



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93105209.2

[51]Int.Cl⁵

C07D413 / 12

[43]公开日 1994 年 2 月 9 日

[22]申请日 93.3.31

[30]优先权

[32]92.3.31 [33]GB[31]9206989.7

[32]92.8.21 [33]GB[31]9217827.6

[71]申请人 格拉克索公司

地址 英国英格兰

[72]发明人 A·W·奥克斯福德

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希

C07D417 / 12

/ / (C07D 413 / 12, 211 : 18, 271 : 06)

说明书页数:

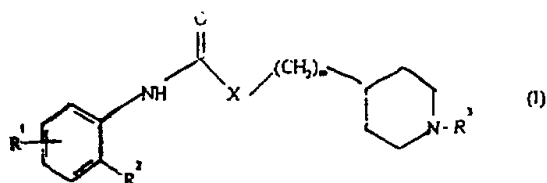
附图页数:

[54]发明名称 取代的苯基氨基甲酸酯和脲

[57]摘要

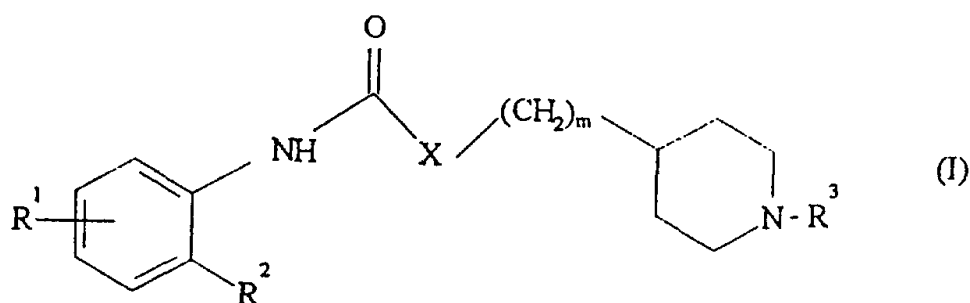
式 (I) 的取代的苯基氨基甲酸酯和脲

其中 R^1 , R^2 , R^3 , X 和 m 定义如说明书, 及其季铵衍生物, 哌啶 N-氧化物和可药用盐和溶剂化物, 该化合物是 5-羟基色胺 (5-HT; 5 羟色胺) 有效的和特异性的拮抗剂。

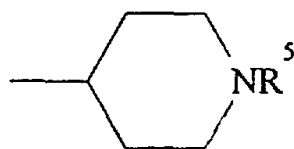


权利要求书

1. 式 (I) 化合物



其中 R^1 表示氢或卤原子, 或 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或羟基;
 R^2 表示选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 $-CH_2-C_{2-5}$ 链烯基、
 $-CH_2-C_{2-5}$ 炔基、苯基或苄基的基团取代的噁二唑或噻二唑环;
 X 表示 NH 或氧原子;
 m 表示 0、1 或 2;
 R^3 表示 C_{1-6} 烷基、苄基、 $-(CH_2)_nR^4$ 或



R^4 表示选自氰基、羰基、 C_{1-6} 烷氧基、苯氧基、 $C(O)C_{1-6}$
 烷基、 $C(O)C_6H_5$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-NR^6COR^7$ 、

$-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 或 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ (其中每个 R^6 和 R^7 分别代表氢原子、 C_{1-6} 烷基或苯基) 的基团;

n 表示 2 或 3;

R^8 表示 COR^9 或 SO_2R^9 (其中 R^9 表示氢原子、 C_{1-6} 烷基或苯基);

及其季铵衍生物、哌啶 N -氧化物及其可药用盐和溶剂化物。

2. 按照权利要求 1 一种化合物, 其中 X 是氧原子。

3. 按照权利要求 1 或 2 的一种化合物, 其中 m 是 1。

4. 按照权利要求 1 - 3 任意之一的一种化合物, 其中 R^3 是 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$ 基团。

5. 按照权利要求 4 的一种化合物, 其中 n 是 2。

6. 按照权利要求 4 或 5 的一种化合物, 其中 R^4 是 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 基团。

7. [2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸 [1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯;

[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸 [1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯;

[4-甲基-2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸 [1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯;

[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸 [1-[2-[(甲基氨基)磺酰基]乙基]-4-哌啶基]甲

酯；

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基
甲酸 [1 - (2 - 甲氧乙基) - 4 - 哌啶基] 甲酯；

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基
甲酸 [1 - [3 - [(甲基磺酰基) 氨基] 丙基] - 4 - 哌啶基] 甲
酯；

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基
甲酸 [1 - [2 - [(乙酰氨基) 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯二 - 对
甲苯酰 - 1 - 酒石酸盐；

N - [2 - [4 - [2 - [[[[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4
- 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基] 羰基] 氨基] 乙基] - 1 - 哌啶基]
乙基] 甲磺酰胺；

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基
甲酸 1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶酯；

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基
甲酸 [1 - (3 - 氨基 - 3 - 氧代丙基) - 4 - 哌啶基] 甲酯；

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基
甲酸 [1 ' - (甲基磺酰基) [1 , 4 ' - 双哌啶] - 4 - 基] 甲酯；

[5 - 氟 - 2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯
基] 氨基甲酸 [1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌
啶基] 甲酯；

N - [2 - [4 - [[[[[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁
二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基] 羰基] 氨基] 甲基] - 1 - 哌啶基] 乙
基] 甲磺酰胺；

[2 - (3 - 环丙基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 [1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯 ;

[2 - (3 - 苯基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 [1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯 ;

[2 - [3 - (1 - 甲基乙基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 [1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯 ;

[2 - [3 - (苯基甲基) - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基] 苯基] 氨基甲酸 [1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯 ;

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯 ;

[2 - [3 - (1 , 1 - 二甲基乙基) - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基] 苯基] 氨基甲酸 [1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯 ~ 盐酸盐 ;

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 [1 - (1 - 甲基乙基) - 4 - 哌啶基] 甲酯 ;

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 [1 - (1 - 甲基乙基) - 4 - 哌啶基] 甲酯 ;

N - [2 - [4 - [[[[[2 - (5 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 3 - 基) 苯基] 氨基] 羰基] 氨基] 甲基] - 1 - 哌啶基] 乙基] 甲磺酰胺 ;

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 [1 - [2 - [(甲基磺酰基) 甲基氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯 ;

N - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) - N ' - [2 - [1 - (苯基甲基) - 4 - 哌啶基] 乙基] 脲 ;

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 1 - (苯基甲基) - 4 - 哌啶酯 ;

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 [1 - [(苯基甲基) - 4 - 哌啶基] 甲酯 ;

及其可药用盐。

8 . [2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 [1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯 ; 及其可药用盐。

9 . 丁二酸盐形式的权利要求 8 化合物。

10 . 甲磺酸盐形式的权利要求 9 化合物。

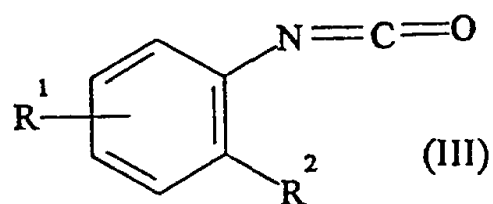
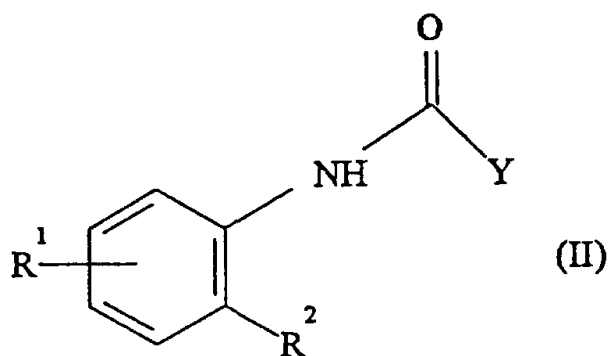
11 . 用于治疗的权利要求 1 - 10 之一的化合物。

12 . 一种治疗由 5 - 羟基色胺间介的疾病 , 特别是可由于 5 - HT₄ 受体拮抗作用得到改善的疾病的方法 , 包括给药有效量的权利要求 1 - 10 任意之一所要求的式 (1) 化合物。

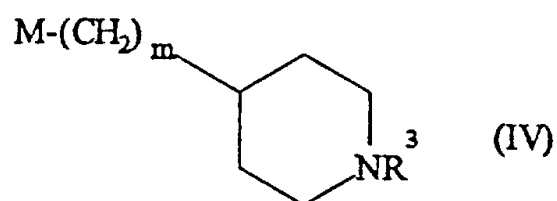
13 . 权利要求 1 至 10 的任意之一所要求的化合物在用于治疗由 5 - 羟基色胺间介的疾病 , 特别是可由于 5 - HT₄ 受体拮抗作用得到改善的疾病中的药物配方的应用。

14 . 药物组合物 , 包括权利要求 1 - 10 中的任意之一所要求的化合物和可药用载体。

15. 权利要求1的式(I)化合物的制备方法, 该方法包括:
 (A) 式(II)或式(III)化合物或其被保护衍生物:

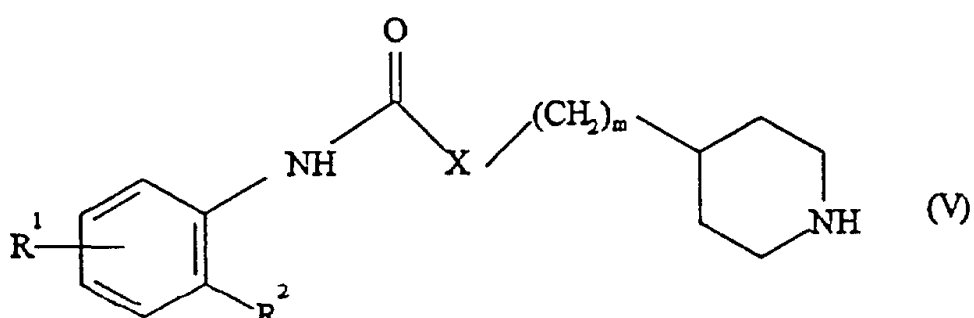


其中Y表示离去原子或基团, 与式(IV)化合物或其活性衍生物反应:

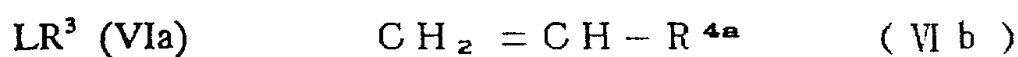


其中M是NH₂、OH;

(B) 式(V)化合物或其被保护衍生物:



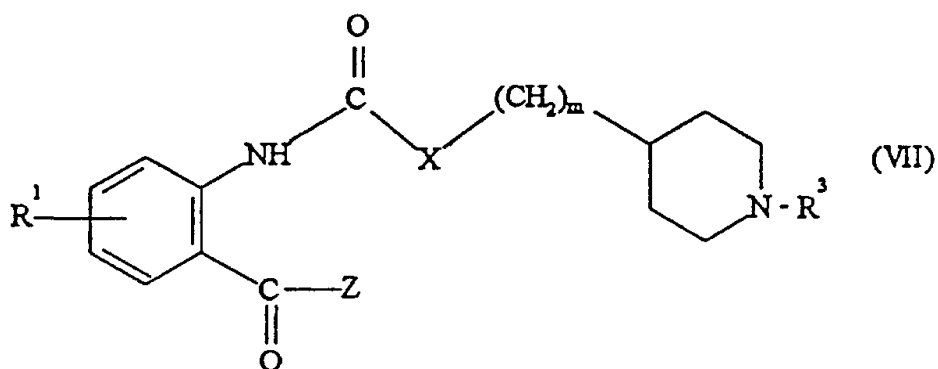
与式 (VI a) 或式 (VI b) 或其被护衍生物, 在碱存在下进行烷基化:



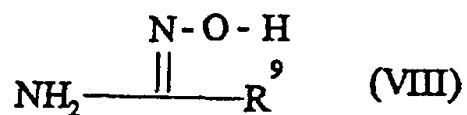
其中 L 表示离去或基团, 并且 R^{4a} 是吸电子基; 或者在还原剂存在条件下式 (V) 化合物与式 (VI c) 化合物反应:



(C) 式 (VII) 化合物:

