子的烷基、直到 4 个碳原子的烷氧基、直到 4 个碳原子的烷硫基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、直到 6 个碳原子的烷基氨基、每个烷基含有直到 6 个碳原子的二烷基氨基、乙酰氨基或苯甲酰基氨基单取代、二取代或三取代的苯基或萘基，取代基可以相同或不同，或者 R^9 和 R^{10} 代表吡啶基、嘧啶基、噁吩基或呋喃基。

3、按照权利要求 1 所述具有通式 (I) 的化合物以及生理上可

以接受的盐，其中

R^1 和 R^8 可以相同或不同，在不同情况下代表甲基、乙基或苄基，

R^2 代表含有直到 6 个碳原子的直链或支化的烃基，该烃基链可以由氧原子隔开，和/或经氟、氯、氰基、羟基、苯基、 α -、 β -或 γ -吡啶基取代，

R^3 和 R^4 可以相同或不同，在不同情况下代表氢、氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、硝基或三氟甲基，

R^5 代表 $-O-CH_2-R''$ ， $-S-CH_2-R''$ 或 $-O-SO_2-R''$ 基团，其中

R'' 代表经氟、氯、硝基、三氟甲基、甲基、甲氧基、氨基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、二乙氨基或乙酰氨基单取代或二取代的苯基，取代基可以相同或不同，或者 R'' 代表 α -、 β -或 γ -吡啶基，

R^6 代表氢或直到 4 个碳原子的烷基，

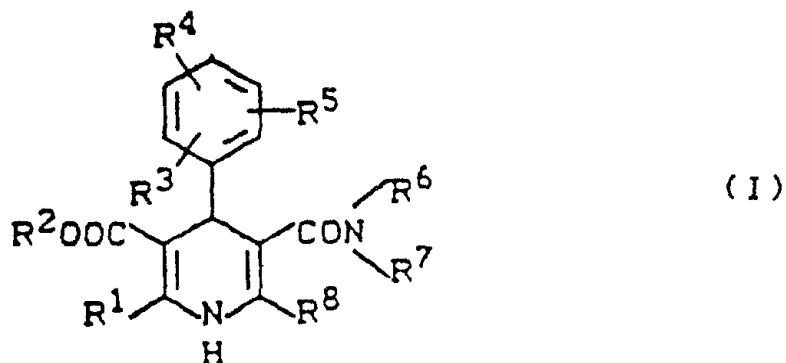
R^7 代表氢、环丙基、环戊基或环己基，或者代表含有直到 10 个碳原子的直链或支化的烷基或链烯基，该烷基或链烯基可以经氟、氯、羟基、直到 4 个碳原子的烷氧基、直到 4 个碳原子的烷硫基、烷基部分含直到 4 个碳原子的烷基羰基、羧基、直到 4 个碳原子的烷氧羰基、苯基和/或基团 $-NR^9R^{10}$ 取代，其中

R^9 和 R^{10} 可以相同或不同，代表氢、直到 4 个碳原子的烷基、苄基、苯基或乙酰基，

R^7 代表可经硝基、氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、直到 2 个碳原子的烷基氨基、每个烷基含直到 2 个

碳原子的二烷基氨基、乙酰氨基或苯甲酰氨基单取代或二取代的苯基，取代基可以相同或不同，或者 R^7 代表 α -、 β -或 γ -吡啶基。

4、制备具有通式 (I) 的二氢吡啶酰胺类化合物的方法，



其中

R^1 和 R^8 可以相同或不同，代表含有直到 6 个碳原子的直链、支化或环状的烷基，该烷基可以经羟基、氰基、苯基或卤素选择性地取代，或者 R^1 和 R^8 代表氰基或苯基，

R^2 代表含有直到 10 个碳原子的直链或支化的饱和或不饱和烃基，该烃基链可以由氧原子和/或硫原子隔开，并且可以经卤素、氰基、羟基、乙酰氧基、吡啶基取代，或是由卤素、氰基、直到 4 个碳原子的烷基、直到 4 个碳原子的烷氧基或三氟甲基选择性取代的苯基、苯氧基或苯磺酰基取代，

R^3 和 R^4 可以相同或不同，代表氢、卤素、直到 6 个碳原子的烷基、直到 6 个碳原子的烷氧基、直到 4 个碳原子的烷硫基、氰基、硝基、每个烷基含直到 4 个碳原子的二烷基氨基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲硫基，

可以经硝基、氰基、卤素、直到 6 个碳原子的烷基、直到 6 个碳原子的烷氧基、直到 6 个碳原子的烷硫基、氨基甲酰基、每个烷基含直到 6 个碳原子的二烷基氨基甲酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲硫基、氨基、直到 8 个碳原子的烷基氨基、每个烷基含直到 8 个碳原子的二烷基氨基、乙酰氨基或苯甲酰氨基单取代、二取代或三取代，取代基可以相同或不同，或者 R^6 和 R^7 代表含有氧原子、硫原子或二个氮原子等杂原子的五元~七元饱和或不饱和的杂环，

该方法的特征在于

[A] 使通式 (II) 的醛和通式 (III) 的 β -酮基羧酸酯与通式 (IV) 的 β -酮基甲酰胺和氨反应，如果合适，反应可以在惰性溶剂中进行，



式 II 中 R^3 、 R^4 和 R^5 的定义同上，



式 III 中 R^1 和 R^2 的定义同上，



式 IV 中 R^6 、 R^7 和 R^8 的定义同上，或者

[B] 使通式 (II) 的醛与通式 (III) 的 β -酮基羧酸酯和通式 (V) 的烯氨基甲酰胺反应, 如果合适, 反应可以在惰性溶剂中进行,



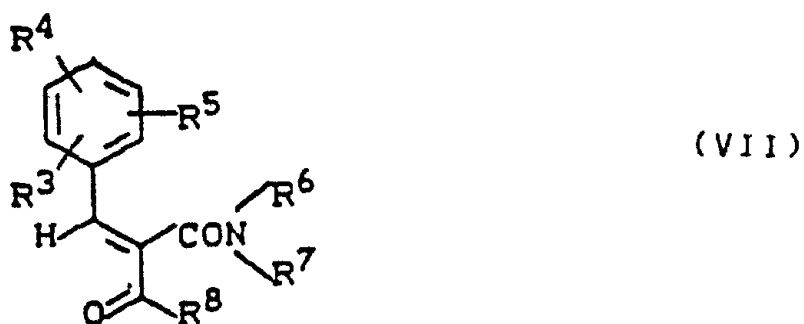
式 V 中 R^6 、 R^7 和 R^8 的定义同上, 或者

[C] 使通式 (II) 的醛与通式 (IV) 的 β -酮基甲酰胺和通式 (VI) 的烯氨基羧酸酯反应, 如果合适, 反应可在惰性溶剂中进行,



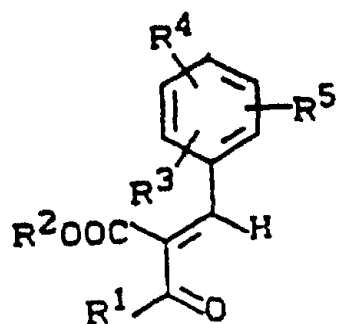
其中 R^1 和 R^2 的定义同上, 或者

[D] 使通式 (III) 的 β -酮基羧酸酯与氨和通式 (VII) 的苯亚甲基- β -酮基甲酰胺反应, 如果合适, 反应可在惰性溶剂中进行



其中 $R^3 \sim R^8$ 的定义同上, 或者

[E] 使通式 (IV) 的 β -酮基甲酰胺与氨和通式 (VIII) 的苯亚甲基- β -酮基羧酸酯反应, 如果合适, 反应可在惰性溶剂中进行,



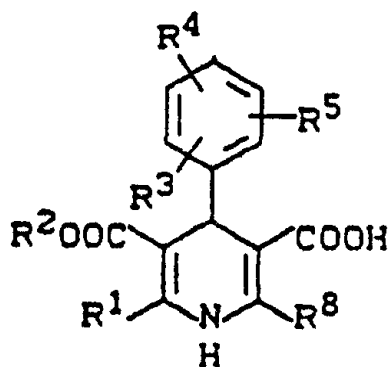
(VIII)

其中 $R^1 \sim R^5$ 的定义同上，或者

[F] 使通式 (VII) 的苯亚甲基- β -酮基甲酰胺与通式 (VI) 的烯氨基羧酸酯反应，如果合适，反应可在惰性溶剂中进行，或者

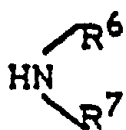
[G] 使通式 (VIII) 的苯亚甲基- β -酮基羧酸酯与通式 (V) 的烯氨基甲酰胺反应，如果合适，反应可在惰性溶剂中进行，或者

[H] 使通式 (IX) 的二氢吡啶单羧酸，如果合适，可通过具有反应性的酰基衍生物与胺 (式 X) 反应，如果合适，反应可在惰性有机溶剂中进行，



(IX)

式 IX 中 $R^1 \sim R^5$ 以及 R^8 的定义同上，



(X)

式 X 中 R^6 和 R^7 的定义同上。

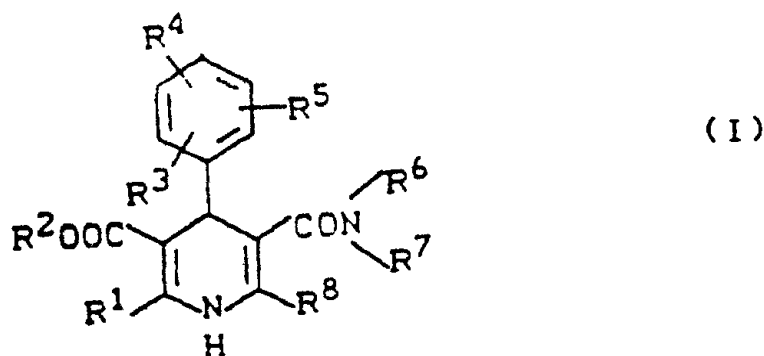
二氢吡啶酰胺类化合物，其
制备方法及其医药上的应用

本发明是关于二氢吡啶酰胺类化合物，它们的制备方法以及它们在医药上的应用，特别是作为影响循环的药物应用。

已知当苯亚甲基乙酰乙酸乙酯与 3-氨基丁烯酸乙酯或乙酰乙酸乙酯以及氨反应时，得到 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-苯基吡啶-3,5-二羧酸二乙酯 [F. Knoevenagel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 31, 743 (1898)]

某些 1,4-二氢吡啶类化合物具有有意义的药理作用也是已知的 [F. Bossert, W. vater, Naturwissen - Schäften 58, 578 (1971)]

本发明是关于具有下述通式 (I) 的新的二氢吡啶酰胺类化合物及其生理上可以接受的盐，



其中

R¹ 和 R⁸ 可以相同或不同，代表含有直到 6 个碳原子的直链、支化或环状的烷基，该烷基可选择性地经羟基、氰基、苯基或卤

素取代，或者

R^1 和 R^8 代表氰基或苯基，

R^2 代表含有直到 10 个碳原子的直链、支化或环状的饱和或不饱和的烃基，该烃基链可以由氧原子或硫原子隔开，和/或可以经卤素、氰基、羧基、乙酰氧基、吡啶基、或经苯基、苯氧基或苯磺酰基取代，其中苯基、苯氧基或苯磺酰基可以经卤素、氰基、直到 4 个碳原子的烷基、直到 4 个碳原子的烷氧基或三氟甲基选择性地取代，

R^3 和 R^4 可以相同或不同，代表氢、卤素、直到 6 个碳原子的烷基、直到 6 个碳原子的烷氧基、直到 4 个碳原子的烷硫基、氰基、硝基、每个烷基含直到 4 个碳原子的二烷基氨基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲硫基，

R^5 代表式 $-O-(CH_2)_n-R^{11}$ 、 $-S-(CH_2)_n-R^{11}$ 、 $-O-SO_2-R^{11}$ 、 $-CO-(CH_2)_n-R^{11}$ 、 $-O-CO-(CH_2)_n-R^{11}$ 、 $-CO-NH-(CH_2)_m-R^{11}$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-R^{11}$ 或 $-NH-SO_2-(CH_2)_n-R^{11}$ 所示的基团，其中 n 为 0~4，

R^{11} 代表 6~12 个碳原子的芳基，该芳基可以由卤素、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲硫基、直到 6 个碳原子的烷基、直到 6 个碳原子的烷氧基、直到 4 个碳原子的烷硫基、氨基、直到 6 个碳原子的烷基氨基、每个烷基含直到 6 个碳原子的二烷基氨基或乙酰氨基单取代~四取代，取代基可以相同或不同，或者 R^{11} 代表含氧原子、硫原子或二个氮原子等杂原子的五元~七元饱和或不饱和的杂环，

R^6 或 R^7 可以相同或不同，在不同情况下它们代表氢，含有 3 ~ 8 个碳原子的环烷基，或含有直到 18 个碳原子的直链或支化的烷基，链烯基或链炔基，上述基团可以经卤素、羟基、直到 8 个碳原子的烷氧基、直到 8 个碳原子的烷硫基、烷基部分含有直到 8 个碳原子的烷基羰基、羧基或含有 8 个碳原子的烷氧基羰基取代，还可以由经过硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、直到 4 个碳原子的烷基或直到 4 个碳原子的烷氧基任选性取代的苯基取代，也可以由氰基和 / 或基团 $-NR^9R^{10}$ 取代，

其中

R^9 和 R^{10} 可以相同或不同，在不同情况下代表氢，直到 8 个碳原子的烷基，7 ~ 14 个碳原子的芳烷基，6 ~ 12 个碳原子的芳基，直到 7 个碳原子的酰基，直到 6 个碳原子的烷基磺酰基或为 6 ~ 12 个碳原子的芳基磺酰基，或者

R^6 和 R^7 在不同情况下代表含有 6 ~ 12 个碳原子的芳基，并且该芳基可以由硝基、氰基、卤素、直到 6 个碳原子的烷基、直到 6 个碳原子的烷氧基、直到 6 个碳原子的烷硫基、氨基甲酰基、每个烷基含直到 6 个碳原子的二烷基氨基甲酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲硫基、氨基、直到 8 个碳原子的烷基氨基、每个烷基含直到 8 个碳原子的二烷基氨基、乙酰氨基或苯甲酰氨基单取代、二取代或三取代，取代基可以相同或不同，或者 R^6 和 R^7 代表含氧原子、硫原子或二个氮原子等杂原子的五元 ~ 七元饱和或不饱和的杂环，

本发明的化合物以立体异构体形式存在，有图象和镜像关系（对映体）的立体异构体，或者不为图象和镜像关系（非对映体）的立体

异构体。本发明涉及对映体、外消旋形式以及非对映体混合物，外消旋形式和对映体可以按已知方式解释为立体异构体（参看例如：C. D. Riney, Stereochemistry of Organic Compounds, McGraw-Hill, 1962)。

生理上可以接受的盐可以是本发明化合物与无机或有机酸生成的盐。优先选用与无机酸（例如盐酸、氢溴酸、磷酸或硫酸）生成的盐，或与有机羧酸或磺酸（例如乙酸、马来酸、富马酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、苯甲酸或甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸或萘二磺酸）生成的盐。

优选的通式(I)化合物是下述化合物及其生理上可以接受的盐，其中

R^1 和 R^8 可以相同或不同，并且在不同情况下代表含有直到4个碳原子并且可由羟基、苯基、氟、氯或溴选择性取代的直链或支化的烷基，或者代表氰基或苯基；

R^2 代表含有直到8个碳原子的直链或支化的饱和或不饱和的烃基，并且该烃链可以由氧原子隔开，和/或可以经氟、氯、溴、氰基、羟基取代，或由经氟、氯、甲基、甲氧基或三氟甲基选择性取代的苯氧基取代，或由 α -、 β -或 γ -吡啶基取代；

R^3 和 R^4 可以相同或不同，在不同情况下代表氢、氟、氯、溴、直到4个碳原子的烷基、直到4个碳原子的烷氧基、甲硫基、氰基、硝基、三氟甲基或三氟甲氧基；

R^5 代表式 $-O-(CH_2)_n-R''$ 、 $-S-(CH_2)_n-R''$ 、 $-O-SO_2-R''$ 、 $-O-CO-(CH_2)_n-R''$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-R''$ 或 $-NH-SO_2-(CH_2)_n-R''$ ，其中 n 为 $0 \sim 3$ ，

R¹¹ 代表由氟、氯、溴、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、直到 4 个碳原子的烷基、直到 4 个碳原子的烷氧基、甲硫基、氨基、直到 4 个碳原子的烷基氨基、每个烷基含有直到 4 个碳原子的二烷基氨基或乙酰氨基单取代、二取代或三取代的苯基或萘基，取代基可以相同或不同，或者 R¹¹ 代表吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻啶基或吡嗪基，

R⁶ 和 R⁷ 可以相同或不同，在不同情况下代表氢或含有 3~7 个碳原子的环烷基，或者是含有直到 14 个碳原子的直链或支化的烷基或链烯基，并且该烷基和链烯基可以经氟、氯、溴、羟基、直到 6 个碳原子的烷氧基、直到 6 个碳原子的烷硫基、烷基部分含有直到 6 个碳原子的烷基羰基、羧基、直到 6 个碳原子的烷氧基羰基取代，或是由硝基、三氟甲基、甲基或甲氧基选择性取代的苯基取代，或是由氰基和/或基团 -NR⁹R¹⁰ 取代，其中

