

公 告 本

申請日期	86. 2. 5
案 號	86101371
類 別	C07D 403/60, 405/60, 413/60, 417/60, A61K 31/5

A4
C4

445263

Int. Cl⁶ (以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	1,4-雙取代之六氫吡啶衍生物之新穎酯類
	英 文	Novel esters of 1,4-disubstituted piperidine derivatives
二、發明人 創作	姓 名	1. 柏斯曼 (Jean-Paul R. M. A. Bosmans) 2. 克里夫 (Christopher J. Love) 3. 龐瑪格 (Marc G. C. Verdonck) 4. 史瓊安 (Joannes A. J. Schuurkes) 1、3. 為比利時，2. 為英國籍，4. 為荷蘭
	國 籍	1. 比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium 2. 比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium 3. 比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium 4. 比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
	住、居所	
三、申請人	姓 名 (名稱)	比商健生藥品公司 Janssen Pharmaceutica N.V.
	國 籍	比利時
	住、居所 (事務所)	比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium
	代 表 人 姓 名	汪狄克Dirk Wante

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

歐洲 國(地區) 申請專利，申請日期：西元1996年 案號：96.200.525.2 ☐有 ☒無主張優先權
2月29日

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(1)

本發明係關於具有優異的胃動力學性質之新穎的式(I)化合物。本發明再關於此類新穎化合物之製法、包括該新穎化合物之藥學組成物及該化合物使用作為一醫藥品。

結構上與本新穎化合物相關之化合物業經揭示於先前技術中。於1993年3月18日公告之W0 93/05038係揭示具有5HT₄細胞受體拮抗活性之8-胺基-7-氯-1,4-苯並二噁烷-5-羧酸(1-丁基-4-六氫吡啶基)甲酯。於1993年8月19日公告之W0 93/16072係揭示具有5HT₄細胞受體拮抗活性之5-胺基-6-氯-3,4-二氫-2H-1-苯並吡喃-8-羧酸(1-丁基-4-六氫吡啶基)甲酯。最近Fancelli D.等人之Bioorganic & Medicinal Chem. Lett., 6:263-266, 1996, 和W0-96/33186(於1996年10月24日公告)則揭示具有5HT₄細胞受體拮抗活性之4-胺基-5-氯-2,3-二氫苯並[b]呋喃-7-羧酸(1-丁基-4-六氫吡啶基)甲酯鹽酸化物。

於1994年12月22日公告之W0 94/29298揭示具有5HT₄細胞受體拮抗活性之8-胺基-7-氯-1,4-苯並二噁烷-5-(1-丁基-4-六氫吡啶基)羧酸酯。於1994年5月11日公告之W0 94/10174揭示具有5HT₄細胞受體拮抗活性之8-胺基-7-氯-1,4-苯並二噁烷羧酸5-(1-(3-吡啶甲基)-4-六氫吡啶基)甲酯、8-胺基-7-氯-1,4-苯並二噁烷-5-羧酸[1-(2-羧乙氧乙基)-4-六氫吡啶基]甲酯、8-胺基-7-氯-1,4-苯並二噁烷-5-羧酸[1-(3-羥丁基)-4-六氫吡啶基]甲酯。另外,於1996年9月16日公告之W0-96/28424揭示具有5HT₄細胞受體拮抗活性之雙取代1,4-六氫吡啶酯類和

五、發明說明(2)

鹽胺類。

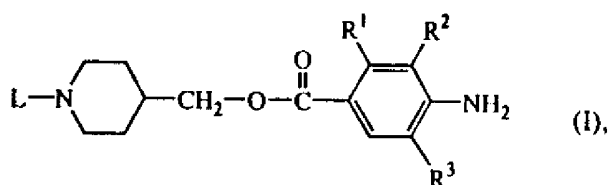
所述之先前技術文獻揭示具有5HT₄細胞受體拮抗活性之化合物且通常可用於治療或預防胃腸疾病、心血管疾病和CNS疾病。特別地，此些化合物被思及藉由阻斷5-HT能力以刺激腸運動而可用於治療刺激性的腸症狀(IBS)，特別是IBS的腹瀉症狀。

本發明所從事解決之問題係為提供胃前動力性化合物，即胃運動性的實際刺激作用。

一般相信胃前動力活性為與5HT₄細胞受體拮抗活性互為相關，即5HT₄拮抗活性之對立物(King F.D.等人，J. Med. Chem., 36:683-689, 1993和Langlois M. 等人，Bioorganic & Medicinal Chem. Lett., 4:1433-1436, 1994)。

因此令人驚訝的發現本式(I)化合物顯示出胃前動力性活性。

於一具體例中，本發明為關於下式化合物之用法



N-氧化物型式、其製藥容許酸加成鹽和其立體化學異構型式，其中

R¹ 為C₁-6烷氧基、C₂-6烯氧基或C₂-6炔氧基；

R² 為氫或C₁-6烷氧基，

五、發明說明(3)

或當共同時 R^1 和 R^2 可形成下式之二價基

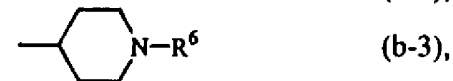
- O-CH₂-O- (a-1),
- O-CH₂-CH₂- (a-2),
- O-CH₂-CH₂-O- (a-3),
- O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-4),
- O-CH₂-CH₂-CH₂-O- (a-5),
- O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (a-6),

其中該二價基中之一或二個氧原子可經 C_{1-6} 烷基取代；

R^3 為氫或鹵基；

L 為 C_{3-6} 環烷基、 C_{5-6} 環烷酮、選擇性地經Ar取代之

C_{2-6} 烯基，或L為下式之基



其中Alk為 C_{1-12} 烷二基；

R^4 為氫、 C_{1-6} 烷磺醯胺基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{5-6} 環烷酮、Ar-、二(Ar)甲基、Ar-氧基或Het¹；

R^5 為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^6 為Het²；

R^7 為氫、 C_{1-6} 烷基、羥 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、Ar或Het²；

X 為O、S、SO₂或NR⁸；該 R^8 為氫、 C_{1-6} 烷基或Ar；

R^9 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、Ar、Ar C_{1-6} 烷基、二

五、發明說明(4)

(Ar) 甲基、C₁₋₆烷基或羥基；

Y 為NR¹⁰或一直接鍵；該R¹⁰為氫、C₁₋₆烷基或Ar；

R¹¹和R¹²各獨立為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、Ar或ArC₁₋₆烷基、或R¹¹和R¹²與鍵結R¹¹和R¹²之氮原子一起形成吡咯烷基或六氫吡啶基環，兩者均選擇性地經C₁₋₆烷基、胺基或單或二(C₁₋₆烷基)胺基取代，或該R¹¹和R¹²與鍵結R¹¹和R¹²之氮一起形成六氫吡嗪基或4-嗎福啉基，兩者均選擇性地經C₁₋₆烷基取代；

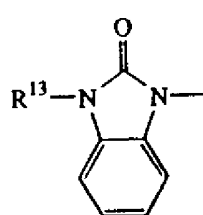
各Ar為未取代苯基或經1、2或3個分別獨立地選自下列之取代基取代之苯基：鹵基、羥基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、胺磺醯、C₁₋₆烷羰基、硝基、三氟甲基、胺基或胺羰基；和

Het¹和Het²各獨立選自咪喃；經C₁₋₆烷基或鹵基取代之咪喃；四氫咪喃；經C₁₋₆烷基取代之四氫咪喃；二噁茂烷；經C₁₋₆烷基取代之二噁茂烷；二噁烷；經C₁₋₆烷基取代之二噁烷；四氫吡喃；經C₁₋₆烷基取代之四氫吡喃；吡咯烷基；經一或二個分別獨立地選自下列之取代基取代之吡咯烷基：鹵基、羥基、氟基、或C₁₋₆烷基；吡啶基；經一或二個分別獨立地選自下列之取代基取代之吡啶基：鹵基、羥基、氟基、C₁₋₆烷基；嘧啶基；經一或二個分別獨立地選自下列之取代基取代之嘧啶基：鹵基、羥基、氟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、胺基和單和二(C₁₋₆烷基)胺基；嗒嗪基；經一或二個分別獨立地選自下列之取代基取代之

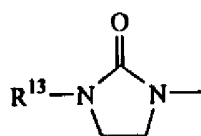
五、發明說明(5)

嗒咩基：羥基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基或鹵基；吡咩基：經一或二個分別獨立地選自下列之取代基取代之吡咩基：鹵基、羥基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、胺基、單和二(C₁₋₆烷基)胺基和C₁₋₆烷氧羰基；

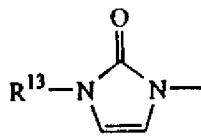
Het 1 亦可為下式之基



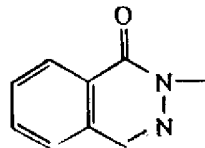
(c-1)



(c-2)

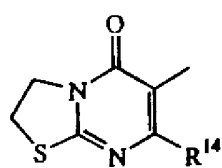


(c-3)

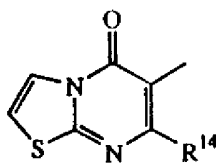


(c-4)

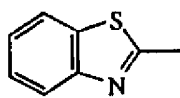
Het 1 和 Het 2 亦可各獨立地選自下式之基



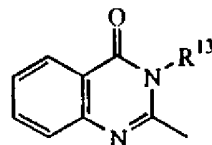
(d-1)



(d-2)



(d-3)



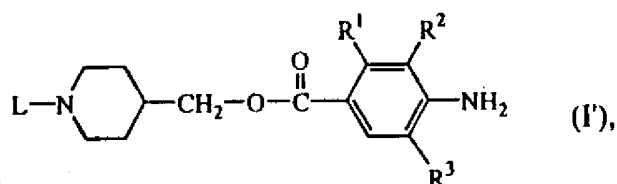
(d-4)

R₁₃ 和 R₁₄ 各獨立為氫或 C₁₋₄ 烷基；

附帶條件為當 R¹ 和 R² 共同形成式(a-2)之二價基時 L 不為正-丁基；

用於製造治療胃的運動性降低狀況之醫藥品。

於另一具體例中，本發明為關於新穎之式(I')化合物



(I')