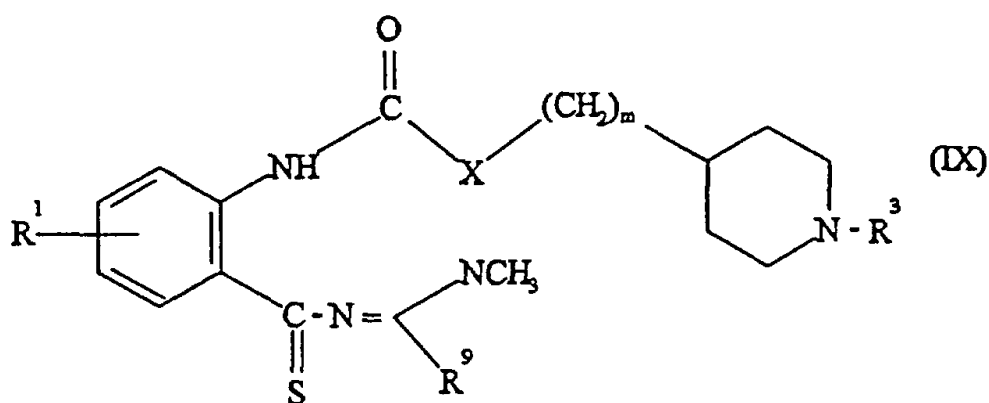


其中 Z 为 C₁₋₆ 烷氧基，在强碱如氢化钠存在条件下与式 (VIII) 化合物反应：



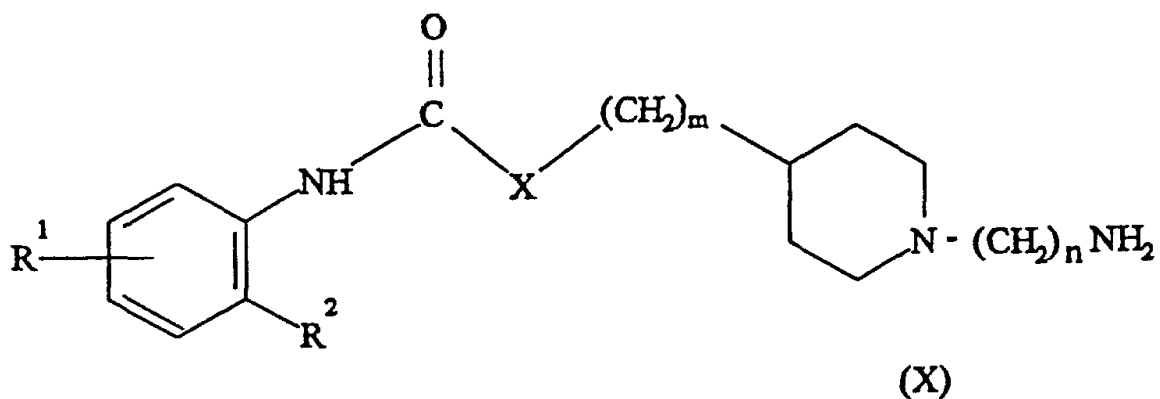
其中 R⁹ 是按 R² 定义的取代基；

(D) 式 (IX) 化合物：

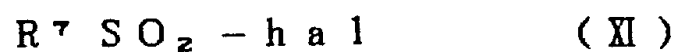


其中 R⁹ 定义如前；任选地在碱存在条件下，与胍基 - O - 磺酸反应：

(E) 式 (X) 化合物：



在碱存在下，与式 (XI) 化合物反应：



其中 h a l 是卤原子；

(F) 将式 (I) 化合物转化成另一种式 (I) 化合物；

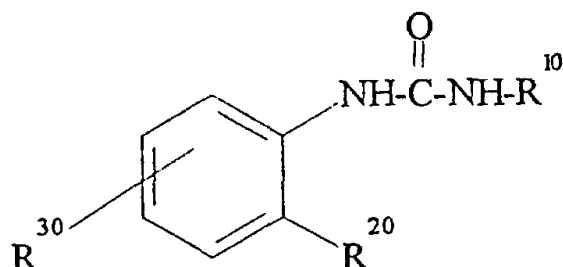
(G) 从式 (I) 化合物的被护形式上除去任何保护基团。

说明书

取代的苯基氨基甲酸酯和脲

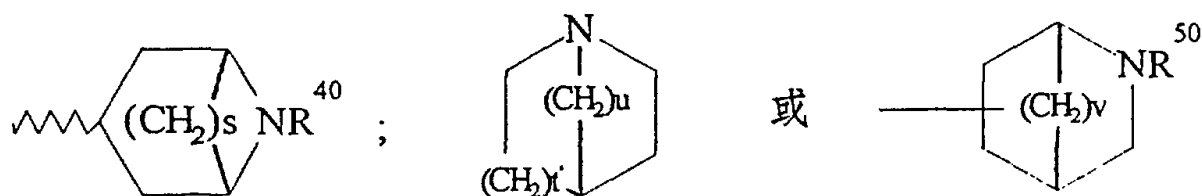
本发明涉及取代的苯基氨基甲酸酯和脲，它们的制备方法，含有它们的药物及它们的医学应用。

欧洲专利说明书号 E P 0 4 1 9 3 9 7 描述了下式化合物



其中：

R^{10} 是基团



其中 S 是 2 或 3， t 是 1 或 2， u 是 1 - 3， v 是 1 - 3 并且 R^{40} 和 R^{50} 是 H、 C_{1-7} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；其中 R^{20} 是噁二唑，及用 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、苄基、苯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫、氨基或烷基氨基取代的噁二唑；

或者

其中 R^{20} 是 $-C-R^{60}=N-O-R^{70}$ ，其中 R^{60} 是氢或甲基并且

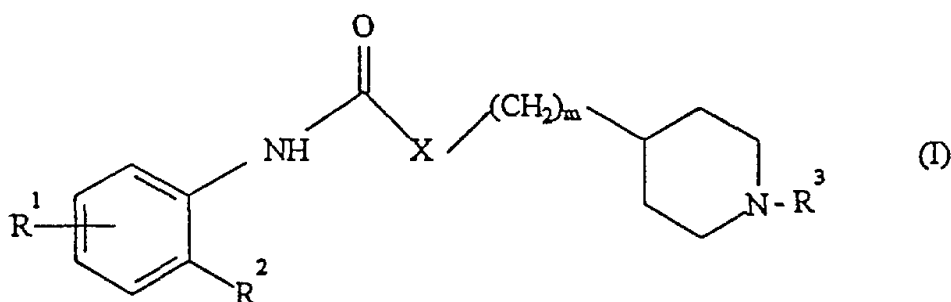
R^{70} 是 C_{1-6} 烷基，该烷基可被 C_{3-7} 环烷基取代；

并且其中 R^{30} 是氢、卤素、硝基、取代胺基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

据说这些化合物具有 5-HT₃ 受体拮抗活性、止吐活性和/或胃运动提高活性。

本发明涉及新的化合物，该化合物中 5-羟基色胺 (5-HT；5-羟色胺) 的有效的和特异性拮抗剂。

因此，本发明提供了式 (I) 的取代的苯基氨基甲酸酯和脲：



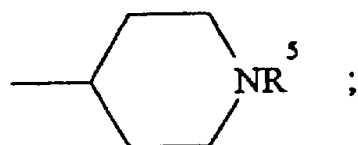
其中 R^1 表示氢或卤原子，或 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或羟基；

R^2 表示由选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 $-CH_2-C_{2-5}$ 链烯基、 $-CH_2-C_{2-5}$ 炔基、苯基或苄基的基团取代的噁二唑或噻二唑环；

X 表示 NH 或氧原子；

m 表示 0、1 或 2；

R^3 表示 C_{1-6} 烷基、苄基、 $-(CH_2)_nR^4$ 或



R^4 表示选自氰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、苯氧基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{COR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 或 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ (其中每个 R^6 和 R^7 分别代表氢原子、 C_{1-6} 烷基或苯基) 的基团；

n 表示 2 或 3；

R^5 表示 COR^8 或 SO_2R^8 (其中 R^8 表示氢原子、 C_{1-6} 烷基或苯基)；

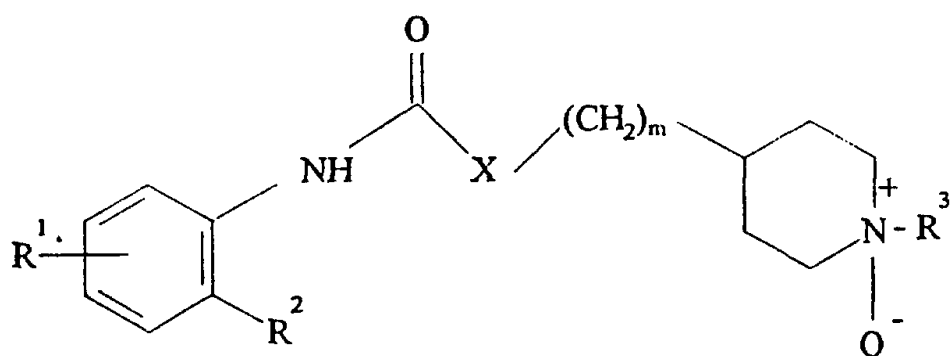
及季铵衍生物、哌啶 N -氧化物及其可药用盐和溶剂化物。

通式 (I) 化合物的适合的可药用盐包括与可药用有机或无机酸形成的酸加成盐，例如氯化物、溴化物、硫酸盐、烷基或芳基磺酸盐 (如甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐)、磷酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、富马酸盐和马来酸盐。

其它酸，如草酸 (尽管其本身不能药用)，也可以用于盐的制备中，在制备本发明的化合物和它们的可药用酸加成盐过程中用作中间体。例如，溶剂化物可以是水合物。

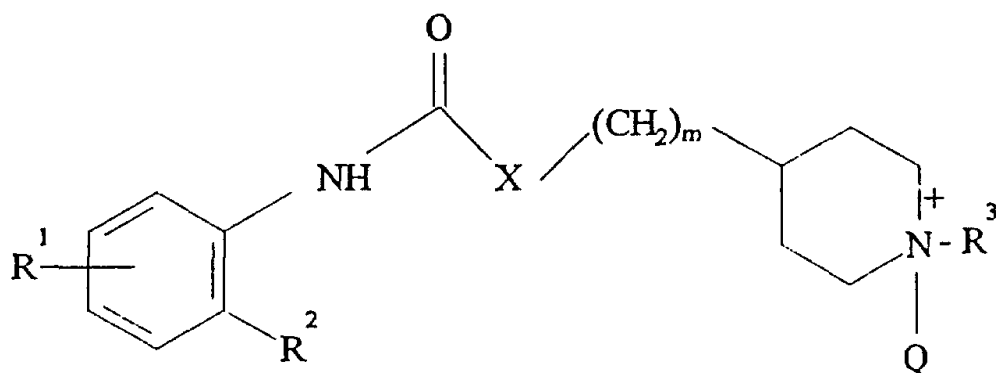
在下文中所涉及的本发明化合物包括式 (I) 的两种化合物和它们的季铵衍生物、哌啶 N -氧化物和可药用酸加成盐及可药用溶剂化物。

式 (I) 化合物和季铵衍生物是下式化合物：

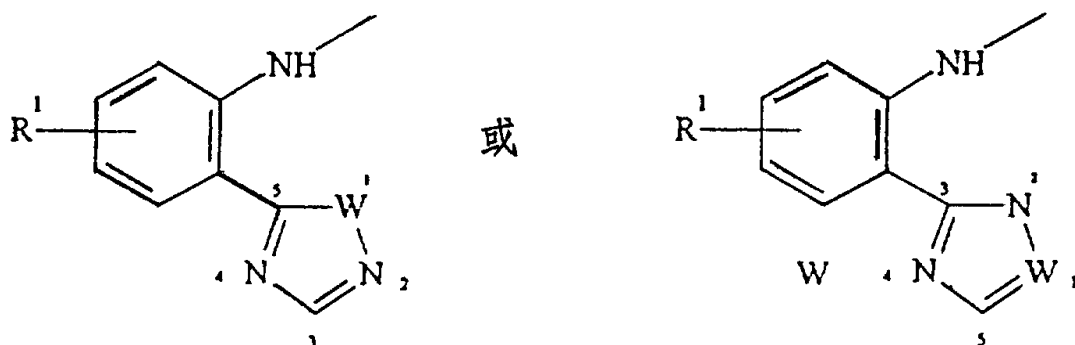


其中 Q 表示 C₁₋₆ 烷基（如甲苯）。

式（I）化合物的哌啶 N-氧化物是下式化合物：



在式（I）化合物中的噁二唑或噻二唑环 R² 可以是 1, 2, 4-噁二唑-5-基或-3-基或 1, 2, 4-噻二唑-5-基或-3-基，即



其中W是—O—或—S—。

当噁二唑或噻二唑环被取代时，取代基连接在噁二唑或噻二唑环的自由碳原子（free carbon atom）上。

本发明包括通式（I）化合物的所有光学异构体和它们的含有其外消旋混合物的混合物、以及式（I）化合物的所有几何异构体。

通式（I）中， C_{1-6} 烷基可以是直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、丙-2-基、丁基、丁-2-基、2-甲基丙-2-基、戊基、戊-3-基或己基。 $-CH_2C_{2-5}$ 链烯基可以是，例如丙烯基或丁烯基。 $-CH_2C_{2-5}$ 炔基可以是，例如丙-2-炔基。 C_{3-7} 环烷基可以是，例如环丙基、环丁基或环乙基。

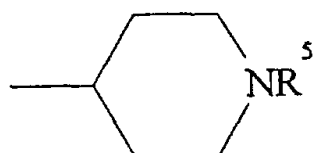
当 R^1 表示卤原子时， R^1 可以是，例如氟、氯、溴或碘原子。 R^1 可以连在苯环的任意空位上。例如， R^1 可以在—NH—取代基的对位或 R^2 的对位上。

优选的一类式（I）化合物是那些其中的 R^1 表示氢原子、卤（如氟）原子或 C_{1-6} 烷基（如甲基）或 C_{1-6} 烷氧基（如甲氧基）的化合物。而且，当 R^1 表示卤原子（如氟）或 C_{1-6} 烷基（如甲基）

或 C_{1-6} 烷氧基（如甲氧基），它优选连接在 $-NH-$ 取代基的对位或 R^2 的对位上。

另一类优选的式（I）化合物是那些其中的 R^2 表示由 C_{1-6} 烷基（如甲基、丙-2-基或丁基）、 C_{3-7} 环烷基（如环丙基）、苯基或苄基取代的噁二唑或噻二唑环的化合物，例如在 3-位上由 C_{1-6} 烷基（如甲基、丙-2-基或丁基）、 C_{3-7} 环烷基（如环丙基）、苯基或苄基取代的 1, 2, 4-噁二唑-5-基，或者在 5-位上由 C_{1-6} 烷基（如甲基）取代的 1, 2, 4-噁二唑-3-基、或者在 3-位上由 C_{1-6} 烷基（如甲基）取代的 1, 2, 4-噻二唑-5-基。

优选的一类式（I）化合物是那些其中的 R^3 表示 C_{1-6} 烷基（如丙-2-基）、苄基，



（其中 R^5 优选表示 $SO_2 R^8$ ，如 $SO_2 Me$ ）或更优选 $-(CH_2)_n R^4$ 的化合物。

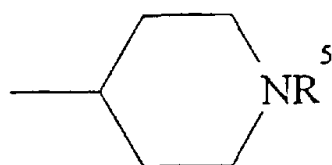
当 R^3 表示 $-(CH_2)_n R^4$ ，优选的一类式（I）化合物是那些其中 n 表示 3 或更优选 2 并且 R^4 表示 $-C_{1-6}$ 烷氧基（如甲氧基）、 $-CONR^6 R^7$ （如 $CONH_2$ ）， $-NR^6 COR^7$ （如 $NHCOMe$ ）， $-SO_2 NR^6 R^7$ （如 $SO_2 NHMe$ ）或 $-NR^6 SO_2 R^7$ （如 $NHSO_2 Me$ 或 $NMeSO_2 Me$ ）的化

合物。

进一步优选的一类式 (I) 化合物是那些其中 m 表示 1 的化合物。

另一类优选的式 (I) 化合物其中 X 表示氧原子。

优选的一组式 (I) 化合物是那些其中的 R^1 表示氢或卤 (如氟) 原子、 C_{1-6} 烷基 (如甲基) 或 C_{1-6} 烷氧基 (如甲氧基) (如氢原子或氟原子或甲基或甲氧基位于 $-NH-$ 取代基的对位或 R^2 的对位) R^2 表示由 C_{1-6} 烷基 (如甲基、丙-2-基或丁基)、 C_{3-7} 环烷基 (如环丙基)、苯基或苄基取代的噁二唑或噻二唑环, 例如在 3-位上由 C_{1-6} 烷基 (如甲基、丙-2-基或丁基)、 C_{3-7} 环烷基 (如丙基)、苯基或苄基取代的 1, 2, 4-噁二唑-5-基, 在 5-位上由 C_{1-6} 烷基 (如甲基) 取代的 1, 2, 4-噁二唑-3-基, 或者在 3-位上由 C_{1-6} 烷基 (如甲基) 取代的 1, 2, 4-噻二唑-5-基; X 表示 NH 或更优选氧原子; m 表示零, 2 或更优选 1; R^3 表示 C_{1-6} 烷基 (如丙-2-基)、苄基,