R⁹ 和 R¹⁰ 可以相同或不同，在不同情况下代表氢、直到 6 个碳原子的烷基、苄基、苯乙基、苯基、乙酰基、苯甲酰基、直到 4 个碳原子的烷基磺酰基或苯基磺酰基，或者 R⁹ 和 R¹⁰ 代表由硝基、氟、氯、溴、直到 4 个碳原子的烷基、直到 4 个碳原子的烷氧基、直到 4 个碳原子的烷硫基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、直到 6 个碳原子的烷基氨基、每个烷基含有直到 6 个碳原子的二烷基氨基、乙基、乙酰氨基或苯甲酰氨基单取代、二取代或三取代的苯基或萘基，取代基可以相同或不同，或者 R⁹ 和 R¹⁰ 代表吡啶基、嘧啶基、噻吩基或呋喃基。

特别优选的式 (I) 化合物是下述化合物及其生理上可以接受的盐，其中

R^1 和 R^8 可以相同或不同，在不同情况下代表甲基、乙基或苄基，

R^2 代表含有直到 6 个碳原子的直链或支化的烃基，该烃基链可以被氧原子隔开，和/或可以经氟、氯、氰基、羟基、苯基、 α -、 β -或 γ -吡啶基取代，

R^3 或 R^4 可以相同或不同，在不同情况下代表氢、氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、硝基或三氟甲基，

R^5 代表式 $-O-CH_2-R''$ 、 $-S-CH_2-R''$ 或 $-O-SO_2-R''$ 的基团，其中，

R'' 代表由氟、氯、硝基、三氟甲基、甲基、甲氧基、氨基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、二乙氨基或乙酰氨基单取代或二取代的苯基，取代基可以相同或不同，或者代表 α -、 β -或 γ -吡啶基，

R^6 代表氢或直到 4 个碳原子的烷基，

R^7 代表氢、环丙基、环戊基或环己基，或代表含有直到 10 个碳原子的直链或支化的烷基或链烯基，并且该烷基或链烯基可以经氟、氯、羟基、直到 4 个碳原子的烷氧基、直到 4 个碳原子的烷硫基、烷基部分含有直到 4 个碳原子的烷基羰基、羧基、直到 4 个碳原子的烷氧基羰基、苯基和/或 $-NR^9R^{10}$ 基团取代，其中

R^9 和 R^{10} 可以相同或不同，代表氢、直到 4 个碳原子的烷基、苄基、苯基或乙酰基，

R^7 代表可经硝基、氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、直到 2 个碳原子的烷基氨基、每个烷基含有直到 2

个碳原子的二烷基氨基、乙酰氨基或苯甲酰氨基取代的苯基，取代基可以相同或不同，或者 R^7 代表 α -、 β -或 γ -吡啶基。

$R^1 \sim R^8$ 有上述定义的本发明通式 (I) 化合物可以按下法制得，其中

[A] 使通式 (II) 的醛和通式 (III) 的 β -酮基羧酸酯与通式 (IV) 的 β -酮基甲酰胺及氨反应，如果合适，反应可在惰性溶剂中进行；



式 II 中 R^3 、 R^4 和 R^5 的定义同上，

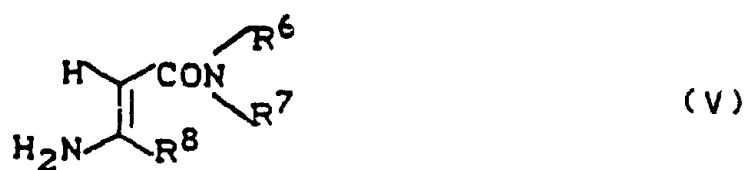


式 III 中 R^1 和 R^2 的定义同上，



式 IV 中 R^6 、 R^7 和 R^8 的定义同上，或者

[B] 使通式 (II) 的醛与通式 (III) 的 β -酮基羧酸酯和通式 (V) 的烯氨基甲酰胺反应，如果合适，反应可在惰性溶剂中进行，



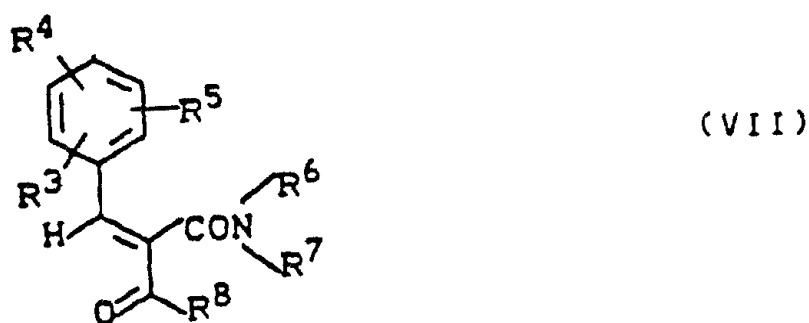
其中 R^6 、 R^7 和 R^8 的定义同上，或者

〔C〕使通式(II)的醛与通式(IV)的 β -酮基甲酰胺和通式(VI)的烯氨基羧酸酯反应，如果合适，反应可在惰性溶剂中进行，



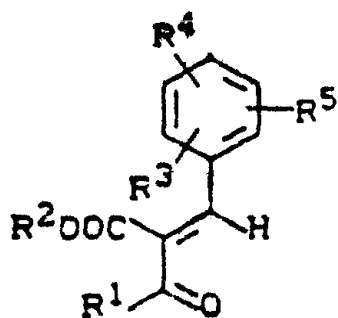
其中 R^1 和 R^2 的定义同上，或者

〔D〕使通式(III)的 β -酮基羧酸酯与氨和通式(VII)的苯亚甲基- β -酮基甲酰胺反应，如果合适，反应可在惰性溶剂中进行，



其中 $\text{R}^3 \sim \text{R}^8$ 的定义同上，或者

〔E〕使通式(IV)的 β -酮基甲酰胺与氨和通式(VIII)的苯亚甲基- β -酮基羧酸酯反应，如果合适，反应可在惰性溶剂中进行，



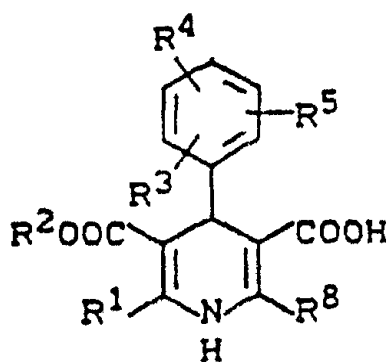
(VIII)

其中 $R^1 \sim R^5$ 的定义同上, 或者

[F] 使通式 (VII) 的苯亚甲基- β -酮基甲酰胺与通式 (VI) 的烯
~~氨基羧酸酯~~反应, 如果合适, 反应可在惰性溶剂中进行, 或者

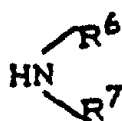
[G] 使通式 (VIII) 的苯亚甲基- β -酮基羧酸酯与通式 (V) 的烯
氨基甲酰胺反应, 如果合适, 反应可在惰性溶剂中进行, 或者

[H] 使通式 (IX) 的二氢吡啶单羧酸 (如果合适, 可以经过具有反
应活性的酰基衍生物) 与通式 (X) 的胺反应, 如果合适, 反应可在
惰性溶剂中进行,



(IX)

式 IX 中 $R^1 \sim R^5$ 和 R^8 的定义同上,



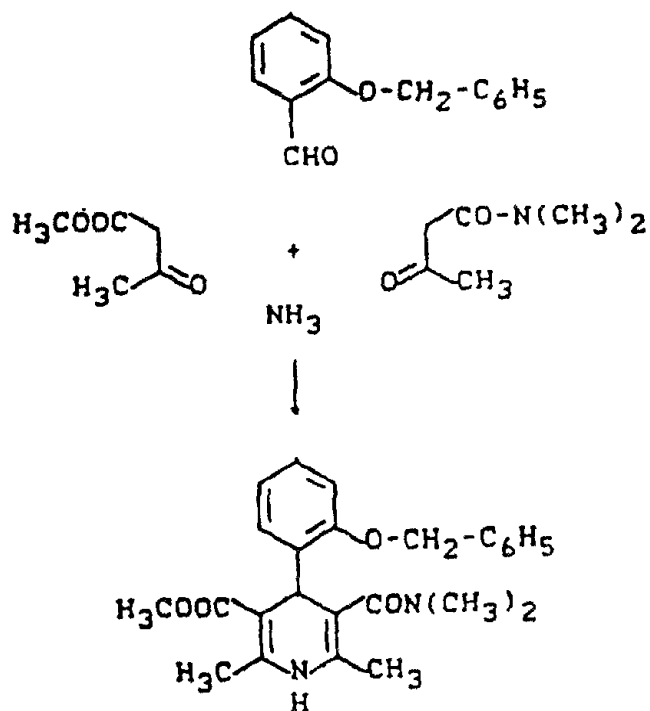
(X)

式X中R⁶和R⁷的定义同上。

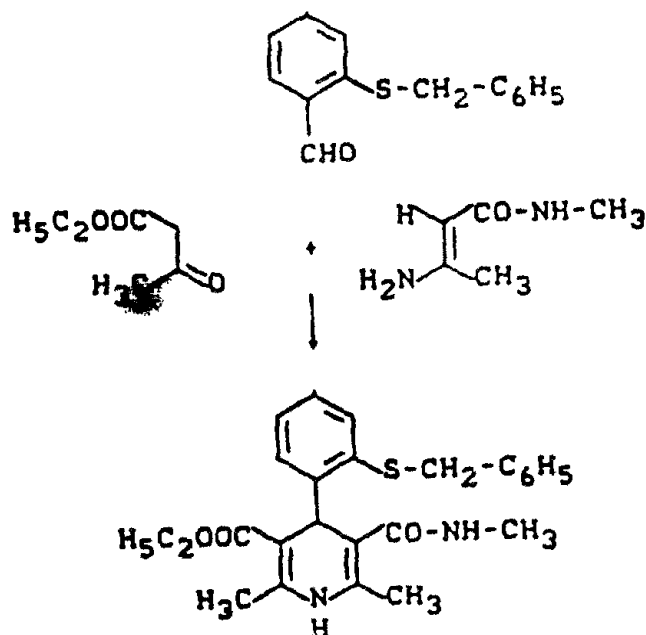
值得提到的具有反应活性的酰基衍生物有：活化的酯类，羟基琥珀酰亚胺酯类、酰基咪唑啉化物、酰卤、混合酸酐，或者在环己基碳二亚胺存在下进行反应。

根据应用的起始原料的类型，用下述反应式表示本发明化合物各种不同的合成方法：

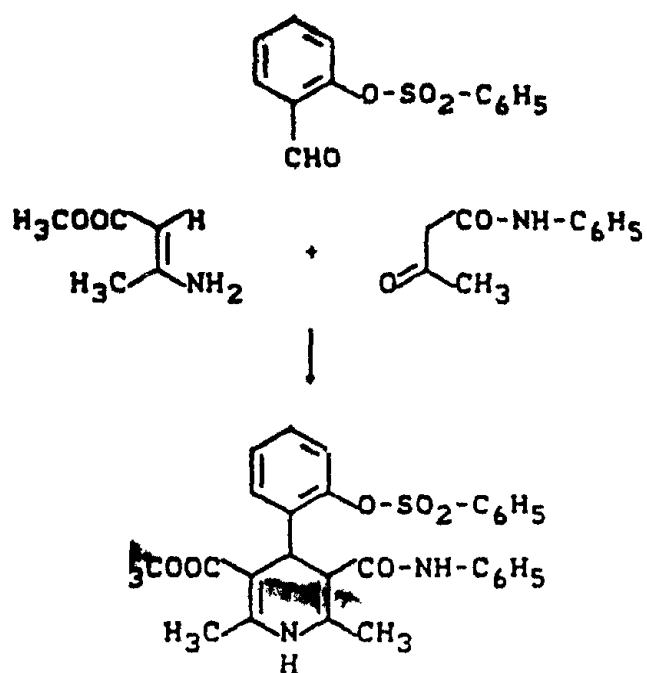
[A]



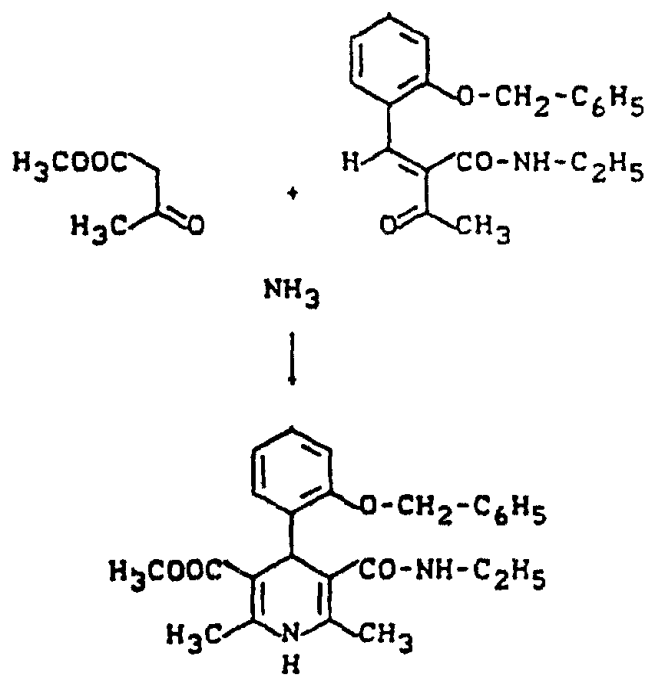
[B]



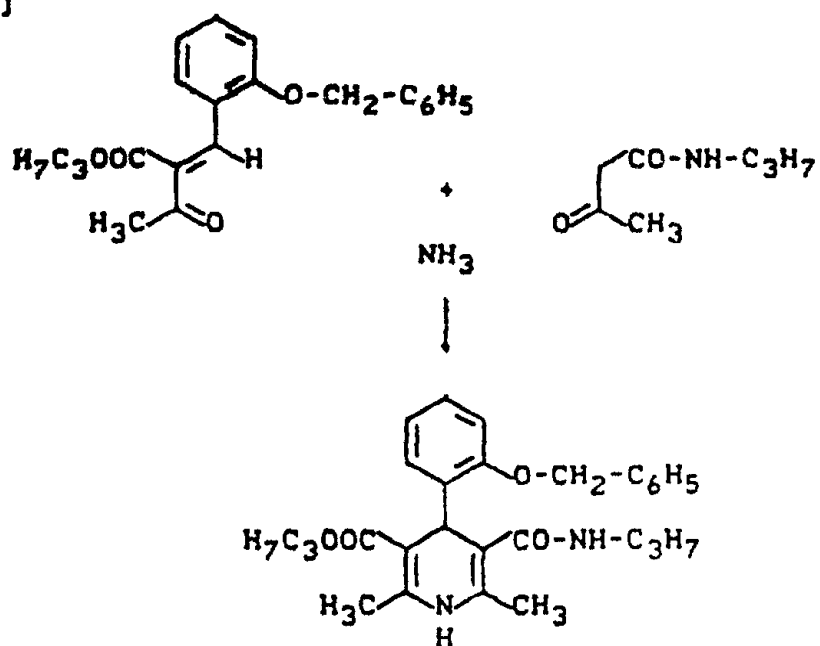
[C]



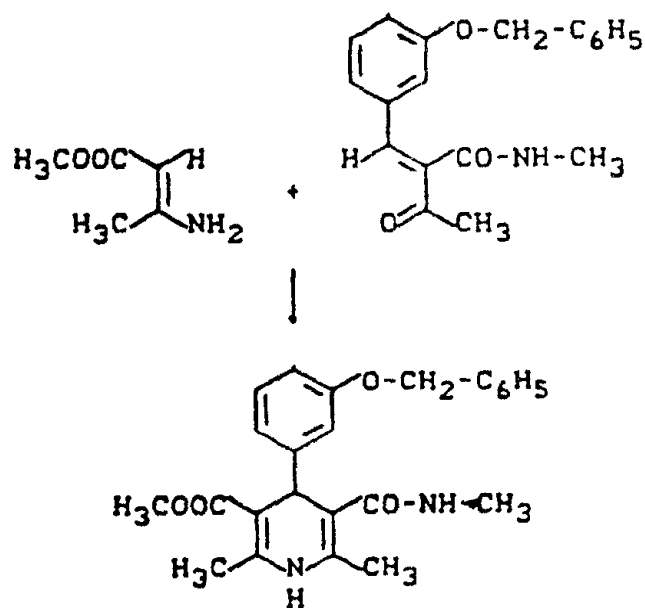
[D]



[E]