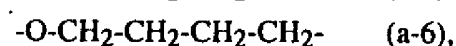
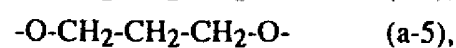
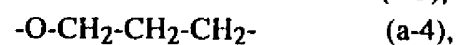
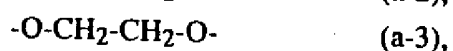
五、發明說明(6)

N-氧化物型式、其製藥容許酸加成鹽和其立體化學異構型式，其中

R¹ 為C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯氧基或C₂₋₆炔氧基；

R² 為氫或C₁₋₆烷氧基，

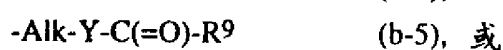
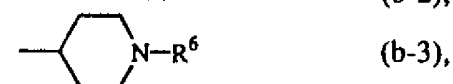
或當R¹和R²共同時形成下式之二價基



其中該二價基中之一或二個氧原子可經C₁₋₆烷基取代；

R³ 為氫或鹵基；

L 為C₃₋₆環烷基、C₅₋₆環烷酮、C₂₋₆烯基選擇性地經Ar取代，或L為下式之基



其中Alk為C₁₋₁₂烷二基；

R⁴ 為氫、C₁₋₆烷磺醯胺基、C₃₋₆環烷基、C₅₋₆環烷酮、Ar-、二(Ar)甲基、Ar-氧基或Het¹；

R⁵ 為氫或C₁₋₆烷基；

五、發明說明(7)

R⁶ 為 Het² ；

R⁷ 為氫、C₁₋₆烷基、經C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、Ar或Het² ；

X 為O、S、SO₂或NR⁸；該R⁸為氫、C₁₋₆烷基或Ar；

R⁹ 為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、Ar、ArC₁₋₆烷基、二(Ar)甲基、C₁₋₆烷氧基或羥基；

Y 為NR¹⁰或一直接鍵；該R¹⁰為氫、C₁₋₆烷基或Ar；

R¹¹和R¹²各獨立為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、Ar或ArC₁₋₆烷基、或R¹¹和R¹²與鍵結R¹¹和R¹²之氮原子一起形成吡咯烷基或六氫吡啶基環，兩者均選擇性地經C₁₋₆烷基、胺基或單或二(C₁₋₆烷基)胺基取代，或該R¹¹和R¹²與鍵結R¹¹和R¹²之氮一起形成六氫吡嗪基或4-嗎福啉基，兩者均選擇性地經C₁₋₆烷基取代；

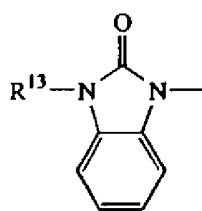
各Ar為未取代苯基或經1、2或3個分別獨立地選自下列之取代基取代之苯基：鹵基、羥基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、胺磺醯、C₁₋₆烷胺基、硝基、三氟甲基、胺基或胺胺基；和

Het¹和Het²各獨立選自呋喃；經C₁₋₆烷基或鹵基取代之呋喃；四氫呋喃；經C₁₋₆烷基取代之四氫呋喃；二噁茂烷；經C₁₋₆烷基取代之二噁茂烷；二噁烷；經C₁₋₆烷基取代之二噁烷；四氫吡喃；經C₁₋₆烷基取代之四氫吡喃；吡咯烷基；經一或二個分別獨立地選自下列之取代基取代之吡咯烷基：鹵基、羥基、氧基、或C₁₋₆烷基；吡啶基；經一或二個分別獨立地選自下列之取

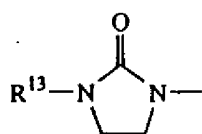
五、發明說明(8)

代基取代之吡啶基：鹵基、羥基、氨基、C₁₋₆烷基；
 嘧啶基；經一或二個分別獨立地選自下列之取代基取代之嘧啶基：鹵基、羥基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、胺基和單和二(C₁₋₆烷基)胺基；噻吩基；
 經一或二個分別獨立地選自下列之取代基取代之噻吩基：羥基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基或鹵基；吡嗪基；
 經一或二個分別獨立地選自下列之取代基取代之吡嗪基：鹵基、羥基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、胺基、單和二(C₁₋₆烷基)胺基和C₁₋₆烷氧羰基；

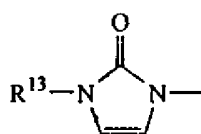
Het¹ 亦可為下式之基



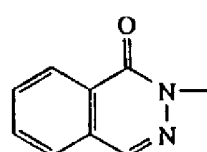
(c-1)



(c-2)

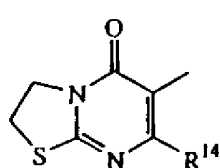


(c-3)

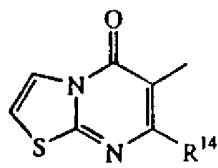


(c-4)

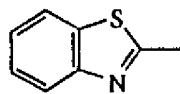
Het¹ 和 Het² 亦可各獨立地選自下式之基



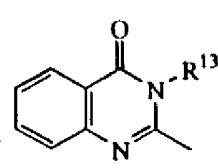
(d-1)



(d-2)



(d-3)



(d-4)

R¹³ 和 R¹⁴ 各獨立為氫或 C₁₋₄ 烷基；

附帶條件為當 R¹ 和 R² 共同形成式 -O-CH₂-CH₂-O- 之二價基時 R⁴ 不為氫、苯基、4-氟苯基、4-甲基苯基或 4-甲氧基苯基；或當 R¹ 和 R² 共同形成式 (a-2) 或 (a-4) 之二價

五、發明說明(9)

基時L不為正-丁基。

此附帶條件為欲排除W0-93/05038所揭示之化合物E1、E2、E22-E25、E27、E28、E30、E39-E42，W0-93/16072所揭示之化合物E6及W0-96/33186所揭示之化合物FCE 29029A。

如前述定義及其後所使用者，鹵基意指氟基、氯基、溴基和碘基；C₁₋₄烷基定義為具有1至4個碳原子之直鏈和分支鏈之飽和烴基，例如：甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、2-甲基丙基等；C₁₋₆烷基意指包括C₁₋₄烷基及具有5或6個碳原子之其較高同質物，例如，2-甲基丁基、戊基、己基等；C₂₋₆烯基定義為具有2至6個碳原子之直和分支鏈不飽和烴基，如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基；C₂₋₆炔基定義為具有2至6個碳原子且內含一個三鍵之直和分支鏈烴基，如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基；C₁₋₅烷二基定義為具有1至5個碳原子之二價直和分支鏈飽和烴基，例如，亞甲基、1,2-乙二基、1,3-丙二基、1,4-丁二基、1,5-戊二基等；而C₁₋₆烷二基意指包括C₁₋₅烷二基及具有6個碳原子之其較高同質物，例如，1,6-己二基等。

前述所使用之術語「立體化學異構型式」定義為式(I)或(I')化合物可具有之所有可能的異構型式。除非特別提及或指示，化合物之化學命名表示所有可能的立體化學異構型式之混合物，該混合物內含基本分子結構之所有的非對映異構體和對映體。更詳言之，產生立體之中心可具有

五、發明說明 (10)

R-或S-構型。式(I)或(I')化合物之立體化學異構型式顯然亦經包括於本發明之範疇中。

部分的式(I)或(I')化合物亦可以其互變異構型式存在。此類型式雖然未於上式中清楚地表示但意欲被包括於本發明之範疇中。例如，式(I)或(I')化合物其中Het¹或Het²為嘧啶基經取代以羥基，可以其對應的互變異構型式存在。

前述之製藥容許酸加成鹽類意指包括式(I)或(I')化合物可形成之治療活性非毒性酸加成鹽型式。後者便於由鹼型式以此類適當的酸處理而取得。適當的酸類包括，例如，無機酸類如氫鹵酸類，如氫氯酸或氫溴類、硫酸、硝酸、磷酸等酸類；或有機酸類例如，醋酸、丙酸、羥基醋酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸（即丁二酸）、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、環己烷胺基磺酸、水楊酸、對-胺基水楊酸、pamoic酸和類似的酸類。

相反地該鹽型式可經由以適當的鹼處理而轉變成游離鹼型式。

前述所使用之術語加成鹽亦包括式(I)或(I')化合物及其鹽可形成之溶劑化物。此類溶劑化物例如為水合物、醇化物等。

式(I)或(I')化合物之N-氧化物型式意指包括式(I)或(I')化合物其中一或數個氮原子被氧化成所謂的N-氧化物，特別是彼些N-氧化物其中六氫吡啶-氮為被N-氧化。

五、發明說明 (11)

此後無論何時使用，術語「式(I)或(I')化合物」亦意欲包括其N-氧化物型式、其製藥容許加成鹽類、及其立體化學異構型式。

最令人感興趣之化合物群為由式(I')化合物其中R¹和R²為共同形成式(a-2)或(a-3)基，其中選擇性地一或二個氮原子為經取代以甲基；且R³為鹵基所組成。

令人感興趣化合物之第二群為式(I')化合物其中R¹為甲氧基、R²為氮且R³為氧基。

特殊的化合物群為式(I')化合物其中L為式(b-1)之基且R⁴為Het¹或經取代之苯氧基。

另一特殊的化合物群為式(I')化合物其中L為式(b-2)或(b-3)之基且R⁶為Het²。

較佳化合物為其中R¹和R²共同形成式(a-2)或(a-3)之基，其中選擇性地一或二個氮原子為經甲基取代；R³為氧基；L為式(b-1)、(b-2)或(b-3)之基，其中R⁴為經取代之苯氧基，R⁵為氮且R⁶為Het²；特別是R⁴為經鹵基取代之苯氧基且R⁶為選擇性地經經基或C₁₋₆烷基取代之吡啶烷基或咪唑基者。

最佳為：

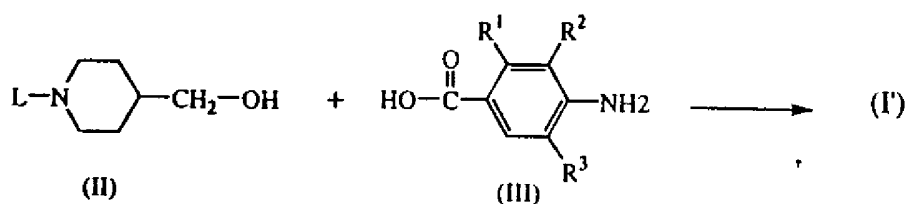
4-胺基-5-氯-2,3-二氫-7-苯並呋喃羧酸 [1- [2- [(3-甲基-2-吡啶基) 胺基] 乙基] -4-六氫吡啶基] 甲酯；或
4-胺基-5-氯-2,3-二氫-7-苯並呋喃羧酸 [1- [2- [2,3-二氫-3- (1-甲基乙基) -2-氧基-1H-咪唑-1-基] 乙基 -4-六氫吡啶基] 甲酯；或