(其中 R^5 优选表示 SO_2 , R^6 , 如 $SO_2 Me$) 或更优选 $-(CH_2)_n R^4$ 其中 n 表示 3 或更优选 2 并且 R^4 表示 C_{1-6} 烷氧基 (如甲氧基)、 $-CONR^6 R^7$ (如 $CONH_2$)、 $-NR^6 COR^7$ (如 $NHCOMe$)、 $-SO_2 NR^6 R^7$ (如 $SO_2 NHMe$) 或 $-NR^6 SO_2 R^7$ (如 $NHSO_2 Me$ 或

NMeSO₂Me)。

本发明具体化合物是：

[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸[1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯；

[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸[1-[2-[(甲基磺酰基)甲基氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯；

[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸[1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯；

[4-甲基-2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸[1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯；

[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸[1-[2-[(甲基磺酰基)磺酰基]乙基]-4-哌啶基]甲酯；

[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸[1-(2-甲氧乙基)-4-哌啶基]甲酯；

[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸[1-[3-[(甲基磺酰基)氨基]丙基]-4-哌啶基]甲酯；

[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸[1-[2-[(乙酰氨基)乙基]-4-哌啶基]甲酯二一对

甲苯酰-1-酒石酸盐；

N-[2-[4-[2-[[[[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基]羰基]氨基]乙基]-1-哌啶基]乙基]甲磺酰胺；

[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶酯；

[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸[1-(3-氨基-3-氧代丙基)-4-哌啶基]甲酯；

[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸[1'-(甲基磺酰基)[1,4'-双哌啶]-4-基]甲酯；

[5-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸[1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯；

N-[2-[4-[[[[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基]羰基]氨基]甲基]-1-哌啶基]乙基]甲磺酰胺；

[2-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸[1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯；

[2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸[1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯；

[2-[3-(1-甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯基]氨基甲酸[1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-

哌啶基]甲酯；

[2-[3-(苯基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯基]氨基甲酸[1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯；

[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯；

[2-[3-(1,1-二甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯基]氨基甲酸[1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯盐酸盐；

[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]甲酯；

[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]甲酯；

N-[2-[4-[[[[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]氨基]羰基]氨基]甲基]-1-哌啶基]乙基]甲磺酰胺；

[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸[1-[2-[(甲基磺酰基)甲基氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯；

N-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N'-[2-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]乙基]脲；

[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸1-(苯基甲基)-4-哌啶酯；

[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基

甲酸 [1 - [(苯基甲基) - 4 - 哌啶基] 甲酯 ;

和它们的季铵衍生物、哌啶 N - 氧化物及其可药用盐和溶剂化物。

本发明化合物中 5 - H T 的体内和体外拮抗剂，因此，它们在治疗由 5 - H T 介导的疾病方面有用。

特别是，本发明化合物抑制 5 - H T 诱导的豚鼠结肠感染（基本上按照 C. J. Elsworth 等人在 Br. J. Pharmac. , 1 9 9 0 , 1 0 0 , (Proc. Suppl.) 4 8 5 P 和 Eur. J. Pharmac. , 1 9 9 1 , 1 9 6 , 1 4 9 - 1 5 5 所描述的一般过程，有 ondansetron 和 methysergide 存在）和 5 - H T 诱导的鼠结肠分泌（如 K T Bunce 等人在 Br. J. Pharmac. , 1 9 9 1 , 1 0 2 8 1 1 - 8 1 6 中所描述的），因此，它们在治疗 5 - H T 介导的失调（胃肠功能紊乱）方面有用。与肠功能紊乱有关的疾病包括，例如应激性肠综合征和与其伴随的疼痛、过量的胃肠分泌，和 / 或腹泻如与过量胃肠分泌有关的腹泻、霍乱感染和类癌瘤综合征。本发明化合物还可用于治疗呕吐。

正如其抑制 5 - H T 诱导的鼠食管舒张能力所演示的（基本上按照 J J Reeves 等人在 Br. J Pharmac. , 1 9 8 9 , 9 8 (Proc, Suppl.) 8 0 0 P 和 1 9 9 1 , 1 0 3 , 1 0 6 7 - 1 0 7 2 中所描述的一般过程），本发明化合物是 5 - H T₄ 体外拮抗剂，因此它们可用于通过该受体的拮抗作用改善的疾病的治疗。人们已经发现 5 - H T₄ 受体存在于、例如哺乳动物（包括人）的消化和泌尿道、脑和心血管系统，所以据信 5 - H T₄ 受体与涉及消化和泌尿道（如尿失禁）、心血管系统和 C N S 紊乱（中枢神经系统紊乱）的疾病有关。

因此。本发明化合物还可以用于治疗运动紊乱（如帕金森神经机能障碍）、精神病如精神分裂症，躁狂（mania）、痴呆或者其它识

别紊乱如早老性痴呆、抑郁症及药物依赖性 or 物质滥用。

正如 B J Jones 等人在 Br. J. Pharmac., 1988, 93, 985-93 中所描述的, 本发明化合物在鼠群居相互作用试验中具有活性, 因此, 它们可用于治疗焦虑。

因此, 在另一方面本发明提供了用于治疗、特别是人的用药的式 (I) 化合物或其季铵衍生物、哌啶 N-氧化物或者其可药用盐或溶剂化物。显然, 在治疗中的使用包括但不限于使用本发明的化合物作为活性治疗物质。

作为本发明的另一方面, 本发明还提供了在药物制备中式 (I) 化合物或它们的季铵衍生物, 哌啶 N-氧化物或其可药用盐或溶剂化物的应用, 该药物用于治疗由 5-羟基色胺间介的疾病, 特别是能通过 5-HT₄ 受体的拮抗作用改善的疾病。

在另一方面, 本发明提供了一种哺乳动物包括人的治疗方法, 该方法包括具体地说在治疗由 5-羟基色胺间介的疾病, 特别是能通过 5-HT₄ 受体的拮抗作用改善的疾病中, 施用有效量的式 (I) 化合物或它们的季铵衍生物、哌啶 N-氧化物或其可药用盐或溶剂化物

显然, 有关的治疗应该包括预防以及缓和已确定综合征。本发明化合物可以以原化学药品形式给药, 但是优选作为药物配方中的活性成份。

另外, 本发明还提供了一种药物组合物, 该组合物包括式 (I) 化合物或其季铵衍生物、哌啶 N-氧化物或可药用盐或溶剂化物并且配制成通过任何方便途径给药的药物组合物。这种组合物优选适用于医学应用、特别是人的医学应用的形式, 并且用可药用载体, 以常规的方式可对其进行配制。

因此，可将本发明化合物配制成口服、颊用、非肠道给药、局部给药、植入给药或直肠给药的形式，或者适于吸入或吹入（通过嘴或鼻）给药的形式。

对于口服给药，可以采取如下形式，例如通过传统方式用可药用赋形剂将该药物组合物制成片剂或胶囊，该赋形剂例如粘结剂（如预凝胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素）；填充剂（如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙）；润滑剂（如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅）；崩解剂（如土豆淀粉或淀粉羟基乙酸钠）；或者湿润剂（如十二烷基硫酸钠）。该片剂可以按本领域众所周知的方法包衣。对于口服的液体制剂可以采取以下形式，例如溶液、糖浆或悬浮液，或者可以以干品的形式存在（在使用前用水或其它适合的赋形剂配制）。这种液体制剂可以按常规方法用可药用添加剂制备，可药用添加剂例如悬浮剂（如山梨糖醇糖浆、纤维素衍生物或可食用的氢化脂肪）；乳化剂（如卵磷脂或阿拉伯胶）；非水赋形剂（如杏仁油、油酯、乙醇、或精馏植物油）；和防腐剂（如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯、或山梨酸）。该制剂还可以含有缓冲盐、调味剂、着色剂和甜味剂（如果合适）。

口服制剂可以适当地配成活性化合物受控释放形式。

口服制剂还可以适当地配制成“脉冲释放”，即在开始一段时间之后活性成份迅速释放。还可以进一步将脉冲释放制剂包上肠衣，使药物作用于结肠，或者直接局部作用，或者向优选位置传送药物。

对于颊给药，可采用常规方式将组合物制成片剂或锭剂形式。

本发明化合物可配制成非肠道给药形式（通过bolus 注射或连续输液）。注射制剂可以是单位药剂形式，如在安瓿或在多次剂量容器

中，并加入防腐剂。组合物可采用悬浮液、溶液或乳浊液形式（在油或水载体中），并且可以含有配方制剂，如悬浮剂、稳定剂和／或分散剂，另外，活性成份可以是粉末形式，在使用前用适合的载体如无菌无热源水配制。

还可将本发明化合物配制成直肠组合物，如栓剂或停滞灌肠剂，该组合物例如含有常规的栓剂基质，如可可脂或其它甘油酯。

本发明化合物还可以配制成储存制剂。这种长效配方可以通过植入法（如皮下或肌肉）或肌肉注射法给药。因此，例如本发明化合物可用适合的聚合或疏水物质（如在可接受的油中的乳浊液）或离子交换树脂进行配制，或者配制成微溶性衍生物，如微溶性盐。

对于鼻内和肺内给药，本发明化合物可配制成适合于借助合适的计量装置或单位计量装置给药的溶液或悬浮液，或者与适合的载体混合配制成适于使用合适的传送装置给药的粉末。

对于局部和经皮给药，本发明化合物可以配制成溶液、悬浮液、乳膏或软膏并且被包括在提供控制释放的系统内。

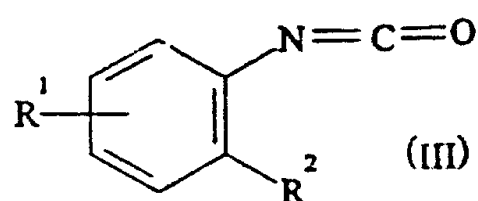
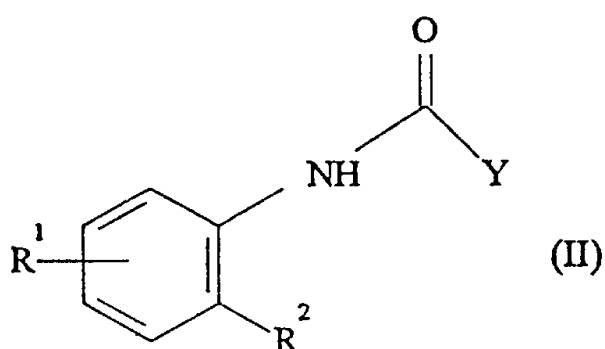
对人（约 70 Kg 体重）给药，本发明化合物的建议剂量是 1 mg 至 100 mg 活性成份／每单位剂量（以游离碱的重量表示），该剂量可以被服用，例如每天 1 - 4 次。很明显，该剂量可以作必要的常规变化，这取决于病人的年龄和状况，准确的剂量将最终由值班医生或兽医诊断决定。药剂量还取决于给药途径。

如果需要，本发明化合物可与一种或多种其它治疗剂结合施用，并且以常规方式配制成适于任何方便途径给药的形式。作为本领域普通技术人员很容易正确地确定合适的药剂量。

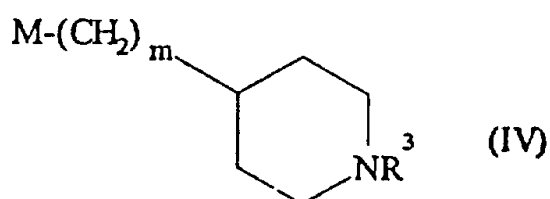
式（I）化合物和其季铵衍生物、哌啶 N - 氧化物和可药用盐或

溶剂化物可以通过下文所述的一般方法制备。在下文中，基团 R^1 至 R^3 、 X 和 m 除非另有说明，否则按照上文式 (I) 化合物定义。

按照第一种一般方法 (A)，式 (I) 化合物可以通过式 (II) 或 (III) 化合物或它们的被保护衍生物：



其中 Y 表示离去原子或基团如卤（如氯）原子，与式 (IV) 化合物或其活性衍生物（如碱金属（如锂）醇盐）：

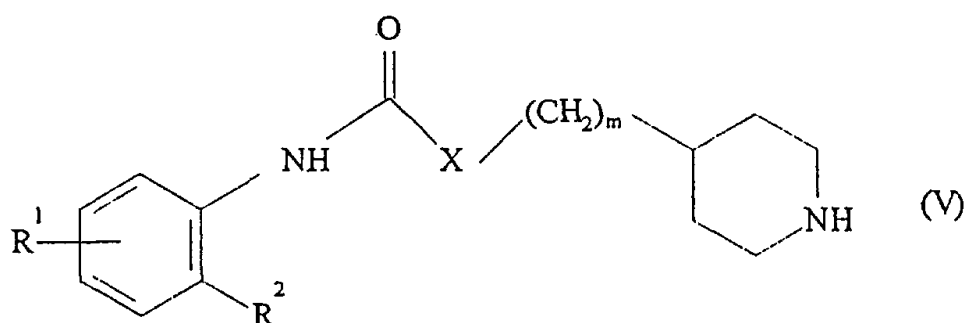


其中 M 是 NH_2 、 OH ，可选择在强酸（如甲磺酸）存在条件下反应制备。

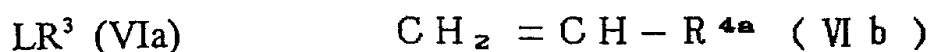
反应可以顺利地在惰性有机溶液如醚（如四氢呋喃）或卤代烃（如二氯甲烷）中进行，反应温度在 $-80^\circ C$ 到溶剂回流温度之间。

另外，反应也可以在没有任何溶剂，在高温如 $100 - 200^{\circ}\text{C}$ （如 $140 - 175^{\circ}\text{C}$ ）条件下通过熔化进行。

按照另一个一般方法（B），式（I）化合物可以通过式（V）化合物或其被护衍生物：



与式（VI a）或（VI b）或其被护衍生物，在碱例如叔胺（如二异丙基乙基胺或三乙胺）存在下进行烷基化制备：



其中L表示离去原子或基团如卤（如氯、溴或碘）原子，或酰氧基（如三氟乙酰氧基）或磺酰氧基（如对甲苯磺酰氧基）并且 R^{4a} 是吸电子基，即 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基， $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ 、 CONR^6R^7 ， $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ （其中 R^6 和 R^7 的定义如式（I））。