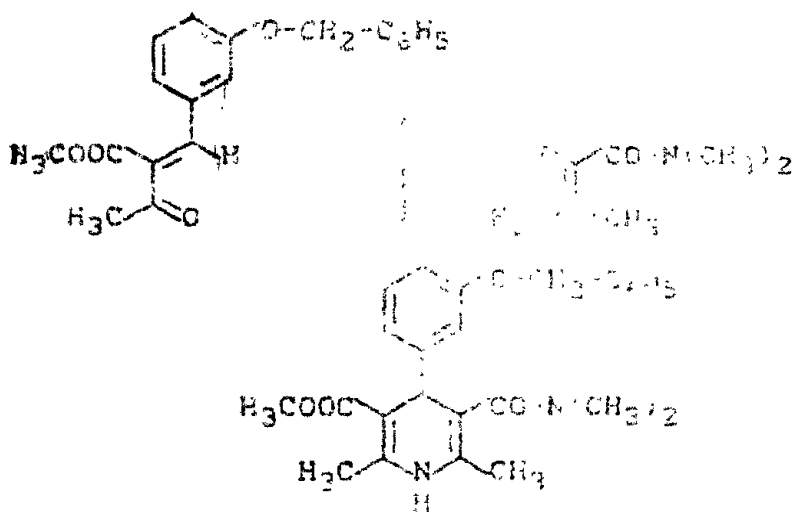
[F]



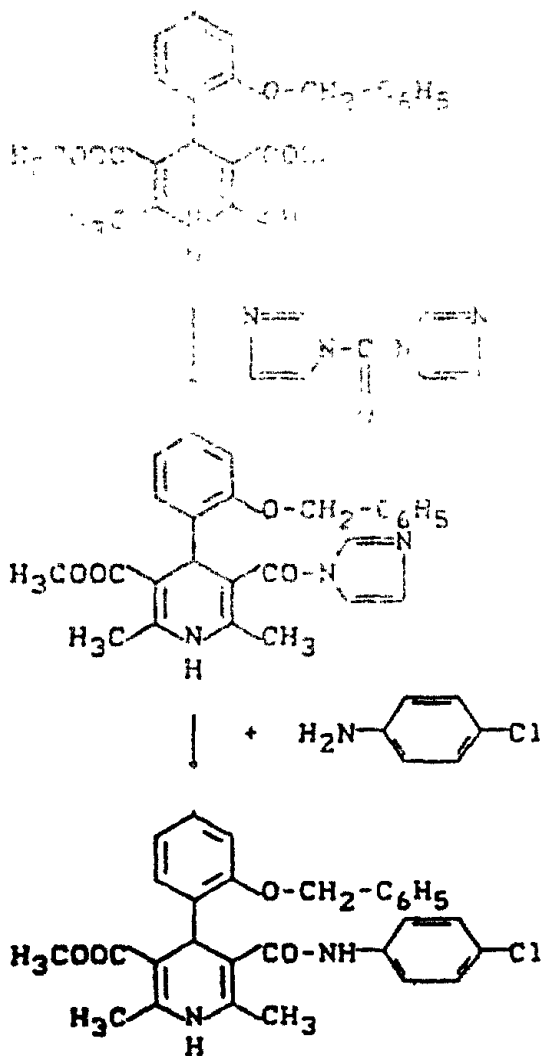
[例]

劑

有



[例]



方法 A~G

合适的溶剂是水或在反应条件下不起反应的所有惰性有机溶剂。较好的溶剂有醇类，例如甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇；醚类，如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇单甲醚或乙二醇二甲醚；酰胺类，例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或六甲基磷酸三酰胺；或者为冰醋酸、二甲基亚砷、乙腈或吡啶。

反应温度可以在较宽的范围内变动。一般来讲、反应温度为 $+10^{\circ}\text{C}\sim+150^{\circ}\text{C}$ ，最好为 $+20^{\circ}\text{C}\sim+100^{\circ}\text{C}$ 。特别是，反应通常在具体溶剂的沸点温度下进行。

反应通常在大气压下进行，但也可在加压或减压下进行。一般来讲，反应是在大气压下进行。

当进行本发明方法 A~G 时，参加反应的物质的比例是不重要的。但是通常应用等摩尔的反应物。最好在真空下通过蒸馏的方法除去溶剂，并且将得到的结晶形式的残留物重结晶，从而使本发明的物质分离和纯化，如果需要，可以从合适的溶剂中仅经冰冷却后使产物纯化。在某些情况下，需要通过层析分离法使本发明化合物纯化。

用作起始原料的醛（式Ⅱ）是已知的，或者可以用已知的方法制得〔西德专利 2, 165, 260; 2, 401, 665; T. D. Harris, G. P. Roth, J. Org. chem. 44, 2004 (1979); W. J. Dale, H. E. Henning, J. Am. chem. soc. 78, 2543 (1956); chem. Abstr. 59, 13929 (1963)〕。

用作起始原料的 β -酮基羧酸酯（式Ⅲ）是已知的，或者可以用已知的方法制得〔D. B. Baughman in Houben Weyl's "Methoden der Organischen Chemie"〔有机化学方法〕

Vol. VII/4, 230 (1968); Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, J. org. Chem. 43, 2087 (1978)]

用作起始原料的 β -酮基甲酰胺(式IV)是已知的,或者可以用已知的方法制得〔西德专利1,142,859〕。

用作起始原料的烯氨基甲酰胺(式V)是已知的,或者可以用已知的方法制得〔西德专利2,228,377〕。

用作起始原料的烯氨基羧酸酯(式VI)是已知的,或者可以用已知的方法制得〔F. A. Gl-ickman, A. C. Cope, J. Am. Chem. soc. 67, 1017 (1945)〕。

用作起始原料的苯亚甲基- β -酮基甲酰胺(式VII)和苯亚甲基- β -酮基羧酸酯(式VIII)是已知的,或者可以用已知的方法制得〔G. Jones "The Knoevenagel Condensation" in Organic Reactions Vol. XV, 204 (1967)〕。

本发明的方法H是根据已知的使羧酸转变为甲酰胺的文献方法进行的。在该方法中,首先使羧酸转变为具有反应活性的形式,例如酰氯或酰基咪唑化物,将其分离出,并且进行下一步反应,或者不经分离就地直接酰胺化,得到本发明的化合物。除无机卤化物(例如亚硫酸氯、三氯化磷或五氯化磷)或羰基二咪唑之外,值得提出的活性试剂有碳二亚胺类,例如环己基碳二亚胺,1-环己基-3-〔2-(N-甲基-吗啉代)-乙基〕碳二亚胺对甲苯磺酸盐,或在二环己基碳二亚胺存在下应用N-羟基-苯并-三唑或N-羟基苯邻二甲酰亚胺。当然,二氢吡啶单羧酸类也能以其盐的形式应用〔该酰胺化方

法已作为发明物如: Fieser, *Organic Chemistry*, 3rd ed., McGraw-Hill, New York, 1954, p. 116.

如果合

本说明书中, 如果合, 参见 *Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1955, page 231-236; *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 4, p. 231; Hess, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1955 (1955); *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 4, p. 231; Kennel, *Adv. in Protein Chem.*, 22, 485 (1957); W. J. Bonner, P. J. McNamara, *J. Org. Chem.*, 26, 237 (1961); H. J. Laab, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 1, 551 (1952); Fieser & Fisher, *Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., 1967, 116, 114; H. C. Beyerman, G. O. van der Brink, *Re. Trav.*, 80, 1372 (1961); C. A. Buehler, D. E. Pearson, John Wiley & Sons, Volume 1 (1970), page 895 ff., Volume 21, 1970.

除水以外, 适用于方法H的溶剂还可以在反应条件下不进行反应的所有惰性溶剂, 溶剂中较好的有醚类, 例如乙醚, 二氧六环, 四氢呋喃, 乙二醇单甲醚或乙二醇二甲醚, 或为卤代烃类, 例如二氯甲烷、三氯甲烷或四氯甲烷, 或为酰胺类, 例如二甲基甲酰胺, 二甲基乙酰胺或六甲基磷酸三酰胺, 或为烃类, 例如苯, 甲苯或二甲苯, 或为乙腈, 硝基甲烷, 吡啶, 二甲基亚砷或乙酸乙酯。同样, 可以应用上述溶剂的混合物。如果要分离二氢吡啶单羧酸的活性中间体, 那么式(X)的胺类也可以单独用作为稀释剂。

反应温度可以在较宽的范围内变动。一般来讲, 进行反应的温度范围为 $-70^{\circ}\text{C} \sim +140^{\circ}\text{C}$, 最好为 $-20^{\circ}\text{C} \sim +100^{\circ}\text{C}$ 。

反应可以在大气压下进行, 但是也可以在加压或减压下进行。通常, 反应是在大气压下进行。

当进行本发明的H方法时, 参加反应物质的比例是不重要的。但是通常应用等摩尔的反应物。然而已经证明, 应用过量5~10倍(摩尔)的胺是有利的。直接应用大量过量的胺作溶剂特别方便。

用作起始原料的二氢吡啶单羧酸(式X)是已知的, 或者可以用

已知的方法制得〔西德专利 2,847,286 ; 3,206,671 和 2,962,241〕。

用作起始原料的胺(式 X)是已知的,或者可以用已知的方法制得〔Houben Weyls“Methoden der Organischen Chemie”(有机化学方法) Vol. XI/1; Paulsen, Angewandte Chemie 78, 501 ~ 566 (1966)〕。

本发明化合物具有料想不到的、有价值的药理作用。本发明化合物可以影响心脏的收缩能力,平滑肌的弹性,电解质和液体的平衡。

因此,本发明化合物可以用于治疗病理上变化的血压病和心脏不适,还可以用作冠状动脉治疗剂。

此外,本发明化合物还可以用于治疗心脏节律紊乱、肾脏不适、肝硬变、腹水、肺水肿、大脑水肿、妊娠水肿、青光眼或糖尿病。

在受刺激的离体豚鼠心脏的乳头状肌肉上发现了本发明化合物作用于心脏的功能。为此,将试验动物(体重为 200 克的雌、雄豚鼠)杀死,切开胸腔,取出心脏。试验中从右心室取出可以接受的最小的乳头状肌肉,并且水平地固定在器官浴中。在本方法中,肌肉的一端用同时刺激标本的二个金属电极固定,肌肉的另一端通过细线与力传感器相连。超过阈值,以 1 Hz 频率刺激乳头状肌肉。将克雷布斯—汉斯莱特(Krebs-Henseleit)溶液(毫摩尔浓度为: NaCl 118; Na₂CO₃ 25, KCl 10; KH₂PO₄ 1.2; MgSO₄ 1.2; CaCl₂ 1.8; 葡萄糖 10, PH 7.4)连续地通过体积为约 2 毫升的器官浴,通过浴液的速度为 4 毫升/分钟,温度为 32 C。通过相连的力传感器等距离地测定乳头状肌肉的收缩力,并且记录在记录仪上。

使本发明物质溶于克雷布斯—汉斯莱特溶液中，浓度为10微克/毫升，如果合适，可以用助溶剂（DMSO，浓度可到0.5%）。在本试验中，本发明的二氢吡啶甲酰胺类化合物相对于对照值抑制率具有大于10%的抑制乳头状肌收缩力的作用。

用已知的方法，应用惰性的、无毒的、药学上可以接受的适当赋形剂或溶剂可以将新的有效化合物转变为常用的剂型，例如片剂、包衣片剂、小丸剂、颗粒剂、气溶胶、糖浆剂、乳剂、混悬剂和溶液剂。在上述各剂型中，治疗上有效化合物的含量应占全部混合物重量的0.5~90%，即在该剂量范围，药物的量是足够的。

制剂的配制，例如可以将有效化合物与溶剂和/或赋形剂混合，如果合适，可以应用乳化剂和/或分散剂，当应用水作为稀释剂时，可选择性地应用有机溶剂作为辅助溶剂。

值得指出的辅助物质的实例有：水、无毒的有机溶剂，例如链烷烃（如矿物油馏分），植物油（如花生油、芝麻油），醇类（如乙醇、甘油），赋形剂，例如磨细的天然物质（如高岭土、粘土、滑石和白垩），磨细的合成物质（如高度分散的二氧化硅或硅酸盐），糖类（如蔗糖、乳糖和葡萄糖），乳化剂（如聚氧乙烯脂肪酸酯，聚氧乙烯脂肪醇醚、烷基磺酸盐和芳基磺酸盐），清洁剂（如木质素、亚硫酸盐废液、甲基纤维素、淀粉和聚乙烯吡咯烷酮）以及润滑剂（如硬脂酸镁、滑石、硬脂酸、十二烷基硫酸钠）。

可以按通常的方式服用，口服或非胃肠道给药较好，最好为经舌给药或静脉注射。当然，在口服给药的情况下，片剂除含上述赋形剂之外，还可以含有添加剂（例如柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙），以及其他附加的物质，例如淀粉（最好为土豆淀粉）、明胶等。此外，

片剂还可以含润滑剂，例如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠、滑石。在水混悬剂的情况，除上述辅助剂之外，还可以将各种矫味剂或着色剂加到含有效化合物的制剂中。

在非经胃肠道给药的情况下，应用合适的液体赋形剂，可以得到有效化合物的溶液剂。

为获得有效的结果，已经证明在静脉注射的情况下，按0.001~1毫克/千克体重给药是合适的，最好按0.01~0.5毫克/千克体重给药；在口服的情况下，按0.01~20毫克/千克体重给药，最好按0.1~10毫克/千克体重给药。

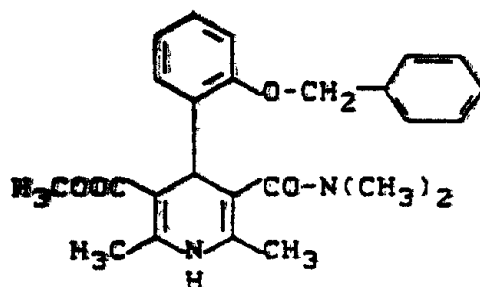
此外，考虑到体重、服药方法、各种药物的具体情况、药物配方的性质、服药时间或服药间隔诸因素，有时需要改变剂量。因此，在某些情况下，应用少于上述最小剂量是足够的，而在另一些情况下，需要应用高于上述限制的剂量。当服用剂量较大时，在一天中需要将剂量分成几个单独的剂量服用。

制备实例

R_f 值: Merck 厂的薄层层析 (TLC) 铝薄片，复盖厚度为0.2毫米，硅胶60 F 254；流动相甲苯/乙酸乙酯，体积比1:2。

实例 1

5-(二甲基氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



方法 A

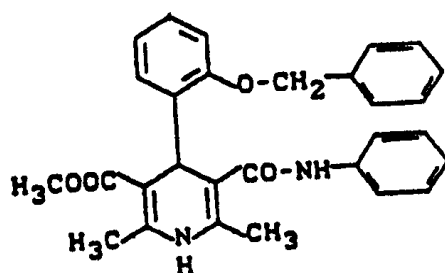
将 2.12 克 (10 毫摩尔) 2-苄氧基-苯甲醛与 1.16 克 (10 毫摩尔) 乙酰乙酸甲酯、1.29 克 N,N-二甲基乙酰基乙酰胺和 1 毫升氨水煮沸 18 小时。混合物冷却并蒸发。蒸发后的残留物溶于乙酸乙酯中,用水洗涤 2 次,干燥并蒸发。在硅胶柱上层析纯化,用甲苯/乙酸乙酯混合液洗脱。收集纯化的部分并蒸发。用乙醚/乙酸乙酯 (10:1) 研磨中产物结晶,得 0.8 克 (理论产率的 19%) 无色结晶,熔点 162~163℃。

方法 B

将 2 克 (6.45 毫摩尔) 2-苄氧基-苯亚甲基乙酰乙酸甲酯与 0.83 克 (6.45 毫摩尔) N,N-二甲基乙酰基乙酰胺和 0.53 毫升氨水回流 18 小时。混合物冷却并蒸发。蒸发残留物溶于乙酸乙酯,与水一起振摇 2 次,干燥和蒸发。产品混合物在硅胶柱上层析纯化,用甲苯/乙酸乙酯混合液洗脱。收集纯化的部分并蒸发。用乙醚和少许乙酸乙酯研磨中产物结晶,吸滤收集结晶,得 0.6 克 (理论产率的 22.9%) 无色的物质,熔点 163~165℃, $R_f = 0.118$ 。

实例 2

5-(苯基氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯

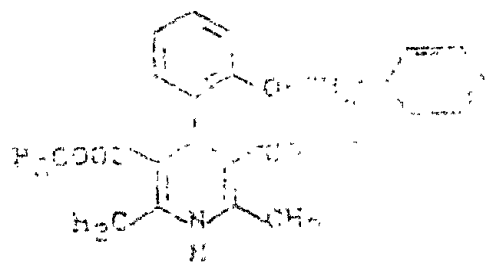


方法 G

将 3.1 克 (10 毫摩尔) 3-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯与 1.76 克 (10 毫摩尔) 5-(环丙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯在 20 毫升乙醇中煮沸 3 小时。混合物冷却并蒸发。蒸发残留物与乙醚一起搅拌，过滤，经乙醚重结晶，得 1.3 克 (理论产率的 51.3%) 无色结晶，熔点 191~193℃。