五、發明說明(12)

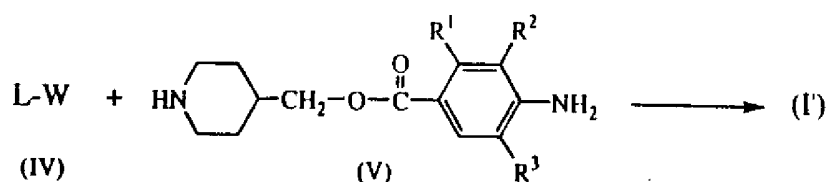
8-胺基-7-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-羧酸 [1- [2- [(3-甲基-2-吡啶基) 胺基] 乙基] -4-六氫吡啶基] 甲酯；或

8-胺基-7-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-羧酸 [1- [1- (3-甲基-3-吡啶基) -1-六氫吡啶基] -4-六氫吡啶基] 甲酯；及其製藥容許酸加成鹽類及其立體異構型式。

式(I')化合物通常為經由令式(II)之中間產物與式(III)之羧酸衍生物或其反應性官能衍生物，例如，鹽基氯或胺基咪唑衍生物反應而製備。該酯鍵形成可經由令反應物於適當溶劑中鹼如咪唑酯鈉存在中而進行。



製備式(I')化合物之另一途徑為令式(V)中間產物以式(IV)中間產物予以N-烷基化，其中W為一適當的離去基，例如，鹵素，如氯基或溴基，或一磺醯氧基離去基，如甲烷磺醯氧基或苯磺醯氧基。

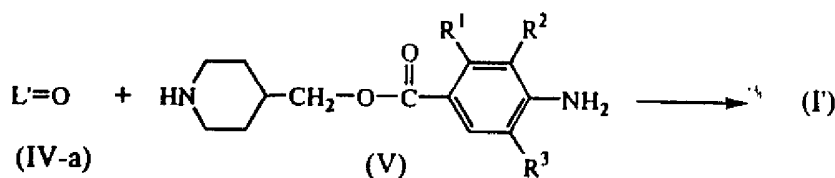


該N-烷基化反應可在反應惰性溶劑，例如，偶級非質子傳遞溶劑，如N,N-二甲基甲醯胺，或酮，如甲基異丁基酮

五、發明說明 (13)

中，及適當鹼，例如，碳酸鈉、碳酸氫鈉或三乙胺存在中進行。攪拌可增加反應速率。反應便於在室溫至迴流溫度之間之溫度範圍下進行。

選擇性地，式(V)中間產物為令以式L'=O (IV-a)中間產物，其中L'=O代表式L-II之衍生物其中兩個成對的氫原子為被氧所取代，其後以「此藝熟知之還原性N-烷基化作用步驟」予以還原性地N-烷基化。

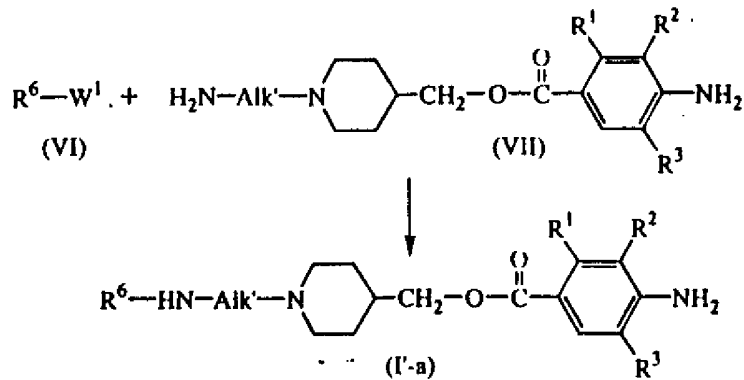


該還原性N-烷基化作用可在反應惰性溶劑，例如，二氯甲烷、乙醇、甲苯或其混合物中，及還原劑如氫硼化物，例如氫硼化鈉、氫氫硼化鈉或三乙酸基氫硼化物存在中進行。其亦便於使用氫作為一還原劑並組合以適當觸媒，例如Pd/C或Pt/C。於使用氫作為還原劑之情形中，其利於將脫水劑，例如第三丁醇鋁加至反應混合液中。為了預防反應物及反應產物中某些官能基再進行不欲的氫化作用，其亦利於將適當笱觸媒-毒物，如噻吩或喹啉硫加至反應混合液中。為了增加反應速率，溫度可於室溫至反應混合液迴流溫度之間之範圍中提高且選擇性地提高氫氣壓力。

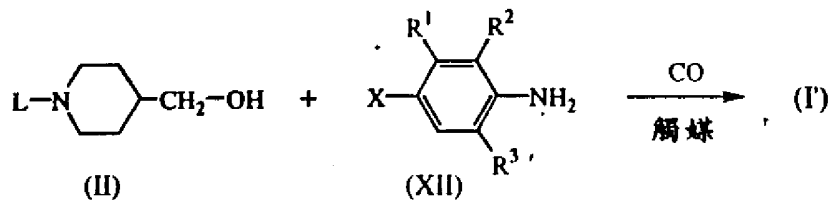
又，式(I')化合物其中L為Alk'-NHR⁶而Alk'為C₂₋₆烷二基，該化合物以式(I'-a)代表，可藉由令中間產物(VII)以中間產物(VI)，其中W¹為一適當的離去基，如鹵基，

五、發明說明 (14)

例如氯基、溴基或碘基、或烷硫基、如甲硫基，於一適當溶劑，如乙腈或二甲基乙醯胺中處理而製備。



又，式(I')化合物可藉由令式(XII)中間產物，其中X為溴基或碘基，於式(II)中間產物存在中進行羰基化作用而製備。



該羰基化反應為在反應惰性溶劑（如乙腈或四氫呋喃）中，適當的觸媒和三級胺（如三乙胺）存在下，且在室溫至反應混合液迴流溫度之間之溫度範圍下進行。適當的觸媒例如為Pd/C、鈀（三苯膦）錯合物或阮來鍊。一氧化碳為在大氣壓力或在增加壓力下供應。類似的羰基化反應已由Richard F. Heck，於"Palladium reagents in organic syntheses" 第8章，Academic Press Ltd., Benchtop Edition 1990及其所述之文獻中描述。

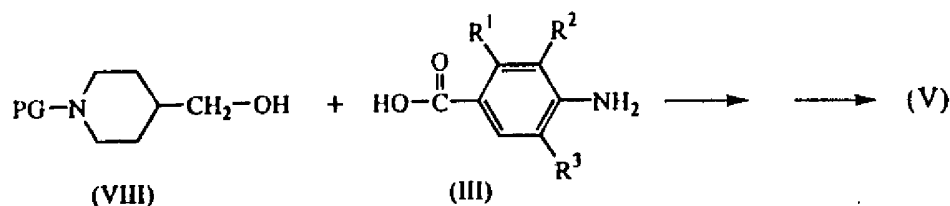
五、發明說明 (15)

式(I)化合物可再藉由式(I)化合物依此藝熟知基團轉換反應彼此轉換而製備。

式(I)化合物亦可依此藝熟知之三價氮轉換成其N-氧化物型式之步驟而轉換至對應的N-氧化物型式。該N-氧化反應一般為經由令式(I)起始物質與適當的有機或無機過氧化物反應而進行。適當的無機過氧化物包括例如，過氧化氫、鹼金屬或鹼土金屬過氧化物，如過氧化鈉、過氧化鉀；適當的有機過氧化物可包括過氧酸類，例如，苯胺過氧酸或鹵基取代苯胺過氧酸，如3-氯苯胺過氧酸、過氧鏈烷酸，如過氧醋酸、烷基過氧化氫，如第三丁基氧化氫。適當的溶劑為例如，水、低級醇類如乙醇等、烴類如甲苯、酮類如2-丁酮、鹵化烴類如二氯甲烷，及此類溶劑之混合物。

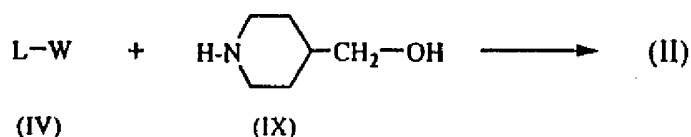
起始材料和部分的中間產物為已知化合物且為市售可得或可依此藝所一般熟知之傳統的反應步驟製備。例如，部分的式(III)中間產物已述於EP-0,389,037。

式(V)中間產物可藉由令式(VIII)中間產物，其中PG代表一適當的保護基，例如，第三丁氧羰基、苄基或光可移除性基，與式(III)酸或其適當的反應性官能性衍生物反應，且將由此形成之中間產物予以脫保護，即以此藝熟知方法移除PG而製備。



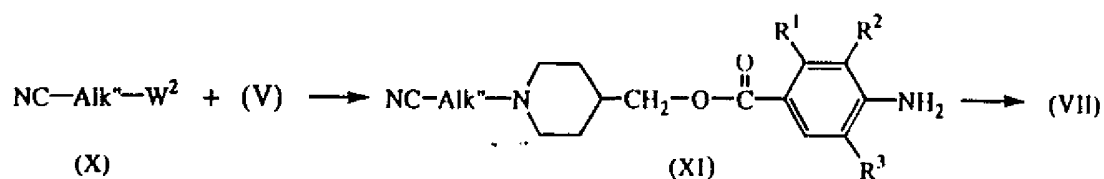
五、發明說明 (16)

式(II)中間產物可藉由令式(IX)中間產物(其為由將式(VIII)中間產物予以脫保護而製備)與式(IV)中間產物反應而製備。



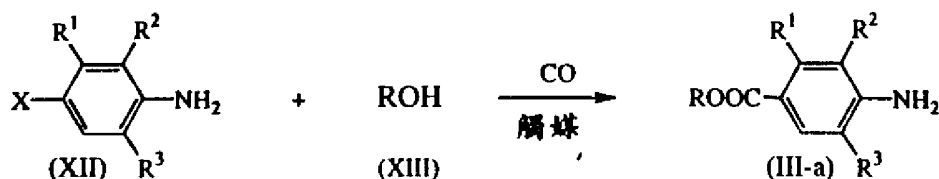
於部分情形中，其適於在由中間產物(IX)開始至中間產物(II)之反應順序間保護一級醇的官能性。一級醇官能性之保護基為此藝熟知。此些保護基其後可在進一步合成中的適當時間下移除。