在高温，例如在溶剂的回流温度下，反应可以顺利地惰性有机溶剂如乙腈、取代的酰胺（如二甲基甲酰胺）或芳烃（如甲苯）中进行。

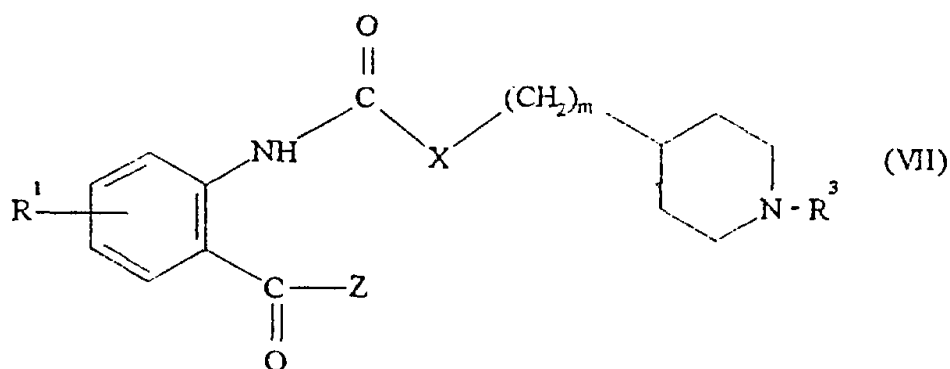
在有还原剂存在的条件下，式（V）化合物还可以和式（VI c）

化合物反应：

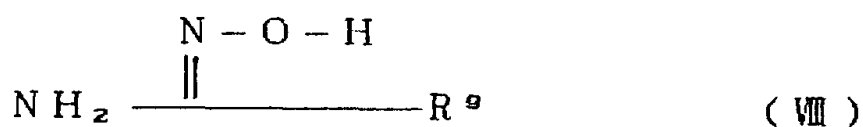


适合的还原剂包括氢硼化物如氰基硼氢钠或三乙酰氧基硼氢钠。适合的溶剂取决于所使用的还原剂，但可以包括醇、例如甲醇或乙醇，卤代烃，例如 1, 2-二氯乙烷、或醚、例如二乙醚或四氢呋喃。反应可在室温下顺利进行。

按照另一个一般方法 (c) 式 (I) 化合物 (其中 R^2 为 1, 2, 4-噁二唑-3-基) 可以通过式 (VII) 化合物：



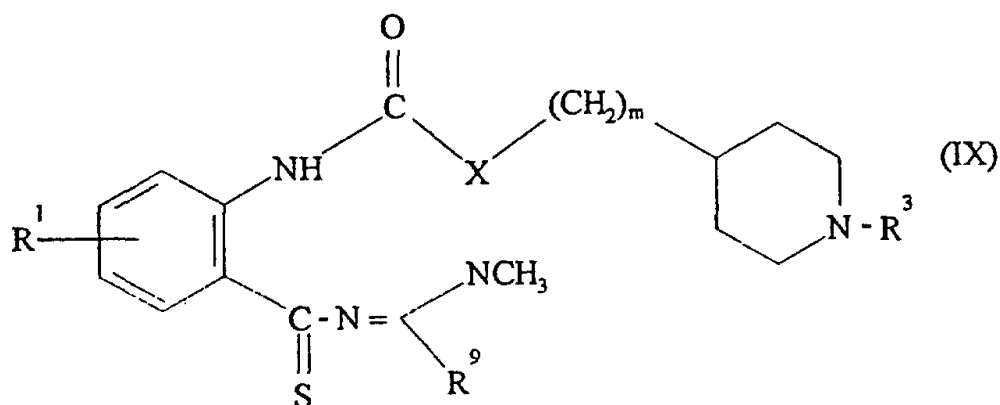
其中 Z 为 C_{1-6} 烷氧基 (如甲氧基)，在强碱如氢化钠存在条件与式 (VIII) 化合物反应制备：



其中 R^9 为按 R^2 定义的取代基。

在高温、例如反应混合物的回流温度下，反应可以在适合的溶剂如醚（如四氢呋喃）中顺利地进行。

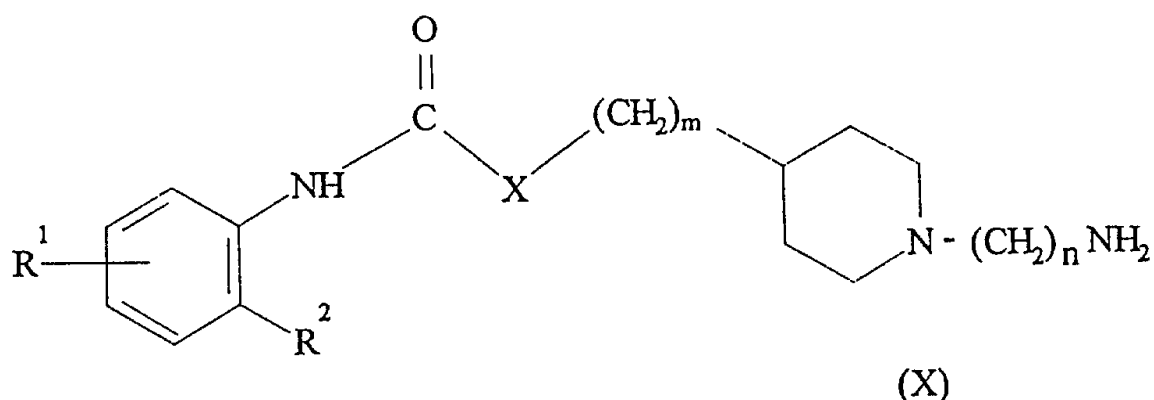
按照另一种一般方法（D），式（I）化合物（其中 R^2 是 1, 2, 4-噻二唑-5-基）可以通过式（IX）化合物：



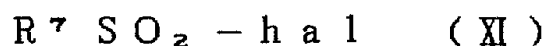
其中 R^9 定义如前，任选地在碱如吡啶存在条件下，与胍基-O-磺酸反应制成。

在室温条件下，反应在适合的溶剂如醇（如甲醇）中顺利进行。

按照另一个一般方法（E），式（I）化合物（其中 R^3 代表 $-(CH_2)_nR^4$ ，其中 R^4 为 $NH-SO_2-R^7$ ）可以通过式（X）化合物



在碱（如吡啶）存在条件下，与式（XI）化合物



其中 hal 是卤（如氯）原子，反应制备。

在室温条件下，反应在适合的溶剂如卤代烃（如二氯甲烷）中顺利进行。

按照另一个一般方法（F），用常规技术可将式（I）化合物转化成另一种式（I）化合物。

因此，例如如上所述采用适当的烷基化剂如烷基碘（如甲基碘）可将其中 R^3 表示含 $-NH-$ 部分基团的式（I）化合物转化成其中 R^3 含 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})-$ 部分（如 $-N(CH_3)-$ ）的另一种式（I）化合物。

在室温和强碱如氢化钠存在的条件下，反应在适当的溶剂如醚（如四氢呋喃）中顺利进行。

另外，通过式（I）非季铵化合物与适合的季铵化剂如 $Q-L$

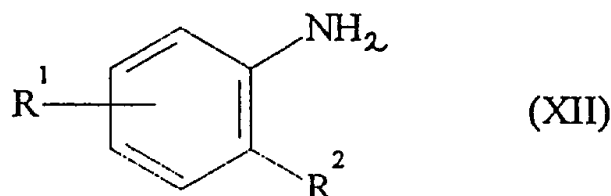
(其中 L 是按如上定义的离去基团, 如卤(如碘)原子、Q 定义如上) 反应, 可以制备式 (I) 化合物的季铵盐。在室温下, 反应在适合的溶剂如氯代烃(如氯仿)中顺利进行。

通过将适当的式 (I) 哌啶化合物与适当的氧化剂如 3-氯过苯甲酸反应可以制备式 (I) 化合物的哌啶 N-氧化物。在室温, 氧化反应在适当的溶剂如卤代烃(如氯仿)中顺利进行。

应该清楚, 在上述转化中保护所讨论化合物分子中的任何敏感基团对于避免不希望的副反应可能是必须的或希望的。例如当 R^3 表示羟基时, 可能需要用例如芳甲基(如苄基或三苯甲基)对羟基进行保护。当 R^3 含有其它敏感基团如胺基时, 也可能要对化合物进行保护。这些基团可以用例如芳基(如苄氧基羰基)或甲硅烷基(如三甲硅烷基)保护。

因此, 按照另一个一般方法 (G), 通式 (I) 化合物可以通过从式 (I) 化合物的保护形式中去除任何保护基团制备。使用常规技术(如 T. W. Greene 和 PGM Wuts 著 "Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Ed" (John Wiley and Sons, 1991) 中所述) 可以有效地进行脱保护。

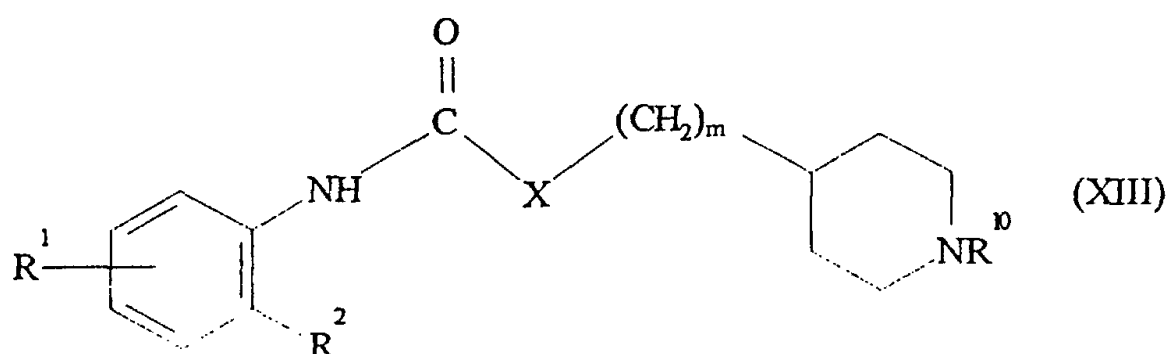
其中 Y 是氯的式 (II) 化合物可以例如通过使式 (XII) 化合物:



与光气反应制备。

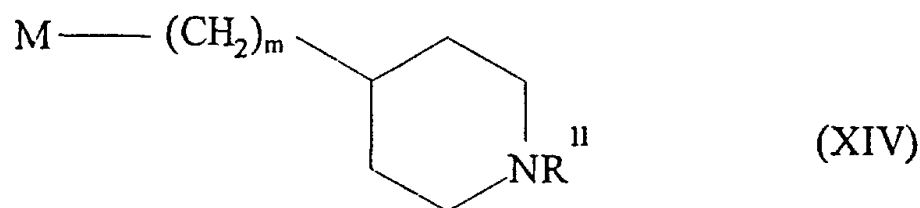
式 (III) 化合物是已知的, 或者可以通过常规方法由已知化合物制备。例如, 通过用光气、随后用强碱如三乙胺处理式 (XII) 的相应的苯胺可以制备该化合物。

式 (V) 化合物可以, 例如, 通过式 (XIII) 化合物



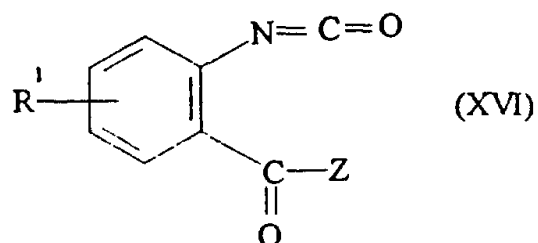
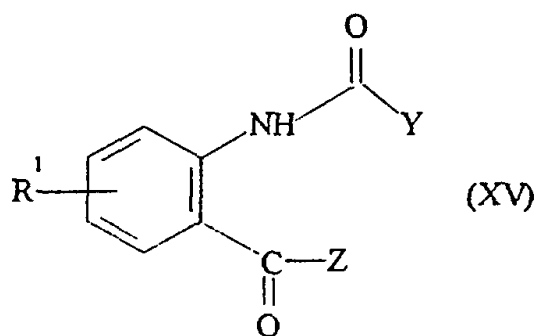
其中 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基 (如甲基), 在高温条件下与氯甲酸酯 (如氯甲酸 1-氯乙酯、氯甲酸乙烯酯或氯甲酸乙酯) 反应, 随后在加醇 (如甲醇) 的回流温度加热该反应混合物制备。

式 (XII) 化合物可以按照一般方法 (A) 的方法, 通过将式 (II) 化合物与式 (XIV) 化合物反应制备:



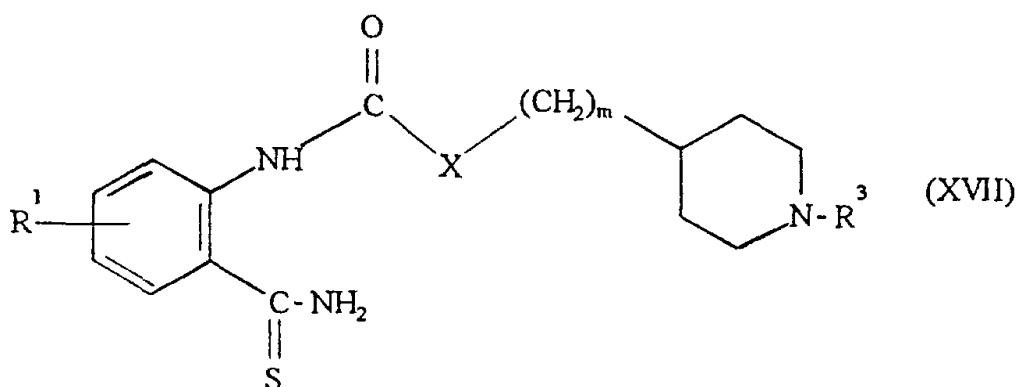
其中M定义如前， R^{11} 为 C_{1-6} 烷基（如甲基）。

式（VII）化合物可以通过式（XV）或式（XVI）化合物



其中Y和Z定义如前，在如上述方法（A）所述的条件下与按如上定义的式（IV）化合物反应制备。

式（XII）化合物可以通过式（XVII）化合物



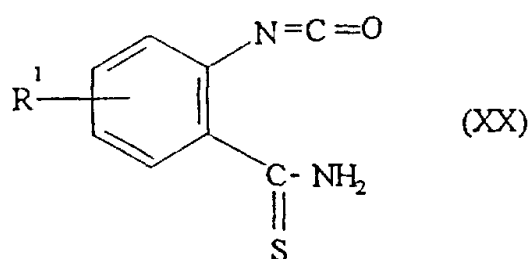
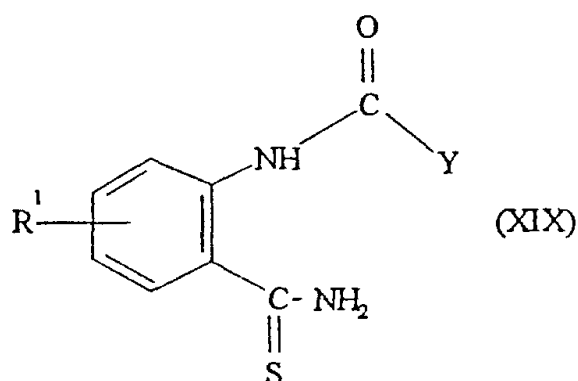
与式（XVIII）化合物反应制备：