实例 3

5-(环丙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯

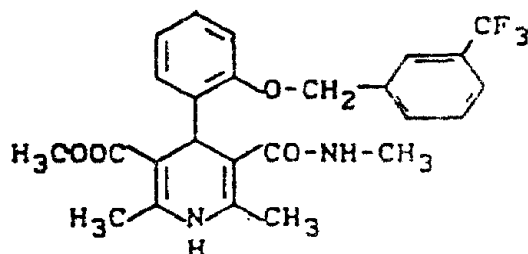


方法 H

将 20 克 (45.24 毫摩尔) 5-(环丙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯溶于 130 毫升无水二甲基甲酰胺中，加入 5.63 毫升 (80.1 毫摩尔) 环丙胺，混合物在氩气中于 90~100℃ 搅拌 20 小时。反应混合物冷却并蒸发。蒸发的残留物溶于乙酸乙酯中，依次用水、1N 盐酸、水、碳酸氢钠水溶液及水洗涤，干燥并蒸发。蒸发的残留物与甲苯一起搅拌，吸滤，用甲苯洗涤。用约 60 毫升甲苯重结晶，得 14.95 克 (理论产率的 76.7%) 无色结晶，熔点 191~193℃。

实例 4

5-(甲基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(3-三氟甲基-苄氧基)苯基]吡啶-3-羧酸甲酯

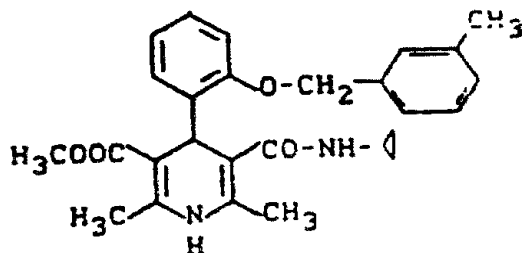


将 3.5 克 (6.8 毫摩尔) 5-(咪唑基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(3-三氟甲基-苄氧基)苯基]吡啶-3-羧酸甲酯 (由 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(3-三氟甲基-苄氧基)苯基]吡啶-3,5-二羧酸单甲酯与羰基双咪唑在四氢呋喃中的反应制得) 与 40 毫升 40% 甲胺溶液搅拌过夜, 无需进一步纯化, 将析出物用过滤收集, 并用水充分洗涤。干燥, 用少量甲苯重结晶。得白色固体 (理论产率 10.3%) 无色产品, 熔点 156~157°C。

下述化合物可按实例 1~4 类似的方法制得:

实例 5

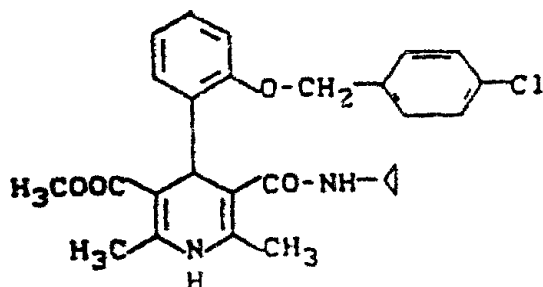
5-(环丙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(3-甲基-苄氧基)苯基]-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 176°C

实例 6

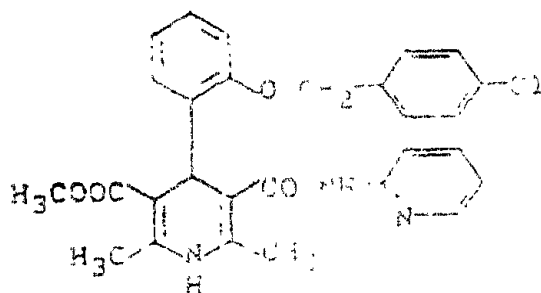
5 - ((环丙基氨基甲酰基) - 4 - [2 - (4 - 氯 - 苄氧基) 苯基] - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯



熔点: 178℃

实例 7

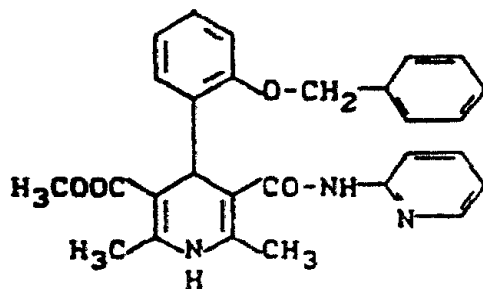
5 - ((2 - 吡啶基) 氨基甲酰基) - 4 - [2 - (4 - 氯 - 苄氧基) 苯基] - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯



熔点: 201~204℃

实例 8

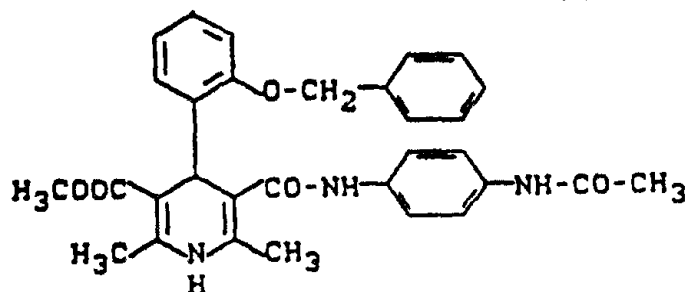
5 - ((2 - 吡啶基) 氨基甲酰基) - 4 - (2 - 苄氧基 - 苯基) - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯



熔点: 164~165℃

实例 1 2

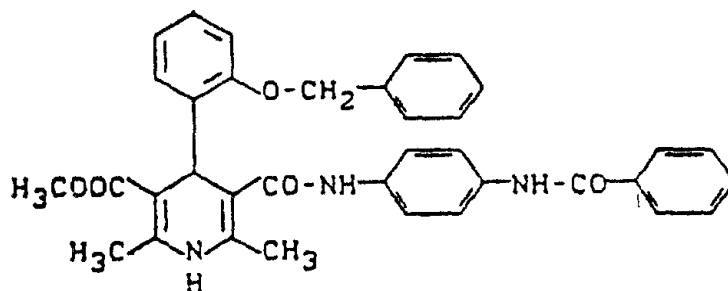
5 - ((4 - 乙酰氨基苯基) 氨基甲酰基) - 4 - (2 - 苄氧基 - 苯基) - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯



熔点: 298°C (分解)

实例 1 3

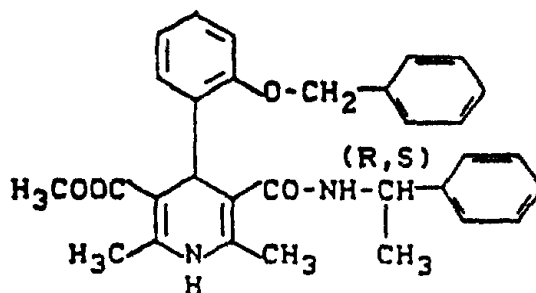
5 - ((4 - 苯甲酰氨基苯基) 氨基甲酰基) - 4 - (2 - 苄氧基 - 苯基) - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯



熔点: 197°C

实例 1 4

5 - ((1 - 苯基乙基) 氨基甲酰基) - (R, S) - 4 - (2 - 苄氧基 - 苯基) - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯 (R, S 混合物)



熔点: 162°C

实例 15

5-(4-甲氧基苄氧基)-4-(2-甲氧基-1-萘基)-1,2-

二氢-2,6-二甲基-

吡啶-3-羧酸甲酯

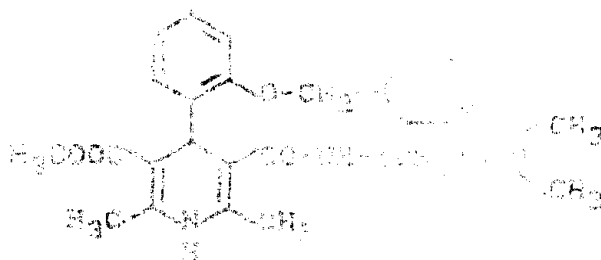


熔点: 182°C

实例 16

5-(4-甲氧基苄氧基)-4-(2-甲氧基-1-萘基)-1,2-二氢-2,6-二甲基-

吡啶-3-羧酸甲酯

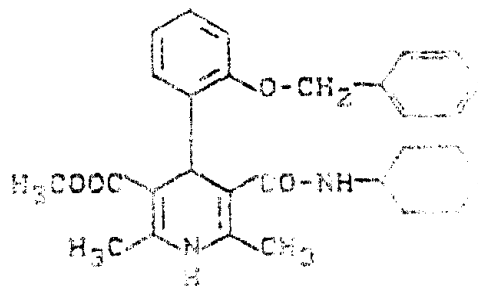


熔点: 89~90°C

实例 17

5-(环己基氨基甲酰基)-4-(2-甲氧基-1-萘基)-1,2-

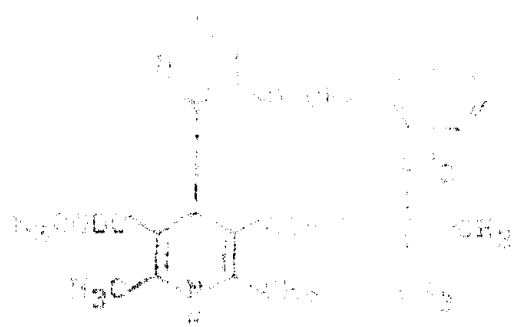
二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 168~171°C

实例 19

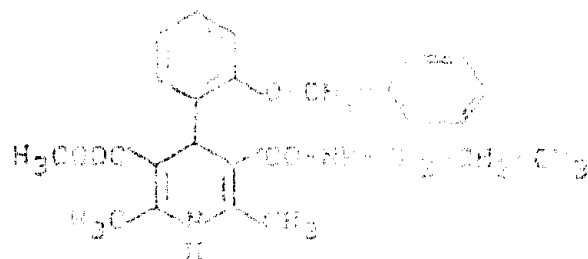
5 - ((2 - 甲基 - 丙基) 氨基甲酰基) - 4 - (2 - 苄氧基 - 苯基) - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡啶 - 羧酸甲酯



熔点: 148°C

实例 20

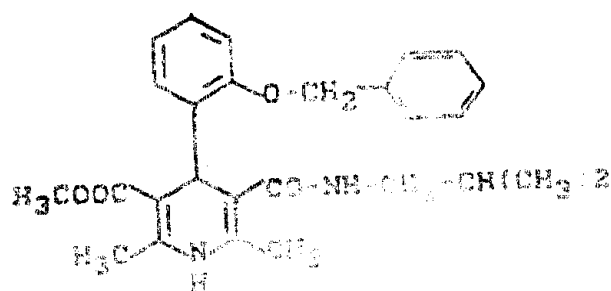
5 - ((2 - 苄氧基 - 丙基) 氨基甲酰基) - 4 - (2 - 苄氧基 - 苯基) - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡啶 - 羧酸甲酯



泡沫状物, $R_f = 0.37$

实例 20

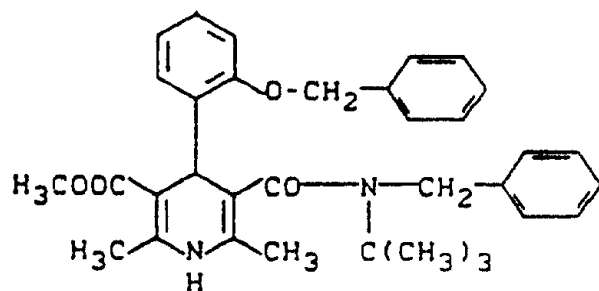
5 - ((2 - 甲基 - 丙基) 氨基甲酰基) - 4 - (2 - 苄氧基 - 苯基) - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡啶 - 羧酸甲酯



熔点：134℃

实例 2 1

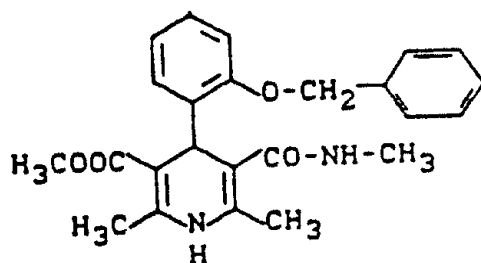
5-(N-苄基-N-叔丁基氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点：128℃

实例 2 2

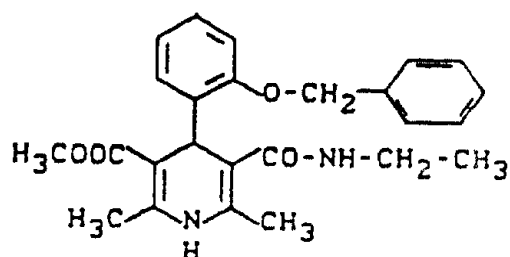
5-(甲基氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点：105℃

实例 2 3

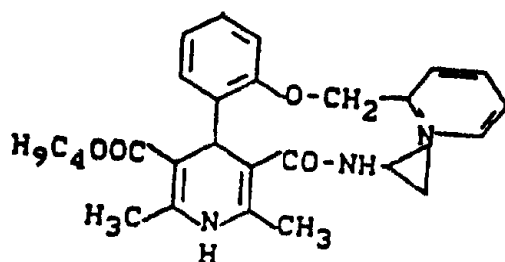
5-(乙基氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 172℃

实例 24

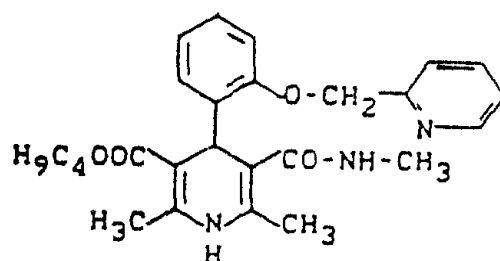
5-(环丙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(2-吡啶基)甲氧基-苯基]-吡啶-3-羧酸丁酯



泡沫状物, $R_f = 0.1$

实例 25

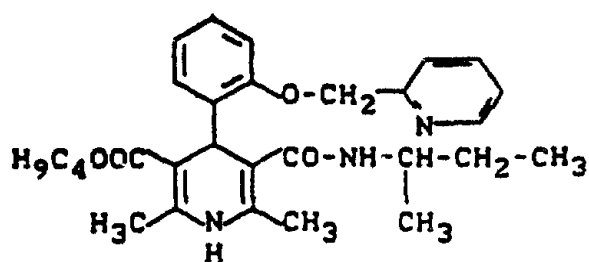
5-(甲基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(2-吡啶基)甲氧基-苯基]-吡啶-3-羧酸丁酯



泡沫状物, $R_f = 0.07$

实例 26

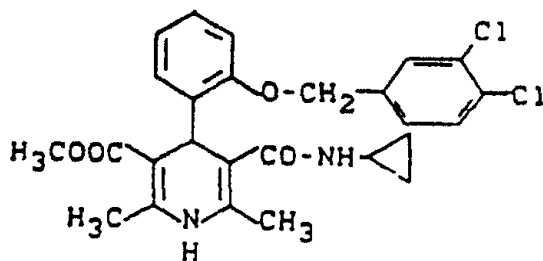
5-((1-甲基丙基)氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(2-吡啶基)甲氧基-苯基]-吡啶-3-羧酸丁酯



泡沫状物， $R_f = 0.25$

实例 2 7

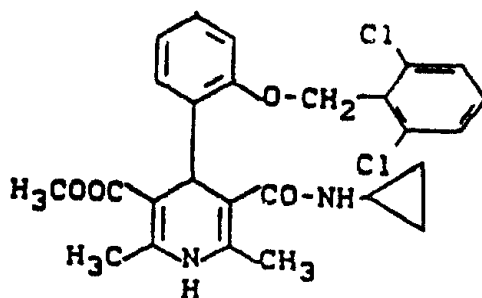
5-(环丙基氨基甲酰基)-4-[2-(3,4-二氯-苄氧基)-苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 195°C

实例 2 8

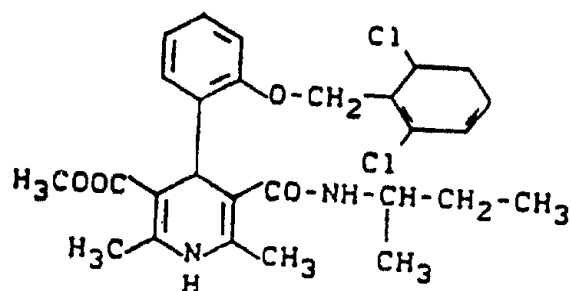
5-(环丙基氨基甲酰基)-4-[2-(2,6-二氯-苄氧基)苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 178°C

实例 29

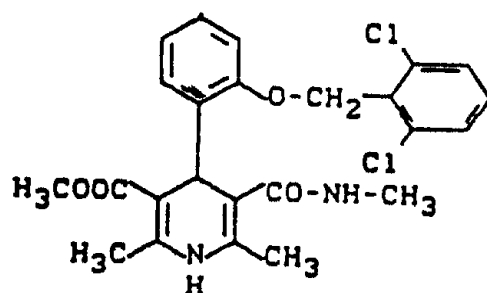
5 - ((1 - 甲基 - 丙基) 氨基甲酰基) - 4 - [2 - (2 , 6 - 二氯 - 苄氧基) 苯基] - 1 , 4 - 二氢 - 2 , 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯



Rf = 0.36

实例 30

5 - (甲基氨基甲酰基) - 4 - [2 - (2 , 6 - 二氯 - 苄氧基) 苯基] - 1 , 4 - 二氢 - 2 , 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯

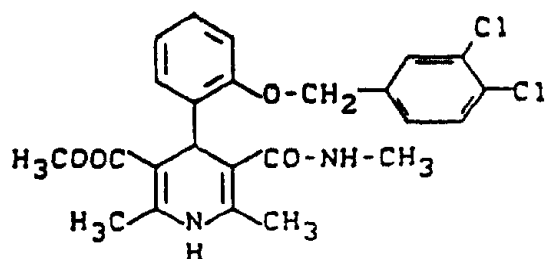


熔点: 133℃

实例 31

5 - (甲基氨基甲酰基) - 4 - [2 - (3 , 4 - 二氯 - 苄氧基) 苯基] - 1 , 4 - 二氢 - 2 , 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯

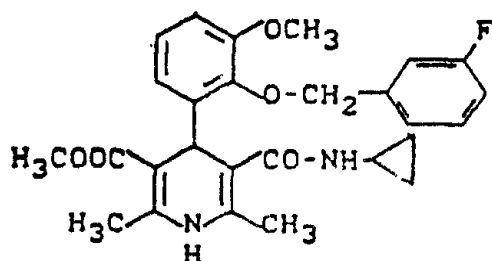
基) - 苯基] - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯



熔点: 120°C

实例 3 2

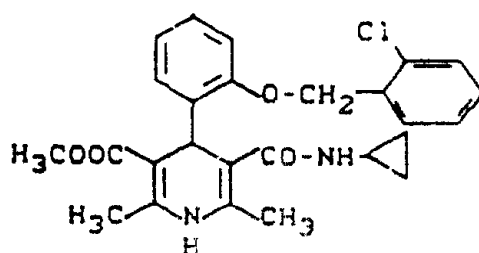
5 - (环丙基氨基甲酰基) - 4 - [2 - (3 - 氟 - 苄氧基) - 3 - 甲氧基 - 苯基] - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯



熔点: 202°C

实例 3 3

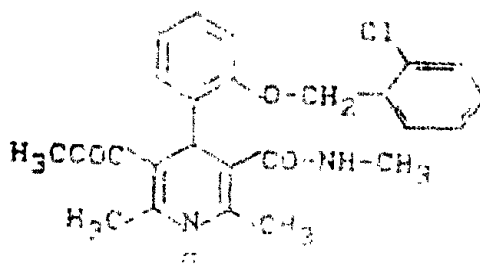
5 - (环丙基氨基甲酰基) - 4 - [2 - (2 - 氯 - 苄氧基) - 苯基] - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯



熔点: 185°C

实例 3 4

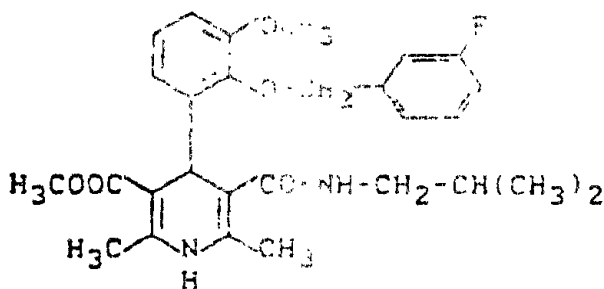
5-(甲基氨基甲酰基)-4-〔2-(2-氯-苄氧基)苯基〕-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 190°C

实例 3 5

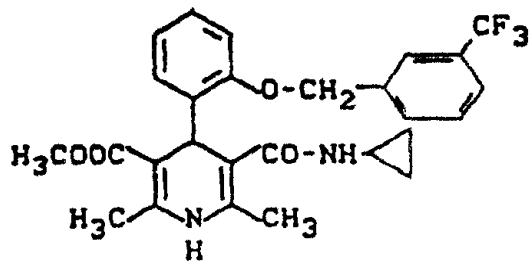
5-(3-甲基-丙基)羧基甲酰基)-4-〔2-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基〕-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 98°C

实例 3 6

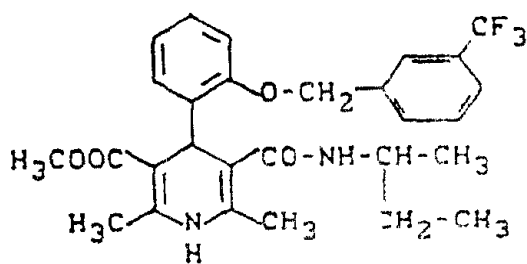
5-(环丙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-〔2-(3-三氟甲基-苄氧基)苯基〕-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 148°C

实例 3 7

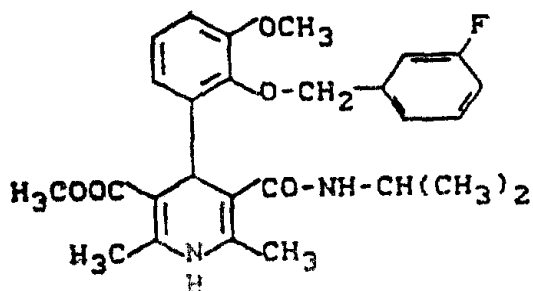
5-(1-(1-甲基-丙基)氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(3-三氟甲基-苯氧基)苯基]-吡啶-3-羧酸甲酯



泡沫状物, $R_f = 0.44$

实例 3 8

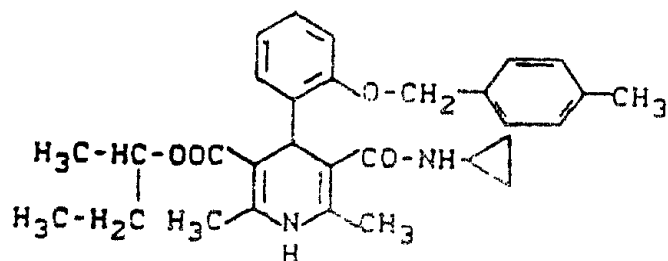
5-(异丙基氨基甲酰基)-4-[2-(3-氟-苯氧基)-3-甲氧基-苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 106°C

实例 39

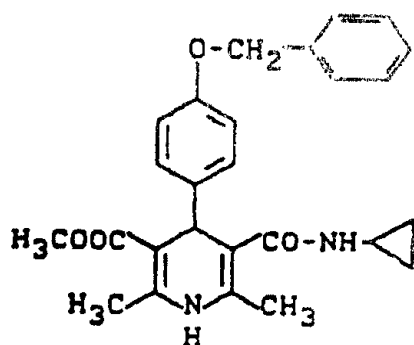
5-(环丙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(4-甲基-苄氧基)苯基]-吡啶-3-羧酸-1-甲基-丙酯



泡沫状物, $R_f = 0.31$

实例 40

5-(环丙基氨基甲酰基)-4-(4-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯

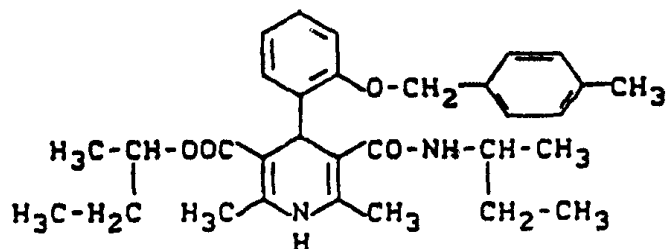


熔点: 197°C

实例 41

5-((1-甲基-丙基)氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(4-甲基-苄氧基)苯基]-吡啶-

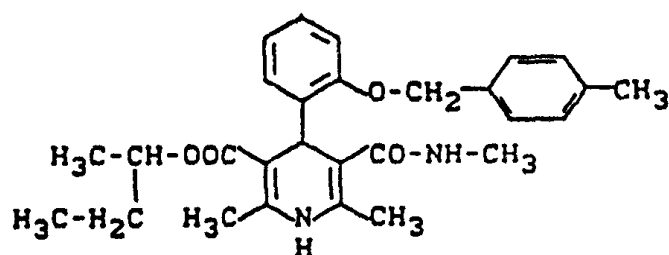
3-羧酸 1-甲基-丙酯



熔点: 126°C

实例 4 2

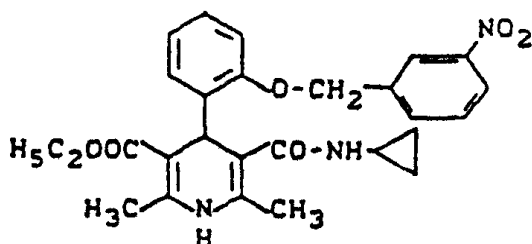
5-(甲基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(4-甲基-苄氧基)苯基]-吡啶-3-羧酸 1-甲基-丙酯



泡沫状物, $R_f = 0.48$

实例 4 3

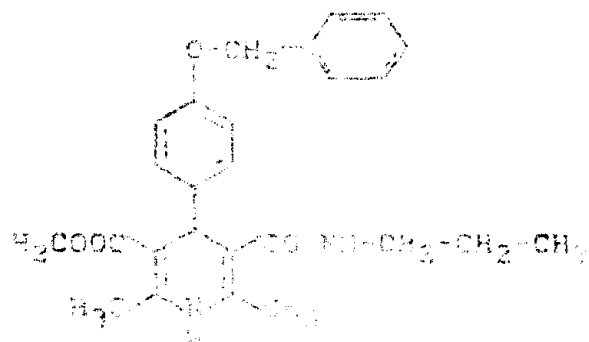
5-(环丙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(3-硝基-苄氧基)苯基]-吡啶-3-羧酸乙酯



泡沫状物， $R_f = 0.24$

实例 4 4

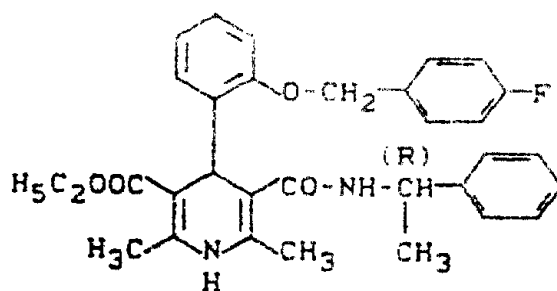
5 - (丙基氨基甲酰基) - 4 - (4 - 苄氧基 - 苯基) - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯



熔点: 210°C

实例 4 5

5 - ((1 - 苄基 - 乙基) 氨基甲酰基) - (R) - 4 - (2 - (4 - 氟 - 苄氧基) 苯基) - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸乙酯 (R 型)

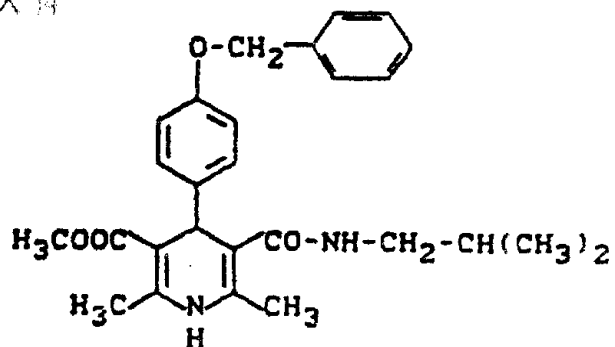


泡沫状物， $R_f = 0.56$

实例 4 6

5 - ((2 - 甲基 - 丙基) 氨基甲酰基) - 4 - (4 - 苄氧基 -

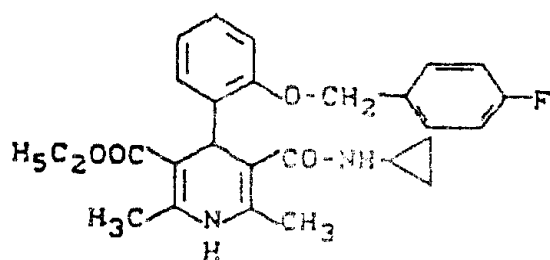
苯基)苯基]-4]-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯
型, 非对映体



熔点: 202°C

实例 47

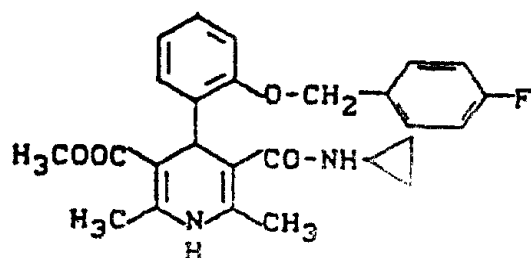
5-(环丙基氨基甲酰基)-4-[2-(4-氟-苄氧基)-
苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸乙酯



熔点: 159°C

实例 48

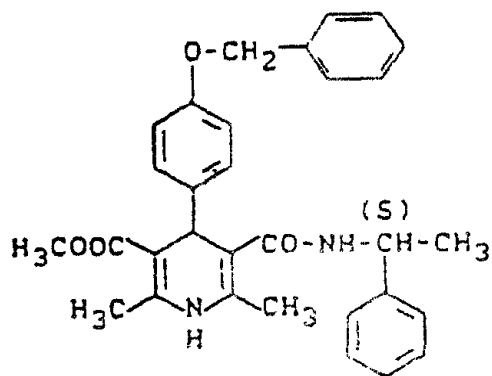
5-(环丙基氨基甲酰基)-4-[2-(4-氟-苄氧基)-
苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 154°C

实例 49

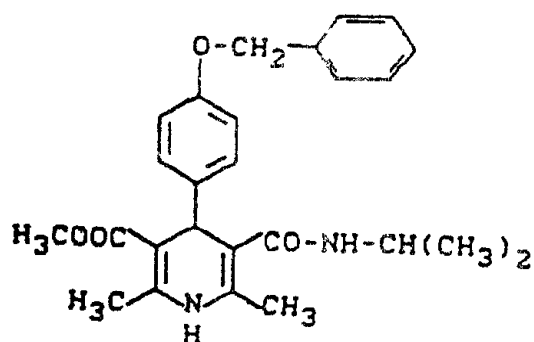
5 - ((1 - 苯基乙基) 氨基甲酰基) - (S) - 4 - (4 - 苄氧基 - 苯基) - 1,4 - 二氢 - 2,6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯 (S 型)



熔点: 141°C

实例 50

5 - (异丙基氨基甲酰基) - 4 - (4 - 苄氧基 - 苯基) - 1,4 - 二氢 - 2,6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯



熔点: 162°C

实例 51

5 - ((1 - 苯基乙基) 氨基甲酰基) - (R) - 4 - (4 - 苄

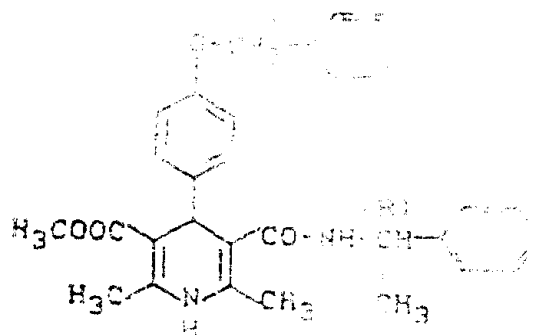
羧基油状物；R₁ = 4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧基

实例 6 1 (吡啶)

5-(1

(3-氯-吡

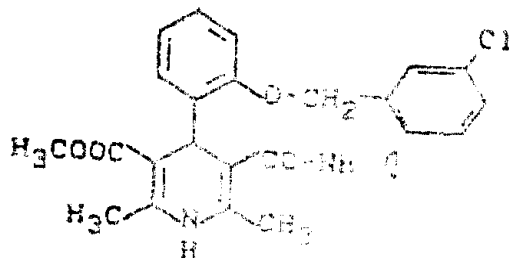
2-羧酸甲



熔点: 196 °C

实例 5 2

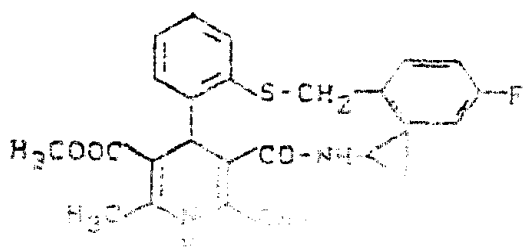
5-(环丙基氨基甲酰基) - 4 - [2 - (3-氯-苯氧基) - 苯基] - 1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 174 °C

实例 5 3

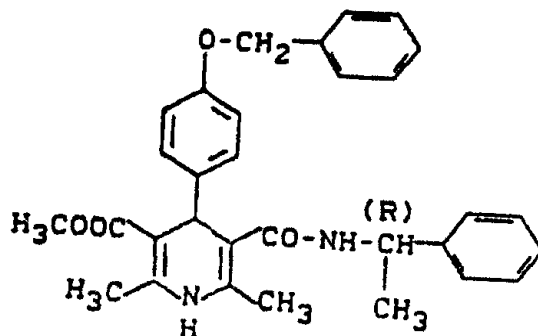
5-(环丙基氨基甲酰基) - 4 - [2 - (4-氟-苯硫基) - 苯基] - 1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 202℃

实例 5 4

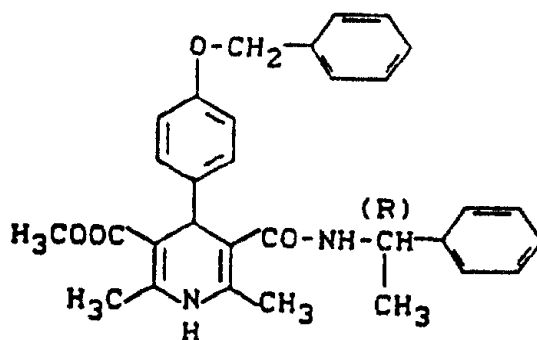
5-((1-苯基乙基)氨基甲酰基)-(R)-4-(4-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯(R型,非对映体B)