式(VII)中間產物可藉由令中間產物(V)與式(X)中間產物，其中W²為一適當的保護基，例如，鹵素如氯基或溴基、或磺醯氧基離去基如甲烷磺醯氧基或苯磺醯氧基，且Alkⁿ為C₁₋₅烷二基，依先前所述之N-烷基化方法反應，且續令中間產物(XI)以適當的還原劑如阮來鏢，於反應惰性溶劑如THF中及氫存在下進行還原作用而製備。



式(III)中間產物之酯衍生物可藉由令式(XII)中間產物，其中X為溴基或碘基，於式(XIV)醇其中R為C₁₋₆烷基之存在下烷基化而製備。

五、發明說明(17)



該羧基化反應為在反應惰性溶劑如乙腈或四氫呋喃中，適當的觸媒和醋酸鉀或三級胺如三乙胺存在下，且在室溫至反應混合液迴流溫度之間之溫度範圍下進行。適當的觸媒例如為Pd/C或阮來鍊。一氧化碳為在大氣壓力或在增加壓力下供應。類似的羧基化反應已由Richard F. Heck, 於 "Palladium reagents in organic syntheses" 第8章, Academic Press Ltd., Benchtop Edition 1990及其所述之文獻中描述。

如前述製法中所製備之式(I)化合物可以對映體之消旋混合物型式合成，其可依此藝熟知之解析步驟而彼此分離。式(I)之消旋化合物可經由與一適當的對掌酸反應而轉變成對應的非對映異構鹽型式。該非對映異構鹽型式其後例如經選擇性或分級性結晶作用而分離且以鹼將對映體由其中釋出。分離式(I)化合物之對映體型式的另一方式包括使用對掌性固定相之液體層析。該純化的立體化學異構型式亦可由適當的起始材料之對應的純化立體化學異構型式所衍生，只要反應為立體有擇性地發生。較佳地，若欲為特定的立體異構物，則該化合物將以製備的立體有擇性方法合成。此些方法利於使用對映性地純化的起始材料。

式(I)或(I')化合物、其N-氧化物型式、製藥容許鹽類和立體異構型式具有有利的腸運動性刺激性質。特別地，

五、發明說明 (18)

本化合物於實施例C.1「由鹽酸二甲苯甲脒脲投予至有意識」狗所延屬之非熱量液體食物之胃排空」試驗中被證明顯示出顯著的胃排空活性。

鑒於本發明化合物對增強胃腸活性之能力，且特別為活化胃排空，本化合物為可用於治療關於胃排空障礙或損傷之狀況且更通常為治療關於胃腸運輸障礙或損傷之狀況。

式(I)化合物亦被認為於LES(較低食道括約肌，Lower Esophagus Sphincter)之壓力上具有有利功效。

本發明之部分化合物亦具有直腸運動性刺激性質。

鑒於式(I)化合物之有用性，於是本發明亦提供一種治療苦於關於胃排空障礙或損傷狀況或更通常為若於胃腸運輸障礙或損傷狀況之溫血動物，包括人類(此處通稱為患者)之方法。因而提供一種減輕患者苦於例如胃和食道回流、消化不良、胃麻痺、便秘、手術後腸隔、和腸的假性閉塞狀況之方法。胃麻痺可由胃的異常性所引起或為如糖尿病、進行性全身硬化、神經性厭食和肌強直病營養不良疾病之併發症。手術後腸隔為一種由於手術後肌緊張度瓦解造成腸的閉塞或動力性損傷。腸的假性閉塞為一種以便秘、絞痛、和嘔吐，但無生理上閉塞證據為其特徵之狀況。本發明化合物因此可用於移除狀況的實際起因或減輕患者之病狀。消化不良為一種消化功能的損傷，其可引起初級胃腸官能不足之病狀，特別是關於肌緊張度增加之胃腸官能不足或者為其他疾病如闌尾炎、膽囊障礙或營養不良之併發症。

五、發明說明 (19)

消化不良之病狀亦由攝入化學物質如SSRI's所引起。

因此，提供式(I')化合物作為醫藥品之用途，且更詳言之為式(I)化合物用於製造治療關於胃運動性降低狀況之醫藥品。並正視其預防性和治療性處理。

為了製備本發明之藥學組成物，將有效量之特定化合物，以鹼或酸加成鹽型式，作為活性成分直接混合結合以製藥容許載體，此載體可視所欲投予之製劑型式而採用廣泛不同的型式。此些藥學組成物意欲為較佳適於經口、直腸投予或非經腸注射之單位劑量型式。例如，於製備口服劑量型式之組成物中，可使用任何常用的製藥介質，例如於口服液體製劑如懸浮液、糖漿、酏劑和溶液之情形中可使用水、二元醇類、油類、醇類等；或於粉劑、片劑、膠囊和錠劑之情形中可使用固體載體如澱粉類、糖類、高嶺土、潤滑劑類、粘合劑類、崩散劑類等。於顯然使用固體製藥載體之情形中，錠劑和膠囊代表最有利的口服劑量單位型式，因為其易於投予。於非經腸組成物，載體雖然可包括其他成份，例如，有助溶解度者，但通常包括至少以大部分之滅菌水。可注射溶液，例如可於包括食鹽溶液、葡萄糖溶液或食鹽和葡萄糖溶液之混合液載體中製備。可注射懸浮液亦可於使用適當液體載體、懸浮劑等之情形中製備。於適於經皮投予之組成物中，載體選擇性地包括滲透增強劑和／或適當的濕劑，選擇性地與任何性質之以次要比例的適當添加劑結合，此添加劑並不對皮膚引起顯著的有害功效。該添加劑可利於對皮膚投予和／或有助於製備

五、發明說明 (20)

所欲的組成物。

此些組成物可以各種途徑如經皮貼布、點塗或藥膏投予。
(I)之酸加成鹽類因水溶解度高於對應的鹼型式，故顯然更適於含水組成物的製備。

特別便利將前述之藥學組成物配方成易於投予的劑量單位型式及均勻的劑量。此處說明書和申請專利範圍中所使用之劑量單位型式意指適於作為單位劑量之物理性分開單位，各單位內含計算用於產生所欲治療功效之預定量的活性成分組合以所需的製劑載體。此類單位劑量型式之實例為錠劑（包括刻痕或塗層錠劑）、膠囊、丸劑、粉末包、糯米紙、可注射溶液或懸浮液、茶匙劑、湯匙劑等，及其隔離的複合物。

通常治療有效量欲為約0.001毫克／公斤至約10毫克／公斤體重，較佳為約0.02毫克／公斤至約5 毫克／公斤體重。治療方法亦包括將活性成分以每天攝取一至四次之攝生法投予。

下列實施例為提供用於說明之目的，並非侷限。

實驗部分

此後「THF」意指四氫呋喃、「DIPE」意指二異丙醚、「DCM」意指二氯甲烷、「DMF」意指N,N-二甲基甲醯胺而「ACN」意指乙腈。

A. 中間產物之製備

實施例A.1

將1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶甲醇(5.2克)、2-氯-3-

五、發明說明 (21)

甲基吡啶 (5.0 克) 和 CaO (4.5 克) 於 120°C 下攪拌 20 小時。
 。將反應混合液冷卻並以矽膠柱層析純化 (洗提液：
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 92/8) 。收集純化部分並蒸發
 溶劑，產生 2.3 克 (29%) 1- [2- [(3-甲基-2-吡啶基) 胺
 基] - 乙基] - 4-六氫吡啶甲醇 (中間產物 1) 。

實施例 A.2

將 1- (2-氯乙基) - 1,3-二氫-3- (1-甲基乙基) - 2H-咪
 唑-2-酮 (12 克) 、 4-六氫吡啶甲醇鹽酸化物 (9.1 克) 、 N,
 N-二乙基乙胺 (21 毫升) 和 KI (觸媒量) 於 DMF (200 毫升)
 中之混合液於 70°C 下攪拌 20 小時。將反應混合液冷卻並蒸
 發溶劑。殘留物以矽膠柱層析純化 (洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 /$
 $(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5) 。收集純化部分並蒸發溶劑，產生
 6.9 克 (43%) 1,3-二氫-1- [2- [4- (羥甲基) - 1-六氫吡
 啶基] 乙基] - 3- (1-甲基乙基) - 2H-咪唑-2-酮 (中間產
 物 3) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

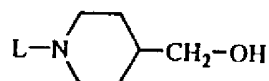
裝

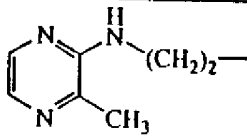
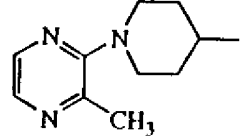
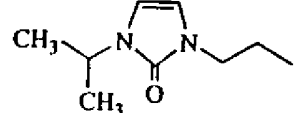
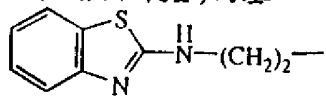
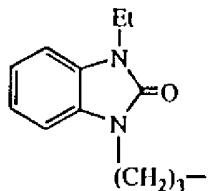
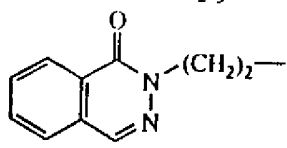
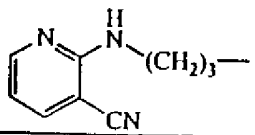
訂

冰

五、發明說明 (22)

表 1 :



中間產物No.	Ex. No.	L	物理數據
1	A.1		-
2	A.1		mp. 126.7°C
3	A.2		-
4	A.2	3-(4-氯苯氧基)丙基	-
5	A.2		-
6	A.2		-
7	A.2		-
8	A.2		-

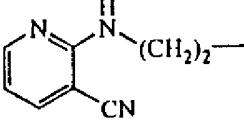
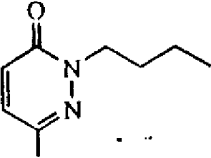
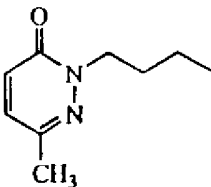
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