其中 R¹ 定义如前。

在室温条件下，反应在适合的溶剂如胺（如二甲基甲酰胺）中顺利进行。

式（XV II）化合物可以通过式（X I X）或式（X X）化合物或它们被护衍生物

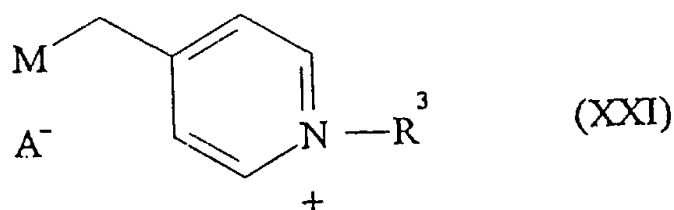


其中 Y 定义如前，在方法（A）所述的条件下与如上定义的式（IV）化合物反应，随后脱去任何保护基团制备。

在如方法（B）所述条件下，式（X）化合物可以通过式（V）化合物与适当的烷基化剂反应制备。

式（V）、（VII）、（IX）、（X）、（XIII）和（XVIII）化合物是新的，因此它们构成本发明进一步的特征。其余化合物都是已知的，或者都可以通过常规方法由已知化合物制备。

另外，式（IV）化合物可以通过还原相应的式（XXI）化合物制备：



其中 A^- 代表缔合阴离子如卤化物（如碘化物）阴离子并且 M 定义如前。还原反应可以在有适当的催化剂（如铈／氧化铝）、适当的溶剂（如水溶液条件下）存在条件下通过氢化作用顺利地进行。

式（XXI）化合物可以通过采用适当和按上文定义的式（VI a）烷基化剂使 4-吡啶甲醇或 4-吡啶甲胺（其中氨基团已被适当的保护基保护）烷基化制备。在溶剂的回流温度，有碘化钠存在条件下，反应在适当的溶剂如醇（如异丙醇）中顺利地进行。

当需要将本发明化合物以盐（如生理学可接受的盐）的形式离析时，可通过将游离碱形式的式（I）化合物，在适当的溶剂如醇（如乙醇或甲醇）、酯（如乙酸乙酯）或醚（如四氢呋喃）中与适当的酸（优选等当量）反应完成。

生理学可接受盐还可以采用常规方法由式（I）化合物的其它盐，包括其它生理学可接受盐制备。

本发明化合物可以通过从适当的溶剂中结晶或蒸发适当的溶剂，以与溶剂分子缔合的形式容易地分离出来，得到相应的溶剂化物。

采用常规方法，例如旋光拆分酸，拆分对映体混合物（如外消旋混合物）可以得到本发明化合物的单对映体。例如参见 E. L. Eliel 著的“碳化合物立体化学”（McGraw Hill, 1962）和 S. H.

Wilen 著“拆分剂表”。

上述各种一般方法均可用于在逐步形成所需化合物的任意阶段中引入所需要的基团，并且很明显这些一般方法可以以不同的方式在那些多阶段方法中被结合使用。当然，多阶段方法中的反应顺序应该小心选择，以便所用的反应条件不至影响分子上的基团（这些基团是最终产品需要的）。

本发明将通过以下中间体和实施例作进一步说明。所有温度均用℃表示。薄层色谱法（t. l. c.）在二氧化硅上进行，并且快速柱色谱法（F C C）在二氧化硅（Merck 9 3 8 5）上。用于色谱法的溶剂系统A是二氯甲烷：乙醇：0.88氨溶液。必要时将有机提取液在硫酸镁上干燥。

中间体 1

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酰氯

在氮气氛下，将 2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯胺 (1 . 0 g) 的干燥二氯甲烷 (2 0 ml) 溶液滴加到光气 (14 . 1 ml , 2 0 % 甲苯溶液) 的干燥二氯甲烷 (5 0 ml) 0℃溶液中。在添加之后，让反应混合物缓慢达到室温并搅拌 4 小时。用氮气鼓泡生成的混合物达 1 6 小时。将二氯甲烷加到生成的沉淀中并将溶液蒸发得到标题化合物 (1 . 3 2 2 g) , $\nu_{\text{最大}}$ (液体石蜡) (max (Nujol)) 2 8 0 0 - 2 5 0 0 , 1 7 8 2 (N C O - C l) , 1 6 3 1 (C = N) , 1 5 0 1 (N H) , 7 6 9 (芳香族) cm^{-1} 。

中间体 2

N - [2 - [4 - (羟甲基) - 1 - 哌啶基] 乙基] 甲磺酰胺

将4-哌啶甲醇(1.60g)溶于干燥的乙腈(40ml)中,加入N,N-二异丙基乙基胺(5ml),然后加入在乙腈(10ml)中的N-(2-溴乙基)甲磺酰胺(2.95g),并将所得混合物加热回流2小时。真空除去溶剂得到胶。通过FCC法系统A(75:8:1)洗脱纯化该胶,得到固体标题化合物(1.80g)熔点81-82℃。

中间体3

2-[(氯羰基)氨基]苯甲酸甲酯

在氮气氛下,将氨基甲酸酯(6.0g)的二氯甲烷(50ml)溶液在15分钟内滴加到光气(20%甲苯溶液,100ml)的二氯甲烷(50ml)0℃溶液中。在添加后,将生成的不透明溶液在室温搅拌5小时,然后浓缩干燥,得到白色固体状的标题化合物(8.0g),熔点80-82°。

类似的制备:

中间体4

[4-甲氧基-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酰氯(2g),熔点>320°(分解)。

得自[4-甲氧基-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)]苯胺(1.5g)。

中间体5

2-[[[1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲氧基]羰基]氨基]苯甲酸甲酯

在氮气氛下,将2-[(氯羰基)氨基]苯甲酸甲酯和N-[2-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]乙基]甲磺酰胺(2.43g)

的充分混合粉末相沉入 150° 预热油浴 (oil bat) 中。35 分钟后将混合物冷却并溶解在二氯甲烷 (50 ml) 和 8% 碳酸氢钠溶液 (50 ml) 中。分离水溶液并进一步萃取二氯甲烷 (2 × 30 ml)。用饱和盐水 (30 ml) 洗涤合并的有机物，干燥浓缩得到粘性油 (3.3 g)。通过 FCC 法来用系统 A (95 : 5 : 0.5) 作为洗脱液，得到白色固体的 标题化合物 (1.82 g)，熔点 106 – 108°。

中间体 6

4-甲氧基-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯胺

在氮气氛下，将氢化钠 (594 mg) 加入乙酰胺肟 (1.0 g) 和 4 分子筛 (4 g) 的干燥四氢呋喃 (50 ml) 的搅拌悬浮液中。在 60 °C 将混合物加热 30 分钟，然后使其冷却至室温。加入 2-氨基-5-甲氧基苯甲酸甲酯 (2.0 g) 的干燥四氢呋喃 (20 ml) 溶液，并将混合物搅拌回流 2.5 小时。将悬浮液冷却、过滤并过滤蒸发得到黄色固体的 标题化合物 (1.64 g)，T. l. c. (环己烷：乙酸乙酯 9 : 1) R_f = 0.20。

相似地制备：

中间体 7

4-甲基-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯胺

(1.19 g)，熔点 92.5 – 95.5°。

由乙酰胺肟 (821 mg) 和 2-氨基-5-甲基苯甲酸甲酯 (1.5 g)，通过 FCC 法采用 10% 乙酸乙酯的环己烷溶液作洗脱液进一步纯化制备。

中间体 8

5-氟-2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯胺

由乙酰胺肟 (3.52g) 和 2-氨基-4-氟苯甲酸乙酯 (6.96g), 得到棕绿色固体 (大约 6g)。通过 F C C 法采用 20% 二乙醚的环己烷溶液作洗脱液进一步纯化该固体, 得到一种变白色的固体 (3.4g)。在环己烷 (9ml) 中研制 900mg 得到 标题化合物 (520mg)。重复研制全部粗物料, 进一步得到白色粉末的 标题化合物 (2.184g), 熔点 146.5 - 148.2°。

中间体 9

[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸 4-哌啶基甲酯盐酸盐

将 [2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸 [1-(苯甲基)-4-哌啶基]甲酯 (300mg) 与氯甲酸 1-氯乙基酯 (1.32ml) 在 50° 一起加热 2 小时。加入甲醇 (1.8ml) 并将混合物加热回流 0.5 小时。真空除去溶剂得到黄色固体 (300mg)。通过 F C C 法采用洗脱剂系统 A (90:10:1) 纯化该黄色固体。用系统 A (25:10:1) 进一步洗脱, 得到 标题化合物 的固体游离碱 (217mg)。

T. l. c (系统 A 25:10:1) R f 0.46。

将游离碱溶解在甲醇 (10ml) 中并加入马来酸 (71mg) 的甲醇 (2ml) 溶液。真空除去溶剂并用醚对渣油进行研制, 产生棕色固体 (237mg)。通过柱色谱用系统 A (70:30:3) 作为洗脱剂, 将固体转化为游离碱, 产生净油 (Clear oil) 状游离碱 (155mg)。

T. l. c (系统 A, 70:30:3) R f 0.29。将游离碱溶解

在二氯甲烷中并加入醚的盐酸溶液。浓缩干燥，随后用醚研制，得到膏状固体标题化合物（136 mg）。

分析结果：C，52.3；H，5.8；N，15.1；

$C_{16}H_{20}N_4O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ 要求：

C，51.8；H，6.2；N，15.1%。

水分析表明：1.61% H_2O W/W。

中间体 10

[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸4-哌啶酯

在氮气氛下，在50℃搅拌[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸1-(苯甲基)-4-哌啶酯（1.0 g）的氯甲酸1-氯乙基酯（5.5 ml）溶液3小时。加入甲醇（6.2 ml）并再搅拌回流该混合物2小时。真空去除溶液，得到变白固体（~900 mg）。通过FCC，用系统A（100：10：1）作为洗脱剂，得到标题化合物白色固体（500 mg），熔点141-2°。

相似地制备：

中间体 11

N-[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]-N'-[2-(4-哌啶基)乙基]脲（450 mg）

T. l. c（系统A，25：10：1）， $R_f = 0.25$ ，由N-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)-N'-[2-[1-(苯甲基)-4-哌啶基]乙基]脲（1.25 g）制备。将上述游离碱样品（150 mg）溶解在干燥二氯甲烷（2 ml）中并用过量醚的

盐酸溶液处理。真空除去溶剂，残渣用干燥醚（ $5 \times 5 \text{ ml}$ ）研制，得到浅棕色固体状的标题化合物盐酸盐（ 160 mg ），熔点 $129 - 132^\circ$ 。

中间体 12

N - [2 - [[1 - (二甲基氨基) 亚乙基] 氨基] 硫代甲基] 苯基] 乙酰胺

将 N - [2 - (氨基硫代甲基) 苯基] - 乙酰胺（ 3.500 g ）溶于二甲基甲酰胺（ 60 ml ）。加入二甲基乙酰胺二甲基乙缩醛（ 6.5 ml ），然后在氮气氛室温搅拌暗红色溶液 5 小时。真空浓缩得到红色油状标题化合物（ 5.1 g ）。T. l. c（系统 A 300 : 8 : 1）R f 0.35。

中间体 13

N - [2 - (3 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噻二唑 - 5 - 基) 苯基] 乙酰胺

将 N - [2 - [[1 - (二甲基氨基) 亚乙基] 氨基] 硫代甲基] 苯基] 乙酰胺（ 5.1 g ）和胍基 - O - 磺酸（hydroxylamine - O - sulfonic acid）（ 3.048 g ）溶于甲醇（ 60 ml ）中。加入吡啶（ 2.9 ml ），然后在氮气氛下室温搅拌所形成的溶液 24 小时。真空浓缩得到棕色固体。将其在碳酸钠溶液（ 60 ml ）和二氯甲烷（ 50 ml ）中进行分离，用新的二氯甲烷（ $5 \times 30 \text{ ml}$ ）提取水溶液并干燥合并的有机提取物。真空浓缩得到棕色固体（ 3.3 g ），将其溶于乙醇（ 20 ml ）中，并通过 FCC 用环己烷：乙酸乙酯（60 : 40）作为洗脱剂进行纯化，得到黄棕色固体标题化合物（ 2.98 g ）。T. l. c（环己烷：乙酸乙酯，60 : 40）R f 0.55。

中间体 1 4

2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噻二唑 - 5 - 基) 苯胺

将 N - [2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噻二唑 - 5 - 基) 苯基] 乙酰胺 (1 . 4 8 7 g) 溶于克莱森碱 (6 . 3 M KOH 的甲醇溶液 , 1 2 ml) , 并在氮气氛下回流 1 6 小时 , 然后冷却并用乙酸乙酯 (3 × 4 0 ml) 提取 , 用氯化钠溶液 (1 . 0 ml) 洗涤合并的有机提取物 , 干燥并且真空浓缩提到桔黄色粉末 (1 . 1 g) 。通过 FCC 用环己烷 : 乙酸乙酯 (4 : 1) 作为洗脱剂 , 得到黄色固体标题化合物 (3 0 2 mg) 。T. l. c. (环己烷 : 乙酸乙酯 , 4 : 1) R f 0 . 6

中间体 1 5

[2 - (5 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噻二唑 - 3 - 基) 苯基] 氨基甲酰氯

在氮气氛下 , 将 2 - (5 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噻二唑 - 3 - 基) 苯胺 (1 . 0 g) 的干燥二氯甲烷 (2 0 ml) 溶液滴加到 0 °C 的光气 (1 4 . 1 ml) 的二氯甲烷 (5 0 ml) 溶液中。然后使该不透明溶液慢慢达到室温并搅拌 1 7 小时。真空浓缩该反应混合物 , 得到一种黄色固体 (1 . 3 g) 。

熔点 1 6 5 ° dec .