熔点: 202℃

实例 5 5

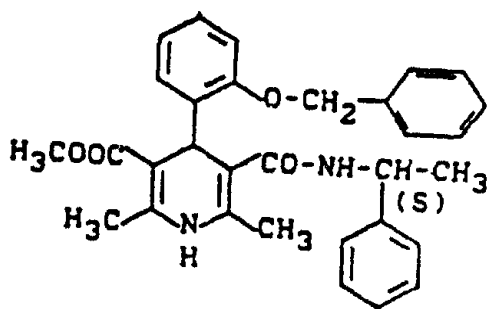
5-((1-苯基乙基)氨基甲酰基)-(R)-4-(4-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯(R型,非对映体混合物)



熔点: 110~166℃

实例 5 6

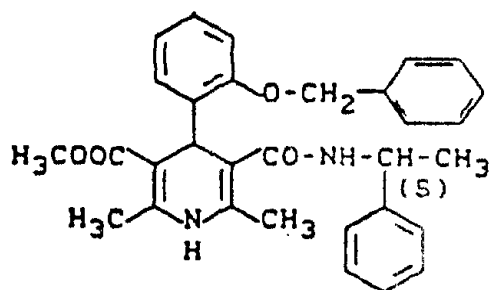
5-((1-苯基乙基)氨基甲酰基)-(S)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯(S型,非对映体A)



熔点: 172°C

实例 5 7

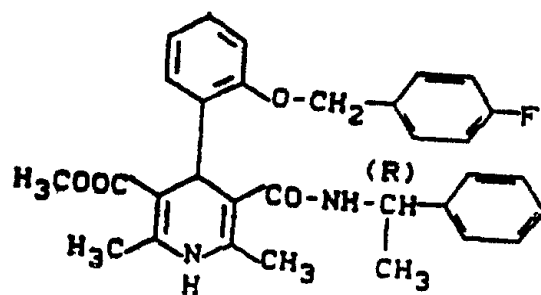
5-((1-苯基乙基)氨基甲酰基)-(S)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯(S型,非对映体B)



泡沫状物, $R_f = 0.53$

实例 5 8

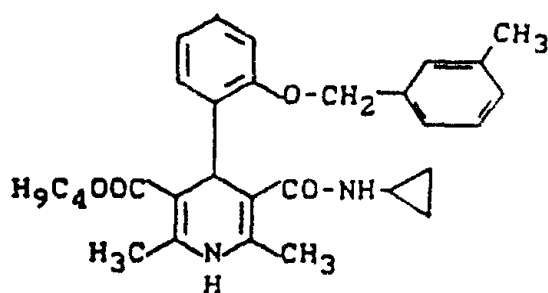
5-((1-苯基乙基)氨基甲酰基)-(S)-4-[2-(4-氟-苄氧基)苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯(R型)



泡沫状物， $R_f = 0.52$

实例 59

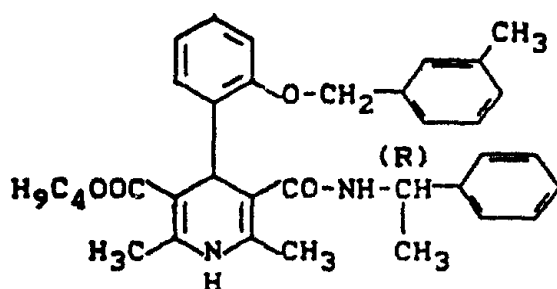
5-(环丙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(甲基-苄氧基)苯基]-吡啶-3-羧酸丁酯



泡沫状物， $R_f = 0.31$

实例 60

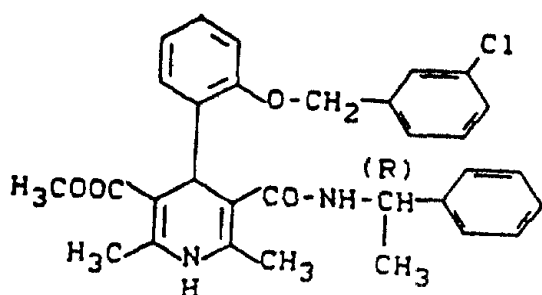
5-((1-苯基乙基)氨基甲酰基)-(R)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(3-甲基-苄氧基)苯基]-吡啶-3-羧酸丁酯(R型)



油状物， $R_f = 0.88$

实例 6 1

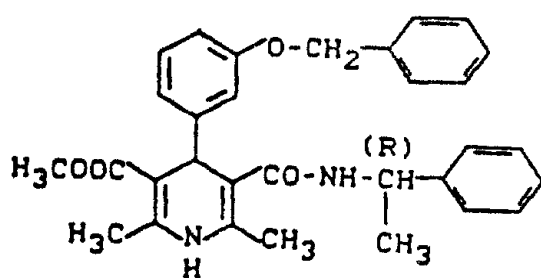
5 - ((1 - 苯基乙基) 氨基甲酰基) - (R) - 4 - [2 - (3 - 氯 - 苄氧基) 苯基] - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯 (R 型)



泡沫状物， $R_f = 0.73$

实例 6 2

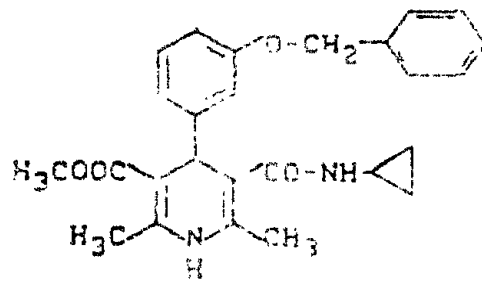
5 - ((1 - 苯基乙基) 氨基甲酰基) - (R) - 4 - (3 - 苄氧基 - 苯基) - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯 (R 型)



熔点： 143°C

实例 6 3

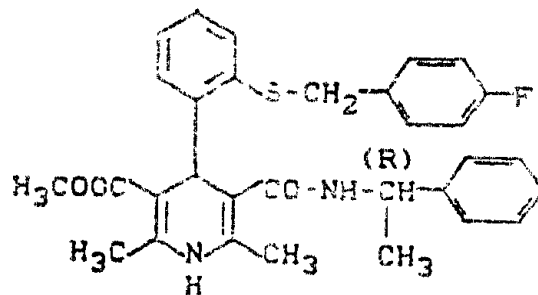
5 - (环丙基氨基甲酰基) - 4 - (3 - 苄氧基 - 苯基) - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯



熔点: 144°C

实例 64

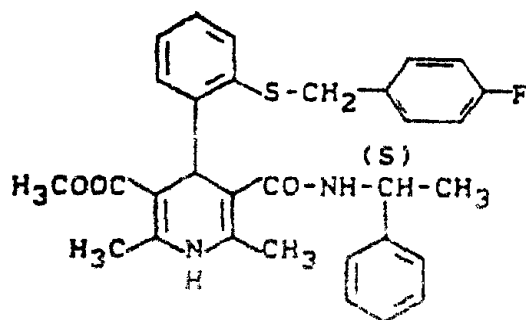
5-((1-苯基乙基)氨基甲酰基)-(R)-4-[2-(4-氟-苄硫基)苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯(R型)



泡沫状物, $R_f = 0.47$

实例 65

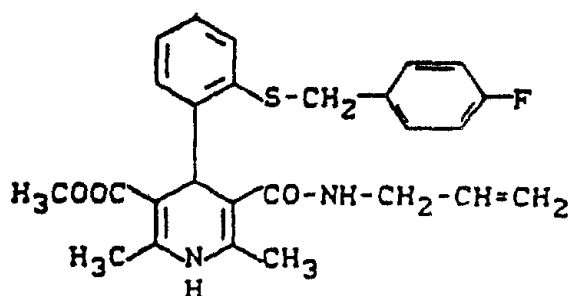
5-((1-苯基乙基)氨基甲酰基)-(S)-4-[2-(4-氟-苄硫基)苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯(S型)



泡沫状物， $R_f = 0.48$

实例 6 6

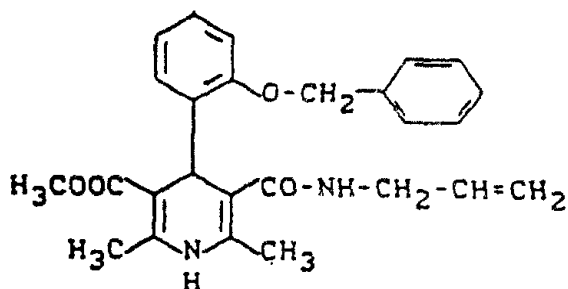
5-(烯丙基氨基甲酰基)-4-[2-(4-氟-苄硫基)苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 177°C

实例 6 7

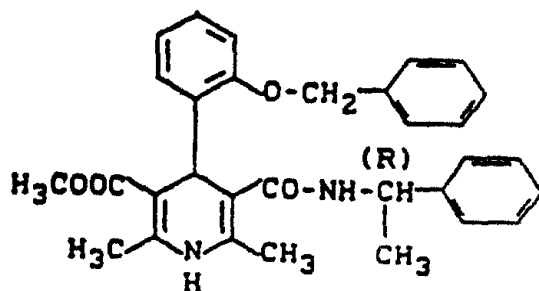
5-(烯丙基氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 148°C

实例 6 8

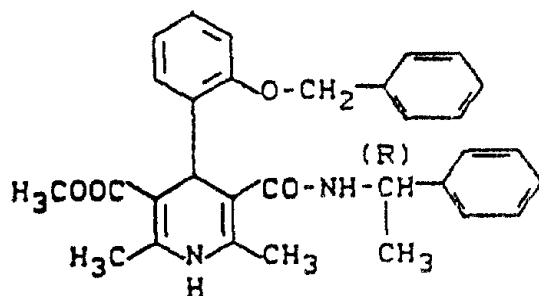
5-((1-苯基-乙基)氨基甲酰基)-(R)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯(R型)



熔点: 175°C

实例 69

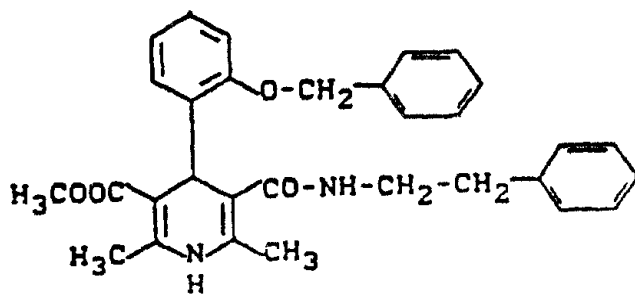
5-((1-苯基-乙基)氨基甲酰基)-(R)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯(R型,非对映体B)



熔点: 169°C

实例 70

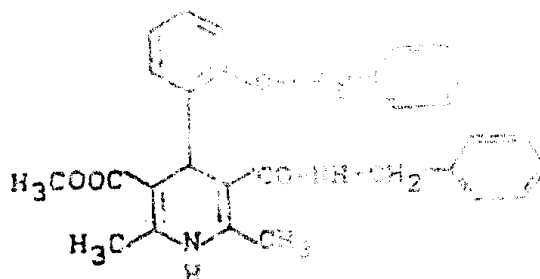
5-((2-苯基-乙基)氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



油状物

实例 7-1

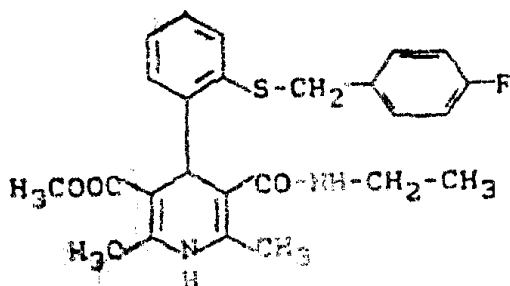
5-(苄基氨基甲酰基)-4-[2-(4-氟苯基)苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 148~149℃

实例 7-2

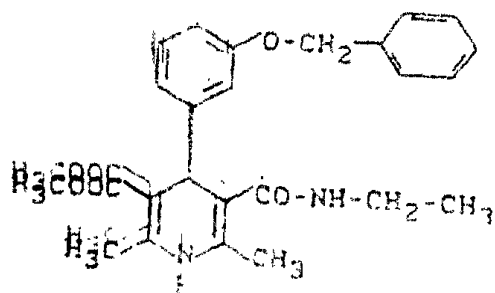
5-(乙基氨基甲酰基)-4-[2-(4-氟苯基)苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 202~204℃

实例 7-3

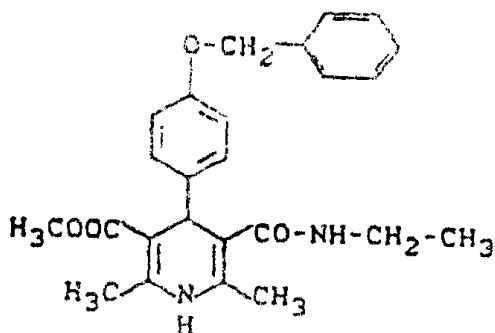
5-(乙基氨基甲酰基)-4-(3-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 152~154°C

实例 74

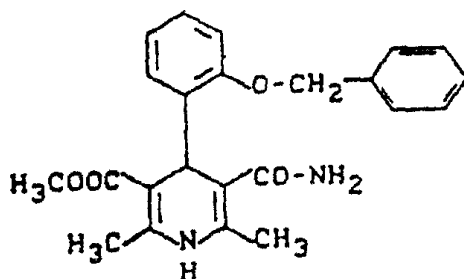
5-(~~乙基氨基甲酰基~~氨基甲酰基)-4-(4-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 183~185°C

实例 75

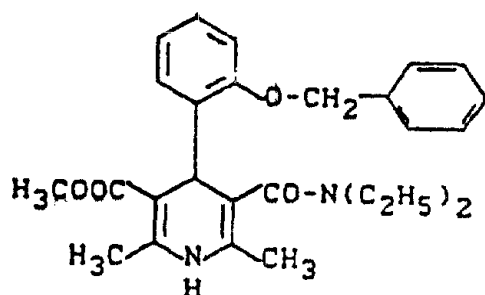
5-氨基甲酰基-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 188°C

实例 7 6

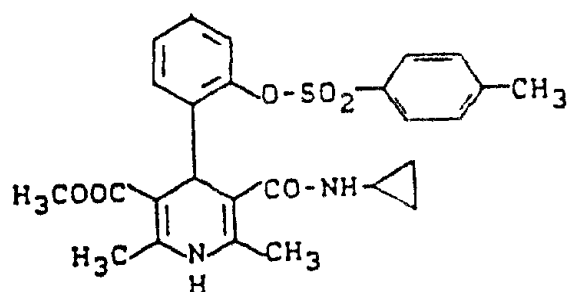
5-(二苯氧基苯基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-吡啶基嘧啶-3-羧酸甲酯



熔点: 135℃

实例 7 7

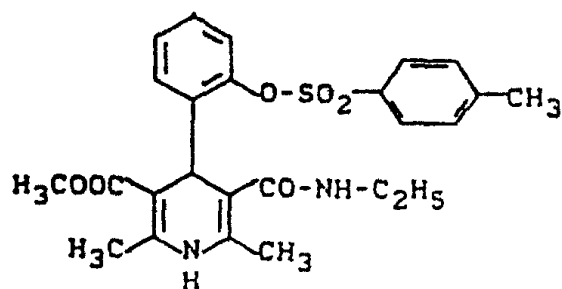
5-(环丙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(4-甲基-苯磺酰氧基)苯基]-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 238~242℃

实例 7 8

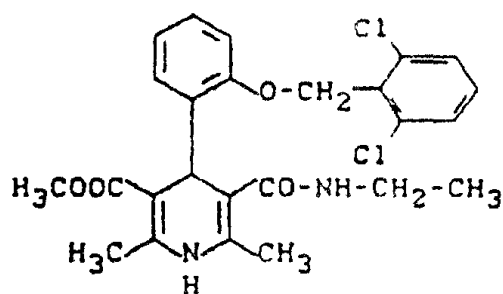
5-(乙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(4-甲基-苯磺酰氧基)苯基]苯基]-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 228℃

实例 79

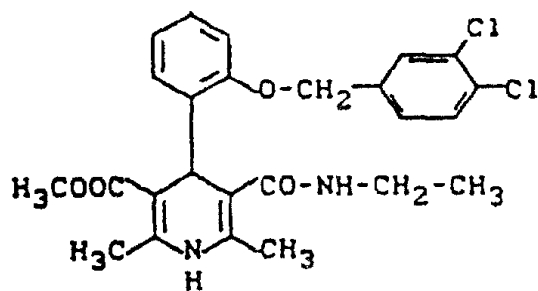
5-(乙基氨基甲酰基)-4-[2-(2,6-二氯-3-氧基)苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 174~176℃