冰

五、發明說明 (23)

中間產物No.	Ex. No.	L	物理數據
9	A.2		-
16	A.2		-
17	A.2		-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

實施例 A.3

a) 將氫化鈉 (5.8克) 加至 1-六氫吡啶-4-甲醇羧酸 1,1-二甲基乙酯 (25克) 之 THF (800毫升) 溶液中。將混合液攪拌迴流 3 小時 (H_2 氣體放出)，其後冷卻 (溶液 I)。將 1,1'-羰基雙-1H-咪唑 (19.5克) 加至 4-胺基-5-氯-2-甲氧基苯酸 (24克) 之 ACN (800毫升) 懸浮液中，於室溫下攪拌。此混合液於室溫下攪拌 2 小時 (溶液 II)。於室溫下，將溶液 (II) 倒入溶液 (I) 並將此反應混合液於室溫下攪拌 20 小時。加入水 (±10 毫升)。蒸發有機溶劑。殘留物為分佈於 DCM 和 H_2O 之間。濾除不溶固體。分離有機層、乾燥、過濾並蒸發溶劑。殘留物由 ACN ($0^\circ C$) 結晶化。濾除沉澱物並乾燥、過濾且蒸發溶劑。殘留物由 ACN 結晶化。濾除沉澱物並乾燥 (真空; $50^\circ C$)，產生 20 克 (42%) 4- [[

五、發明說明 (24)

(4-胺基-5-氯-2-甲氧基-苄醯基) 氧基] 甲基] -1-六氫吡啶-羧酸1,1-二甲基乙酯 (中間產物10)。

b) 將中間產物10 (18克) 於HCl (25毫升) 和THF (250毫升) 之混合液於70°C下攪拌30分鐘。將反應混合液冷卻、以氨水鹼化並將層予以分離。水層以THF萃取兩次。將合併的有機層乾燥、過濾並蒸發溶劑。殘留物以矽膠柱層析純化 (洗提液: CH₂Cl₂ / (CH₃OH/NH₃) 90/10)。收集純化部分並蒸發溶劑。將殘留物 (10克) 溶於CHCl₃ 中, 以氨水清洗、乾燥、過濾並蒸發溶劑。殘留物懸浮於DIPE中、過濾並乾燥, 產生8.5克 (65%) 4-胺基-5-氯-2-甲氧基苯酸4-六氫吡啶基甲酯 (中間產物11)。

以類似方式, 合成4-胺基-5-氯-2,3-二氫-2,2-二甲基-7-苯並呋喃羧酸4-六氫吡啶基甲酯 (中間產物12) 和4-胺基-5-氯-2,3-二氫-7-苯並呋喃羧酸4-六氫吡啶基甲酯 (中間產物13)。

實施例A-4

a) 將氯乙腈 (2.15毫升) 和8-胺基-7-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-羧酸 (4-六氫吡啶基) 甲酯 (11克) 於N,N-二乙基乙胺 (7 毫升) 和DMF (150毫升) 之混合液於60°C下攪拌直到反應完成。其次, 冷卻混合液。蒸發溶劑。殘留物為分佈於DCM與水之間。將分離的有機層乾燥、過濾並蒸發溶劑。殘留物由ACN結晶化並濾除沉澱物並乾燥 (真空, 50°C), 產生6.6克 (53%) 8-胺基-7-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-羧酸 [1-(氯甲基)-4-六氫吡啶基]

五、發明說明 (25)

-甲酯 (中間產物14)。

b) 將中間產物14 (6克) 於THF (250毫升) 中之混合液以阮來鐳(3克)作為觸媒予以氫化。於攝入氫(2當量)後, 濾除觸媒並蒸發過濾液。殘留物以矽膠柱層析純化(洗提液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 90/10)。收集純化部分並蒸發溶劑, 產生4克(68%) 8-胺基-7-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二嘧英-5-羧酸[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]甲酯(中間產物15)。

實施例A.5

a) 將 CaCO_3 (3.9克) 加至1,3-苯並二嘧茂-4-胺 (4.11克) 於DCM (40毫升) 和 CH_3OH (20毫升) 之混合液中。此混合液於室溫下攪拌。於室溫下逐份加入苯甲胺二氯碘酸N, N, N-三甲酯(11.5克)。所得之反應混合液於室溫下攪拌15分鐘。混合液以水稀釋。將層予以分離。水層以DCM萃取。合併的有機層以水清洗、乾燥、過濾並蒸發溶劑。殘留物以矽膠柱層析純化(洗提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{己烷}$ 80/20)。收集純化部分並蒸發溶劑。殘留物由DIPE結晶化。濾除沉澱物並乾燥, 產生3.5克(46.9%) 7-碘-1,3-苯並二嘧茂-4-胺(中間產物18)。

b) 將醋酸酐 (14.25毫升) 逐滴加至中間產物18 (36.6克) 之醋酸 (500毫升) 混合液中, 於室溫下攪拌。反應混合液於室溫下攪拌15分鐘。將反應混合液倒入水中 (500毫升)。過濾沉澱物, 以水清洗, 其後乾燥, 產生39.29克 (92.6%) N-(7-碘-1,3-苯並二嘧茂-4-基) 乙醯胺 (中間

五、發明說明 (26)

產物19)。

c)將中間產物19 (38.8克)、醋酸鉀(20克)和Pd/C (10% 2克)於CH₃OH (500毫升)之混合液於150℃下 4.9×10^6 Pa (50公斤)之CO壓力下攪拌16小時。將反應混合液冷卻、以代卡利(dicalite)過濾、並將過濾液蒸發。殘留物以水稀釋，其後以DCM萃取三次。將合併的有機層乾燥、過濾並蒸發溶劑。將殘留物溶於醋酸(250毫升)中並逐滴加入醋酸酐(6毫升)。混合液於室溫下攪拌30分鐘，其後以水稀釋(250毫升)並濾除沉澱物，以水清洗，其後乾燥，產生19.4克(64.7%) 7-(乙醯胺基)-1,3-苯並二𨾏茂-4-羧酸甲酯(中間產物20)。

d)將中間產物20 (18.5克)和NCS (11.4克)於ACN (130毫升)之混合液攪拌迴流一小時，將反應混合液冷卻。濾除沉澱物，以ACN、DIPE清洗，其後乾燥，產生18.2克(87%) 7-(乙醯胺基)-6-氯-1,3-苯並二𨾏茂-4-羧酸甲酯(中間產物21)。

e)將中間產物21 (18.2克)加至KOH (37.6克)於水(380毫升)之溶液中。將所得之反應混合液攪拌迴流3小時。將混合液冷卻、以鹽酸酸化、並濾除沉澱物、以水清洗、懸浮於ACN中、濾除、其後乾燥，產生14克(>95%) 7-胺基-6-氯-1,3-苯並二𨾏茂-4-羧酸(中間產物22)。

f)將中間產物22 (1克)和1,1'-羰基雙-1H-咪唑(0.8克)於ACN (80毫升)之混合液於室溫下攪拌3小時。蒸發溶劑。殘留物為分佈於水與DCM之間。分離有機層、乾燥、過濾

五、發明說明 (27)

並蒸發溶劑。將殘留物懸浮於DIPE中、過濾、其後乾燥（真空），產生0.8克(75%) 1-〔(7-胺基-6-氯-1,3-苯並二噁茂-4-基)羰基]-1H-咪唑（中間產物23）。

B.最終化合物之製備

實施例B.1

將1-氯-(4-氯苯氧基)丙烷(2.3克)、中間產物11(3克)和N,N-二乙基乙胺(2.8毫升)於DMF(50毫升)之混合液於70°C下攪拌48小時。將反應混合液冷卻並蒸發溶劑。殘留物為分佈於DCM與水之間。將有機層分離、以水清洗、乾燥並蒸發溶劑。殘留物以矽膠柱層析純化（洗提液：CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5）。收集純化部分並蒸發溶劑。殘留物由ACN(0°C)結晶化。濾除沉澱物並乾燥（真空；50°C），產生1.17克(26%)4-胺基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸〔1-〔3-(4-氯苯氧基)丙基]-4-六氫吡啶基〕甲酯（化合物1，mp. 140.0°C）。

實施例B.2

將氫化鈉(0.4克)加至中間產物1(2.3克)於THF(65毫升)之溶液中。將混合液攪拌迴流3小時，其後冷卻（溶液I）。將1,1'-羰基雙-1H-咪唑(1.65克)加至4-胺基-5-氯-2,3-二氫-2,2-二甲基-7-苯並咪喃羧酸(2.42克)之ACN(65毫升)溶液中，於室溫下攪拌。此混合液於室溫下攪拌2小時。蒸發溶劑。將殘留物溶於THF(65毫升)中（溶液II）。於室溫下，將溶液(II)倒入溶液(I)中並於室溫下攪拌90分鐘。蒸發溶劑。殘留物為分佈於DCM與水

五、發明說明 (28)

之間。將有機層分離、乾燥、過濾並蒸發溶劑。殘留物以矽膠柱層析純化 (洗提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5)。收集純化部分並蒸發溶劑。殘留物以DIPE酸化。濾除過濾物並乾燥 (真空; 50°C)，產生1.58克 (33%) 4-胺基-5-氯-2,3-二氫-2,2-二甲基-7-苯並呋喃羧酸 [1- [2- (3-甲基-2-吡啶基) 胺基] 乙基] -4-六氫吡啶基] 甲酯 (化合物 6)。

實施例 B.3

將中間產物 15 (2克) 和 4-羥基-2-甲基噻啉 (0.86克) 於 ACN (50毫升) 之混合液攪拌迴流 24 小時，加入 4-羥基-2-甲基噻啉 (0.28克)。將混合液攪拌迴流 6 小時、冷卻並蒸發溶劑。殘留物以 DCM 和水收集。分離有機層、乾燥、過濾並蒸發溶劑。殘留物以矽膠柱層析純化 (洗提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} / (\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 88/10/2)。收集所欲部分並蒸發溶劑。殘留物以矽膠柱層析純化 (洗提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 90/10)。收集純化部分並蒸發溶劑。將殘留物懸浮於 DIPE 中、過濾並乾燥 (真空, 60°C)，產生 0.7 克 (27%) 8-胺基-7-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-羧酸 [1- [2- [(1,4-二氫-4-氧基-2-噻啉基) 胺基] 乙基] -4-六氫吡啶基] 甲酯 (化合物 15)。