中间体 1 6

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噻二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 [1 - (2 - 氨基乙基) 4 - 哌啶基] 甲酯

在氮气氛中 , 将 [2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噻二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 4 - 哌啶基甲酯 (2 0 0 mg) 、 2 - 溴乙基胺氢溴酸 (1 3 0 mg) 和二异丙基乙基胺 (0 . 3 3 ml) 的干燥乙腈

(10 ml) 溶液回流搅拌 6 小时。真空除去溶剂得到半固体 (约 675 mg)。FCC 系统 A (75 : 10 : 1) 作为洗脱液, 得到无色油 标题化合物 (158 mg)。T. l. c. (系统 A 75 : 10 : 1) Rf 0.35。

实施例 1

[2 - (3 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸
[1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯

将光气和甲苯 (12.5 % W/V; 100 ml) 溶液加入 2 - (3 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯胺 (2.5 g) 中, 在氮气氛下将该不均匀混合物搅拌回流 2 小时。再加入甲苯 (70 ml) 并将混合物再搅拌回流 30 分钟。冷却后, 将溶液蒸发干燥, 并用 N - [2 - [4 - (羟甲基) - 1 - 哌啶基] 乙基] 甲磺酰胺 (3.1 g) 和 1, 2 - 二氯苯 (mol. 筛干燥, 100 ml) 处理产生的固体, 在氮气氛下于 120° 搅拌 18.5 小时。将该混合物冷却至约 10° 并用环己烷 (100 ml) 稀释。过滤收集固体, 将其与 8 % 碳酸氢钠溶液混合并用 10 % 乙醇的二氯甲烷溶液进行提取 (1 × 100 ml 然后 6 × 50 ml)。对合并的有机提取物进行干燥 (Na₂SO₄) 和蒸发干燥, 并通过 FCC 用系统 A (100 : 8 : 1) 洗脱纯化该残渣, 得到米色固体, 由环己烷 : 乙酸乙酯 (约 140 ml : 40 ml) 中再结晶该物质得到 标题化合物 (1.65 g), 白色微针状, 熔点 129 - 130°。

分析结果: C, 52.4; H, 6.4; N, 15.2;

C₁₉H₂₇N₅O₅S. 0.18 C₄H₈O₂ 要求:

C, 52.2; H, 6.3; N, 15.45%。

实施例 2

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸
[1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯
(Z) - 2 - 丁烯二酸盐 (1 : 1)

将 [2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 [1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基甲酯 (1 . 5 4 1 g) 溶于热甲醇 (3 0 ml) 中, 并用马来酸

(0 . 4 0 9 g) 的甲醇化溶液 (5 ml) 处理。对产生的溶液进行蒸发干燥。用热乙酸乙酯研制膏状固体, 真空干燥得到标题化合物

(1 . 3 6 g), 熔点 1 6 3 - 1 6 4 °。

分析结果: C, 4 9 . 7 ; H, 5 . 6 ; N, 1 2 . 4 5 ;

$C_{19}H_{27}N_5O_5 \cdot C_4H_4O_4$ 要求:

C, 4 9 . 9 ; H, 5 . 6 ; N, 1 2 . 6 5 %。

实施例 3

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸
[1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯

将 [2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酰氯 (7 . 5 g) 装入带有空气搅拌器的烧瓶中并磨成粉末。加入 N - [2 - [4 - (羟基甲基) - 1 - 哌啶基] 乙基] 甲磺酰胺 (9 . 3 3 g) 并且在氮气氛下、在室温直接混合固体 1 0 分钟。在氮气流下, 于 1 5 0 ° 搅拌混合物 1 0 分钟。让混合物冷却, 然后小心地加入甲苯 / 乙醇 (1 0 : 1 ; 1 1 0 ml), 随后加入 8 % 碳酸氢钠溶液。剧烈搅拌混合物, 使混合物分层, 用 1 0 % 乙醇二氯甲烷 (4 × 1 0 0 ml) 萃取水相。将有机溶液合并干燥和真空浓缩, 得到

米色固体。通过 F C C 用系统 A (1 0 0 : 8 : 1) 洗脱纯化该固体，得到绒毛状乳白色针状标题化合物 (1 1 . 8 3 g)。

T. l. c. (系统 A 1 0 0 : 8 : 1) R f 0 . 4 4 。

实施例 4

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸
[1 - [2 - [甲基磺酰基] 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯
(Z) - 2 - 丁烯二酸盐 (1 : 1)

将 [2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 [1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯 (1 1 . 8 3 g) 溶于热甲醇 / 二氯甲烷 (5 0 ml / 2 5 ml)，并用马来酸 (2 . 9 1 g) 的甲醇 (2 5 ml) 热溶液处理。真空浓缩得到的溶液，得到粘性胶，该胶放置迅速固化。从无水乙醇 (5 0 0 ml) 中结晶出米色固体，得到绒毛状乳白色针状标题化合物 (12 . 25 g)，熔点 1 6 3 - 1 6 4 °。

分析结果：C，5 0 . 1 5；H，5 . 7；N，1 2 . 6；

C₁₉H₂₇N₅O₅S · C₄H₄O₄ 要求：

C，4 9 . 9；H，5 . 6；N，1 2 . 6 5；S，5 . 8 %。

H. p. l. c. 测得物质纯度为 9 9 %。

实施例 5

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸
[1 - [2 - [(甲基磺酰基) 甲基氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲
酯

向正在搅拌的 [2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 [1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 -

哌啶基]甲酯(190 mg)的干燥THF(5 ml)溶液中加入四丁基氟化铵(1.10 ml, 1.0 M THF溶液)。30分钟后加入甲基碘(0.03 ml)并将悬浮液搅拌2.5小时。将该混合物倒入8%碳酸氢钠(25 ml)溶液,用二氯甲烷(4×10 ml)进行萃取,并将合并的有机层干燥和蒸发得到黄色固体(414 mg)。通过柱色谱法用系统A(300:8:1)作为洗脱剂纯化该固体得到白色固体(224 mg)。FCC用系统A(400:8:1)作洗脱液得到白色固体标题化合物(55 mg)。

T. l. c. (系统A 300:8:1) Rf 0.35

实施例 6

[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸
[1-[2-[(甲基磺酰基)甲基氨基]乙基]-4-哌啶基甲酯
(Z)-2-丁烯二酸盐(1:1)]

将[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸[1-[2-[(甲基磺酰基)甲基氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯(55 mg)溶于沸腾的乙酸乙酯(1 ml)中并加入马来酸(17 mg)的热乙酸乙酯(1 ml)溶液。白色结晶沉淀。过滤并进行真空干燥,得到白色粉末状标题化合物(51 mg),熔点170-172°。

分析结果: C, 50.77; H, 5.91; N, 12.21;

C₂₀H₂₉N₅O₅S·C₄H₄O₄ 要求:

C, 50.78; H, 5.86; N, 12.34%。

实施例 7

[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸

[1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯

将 2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯胺 (302mg) 的干燥乙腈 (2 0 ml) 溶液小心地加到 0 ° 光气溶液 (2 0 % 甲苯溶液 , 5 ml) 中。在氮气氛室温下将形成的悬浮液搅拌过夜。将溶液真空浓缩, 得到白色固体 (0 . 3 7 g) , 用空气搅拌器将其磨成粉末。加入 N - [2 - [4 - (羟甲基 - 1 - 哌啶基) 乙基] 甲磺酰胺 (4 5 0 mg) 。搅拌两种固体 1 0 分钟, 放入 1 7 5 ° 油浴并且在氮气下搅拌 2 5 分钟。将得到的油冷却并在碳酸氢钠 (3 0 ml) 和 1 0 % 乙醇的甲苯 (3 0 ml) 溶液之间分离。用 1 0 % 乙醇的二氯甲烷 (3 × 2 0 ml) 溶液萃取水悬浮液。干燥合并的有机物并真空浓缩得到棕色油 (0 . 7 g) , 放置该油产生结晶。通过 F C C 法采用系统 A (2 0 0 : 8 : 1) 作为洗脱剂, 浓缩适当的馏份得到标题化合物 (3 4 5 mg) 。

T. l. c. (系统 A , 2 0 0 : 8 : 1) R f 0 . 3 。

相似的制备:

实施例 8

[4 - 甲基 - 2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 [1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯 (7 4 mg)

T. l. c. (系统 A , 2 0 0 : 8 : 1) R f 0 . 2 5

由 4 - 甲基 - 2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯胺 (6 0 0 mg) 和 N - [2 - [4 - (羟甲基) - 1 - 哌啶基] 乙基] 甲磺酰胺 (7 9 0 mg) 制备。

实施例 9

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噻二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸
[1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯马
来酸盐

将 [2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噻二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 [1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯 (3 4 5 mg) 溶于二氯甲烷 (1 0 ml) 中。加入马来酸 (9 5 mg) 的热乙酸乙酯 (1 0 ml) 溶液。通过过滤收集生成的沉淀, 干燥得到标题化合物 (3 9 7 mg), 熔点 1 3 9 - 1 4 0 °。

分析结果: C, 4 8 . 5 3 ; H, 5 . 6 9 ; N, 1 1 . 8 9 ;

S, 1 1 . 2 6 ;

$C_{19}H_{27}N_5O_4S_2 \cdot C_4H_4O_4$ 要求:

C, 4 8 . 4 9 ; H, 5 . 4 9 ; N, 1 2 . 2 9 ;

S, 1 1 . 2 6 %。

实施例 1 0

[4 - 甲基 - 2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噻二唑 - 5 - 基) 苯基]
氨基甲酸 [1 - [2 - (甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基]
甲酯富马酸盐 (1 : 1)

将 [4 - 甲基 - 2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噻二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 [1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯 (7 4 mg) 溶于煮沸的乙酸乙酯 (4 ml) 中, 加入马来酸 (2 2 mg) 的热乙酸乙酯 (1 . 5 ml) 溶液。过滤收集生成的沉淀物, 并真空干燥得到固体 (6 1 ml)。N. m. r. 表明是芳香族杂质。为此, 用 2 N 氢氧化钠 (1 0 ml) 裂解该固体。用二氯甲烷

(3×10 ml) 萃取游离碱。将有机层干燥并真空浓缩得到白色粉末 (54 mg)。将游离碱溶于煮沸的乙酸乙酯 (3 ml) 中。加入富马酸 (26 mg) 的热乙酸乙酯 (5 ml) 溶液。过滤收集生成的沉淀物, 并且真空干燥得到标题化合物 (37 mg), 熔点 $174 - 175^{\circ}$ 。

N. m. r. 表明大约为 1.8 摩尔当量富马酸

分析结果: C, 49.47; H, 5.61; N, 10.80;

$C_{20}H_{29}N_5O_5S \cdot 1.8C_4H_4O_4$ 要求:

C, 49.46; H, 5.52; N, 10.60%。

实施例 11

[2 - (3 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸

[1 - [2 - (甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯盐酸

盐

在氮气氛下，于 150° ，将 [4-甲氧基-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酰氯 (500 mg) 和 N-[2-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]乙基]甲磺酰胺 (662 mg) 的混合物加热 20 分钟。通过 FCC 法系统 A (250:10:1) 作为洗脱剂，得到浅黄色固体 (380 mg)。将该物质溶于二氯甲烷:乙醇 (1:1, 5 ml) 溶液中并用过量的醚的盐酸溶液处理。真空除去溶剂，残留物用干醚 (5×5 ml) 研制，得到标题化合物白色固体 (400 mg)，熔点 200° 。

T. l. c. (系统 A, 250:10:1) R_f = 0.35

实施例 12

[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑)苯基]氨基甲酸 [1-[2-(甲基氨基)磺酰基]乙基]-4-哌啶基]甲酯马来酸盐

(1 : 1)

将 [2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 4 - 哌啶基甲酯 (4 4 2 mg) , 乙腈 (2 5 ml) , N - 甲基乙烯磺酰胺 (1 7 2 mg) 和 N , N - 二异丙基乙胺 (0 . 4 9 ml) 在氮气下回流搅拌 4 小时。在真空下除去溶剂, 剩下棕色油 (8 0 0 mg) 。通过 F C C 采用系统 A (2 0 0 : 8 : 1) 作洗脱剂得到白色固体 (3 0 3 mg) 。将游离碱溶于煮沸的乙酸乙酯 (5 ml) 中。加入马来酸 (8 6 mg) 的热乙酸乙酯 (4 ml) 溶液。放置沉淀出白色固体。过滤收集该固体, 真空干燥得到标题化合物白色粉末 (3 8 4 mg) , 熔点 1 8 1 - 1 8 2 °。

T. l. c. (系统 A , 2 0 0 : 8 : 1) R f 0 . 4 5 。

相似地制备:

实施例 1 3

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸
[1 - (2 - 甲氧基乙基) - 4 - 哌啶基] 甲酯马来酸盐 (1 : 1)
(2 8 9 mg) , 熔点 1 2 4 - 1 2 6 ° ,

分析: C , 5 6 . 6 ; H , 5 . 9 7 ; N , 1 1 . 3 8 ;

C₁₉H₂₆N₄O₄ . C₄H₄O₄ 要求:

C , 5 6 . 4 3 ; H , 6 . 2 7 ; N , 1 1 . 4 5 % 。

由 [2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 4 - 哌啶基甲酯 (3 6 6 mg) 和 2 - 溴乙基甲基醚 (0 . 1 1 ml) 制备。

实施例 1 4

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸

[1 - [3 - [(甲基磺酰基) 氨基] 丙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯马来酸盐 (1 : 1) (3 0 8 mg)，熔点 1 6 1 - 1 6 2 °

分析结果：C，4 9 . 9 4；H，5 . 8 7；N，1 2 . 2；

$C_{20}H_{29}N_5O_5S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.1H_2O$ 要求：

C，5 0 . 6 2；H，5 . 8 8；N，1 2 . 3 0 %

水分析结果：0 . 3 2 % W / W $H_2O \sim 0.1$ 摩尔当量 H_2O

由 [2 - (3 - 甲基 - 1，2，4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 4 - 哌啶基甲酯 (2 5 6 mg) 和 N - (3 - 溴丙基) 甲基磺酰胺 (2 1 6 mg) 制备。

实施例 1 5

[2 - (3 - 甲基 - 1，2，4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 [1 - [2 - (乙酰氨基) 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯二 - 对甲苯酰基酒石酸盐

由 [2 - (3 - 甲基 - 1，2，4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 4 - 哌啶基甲酯 (3 0 4 mg) 和 N - (2 - 氯乙基) 乙酰胺 (0 . 1 ml)。将游离碱 (7 4 mg) 溶于煮沸的乙酸乙酯 (5 ml) 中。加入马来酸 (2 9 mg) 溶液。静置不产生沉淀。通过加入 8 % 碳酸氢钠 (2 0 ml) 溶液再释放出游离碱，用二氯甲烷 (4×10 ml) 萃取，干燥合并的有机层并真空浓缩得到白色固体 (约 0 . 1 g)。通过色谱法在二氧化硅上用系统 A (2 0 0 : 8 : 1) 作为洗脱液纯化该固体，得到游离碱白色粉末 (7 0 mg)。将该游离碱 (5 3 mg) 溶于甲醇 (5 ml) 中。加入二 - 对甲苯酰基酒石酸 (5 1 ml)。将溶液蒸发干燥并用乙醚 (2 0 ml) 研制玻璃状残余物。过滤，真空干燥得到标题化合物白色固体 (7 5 mg)，熔点 $> 130^\circ$ (分解)。

分析结果：C, 60.21; H, 5.91; N, 8.59;

$C_{20}H_{27}H_5O_4 \cdot C_{20}H_{18}O_8 \cdot H_2O \cdot 0.1C_4H_{10}O$ 要求：

C, 59.67; H, 5.95; N, 8.61%

水分析表明：2.29%W/W $H_2O \sim 1.0$ 摩尔当量 H_2O

实施例 16

N - [2 - [4 - [2 - [[[2 - (3 - 甲基 - 1, 2, 4 -
噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基] 羰基] 氨基] 乙基] - 1 - 哌啶基]
乙基] 甲基磺酰胺二盐酸盐

