[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
C07D405/12
C07D405/14
C07D513/04 A61K 31/44
A61K 31/505

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 91101360.1

[45]授权公告日 1998 年 7 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1038936C

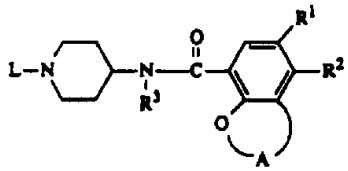
[22]申请日 91.3.6 [24]颁证日 98.4.9
[21]申请号 91101360.1
[30]优先权
[32]90.3.6 [33]GB[31]9005014.7
[73]专利权人 詹森药业有限公司
地址 比利时比尔斯
[72]发明人 乔治·H·P·范达尔
让-保罗·R·M·A·博斯曼斯
米歇尔·A·J·迪克莱恩
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 王景朝 马崇德
审查员 43 05

权利要求书 10 页 说明书 63 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 甲酰胺衍生物的制备方法

[57]摘要

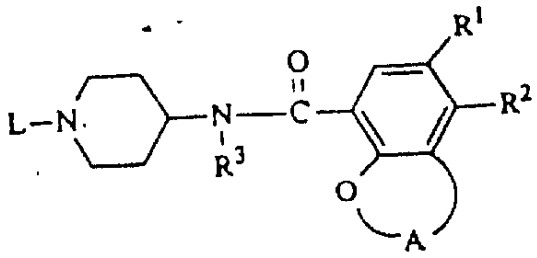
式（Ⅰ）的哌啶衍生物及其N-氧化物、加成盐和立体化学异构形式，式（Ⅰ）中R^1、R^2、R^3、A和L如在说明书中所定义，所述化合物具有胃肠能动性刺激性质；含有所述化合物作为活性成分的药物组合物以及制备所述化合物和药物组合物的方法。



(I)

权　利　要　求　书

1. 制备式(I)化合物，其盐或其立体异构形式的方法，



(I)，

式中A为下列基团之一

$-CH_2-CH_2-$	(a-1)，
$-CH_2-CH_2-CH_2-$	(a-2)，或
$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$	(a-3)，

其中，所述基团（a－1）～（a－3）中的一个或两个氢原子可被C_{1-6}烷基替代；

R^1 为氢或卤素；

R^2为氢、氨基、或C_{1-6}烷基氨基；

R^3 为氢；

L为C_{3-6}环烷基或任意被芳基取代的C_{3-6}链烯基，或者L为下列基团之一

-Alk-R^4 (b-1),

-Alk-X-R^5 (b-2),

-Alk-Y-C(=O)-R^7 (b-3), 或

-Alk-Y-C(=O)-NR^9R^{10} (b-4),

式中各Alk 为C_{1-6}烷二基；

R^4 为氢、氰基、C_{1-6}烷磺酰基氨基、C_{3-6}环烷基、芳基、二（芳基）甲基或Het ；

R^5 为氢、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、芳基或Het ；

X为O、S、SO_2 或NR^6 ；所述R^6 为氢 ；

R^7为氢、C_{1-6}烷基、芳基、C_{1-6}烷氧基或羟基；

Y 为NR^8或一个单键；所述R^8为氢或芳基；

R^9 和R^{10}各自独立地选自氢、C_{1-6}烷基、芳基或芳基C_{1-6}烷基；或者R^9 和R^{10}与它们所连的氮原子结合，可以形成吡咯烷基或哌啶基；

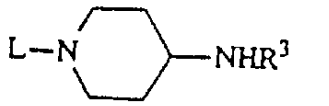
各芳基是未取代的苯基或被1、2或3个分别独立地选自下列基团的取代基取代的苯基，所述取代基为卤素、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、三氟甲基、氨基和氨基羰基；

各Het 是含有1、2、3或4个选自氧、硫和氮的杂原子的五元或六元杂环，条件是其中的氧和／或硫原子不超过2个，所述的五元或六元环可任意地与五元或六元碳环或也含有1、2、3或4个选自氧、硫和氮的杂原子的杂环稠合，条件是，后一个环所含的氧和／或硫原子的数目不超过2，并且双环体系中杂原子的总数少于6；当Het 为单环体系时，它可任意地被最多4个取代基取代；当Het

为双环体系时，它可任意地被最多6个取代基取代，所述取代基选自卤素、羟基、氰基、三氟甲基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、一和二（C_{1-6}烷基）氨基、氨基羰基、一和二（C_{1-6}烷基）氨基羰基、二价基=O和=S；条件是，当R^5为Het时，Het通过其碳原子与X相连，所述方法的特征在于

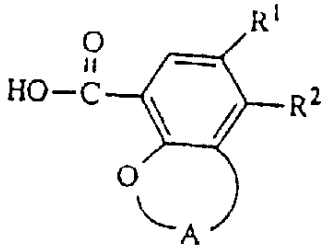
a）在反应惰性溶剂中，需要时在碱和/或碘化物盐存在下，使其中W为活性离去基团、L如对式（Ⅰ）所定义的式L－W（Ⅲ）中间体与式H－D（Ⅱ）哌啶进行N－烷基化反应；

b）在反应惰性溶剂中，需要时在能形成酰胺的试剂存在下，使式（Ⅳ）哌啶胺与式（Ⅴ）羧酸或其官能衍生物反应，



(Ⅳ)