實施例 B.4

將中間產物 15 (2克)、2-氯-4-羥基噻啉 (1.9克)、N, N-二甲基乙醯胺 (0.3毫升) 和氧化鈣 (0.4克) 之混合液於 140°C 下攪拌 1 小時，其後冷卻並分佈於水與 DCM (+ 甲

五、發明說明 (29)

醇)之間。分離有機層、乾燥、過濾並蒸發溶劑。殘留物以矽膠柱層析純化(洗提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5)。收集所欲部分並蒸發溶劑。將殘留物懸浮於DIPE、過濾、其後乾燥(真空, 60°C) , 產生1.4克(50%) 8-胺基-7-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-羧酸[1-[2-[(1,4-二氫-4-氧基-2-噻唑啉基)胺基]乙基]-4-六氫吡啶基]甲酯(化合物19)。

實施例B.5

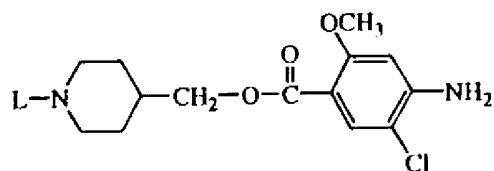
將1H-咪唑(2.72克)加至6-氯-2-[3-[4-(羥甲基)-1-六氫吡啶基]丙基]-3(2H)-噻吡酮(2.62克於THF(100毫升)之溶液中。於氮氬圍氣下加入NaH(60%, 0.4克)。將混合液攪拌10分鐘。加入1-[(4-胺基-5-氯-2,3-二氫-7-苯並呋喃基)羧基]-1H-咪唑(2.64克)並於室溫下攪拌15分鐘。蒸發溶劑。殘留物為分佈於水與DCM之間。分離有機層、乾燥、過濾並蒸發溶劑。殘留物以矽膠柱層析純化(洗提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{己烷} / (\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 50/45/5)。收集所欲部分並蒸發溶劑。殘留物由DIPE以一滴ACN結晶化。濾除沉澱物、清洗並乾燥, 產生1.88克(39%) 4-胺基-5-氯-2,3-二氫-7-苯並呋喃羧酸[1-[3-(3-氯-6-氧基-1(6H)-噻吡基)丙基]-4-六氫吡啶基]甲酯(化合物21, mp: 137°C)。

以類似方式, 亦製得7-胺基-6-氯-1,3-苯並二噁茂-4-羧酸[1-[3-(3-甲基-6-氧基-1(6H)-噻吡基)丙基]-4-六氫吡啶基]甲酯(化合物22)。

表2至4列出依上述實施例之所製備之化合物。

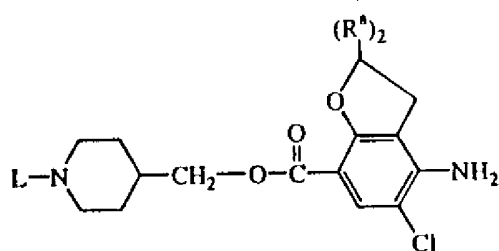
五、發明說明 (30)

表 2 :



Co. No.	Ex. No.	L	物理數據
1	B.1	3-(4-氟苯氧基)丙基	mp. 140.0°C
2	B.2		mp. 103.3°C
3	B.2		mp. 130.3°C

表 3 :



Co. No.	Ex. No.	L	R ^a	物理數據
4	B.1	3-(4-氟苯氧基)丙基	CH ₃	mp. 105.6°C
5	B.2	3-(4-氟苯氧基)丙基	H	mp. 130.8°C
6	B.2		CH ₃	mp. 126.4°C
7	B.2		H	mp. 188.3°C
8	B.2		CH ₃	mp. 78.6°C

五、發明說明 (31)

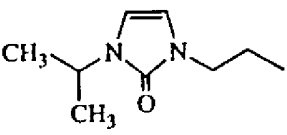
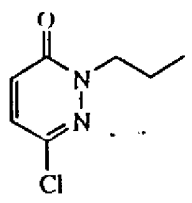
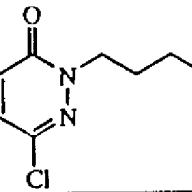
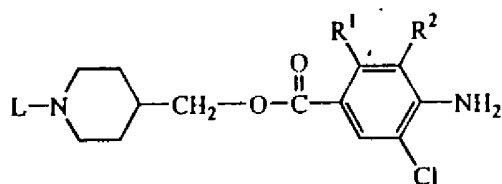
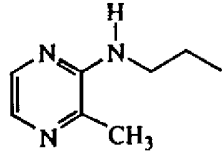
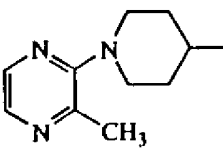
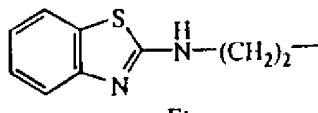
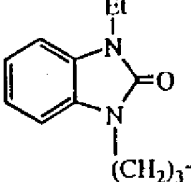
Co. No.	Ex. No.	L	R ^a	物理數據
9	B.2		H	mp. 130.6°C
20	B.1		H	mp. 178°C
21	B.5		H	mp. 137°C

表 4 :

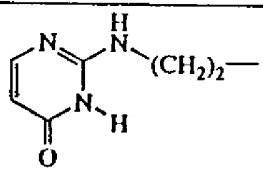
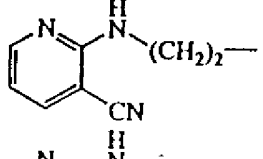
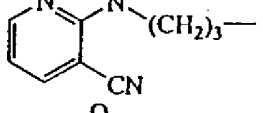
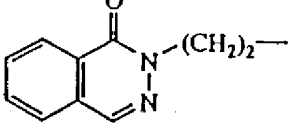
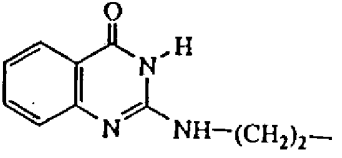
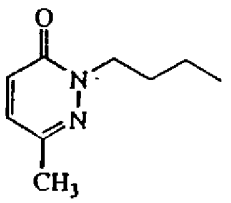
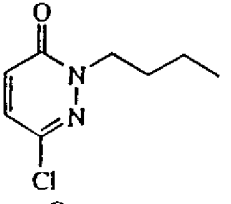
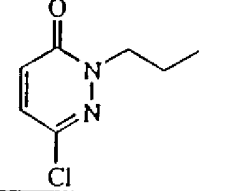


Co. No.	Ex. No.	L	R ¹ 和 R ² 共同	物理數據
10	B.2	3-(4-氯苯氧基)丙基	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	mp. 157.1°C; .C ₂ H ₂ O ₄
11	B.2		-O-CH ₂ CH ₂ -O-	mp. 121.4°C
12	B.2		-O-CH ₂ CH ₂ -O-	mp. 168.1°C
13	B.2		-O-CH ₂ CH ₂ -O-	mp. 168.5°C
14	B.2		-O-CH ₂ CH ₂ -O-	mp. 138.2°C

五、發明說明 (32)

修正
補充

89年4月20日

化合物 編號	實施例 編號	L	R 1 和 R 2 共同	物理數據
15	B.3		-O-CH ₂ CH ₂ -O-	mp. 130.4°C
16	B.2		-O-CH ₂ CH ₂ -O-	mp. 130.4°C
17	B.2		-O-CH ₂ CH ₂ -O-	-
18	B.2		-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	mp. 200.4°C ; .C ₂ H ₂ O ₄
19	B.4		-O-CH ₂ CH ₂ -O-	mp. 145.7°C
22	B.5		-O-CH ₂ -O-	mp. 125°C
23	B.5		-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	mp. 148°C ; .C ₂ H ₂ O ₄
24	B.5		-O-CH ₂ CH ₂ -O-	mp. 184°C ; .C ₂ H ₂ O ₄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

C. 藥理實施例

實施例C.1：「由鹽酸二甲苯甲脒脲投予至有意識狗所延遲之非熱量液體食物的胃排空」試驗

重7-14公斤之小獵母犬被訓練於巴夫洛夫架上不動地站立。其在一般的麻醉及無菌警戒下插入胃套管。於正中剖腹手術後，於較大及較小彎曲之間，高於Latarjet神經2公分之縱軸方向切穿胃壁。套管以雙縮攏繩縫合固定於胃壁並經由在季肋之左邊四分圓刺穿而穿出。給予狗至少2週的恢復時段。於飢餓24小時後開始實驗，其間水為自由取用。於實驗開始時，將套管打開以移出任何的胃液或食物殘屑。

以40至50毫升之微溫水清洗胃。試驗化合物為以I.V. (以體積² 3毫升經由頭靜脈)、S.C. (以體積² 3毫升)或P.O. (以1毫升/公斤體重之體積，經由具有充滿套管管腔裝置之套管予以胃內投予；於試驗化合物注射後，注入5毫升NaCl 0.9%以校正注射系統的死角)投予。於投予試驗化合物或其溶劑後立即地皮下投予鹽酸二甲苯甲脒脲0.63毫克/公斤。30分鐘後，打開套管測定胃中所存在之液體量，隨後立即將此液體再導入。其後經由套管投予試驗食物。此試驗食物為由250毫升內含葡萄糖(5克/升)作為標記之蒸餾水所組成。套管仍然關閉30分鐘，其後將胃的內容物由胃排出以測量總體積(t=30分鐘)。取出1毫升胃內容物用於其後的分析，立即將剩餘量再導入胃內。此程序以30分鐘的間隔重覆4次(t=60、90、120、150分鐘

五、發明說明 (34)

)。

曲線為使用重量非直線回歸分析法配合至測量點(葡萄糖對時間)。胃排空為以需要排空70%食物所需之時間定量($t_{70\%}$)。對照排空時間為以最後5隻相同狗之溶劑試驗的平均 $t_{70\%}$ 計算。延遲胃排空的加速作用(Δt)為以 $t_{70\%}$ 化合物與 $t_{70\%}$ 溶劑之間的時間差計算。為了校正狗隻間排空速率的變量， Δt 為以 $t_{70\%}$ 溶劑之%表示(Schuurkes等人，1992)。