实例 80

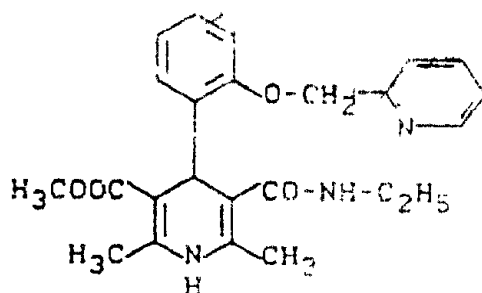
5-(乙基氨基甲酰基)-4-[2-(3,4-二氯-3-氧基)苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 178~180℃

实例 8 1

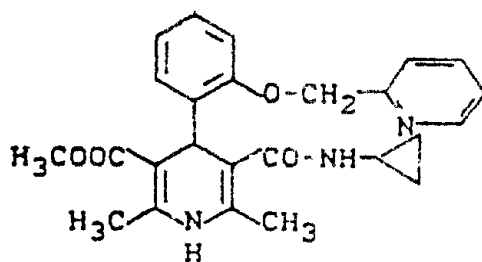
5-(乙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(2-吡啶基甲氧基)苯基]-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 159~161°C

实例 8 2

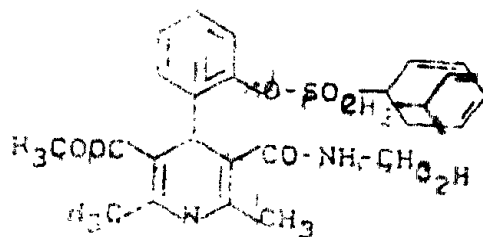
5-(环丙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(2-吡啶基甲氧基)苯基]-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 168~170°C

实例 8 3

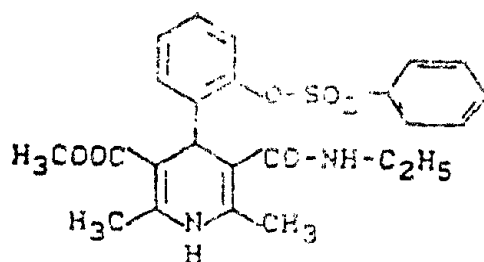
5-(甲基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(2-苯磺酰氧基)苯基]-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 171~173°C

实例 84

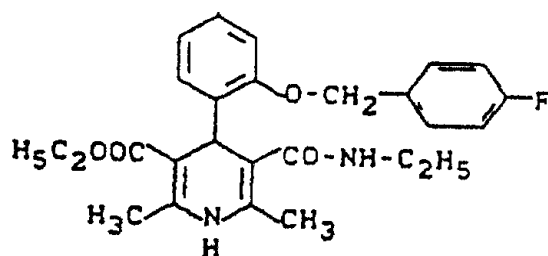
5-(乙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-苯磺酰氧基-苯基)-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 188~190°C

实例 85

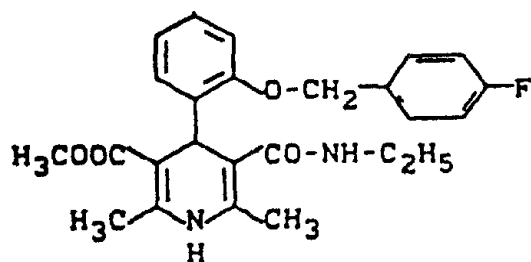
5-(乙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-4-[2-(4-氟-苄氧基)苯基]-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸乙酯



熔点: 147~149°C

实例 8 6

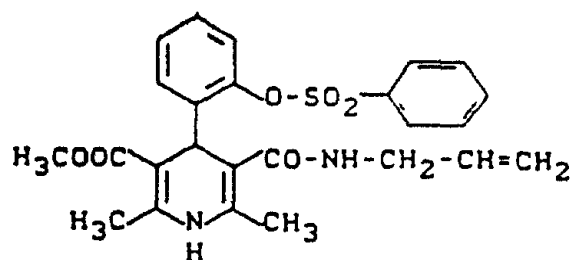
5-(乙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-4-[2-(4-氟-苄氧基)苯基]-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 111~113°C

实例 8 7

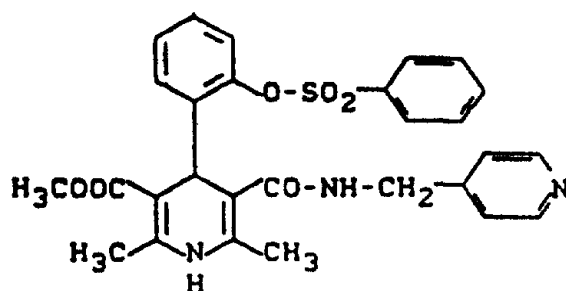
5-(烯丙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-苯磺酰氧基-苯基)-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 154~156°C

实例 8 8

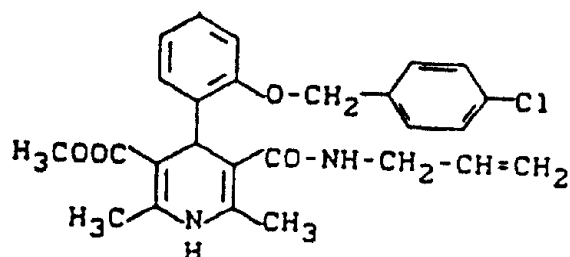
5-((4-吡啶基)氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-苯磺酰氧基-苯基)-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点：240℃~(分解)

实例 89

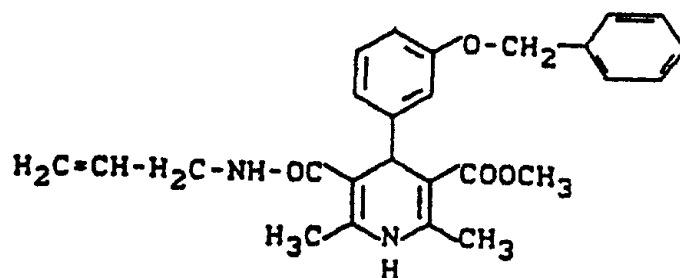
5-(烯丙基氨基甲酰基)-4-[2-(4-氯-苄氧基)苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点：145℃

实例 90

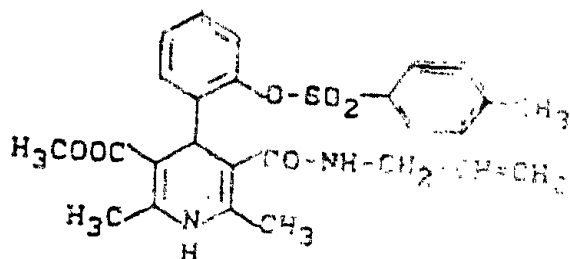
5-(烯丙基氨基甲酰基)-4-(3-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点：95~98℃

实例 9

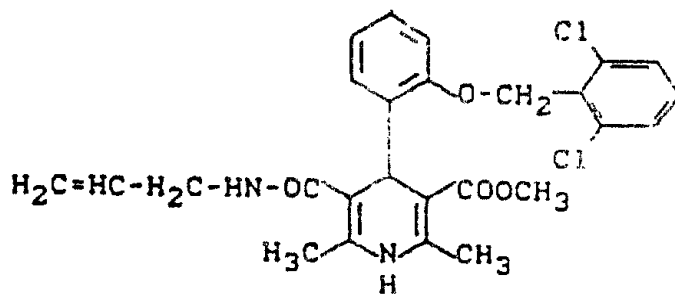
5-(烯丙基氨基甲酰基)-4-[2-(4-甲氧基-2,6-二甲基-吡啶-3-羧基)苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 168~170°C

实例 9 2

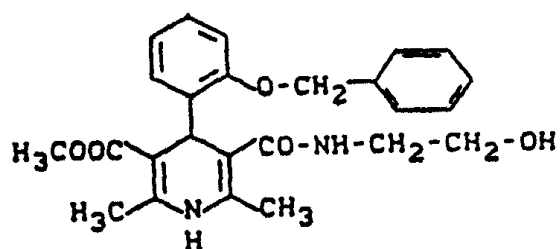
5-(烯丙基氨基甲酰基)-4-[2-(2,6-二氯-苯氧基)苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 132~134°C

实例 9 3

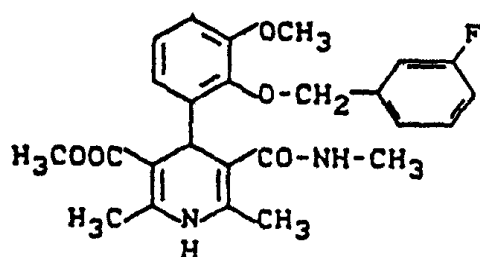
5-((2-羟乙基)氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 148~150℃

实例 94

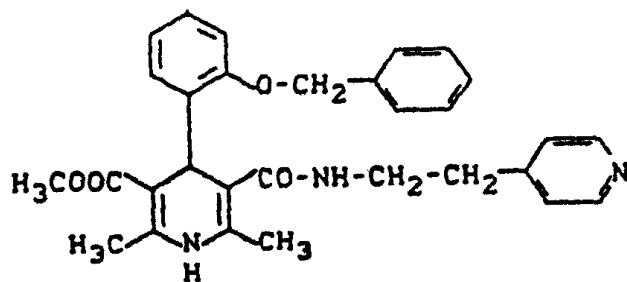
5-(甲基氨基甲酰基)-4-[2-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 171~173℃

实例 95

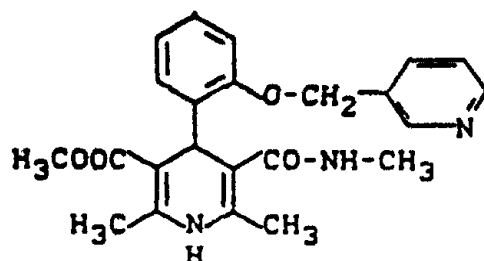
5-(2-(4-吡啶基)乙基氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点:

实例 9 6

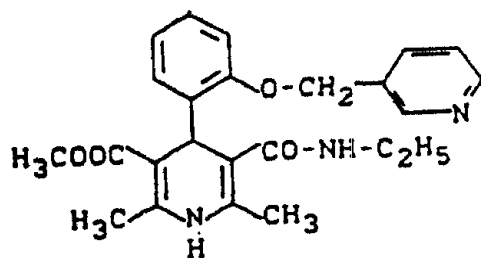
5-(甲基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(3-吡啶基)甲氧基-苯基]-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 210°C~

实例 9 7

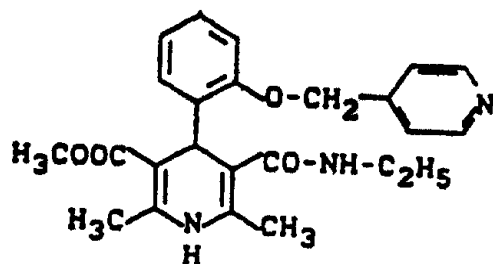
5-(乙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(3-吡啶基)甲氧基-苯基]-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 122~125°C

实例 9 8

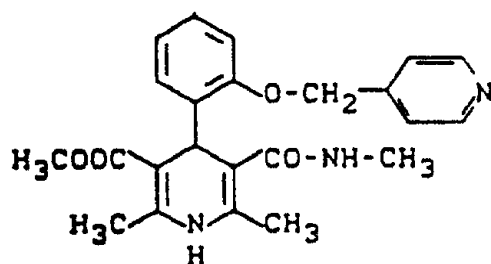
5-(乙基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(4-吡啶基)甲氧基-苯基]-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点：95—100℃

实例 99

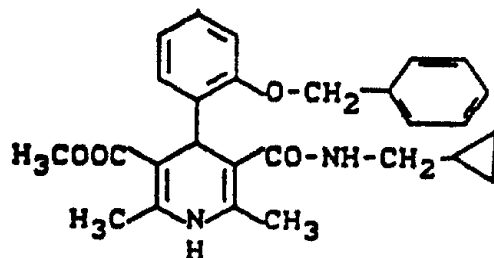
5-(甲基氨基甲酰基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-[2-(4-吡啶基)甲氧基-苯基]-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点：203℃~(分解)

实例 100

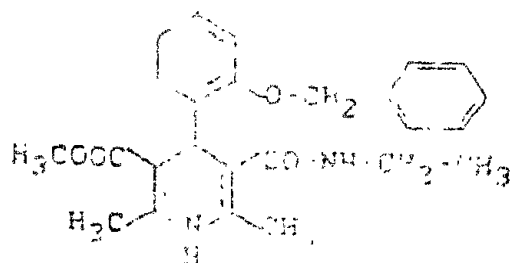
5-(环丙基甲基)-氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点：186℃

实例 101

5-(乙基氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯

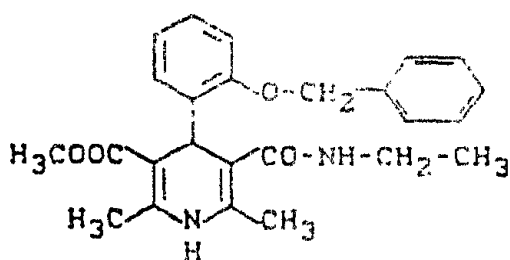


熔点: 147°C

$[\alpha]_D^{20} = +29.68$ (C=0.91, DMF)

实例 102

5-(乙基氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸乙酯

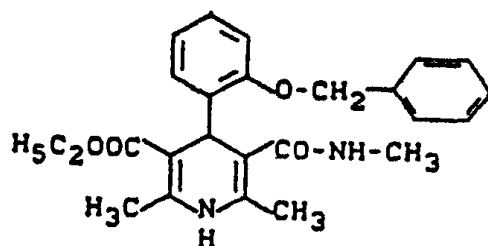


熔点: 148°C

$[\alpha]_D^{20} = -29.92$ (C=0.805, DMF)

实例 103

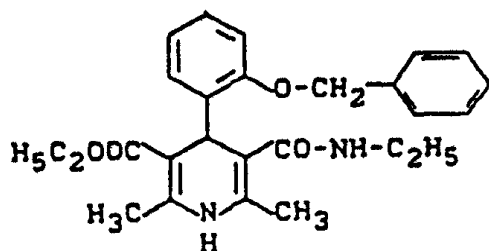
5-(甲基氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸乙酯



熔点: 179℃

实例 104

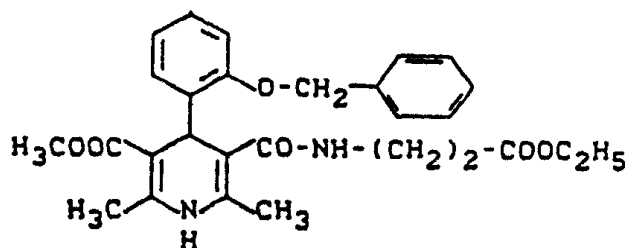
5-(乙基氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸乙酯



熔点: 161~164℃

实例 105

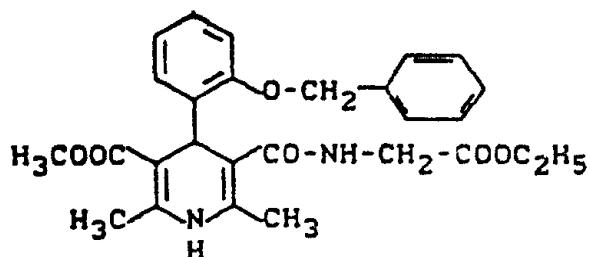
5-((2-乙氧基羰基乙基)氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



Rf = 0.35

实例 106

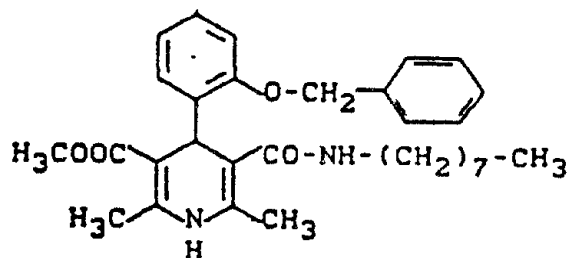
5-(乙氧基羰基甲基)氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



$$R_f = 0.408$$

实例 107

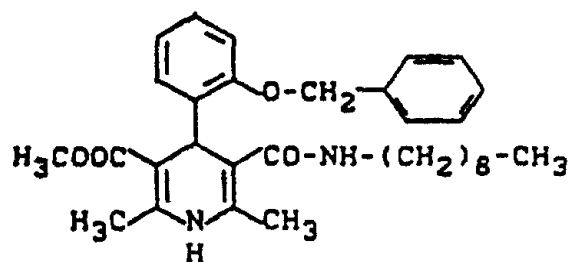
5-(辛基氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



$$R_f = 0.53$$

实例 108

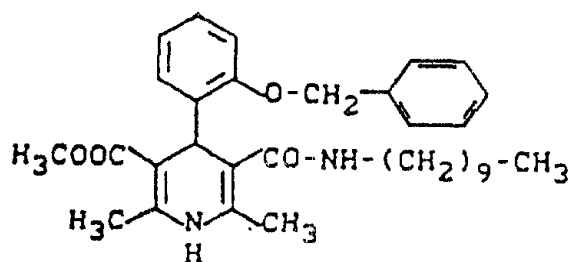
5-(壬基氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