由 N - [2 - 3 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基]
- N' - [2 - (4 - 哌啶基) 乙基] 脲 (300 mg) 和 2 - 碘乙基
- N - 甲基磺酰基胺 (341 mg) 制备。将游离碱 (215 mg) 溶于
二氯甲烷 (2 ml) 中, 并用过量的醚的盐酸溶液处理。真空除去溶剂
并用干醚 (5×10 ml) 研制残留物, 得到标题化合物浅黄色固体
(200 mg) 熔点 $178 - 180^\circ$ 。T. l. c. (系统 A, 150
: 10 : 1) R f 0.28。

实施例 17

[2 - (3 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸
1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基甲酯盐酸盐

由 [2 - (3 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨
基甲酸 2 - (3 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) - 4 - (哌
啶) 酯 (350 mg) 和 2 - 碘乙基 - N - 甲基磺酰胺 (433 mg) 制
备。将游离碱 (360 mg) 溶于二氯甲烷 (3 ml) 中, 并用过量的醚
的盐酸溶液处理。真空去除溶剂, 用干醚 (5×10 ml) 研制残留物,
得到标题化合物白色固体 (370 mg), 熔点 $219 - 220^\circ$ 。

T. l. c. (系统A, 250:10:1) Rf 0.30。

实施例 18

[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸
[1-(3-氨基-3-氧丙基)-4-哌啶基]甲酯马来酸盐
(1:1)

将[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸4-哌啶基甲酯(410 mg), 3-氯丙酰胺(142 mg), N,N-二异丙基乙胺(0.48 ml)和干燥乙腈(20 ml)在氮气氛下搅拌回流25小时, 冷却并真空浓缩后得到桔黄色固体(0.612 g), 通过FCC用系统A(90:10:1)作为洗脱剂纯化该固体, 得到白色固体(399 mg)。将游离碱溶解于煮沸的乙酸乙酯(20 ml)中。加入马来酸(119 mg)的热乙酸乙酯(3 ml)溶液。真空浓缩, 随后在四氢呋喃(20 ml)中研制残渣, 过滤、干燥, 得到棕色固体(378 mg), 用四氢呋喃(15 ml)再次研制该固体。过滤并真空干燥, 得到白色固体(312 mg)。加入环己烷(约5 ml)后放置, 从四氢呋喃(10 ml)和乙醇(3.5 ml)中重结晶得到标题化合物白色晶体(255 mg)。

分析结果: C, 54.47; H, 6.33; N, 12.39;

$C_{19}H_{25}N_5O_4 \cdot C_4H_4O_4$ 要求:

C, 54.86; H, 5.81; N, 13.91%。

水分析: 0.95%W/W $H_2O \sim 0.27$ 摩尔当量。

通过8%碳酸氢钠溶液(15 ml)裂解该标题化合物, 并且用二氯甲烷(4×10 ml)萃取水层分离游离碱, 干燥合并的有机层并真空浓缩, 得到白色固体(158 mg)。将其溶于热乙酸乙酯(10 ml)

中。加入马来酸 (50 mg) 的热四氢呋喃溶液 (1 ml)。将生成的溶液真空浓缩得到油, 用四氢呋喃研制得到白色固体。过滤, 用环己烷洗涤并真空干燥得到白色固体 (143 mg)。N. m. r. 表明约 1 摩尔当量四氢呋喃。为了除去剩下的四氢呋喃, 用乙醚 (20 ml) 研制该盐。过滤、用环己烷洗涤并真空干燥, 得到白色固体 (97 mg) 熔点 138 - 139°。

分析结果: C, 55.32; H, 5.97; N, 13.93;

$C_{19}H_{25}N_5O_4$. C_4H_4O 要求:

C, 54.86; H, 5.81; N, 13.91%。

实施例 19

[2 - (3 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸
[1' - (甲基磺酰基) [1, 4' - 二哌啶] - 4 - 基] 甲酯马来
酸盐 (1 : 1)

将 N - (4 - 氧哌啶基) 甲基磺酰胺 (180 mg)、二氯乙烷 (15 ml) 和冰醋酸 (0.07 ml) 加入 [2 - (3 - 甲基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 4 - 哌啶基甲酯 (366 mg)。在氮气氛下搅拌该黄色溶液并小心地加入三乙酸硼氢化钠 (355 mg)。在氮气氛下搅拌生成的悬浮液 48 小时并加入另一份硼氢化物 (156 mg)。进一步搅拌 24 小时后, 加入 8% 碳酸氢钠溶液 (25 ml)。分离该层, 用二氯甲烷 (5 × 10 ml) 萃取水层。干燥合并的有机提取物、真空浓缩得到膏状固体 (604 mg)。通过 FCC 用系统 A (30 : 8 : 1) 作为洗脱剂纯化该产物, 得到白色固体 (249 mg)。通过 FCC 用系统 A (200 : 8 : 1) 作为洗脱剂进一步纯化该白色固体, 得到白色固体 (185 mg)。在二氧化硅上

用乙酸乙酯：乙醇：氨水（100：8：1）作为洗脱剂进一步纯化该固体，得到白色固体状的标题化合物游离碱（54 mg）。

T. l. c.（系统A，30：8：1）Rf 0.36

将游离碱溶于煮沸的乙酸乙酯（约3 ml）中。加入马来酸（13.7 mg）并让该混合物静置过夜。过滤、用新鲜的乙酸乙酯（5 ml）洗涤并真空干燥，得到标题化合物（36 mg），熔点186—187°

分析结果：C，52.11；H，5.9；N，11.51；

$C_{22}H_{32}N_5O_5 \cdot 0.95 C_4H_4O_4 \cdot 0.04 H_2O$

要求：

C，52.56；H，6.13；N，11.88%

水分析结果：0.12% w/w H_2O ~ 0.04 摩尔当量 H_2O

实施例 20

[5-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]
氨基甲酸[1-[2-[（甲基磺酰基）氨基]乙基]-4-哌啶基]
甲酯马来酯盐（1：1）

将5-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯胺（971 mg）的筛干燥乙腈（15 ml）滴加到0°的光气溶液（20%甲苯溶液，14 ml）。在氮气氛下搅拌白色悬浮液5小时。真空浓缩得到白色固体，加入干燥二氯甲烷（30 ml），随后加入N-[2-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]乙基]甲磺酰胺（1.615 g）的筛干燥二氯甲烷溶液（30 ml）。在氮气氛下、于室温、搅拌形成的悬浮液24小时。加入8%碳酸氢钠溶液并分层。水层用二氯甲烷（4×10 ml）萃取。将合并的有机层干燥、过滤并真空浓缩得到白色泡沫（1.9 g）。通过FCC用系统A（200：8：1）作为洗脱

剂得到白色固体 (0 . 3 5 g) , 通过FCC用乙酸乙酯 : 乙醇 : 氨水 (2 0 0 : 8 : 1) 作为洗脱剂进步纯化, 得到白色粉末状的标题化合物的游离碱 (1 7 3 mg) 。

T. l. C. (系统 A , 2 0 0 : 8 : 1) Rf 0 . 2 5

将游离碱溶解于煮沸的乙酸乙酯 (5 ml) 中, 加入马来酸 (47mg) 的热乙酸乙酯 (3 ml) 溶液。静置、过滤并真空干燥得到标题化合物白色固体 (1 6 8 mg) 熔点 1 6 5 - 1 6 7 ° 。

分析结果: C, 4 8 . 1 6 ; H, 5 . 2 5 ; N, 1 2 . 1 9 %

C₁₉H₂₆FN₅O₅S · C₄H₄O₄ 要求:

C, 4 8 . 3 3 ; H, 5 . 2 9 ; N, 1 2 . 2 5 %

实施例 2 1

N [2 - [4 - [[[[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基] 羰基] 氨基] 甲基] - 1 - 哌啶基] 乙基] 甲磺酰胺马酸盐 (1 : 1)

氮气氛下、于室温搅拌 [2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氮甲酰氯 (1 2 9 mg) 的乙腈 (3 0 ml) 溶液 / 悬浮液。将 N - [2 - [4 - (氨基甲基) - 1 - 哌啶基] 乙基] 甲磺酰胺 (1 4 0 mg) 加入乙腈 (5 ml) 中并将形成的溶液搅拌过夜。将该得到的白色悬浮液真空干燥, 然后通过FCC用系统 A (9 0 : 1 0 : 1) 作为洗脱剂纯化, 得到白色固体状标题化合物的游离碱 (6 1 mg) 。 T. l. C. (系统 A , 9 0 : 1 0 : 1) R f 0 . 3 8 。 将游离碱溶于甲醇 (5 ml) 中并加马来酸 (1 5 mg) 的甲醇 (3 ml) 溶液。真空除去溶剂, 用醚研制残留油, 得到标题化合物白色固体 (74mg) 6 7 - 6 9 ° 。

分析结果：C，48.77；H，5.94；N，14.6；

$C_{19}H_{28}N_6O_4S \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$ 要求：

C，48.41；H，6.01；N，14.73%

实施例 2 2

[2 - ((3 - 环丙基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基) 氨基
甲酸 [1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基 - 4 - 哌啶基] 甲酯
马来酸盐 (1 : 1)

在氮气氛下于室温、将氢化钠 (60% 油溶液、73 mg) 加入到 2 - 环丙基乙酰胺肟 (146 mg) 的蒸馏过的四氢呋喃 (20 ml) (含 4 分子筛 (6 丸)) 溶液中。将黄色悬浮液回流 0.75 小时，冷却并再加入氢化钠 (68 mg) 随后加入 2 - [[[[1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲氧基] 羰基] 氨基] 苯甲酸甲酯 (231 mg) 的蒸馏过的四氢呋喃 (10 ml)。将该溶液回流 4.5 小时，然后冷却。加入乙醇 (10 ml) 并将生成的悬浮液真空浓缩，得到黄色固体。FCC 用系统 A (200 : 8 : 1) 作为洗脱剂，得到标题化合物的游离碱 (40 mg)。

T. l. C. (系统 A, 200 : 8 : 1) R f 0.25。

将该游离碱溶于热乙酸乙酯 (2 ml) 中并加入马来酸 (13 mg) 的热乙酸乙酯 (2 ml)。过滤收集生成的沉淀，真空干燥得到标题化合物黄色粉末。 (43 mg)。熔点 160 - 161°。

分析结果：C，51.42；H，5.74；N，11.89

$C_{21}H_{29}N_5O_5S \cdot C_4H_4O_4$ 要求：

C，51.8；H，5.74；N，12.08%

类似的制备：

实施例 2 3

[2 - (3 - 苯基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸
[1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯马
来酸盐 (1 : 1) (5 9 mg) , 熔点 $169 - 170^{\circ}$;

分析结果 : C , 54 . 2 9 ; H , 5 . 5 3 ; N , 10 . 7 7 ;

$C_{24}H_{29}N_5O_5S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.3H_2O$ 要求 :

C , 54 . 1 5 ; H , 5 . 4 5 ; N , 11 . 2 8 %

水分析结果 : 0 . 8 6 w / w $H_2O \sim 0.3$ 摩尔当量水。

由苯胺肟 (9 2 mg) 和 2 - [[[1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲氧基] 羰基] 氨基] 苯甲酸甲酯

(1 6 7 mg) 制备。通过标题化合物游离碱。 (6 0 mg) T. l. C.

(系统 A , 200 : 8 : 1) R f 0 . 3 。

实施例 2 4

[2 - [3 - (1 - 甲基乙基) - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯
基] 氨基甲酸 [1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌
啶基] 甲酯马来酸盐 (1 : 1) (1 2 6 mg) , 熔点 $171 - 172^{\circ}$,

分析结果 : C , 51 . 0 1 ; H , 6 . 0 4 ; N , 11 . 7 6

$C_{21}H_{31}N_5O_5S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.1H_2O$ 要求 :

C , 51 . 4 7 ; H , 6 . 0 8 ; N , 12 . 0 0 %

水分析结果 : 0 . 2 7 % $H_2O \sim 0.1$ 摩尔当量 H_2O

由 N - 羟基 - 2 - methylpropanimidamide (1 0 2 mg) 和 2 -

[[[1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲氧基] 羰基] 氨基] 苯甲酸甲酯 (2 3 0 mg) 制备。通过游离碱 (1 2 4 mg) 。

T. 1. C. (系统A, 200:8:1) R f 0.3

实施例 25

[2-[3-(苯甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯基]氨基甲酸[1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯马来酸盐(1:1)(65 mg)熔点143-144°。

分析结果: C, 54.7; H, 5.5; N, 10.95;

$C_{25}H_{31}N_5O_5S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.15H_2O$ 要求:

C, 55.1; H, 5.62; N, 11.08%

水分析结果大约0.40% w/w $H_2O \sim 0.15$ 摩尔当量

由2-苯基乙酰胺脒(120 mg)和2-[[[[1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲氧基]羰基]氨基]苯甲酸甲酯(253 mg)制备。通过游离碱(80 mg)。

实施例 26

[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸[1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯

由乙酰胺脒(22 mg)和2-[[[[1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲氧基]羰基]氨基]苯甲酸甲酯(100 mg), 得到游离碱白色固体(52 mg)。(特征如实施例1)。

实施例 27

[2-3-(1,1-二甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯基]氨基甲酸[1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯-盐酸盐,

由N-羧基-2,2-二甲基丙酰亚氨酰胺(85 mg)和2-[[[[1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶

基]甲氧基]羰基]氨基]苯甲酸甲酯(250 mg), 得到游离碱膏状固体(144 mg)

T. l. c. (系统A, 95:5:0.5)

将游离碱溶于二氯甲烷(5 ml)并用醚的盐酸溶液处理。浓缩并用醚研制, 得到标题化合物膏状固体(120 mg), 熔点233-235°。

分析结果: C, 51.0; H, 6.7; N, 13.5;

C₂₂H₃₃N₅O₅ S·HCl 要求:

C, 51.2; H, 6.7; N, 13.6%

水分分析结果: 0.35% H₂O (重量)。

实施例 28

[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸

[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]甲酯

将N-[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]-N'-[2-(4-哌啶基)乙基]脲(450 mg)(287 mg),

分析纯丙酮(0.075 ml)和冰醋酸(0.07 ml)在氮气氛下于二氯乙烷(20 ml)中搅拌。小心地加入三乙酸基硼氢化钠(269 mg)。搅拌混浊液, 49小时后再加入丙酮(0.05 ml)。68小时后再加入三乙酸基硼氢化钠(100 mg)。120小时后, 加入8%碳酸氢钠溶液。产生的层被分离并用二氯甲烷(4×10 ml)萃取水层。将合并的有机层浓缩, 得到白色固体(244 mg)。通过FCC用系统A(90:10:1)进行纯化, 产生标题化合物白色粉末(130 mg)。T. l. c. (系统A 90:10:1) R_f 0.55。