表 5：

以0.04毫克/公斤試驗化合物劑量之有意識狗中由鹽酸二甲苯甲脒脲所延遲之液體食物之胃排空的加速作用

Co.No.	加速作用($\Delta t/t$)	Co.No.	加速作用($\Delta t/t$)
4	-0.40	11	-0.54
6	-0.41	12	-0.48
2	-0.34	13	-0.28
7	-0.54	10	-0.30
3	-0.30	14	-0.43
5	-0.51	18	-0.27
9	-0.60		

D. 組成物實施例

下列配方列舉依據本發明適於全身或局部對溫血動物投予之以劑量單位型式的典型藥學組成物。

五、發明說明 (35)

此些實施例中所使用之「活性成分」(A.I.)為關於式(I)化合物、其N-氧化物型式、製藥容許酸或鹼加成鹽或立體化學異構型式。

實施例D.1：口服溶液

將9克之4-羥基苯甲酸甲酯和1克之4-羥基苯甲酸丙酯溶於4公升之沸騰純水中。於此溶液3公升中首先溶入10克之2,3-二羥基丁二醇且其後以20克之A.I.。將後者溶液與前者溶液之剩餘部分合併並於其中加入12公升之1,2,3-丙三醇和3公升之山梨糖醇70%溶液。將40克之糖精鈉溶於0.5公升之水中並加入2毫升之覆盆子和2毫升之鵝莓香精。將後者溶液與前者溶液合併，將水加至20公升體積以取得每茶匙(5毫升)內含5毫克A.I.之口服溶液。將所得之溶液充填至適當容器。

實施例D.2：膠囊

將20克之A.I.、6克十二烷基硫酸鈉、56克澱粉、56克乳糖、0.8克膠狀二氧化矽、和1.2克硬脂酸鎂共同劇烈攪拌。其後將所得之混合物充填至1000個適當的硬明膠膠囊，各包括20毫克之A.I.。

實施例D.3：膜塗層錠劑錠劑核心之製備

將100克之A.I.、570克乳糖和200克澱粉之混合物充分混合且其後以5克十二烷基硫酸鈉和10克聚乙基吡咯烷酮之約200毫升水溶液予以濕化。將濕的粉末混合物過篩、乾燥並再過篩。其後加入100克微晶狀纖維素和15克氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (36)

化植物油。將全體充分混合並壓鑄成錠劑，取得10,000個錠劑，各內含10毫克之活性成分。

塗層

於10克甲基纖維素之75毫升變性酒精溶液中加入5克乙基纖維素之150毫升二氯甲烷溶液。其後加入75毫升之二氯甲烷和2.5毫升1,2,3-丙三醇。將10克之聚乙二醇熔融並溶於75毫升之二氯甲烷中。將後者溶液加至前者溶液且其後加入2.5克十八烷酸鎂、5克聚乙烷基吡咯烷酮和30毫升之濃縮顏色懸浮液並將全體均質化。於塗層裝置中將錠劑核心以由此所得之混合液塗層。

實施例D.4：可注射溶液

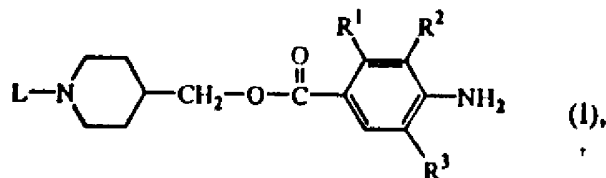
將1.8克4-羥基苯甲酸甲酯和0.2克4-羥基苯甲酸丙酯溶於約0.5公升之沸騰的注射用水。冷卻至約50°C後，於攪拌中加入4克乳酸、0.05克丙二醇和4克A.I.。將溶液冷卻至室溫並以注射用水補充加至1公升體積，取得4毫克/毫升之A.I.溶液。此溶液以過濾滅菌並充填至無菌容器中。

實施例D.5：栓劑

將3克A.I.溶於3克2,3-二羥基丁二酸之25毫升聚乙二醇400溶液中。將12克界面活性劑和300克三酸甘油酯共同熔融。將後者混合物與前者溶液充分混合。將由此所得之混合液於37°-38°C溫度下倒入模具以形成100個各內含30毫克/毫升A.I.之栓劑。

四、中文發明摘要 (發明之名稱：1,4-雙取代之六氫吡啶衍生物之新穎酯類)

本發明係關於下式化合物



N-氧化物型式、其製藥容許酸加成鹽類和其立體化學異構型式，其中R¹為C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯氧基或C₂₋₆炔氧基；R²為氫或C₁₋₆烷氧基，或當共同時R¹和R²可形成一二價基其中於該二價基中之一或二個氮原子可經C₁₋₆烷基取代，R³為氫或鹵基；L為C₃₋₆環烷基、C₅₋₆環烷酮、選擇性地經芳基取代之C₂₋₆烯基，或L為式-Alk-R⁴、-Ak-NR⁵R⁶、1-R⁶-4-六氫吡啶基、-Alk-X-R⁷、-Alk-Y-C(=O)-R⁹、或-Alk-Y-C(=O)-Ar¹¹R¹²之基，其中各Alk為C₁₋₁₂烷二基；R⁴為氫、C₁₋₆烷磺醯胺基、C₃₋₆環烷基、C₅₋₆環烷酮、Ar-、二(Ar)甲基、Ar-氧基-或Het¹；R⁵為氫或C₁₋₆烷基；R⁶為Het²；R⁷為氫、C₁₋₆烷基、經C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、Ar或Het²；X為O、S、SO₂或NR⁸；該R⁸為氫、C₁₋₆烷基或Ar；R⁹為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、Ar、ArC₁₋₆烷基、二(Ar)甲基、C₁₋₆烷氧基或羥基；Y為NR¹⁰或一直接鍵；該R¹⁰為氫、C₁₋₆烷基或Ar；R¹¹和R¹²各獨立為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、Ar或ArC₁₋₆烷基，或R¹¹和R¹²與鍵接R¹¹和R¹²之氮原子一起形

(請先閱讀讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：

成吡咯烷基或六氫吡啶基環，兩者均選擇性地經C₁₋₆烷基、胺基或單或二（C₁₋₆烷基）胺基取代，或該R¹¹和R¹²與鍵接R¹¹和R¹²之氮原子一起形成六氫吡嗪基或4-嗎福啉基，兩者均選擇性地經C₁₋₆烷基取代。本案亦揭示該產物之製法、包括該產物之配方及其作為醫藥品，特別是用於治療與胃排空損傷有關之狀況之用途。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

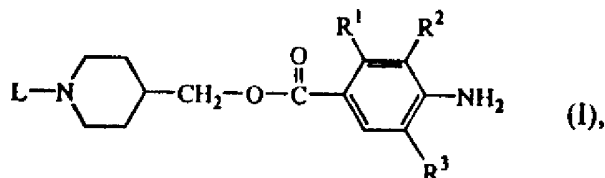
訂

線

四、英文發明摘要 (發明之名稱: Novel esters of 1,4-disubstituted piperidine derivatives)

茲將
中利
曾代
津理
師人

This invention concerns the compounds of formula



the *N*-oxide forms, the pharmaceutically acceptable acid addition salts and the stereochemically isomeric forms thereof, wherein R^1 is C_{1-6} alkyloxy, C_{2-6} alkenyloxy or C_{2-6} alkynyloxy; R^2 is hydrogen or C_{1-6} alkyloxy, or when taken together R^1 and R^2 may form a bivalent radical of formula wherein in said bivalent radicals one or two hydrogen atoms may be substituted with C_{1-6} alkyl, R^3 is hydrogen or halo; L is C_{3-6} cycloalkyl, C_{5-6} cycloalkanone, C_{2-6} alkenyl optionally substituted with aryl, or L is a radical of formula $-Alk-R^4$, $-Alk-NR^5R^6$, $1-R^6-4$ -piperidinyl, $Alk-X-R^7$, $-Alk-Y-C(=O)-R^9$, or $-Alk-Y-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ wherein each Alk is C_{1-12} alkanediyl; R^4 is hydrogen, C_{1-6} alkylsulfonylamino, C_{3-6} cycloalkyl, C_{5-6} cycloalkanone, Ar-, di(Ar)methyl, Ar-oxy- or Het¹; R^5 is hydrogen or C_{1-6} alkyl; R^6 is Het²; R^7 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, Ar or Het²; X is O, S, SO_2 or NR^8 ; said R^8 being hydrogen, C_{1-6} alkyl or Ar; R^9 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, Ar, ArC_{1-6} alkyl, di(Ar)methyl, C_{1-6} alkyloxy or hydroxy; Y is NR^{10} or a direct bond; said R^{10} being hydrogen, C_{1-6} alkyl or Ar; R^{11} and R^{12} each independently are hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, Ar or ArC_{1-6} alkyl, or R^{11} and R^{12} combined with the nitrogen atom bearing R^{11} and R^{12} may form a pyrrolidinyl or piperidinyl ring both being optionally substituted with C_{1-6} alkyl, amino or mono or di(C_{1-6} alkyl)amino, or said R^{11} and R^{12} combined with the nitrogen bearing R^{11} and R^{12} may form a piperazinyl or 4-morpholinyl radical both being optionally substituted with C_{1-6} alkyl. Processes for preparing said products, formulations comprising said products and their use as a medicine are disclosed, in particular for treating conditions which are related to impairment of gastric emptying.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

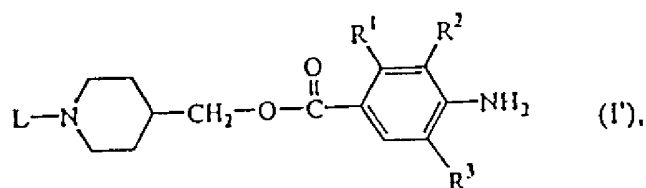
錄

六、申請專利範圍

公告本

專利申請案第 86101371 號
 ROC Patent Appln. No.86101371
 修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)
 Amended Claims in Chinese - Encl.(I)
 (民國 89 年 9 月 22 日送呈)
 (Submitted on September 22, 2000)

1. 一種如下式之化合物

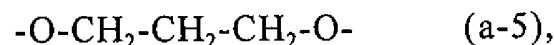
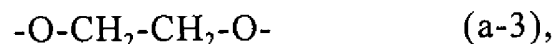