R_f = 0.55

实例 109

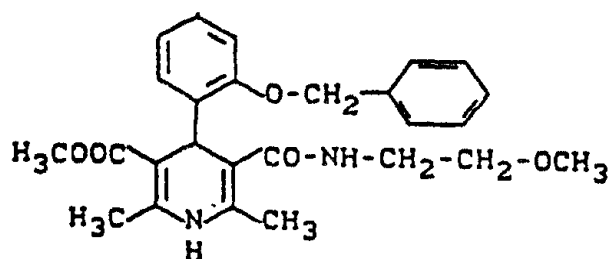
5-(癸基氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 111℃

实例 110

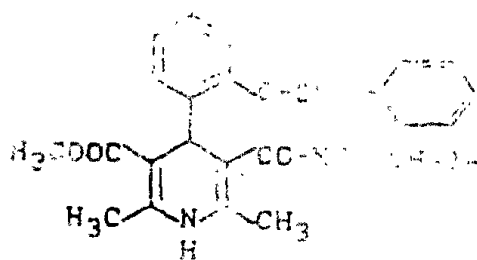
5-((2-甲氧基乙基)氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 145℃

实例 119

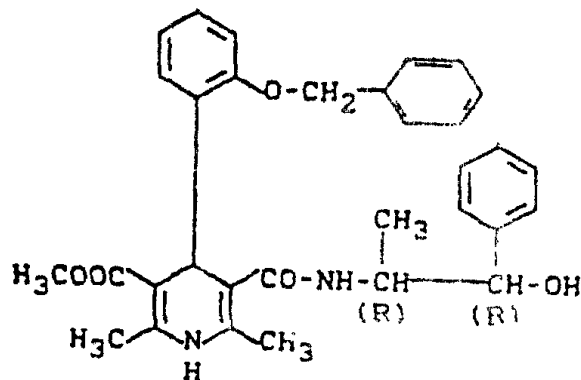
5 - ((3 - 吡啶基羧基) 乙基氨基甲酰基) - (R , R) - 4 - (2 - 苄氧基 - 苄基) - 1 , 4 - 二氢 - 2 , 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯



Rf = 0.19

实例 112

5 - ((2 - 羟基 - 1 - 甲基 - 2 - 苄基) 乙基氨基甲酰基) - (R , R) - 4 - (2 - 苄氧基 - 苄基) - 1 , 4 - 二氢 - 2 , 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯



方法 H (与二环己基碳二亚胺直接偶合)

将 1 克 (2.54 毫摩尔) 4 - (2 - 苄氧基 - 苄基) - 1 , 4 - 二氢 - 2 , 6 - 二甲基 - 吡啶 - 3 , 5 - 二羧酸单甲酯溶于 5 毫升二甲基甲酰胺中, 加入 0.477 克 (2.54 毫摩尔) L - 降假麻

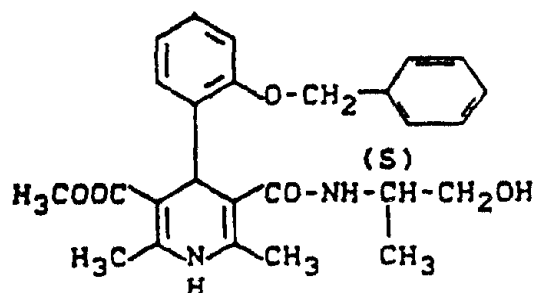
黄碱盐酸盐、0.35毫升(2.54毫摩尔)三乙胺和0.629克(3.05毫摩尔)二环己基碳二亚胺(固体)。混合物于室温下搅拌4小时,抽滤出尿素,滤液蒸发。

柱层析:硅胶60,颗粒大小为0.040~0.063毫米,用 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ 20:1:0.05洗脱

由于尿素仅微溶于乙醚和二氯甲烷,因此反复数次将产品溶于乙醚或二氯甲烷中,滤去不溶部分,滤液蒸发。产量:0.9克(理论产率的67.3%), $R_f=0.35$, $[\alpha]_D^{20}: -47.93(\text{CHCl}_3)$

实例 1 1 3

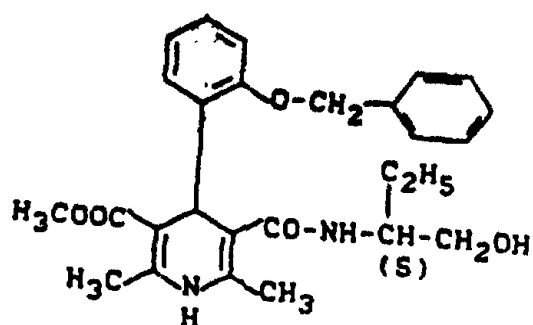
5-((2-羟基-1-甲基-乙基)氨基甲酰基)-(S)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



$R_f=0.13$, $[\alpha]_D^{20}: +7.34(\text{CHCl}_3)$

实例 1 1 4

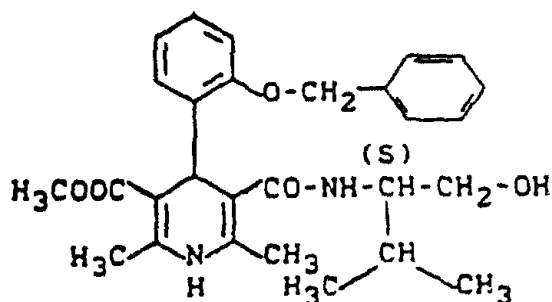
5-((1-羟甲基-丙基)氨基甲酰基)-(S)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



$$R_f = 0.15, [\alpha]_D^{20} = -9.37 (\text{CHCl}_3)$$

实例 1 1 5

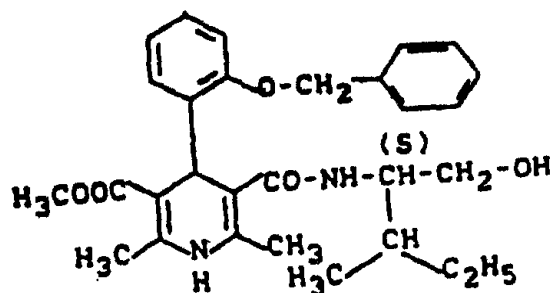
5 - ((1 - 羟甲基 - 2 - 甲基丙基) 氨基甲酰基) - (S) -
4 - (2 - 苄氧基 - 苯基) - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡啶
- 3 - 羧酸甲酯



$$R_f = 0.19, [\alpha]_D^{20} : -10.8 (\text{CHCl}_3)$$

实例 1 1 6

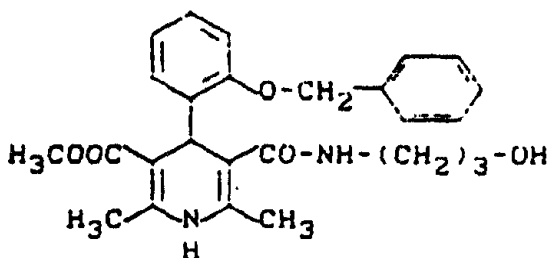
5 - ((1 - 羟甲基 - 2 - 甲基 - 丁基) 氨基甲酰基) - (S)
- 4 - (2 - 苄氧基 - 苯基) - 1, 4 - 二氢 - 2, 6 - 二甲基 - 吡
啶 - 3 - 羧酸甲酯



$R_f = 0.21$, $[\alpha]_D^{20}$: -17.37 (CHCl_3)

实例 117

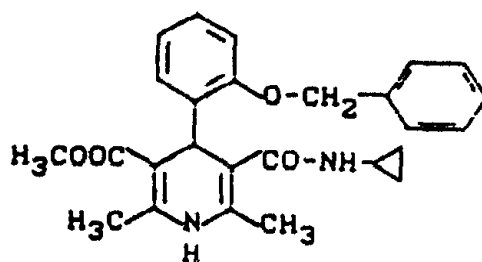
5-((3-羟基丙基)氨基甲酰基)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 205°C

实例 118

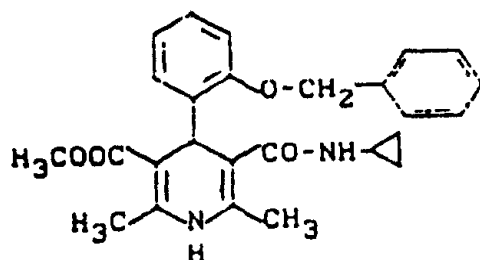
5-(3-环丙基氨基甲酰基)-(-)-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: $178 \sim 181^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{589}^{20} = -38.28$ ($C=0.569$, 氯仿)

实例 1 1 9

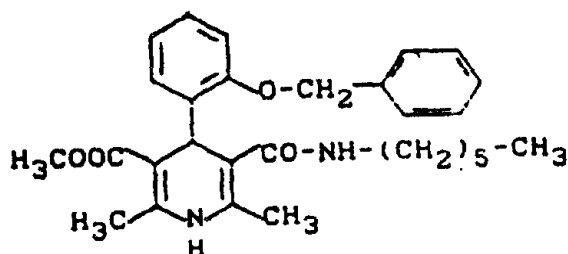
5-(3-环丙基氨基甲酰基)-(+) - 4-(2-苄氧基-苯基) - 1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: $178 \sim 181^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{589}^{20} = +36.56$ ($C=0.52$, 氯仿)

实例 1 2 0

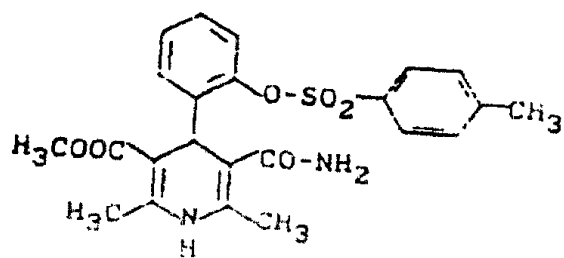
5-己基氨基甲酰基-4-(2-苄氧基-苯基) - 1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 133°C

实例 1 2 1

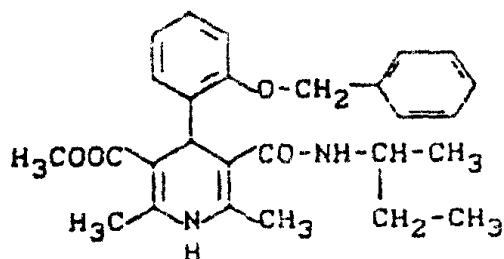
5-氨基甲酰基-4-[2-(4-甲基-苯磺酰氧基)苯基] - 1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点:

实例 122

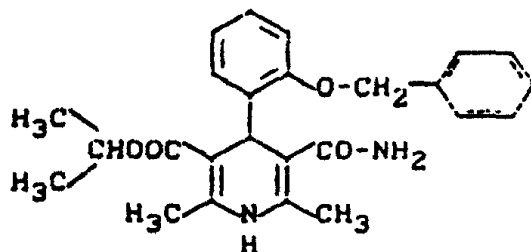
5-仲丁基氨基甲酰基-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 135℃

实例 123

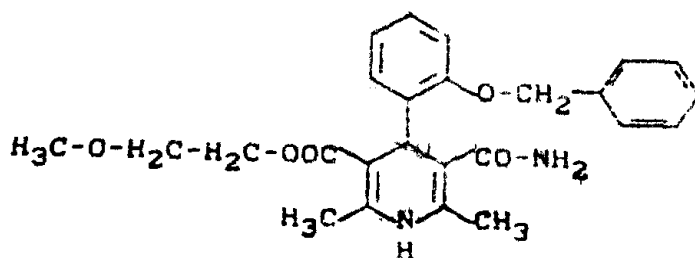
5-氨基甲酰基-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸异丙酯



熔点: 190℃

实例 1 2 4

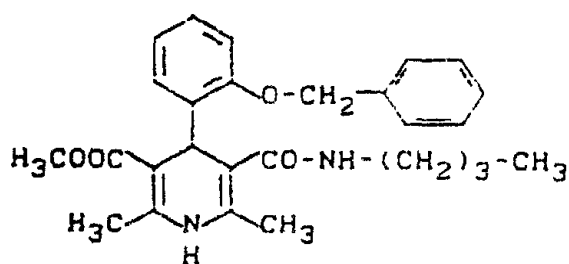
5-氨基甲酰基-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸 2-甲氧基乙酯



熔点 165℃

实例 1 2 5

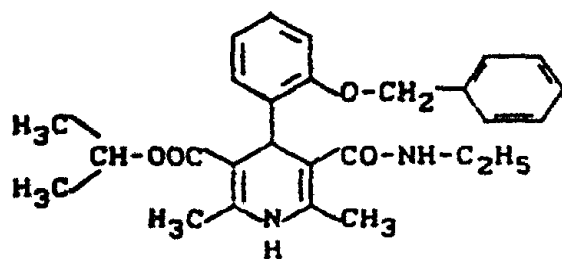
5-丁基氨基甲酰基-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 144~148℃

实例 1 2 6

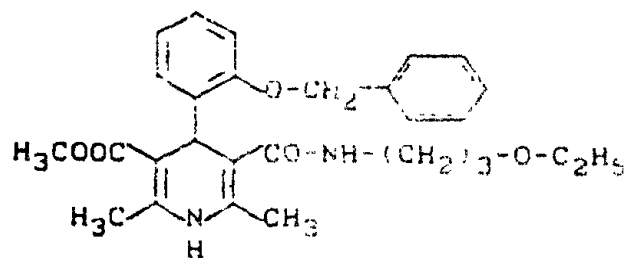
5-乙基氨基甲酰基-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸异丙酯



熔点: 135℃

实例 127

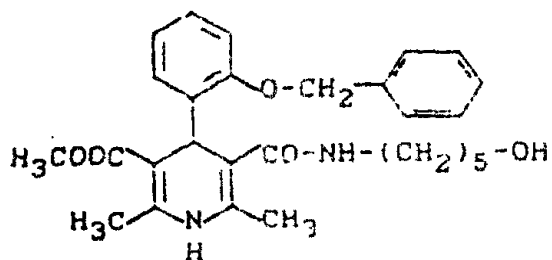
5-(3-乙氧基丙基)氨基甲酰基-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 115℃

实例 128

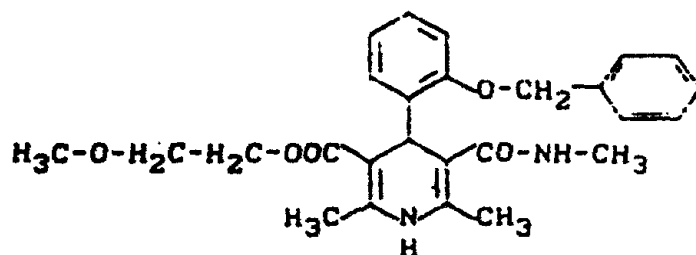
5-(5-羟戊基)氨基甲酰基-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸甲酯



熔点: 178℃

实例 129

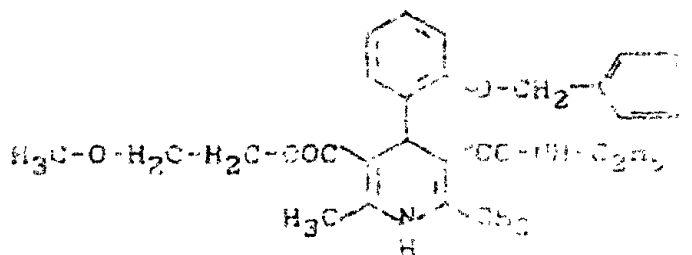
5-甲基氨基甲酰基-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸 2-甲氧基乙酯



熔点: 133~135℃

实例 130

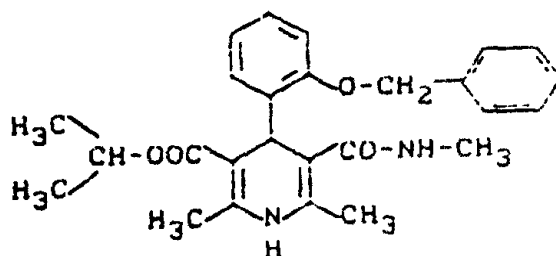
5-乙基氨基甲酰基-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸乙基酯



熔点: 111°C

实例 131

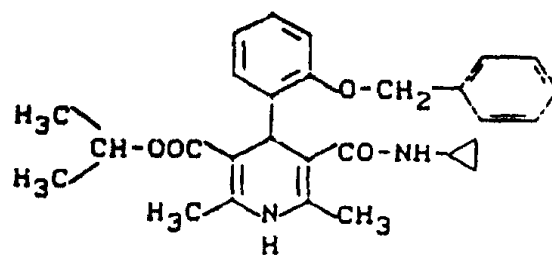
5-甲基氨基甲酰基-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸异丙酯



熔点: 140~143°C

实例 132

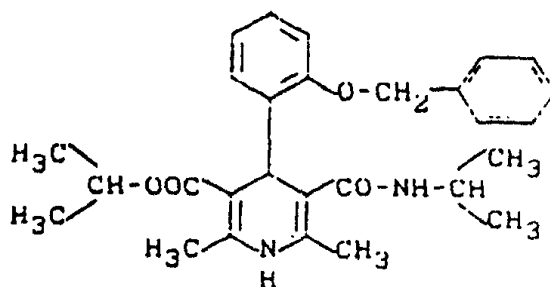
5-环丙基氨基甲酰基-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸异丙酯



熔点：132~135℃

实例 133

5-异丙基氨基甲酰基-4-(2-苄氧基-苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-吡啶-3-羧酸异丙酯



熔点：110℃~