实施例 2 9

[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸
[1 - (1 - 甲基乙基) - 4 - 哌啶基] 甲酯马来酸盐 (1 : 1)

向在最少量的乙酸乙酯中的 [2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 [1 - (1 - 甲基乙基) - 4 - 哌啶基] 甲酯 (1 2 0 mg) 热溶液中添加在最少量的热甲醇 (2 ml) 中的马来酸 (3 6 . 9 mg) 溶液。真空浓缩得到白色油状残余物, 在乙醚 (1 0 ml) 中对该残余物研制二次。将产生的白色粉末过滤并真空干燥, 得到淡棕色固体标题化合物 (1 0 7 mg) 熔点 $89 - 93^{\circ}$ 。

分析结果: C, 57.39; H, 6.41; N, 11.2;

$C_{19}H_{26}N_4O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 2C_4H_{10}O \cdot 0.35H_2O$

要求: C, 57.68; H, 6.65; N, 11.3%。

水分析结果: 0.71% W/W H_2O_2 (即大约 0.2 摩尔当量 H_2O)。

实施例 3 0

1 - 甲基 - 4 - [[[[[2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 -
5 - 基) 苯基] 氨基] 羧基] 氧基] 甲基] - 1 - [2 - [(甲基磺
酰基) 氨基] 乙基] 碘化哌啶鎓

将 [2 - (3 - 甲基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苯基] 氨基甲酸 [1 - [2 - [(甲基磺酰基) 氨基] 乙基] - 4 - 哌啶基] 甲酯 (1 3 6 mg) 溶于干燥的二氯甲烷 (3 ml) 中。加入碘甲烷 (0 . 9 ml) 并搅拌溶液 4 8 小时。用环己烷 (1 0 ml) 研制形成的白色残留物, 真空干燥得到白色固体 (1 4 5 mg)。用乙酸乙酯 (3×10 ml) 研制, 过滤并真空干燥, 得到标题化合物白色固体

(104 mg), 190° (分解)。

分析结果: C, 41.13; H, 5.24; N, 11.88;

C₂₀H₃₀I N₅ O₅ S 要求:

C, 41.46; H, 5.22; N, 11.68%。

实施例 3 1

[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸

[1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯

N-氧化物

将 [2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸 [1-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯 (600 mg) 溶于 8% 碳酸氢钠, 并用二氯甲烷 (4 × 10 ml) 萃取游离碱。真空浓缩得到白色固体 (460 mg)。向其中再加入游离碱 (136 mg)。将合并的游离碱溶解于筛干燥的氯仿 (25 ml) 中, 小心地加入 m-氯代过苯甲酸 (589 mg) 并在氮气氛围下、于室温搅拌形成的悬浮液 20 小时。加入 2 N 盐酸 (30 ml)。分离该层, 用氯仿 (2 × 30 ml) 洗涤该水层并用水 (10 ml) 反萃取合并的有机层。真空浓缩合并的水层, 得到白色固体 (0.675 g)。通过 FCC 用系统 A (25:8:1) 作为洗脱剂, 得到固体, 用 FCC、系统 (50:8:1) 作洗脱剂对该固体进一步纯化, 得到标题化合物白色粉末 (270 mg), 熔点 > 185° (分解)。

质谱表明 [MH]⁺ 在 454:2

T. l. c. (系统 A, 25:8:1) R_f 0.4

实施例 3 2

N-[2-[4-[[[[2-(5-甲基-1, 2, 4, -噁二

唑-3-基)苯基]氨基]羰基]氨基]甲基]-1-哌啶基]乙基]
甲基磺酰胺-盐酸盐

将N-[2-[4-(氨甲基)-1-哌啶基]乙基]甲磺酰胺
(270 mg)的乙腈(10 ml)溶液加到[2-(5-甲基-1,2,
4-噁二唑-3-基)苯基]氨甲酰氯(250 mg)的乙腈(30 ml)
搅拌溶液中。在氮气氛下、于室温搅拌22小时,然后在60°搅拌
22小时。然后将反应混合物浓缩得到膏状固体(490 mg)。通过
FCC先用乙酸乙酯,随后用系统A(90:10:1)洗脱纯化该
固体,得到膏状固体(66 mg)。将该固体溶于甲醇中并加入醚的盐
酸溶液。浓缩,随后用乙酸乙酯研制得到固体。通过FCC用系统A
(90:10:1)作为洗脱剂进一步纯化该固体。将得到的固体
(32 mg)溶于二氯甲烷/甲醇,用醚的盐酸溶液处理并用乙酸乙酯
研制,得到标题化合物白色固体(12 mg)。N.m.r. □(DMSO)

N.m.r. □(DMSO)

4.65 (1H, brs), 8.885 (1H, s), 8.275 (1H, brd) 7.975 (1H, brd) 7.42-7.505 (2H, dt & t);
7.375 (1H, brt); 7.125(1H, dt), 3.525 (2H, brd) 2.8-3.45 (11H 3 x m), 1.865 (2H, brd),
1.75 (1H, brm) 1.455 (2H, brq).

实施例 3 3

[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸
[1-[2-[(甲磺酰基)甲基氨基]乙基]-4-哌啶基]甲酯
马来酸盐(1:1)

向搅拌的[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯
基]氨基甲酸[1-[2-[(甲磺酰基)甲基氨基]乙基]-4-

哌啶基]甲酯(190 mg)的干燥四氢呋喃(5 ml)溶液中加入氟化四丁铵(1.10 ml, 1.0 M四氢呋喃溶液)。30分钟后加入甲基碘(0.03 ml)并将悬浮液搅拌2.5小时。倒入8%的碳酸氢钠溶液(25 ml),用二氯甲烷(4×10 ml)进行萃取,干燥合并的有机层、过滤、真空浓缩,得到黄色固体(0.414 g)。通过FCC用系统A(200:8:1)作为洗脱剂得到白色固体(224 mg)。通过FCC用系统A(300:8:1)作洗脱剂进一步纯化,得到白色固体(144 mg)。再进行FCC、用系统A(400:8:1),得到标题化合物的游离碱白色固体(55 mg)。
T. l. c. (系统A 300:8:1) Rf 0.35

将游离碱(55 mg)溶于煮沸的乙酸乙酯(1 ml)中并加入马来酸(17 mg)的热乙酸乙酯(1 ml)溶液。有白色晶体沉淀。过滤、真空干燥,得到标题化合物白色粉末(51 mg),熔点170—172°。

分析结果: C, 50.77; H, 5.91; N, 12.21;

$C_{20}H_{29}N_5O_5$. $C_4H_4O_4$ 要求:

C, 50.78; H, 5.86; N, 12.34%。

实施例 3 4

N-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)-N'-[2-[1-(苯甲基)-4-哌啶基]乙基]脲

在150° 氮气氛下搅拌[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨甲酰氯(1.0 g)和4-(2-氨基乙基)-1-苄基哌啶(1.38 g)混合物15分钟。FCC用A(250:10:1)作为洗脱剂得到标题化合物白色固体(1.47 g)熔点

138-9°

T. l. c. (系统 A 250 : 10 : 1) R f = 0.42

相似的制备:

实施例 35

[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸
1-(苯甲基)-4-哌啶酯 (1.18g)

T. l. c. (系统 A 500 : 10 : 1) R f = 0.50

由 [2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酰氯 (1.0g) 和 1-苄基-4-羟基哌啶 (1.2g) 制备。将游离碱 (160mg) 样品溶解于干燥二氯甲烷 (2ml) 中, 并用过量的醚的盐酸溶液处理。真空除去溶剂并用干醚 (5×5ml) 研制残留物, 得到标题化合物的一盐酸盐白色固体 (163mg), 熔点 240-242°

分析结果: C, 61.2; H, 6.0; N, 12.8;

C₂₂H₂₄N₄O₃ · HCl 要求:

C, 61.6; H, 5.9; N, 13.1%

实施例 36

[2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酸
[1-[(苯甲基)-4-哌啶基]甲酯]

在氮气氛下搅拌 [2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)苯基]氨基甲酰氯 (1.177g) 的乙腈 (50ml) 溶液/悬浮液。加入 1-苄基-4-羟甲基哌啶 (1.53g) 的干燥二氯甲烷 (5ml) 溶液并将形成的溶液在室温搅拌过夜。真空浓缩该混合物, 得到白色固体 (3.71g), 用 2N 盐酸 (100ml) 洗涤该固体

并用醚 (2 × 100 ml) 萃取。水相用碳酸氢钠 (pH 8) 碱性化并且产物用二氯甲烷 (3 × 500 ml) 萃取。真空除去溶剂, 得到白色固体。通过 FCC 用 15% 甲醇的甲苯溶液用为洗脱剂进一步纯化该固体, 得到标题化合物淡黄色固体 (1.53 g), 熔点 105 – 107°。

T. l. c. (15% 甲醇的甲苯溶液) Rf 0.74

实施例 37

[2 – (3 – 甲基 – 1, 2, 4 – 噁二唑 – 5 – 基) 苯基] 氨基甲酸
[1 – [2 – (甲磺酰基) 氨基] 乙基] – 4 – 哌啶基] 甲酯

在氮气氛围下, 将甲基磺酰氯 (0.02 ml) 加入到 [2 – (3 – 甲基 – 1, 2, 4 – 噁二唑 – 5 – 基) 苯基] 氨基甲酸 1 – [2 – 氨基乙基 – 4 – 哌啶基] 甲酯 (100 mg) 和吡啶 (0.05 ml) 的干燥二氯甲烷 (2.5 ml) 搅拌溶液中。1.5 小时后加入水 (10 ml) 并用二氯甲烷 (3 × 5 ml) 萃取该混合物。将合并的萃取物干燥、过滤、蒸发, 得到黄色油 (~125 mg)。FCC 用系统 A (250 : 10 : 1) 作为洗脱剂, 得到标题化合物白色固体 (68 mg), 熔点 126 – 7°。

按照常规方法制备下列盐:

实施例 38

[2 – (3 – 甲基 – 1, 2, 4 – 噁二唑 – 5 – 基) 苯基] 氨基甲酸
[1 – [2 – (甲磺酰基) 氨基] 乙基] – 4 – 哌啶基] 甲酯甲磺酸
盐

熔点 165 – 167°

V_{最大} (Nujol) 1741, 1597, 1044, 748,

5 5 2 cm⁻¹。

生物学数据

用上文所述的鼠食管试验，展示本发明化合物的在 5 - H T₄ 上的 5 - H T 拮抗作用。因此，例如下列实施例的化合物给出下列 p K b 值

<u>实施例化合物</u>	<u>p K b</u>
1	1 0 . 8
1 1	8 . 1
1 3	1 0 . 0
2 0	8 . 9
2 1	7 . 8
3 3	8 . 6

在鼠体内给药时本发明化合物没有明显的负作用或毒性。因此，当对神智清醒的鼠腹膜内给药，药量在 1 ml / Kg 以下时，实施例 1 化合物没有明显的毒副作用。

配药例

例 1 - 片

a) 本发明化合物	5 . 0 mg
乳糖	9 5 . 0 mg
微晶纤维素	9 0 . 0 mg
交联聚乙烯吡咯烷酮	8 . 0 mg
硬脂酸镁	2 . 0 mg
压重	2 0 0 . 0 mg

通过 5 0 0 微米筛子筛本发明化合物、微晶纤维素、乳糖和交联

聚乙烯吡咯烷酮并在适当的混合器中混合。通过 2 5 0 微米筛筛硬脂酸镁并与活性混合物混合。用适当的压片机将该混合料压制成片。

b) 本发明化合物	5 . 0 mg
乳糖	1 6 5 . 0 mg
预凝胶化的淀粉	2 0 . 0 mg
交联聚乙烯吡咯烷酮	8 . 0 mg
硬脂酸镁	2 . 0 mg
压 重	2 0 0 . 0 mg

将本发明化合物、乳糖和预凝胶化的淀粉一起混合并用水成球。将湿料干燥、磨制。通过 2 5 0 微米筛子筛硬脂酸镁和交联聚乙烯吡咯烷酮并与磨制颗粒混合。用适当的压片机压制形成的混合料。

例 2 胶囊

a) 本发明化合物	5 . 0 mg
预凝胶化的淀粉	1 9 3 . 0 mg
硬脂酸镁	2 . 0 mg
总重	2 0 0 . 0 mg

通过 5 0 0 微米筛子筛本发明化合物和预凝胶化淀粉，一起混合并用硬脂酸镁（通过 2 5 0 微米筛）润滑。将混合料填入适当大小的硬明胶胶囊中。

b) 本发明化合物	5 . 0 mg
乳糖	1 7 7 . 0 mg
聚乙烯吡咯烷酮	8 . 0 mg
交联聚乙烯吡咯烷酮	8 . 0 mg
硬脂酸镁	2 . 0 mg
总 重	2 0 0 . 0 mg

将本发明化合物与乳糖一起混合，并用聚乙烯吡咯烷酮溶液成球。将湿料干燥并磨制。通过 2 5 0 微米筛子筛硬脂酸镁和交联聚乙烯吡咯烷酮并与磨制颗粒混合。将形成的混合料填入适当尺寸的硬明胶胶囊中。

例 3 糖浆

a) 本发明化合物	5 . 0 mg
羟丙基甲基纤维素	4 5 . 0 mg
羟基苯甲酸丙酯	1 . 5 mg
羟基苯甲酸丁酯	0 . 7 5 mg
糖精钠	5 . 0 mg
山梨糖醇溶液	1 . 0 mg
适当的缓冲液	适 量
适当的调味剂	适 量
加净化水	1 0 ml

将羟丙基甲基纤维素与羟基苯甲酸盐一起分散于部分热净化水中，并让溶液冷却至室温。向主溶液中添加糖精调味剂和山梨糖醇溶液。将本发明化合物溶于剩余部分水中并加到主溶液中。可加入适当的缓冲液控制 p H 在稳定度最大的范围内。将溶液配制到容量 (Volume)，

过滤并装入适当的容器。

例 4 注射配方

	% W / V
本发明化合物	1 . 0 0
注射水 B . P .	1 0 0 . 0 0

可以加入氯化钠以调节溶液的音调 (tonicity)。并且通过使用稀酸或碱或加入适当的缓冲盐可以调节 p H，使溶液稳定度最大和 / 或有助于本发明化合物的溶解。还可含有抗氧化剂和金属螯合盐。

制备溶液，澄清并装入适当尺寸的安瓿瓶中，用熔化的玻璃封口。使用一种可接受的循环，通过在高压釜中加热使注射液灭菌。另外，还可通过过滤给溶液灭菌并在无菌条件下装入灭菌的安瓿瓶中。在惰性气氛氮气下包装该溶液。