和其製藥容許酸加成鹽，其中

R^1 為 C_{1-6} 烷氧基；

R^2 為氫，

或 R^1 和 R^2 一起可形成下式之二價基



其中該二價基中之一或二個氫原子可經 C_{1-6} 烷基取代；

R^3 為鹵基；

L 為下式之基



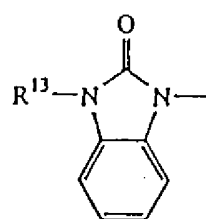
六、申請專利範圍

其中 Alk 為 C_{1-6} 烷基；

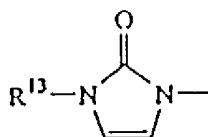
R^4 為 Het¹ 或苯氧基，其視情況經鹵基取代；

R^5 為氫；

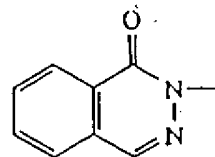
Het¹ 代表經一或二個分別獨立地選自 C_{1-6} 烷基或鹵基之取代基取代之嗒咭基；或可為下式之基



(c-1)

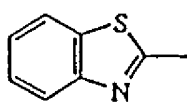


(c-3)

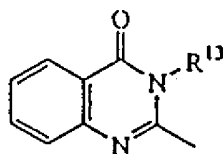


(c-4)

R^6 為下式之基



(d-3)



(d-4)

R^{13} 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{6a} 代表經 C_{1-6} 烷基取代之吡咭基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 L 為式 (b-2) 或 (b-3) 之基。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 L 為式 (b-1)、(b-2) 或 (b-3) 之基其中 R^4 為經鹵基取代之苯氧基。
4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 和 R^2 一起形成式 (a-2) 或 (a-3) 之基，其中視情況一或二個氫原子由

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

甲基取代；且 R^3 為鹵基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中化合物為

4-胺基-5-氯-2,3-二氫-7-苯並呋喃羧酸[1-[2-[(3-甲基-2-吡啶基)胺基]乙基]-4-六氫吡啶基]甲酯；或

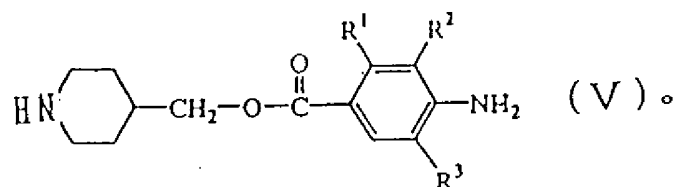
4-胺基-5-氯-2,3-二氫-7-苯並呋喃羧酸[1-[2-[2,3-二氫-3-(1-甲基乙基)-2-氧基-1H-咪唑-1-基]乙基]-4-六氫吡啶基]甲酯；或

8-胺基-7-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-羧酸[1-[2-[(3-甲基-2-吡啶基)胺基]乙基]-4-六氫吡啶基]甲酯；或

8-胺基-7-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-羧酸[1-[1-(3-甲基-3-吡啶基)-1-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]甲酯；其立體異構型式及製藥容許酸加成鹽類。

6. 一種用於治療關於胃或腸運動性減低之狀況的藥學組成物，其包括製藥容許載體及治療活性量之如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物。

7. 一種式(V)化合物，其中 R^1 , R^2 及 R^3 如申請專利範圍第 1 項中所定義



8. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之式(I')化合物的方法，
其特徵為

a) 令式(II)中間產物與式(III)羧酸衍生物或其反應性官能

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

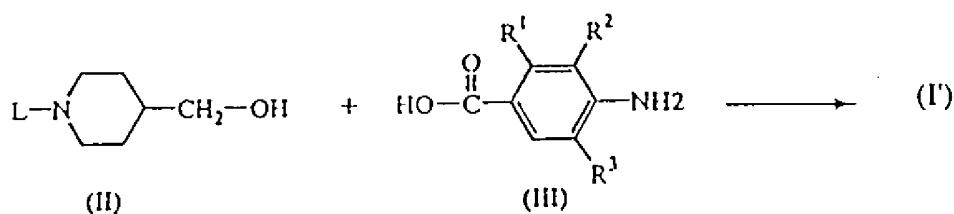
裝

訂

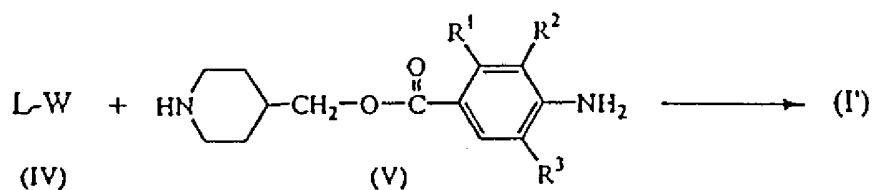
線

六、申請專利範圍

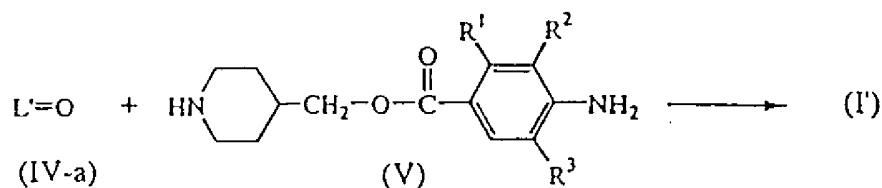
衍生物例如鹽氣反應



b) 令式(IV)中間產物，其中 W 代表適當的離去基如鹵基，
以式(V)試劑 N-烷基化



c) 令適當的式 $\text{L}'=\text{O}$ (IV-a) 酮或醛中間產物，該 $\text{L}'=\text{O}$ 代表
式 L-H 衍生物其中兩個成對的氫原子以氧取代，與式(V)
六氫吡啶反應



d) 令式(XII)中間產物，其中 X 為溴基或碘基，於式(II)
中間產物存在下

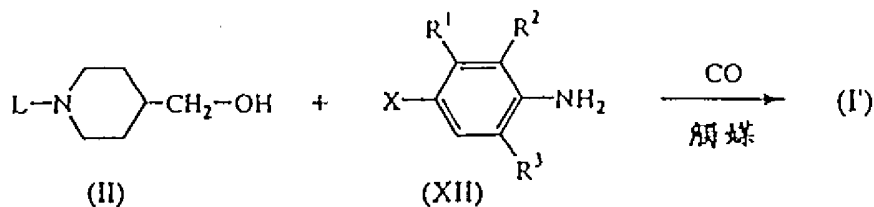
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍



於反應惰性溶劑如乙腈或四氫呋喃中，適當觸媒如鈀／碳、和三級胺如三乙胺存在下，並於室溫與反應混合液迴流溫度之間之溫度範圍下予以羰基化，

且，若需要，令式(I)化合物依此藝熟知之轉換作用彼此轉變；且再者，若需要，令式(I')化合物經由酸處理而轉變成治療活性無毒性酸加成鹽，或相反地，經由鹼處理而將酸加成鹽型式轉變成游離鹼。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

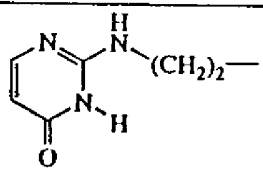
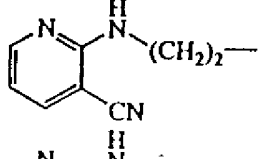
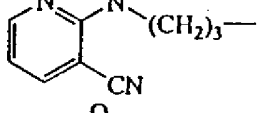
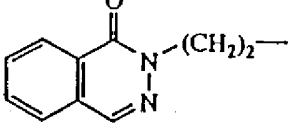
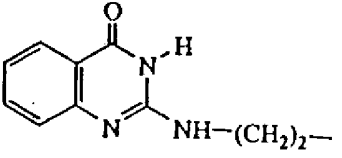
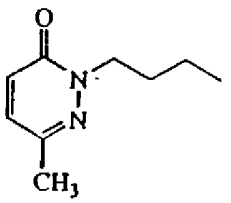
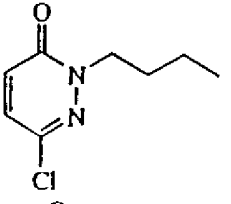
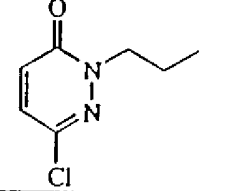
訂

線

五、發明說明 (32)

修正
補充

89年4月20日

化合物 編號	實施例 編號	L	R 1 和 R 2 共同	物理數據
15	B.3		-O-CH ₂ CH ₂ -O-	mp. 130.4°C
16	B.2		-O-CH ₂ CH ₂ -O-	mp. 130.4°C
17	B.2		-O-CH ₂ CH ₂ -O-	-
18	B.2		-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	mp. 200.4°C ; .C ₂ H ₂ O ₄
19	B.4		-O-CH ₂ CH ₂ -O-	mp. 145.7°C
22	B.5		-O-CH ₂ -O-	mp. 125°C
23	B.5		-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	mp. 148°C ; .C ₂ H ₂ O ₄
24	B.5		-O-CH ₂ CH ₂ -O-	mp. 184°C ; .C ₂ H ₂ O ₄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

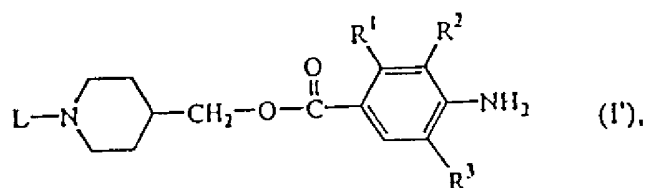
線

六、申請專利範圍

公告本

專利申請案第 86101371 號
 ROC Patent Appln. No. 86101371
 修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)
 Amended Claims in Chinese - Encl.(I)
 (民國 89 年 9 月 22 日送呈)
 (Submitted on September 22, 2000)

1. 一種如下式之化合物

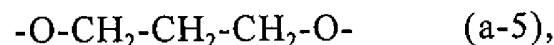
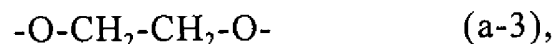


和其製藥容許酸加成鹽，其中

R^1 為 C_{1-6} 烷氧基；

R^2 為氫，

或 R^1 和 R^2 一起可形成下式之二價基



其中該二價基中之一或二個氫原子可經 C_{1-6} 烷基取代；

R^3 為鹵基；

L 為下式之基