式中R^3和L如对式（Ⅰ）所定义，



(Ⅴ)

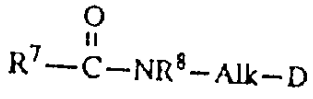
式中R^1、R^2和A如对式（Ⅰ）所定义；

c）在反应惰性溶剂中，使式$R^{5-a}-W^1$（Ⅶ）中间体与HX—Alk—D（I—b—2—a）哌啶反应，制得式$R^{5-a}-X-Alk-D$（I—b

95.11.08

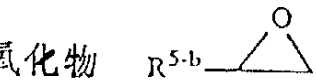
—2—b)化合物，在上述各式中，R^{5-a}为芳基或 Het, Alk 和 X 如对式(I)所定义，而 W^1为活性离去基团；

d）在反应惰性溶剂中，使其中 R^7 如对式（ I ）所定义的式 $R^7—COOH$（ XIV ）羧酸与其中 R^8 和 Alk 如对式（ I ）所定义的式 $HNR^8—Alk—D$（ XIII ）胺反应，制得式(I－b－3－a)化合物

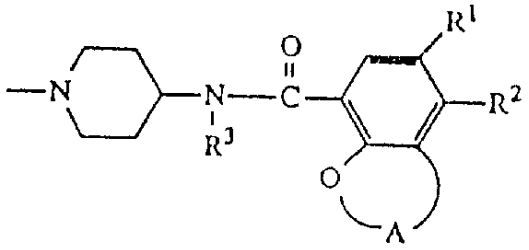


(I-b-3-a)；

e）在反应惰性溶剂中，使式 H－D（ II ）哌啶与其中 $R^{4—a}$ 为氰基、芳基或 Het 的式 $R^{4—a}—C_{2—6}$ 链烯二基-H(XV) 中间体反应，制得式 $R^{4-a}-C_{2-6}$烷二基－D(I－b－1)化合物；

f）在反应惰性溶剂中，使式 H－D（ II ）哌啶与其中 $R^{5—b}$ 为 H 或 $C_{1—6}$烷基的环氧化物  （ XVI ）反应，制得式 $HO—CH(R^{5—b})—CH_2—D$（ I－b—2—c ）化合物；

在上面叙述中，D表示下式基团



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 A 如对式（ I ）所定义，

或者，视需要可按照技术上已知的官能团转化方法将式（ I ）化合物

进行相互转化，并且，需要的话，可通过用适当的酸处理式（Ⅰ）化合物，将其转化成有治疗活性的无毒的盐；或者反过来，用碱处理盐形式，将其转化成游离碱形式；和／或制备其立体化学异构形式。

2. 根据权利要求1的方法，其中，A为式(a－1)或(a－2)基团，其中与氧原子相邻的碳原子可任意地被一个或两个C_{1-4}烷基取代基取代。

3. 根据权利要求1的方法，其中，

L为C_{5-6}环烷基或可任意地被芳基取代的C_{3-6}链烯基；或

L为式（b－1）基团，式中Alk为C_{1-4}烷二基，R^4为氰基、C_{3-6}环烷基、二芳基甲基或Het；或

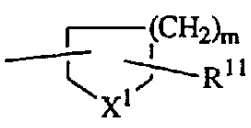
L为式（b－2）基团，式中Alk为C_{1-4}烷二基，X为O或NH，R^5为氢、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、芳基或Het；或

L为式（b－3）基团，式中Alk为C_{1-4}烷二基，Y为NH或一个单键，R^7为C_{1-4}烷基、芳基、C_{1-4}烷氧基或羟基。

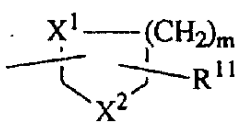
4. 根据权利要求3的方法，其中，

Het为吡咯烷基；哌啶基；可任意地被C_{1-6}烷基或氰基取代的吡啶基；可任意地被C_{1-6}烷基取代的吡嗪基；可任意地被C_{1-6}烷基取代的苯并咪唑基；或可任意地被C_{1-6}烷基取代的吲哚基；或

Het为下式基团：

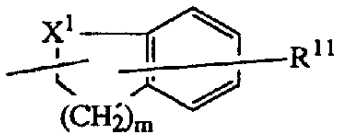


(c-1)，



(c-2)，

或



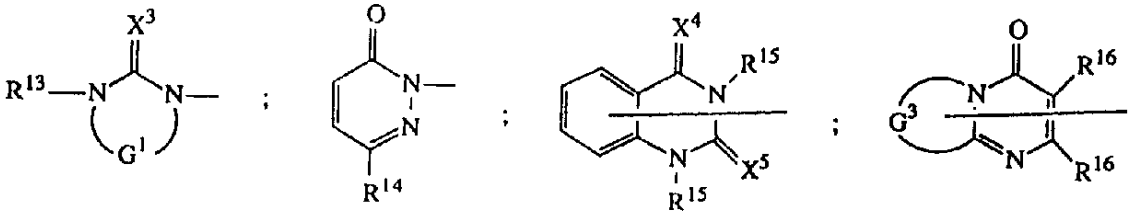
(c-4)，

式中各X^1和X^2独立地为O或S；

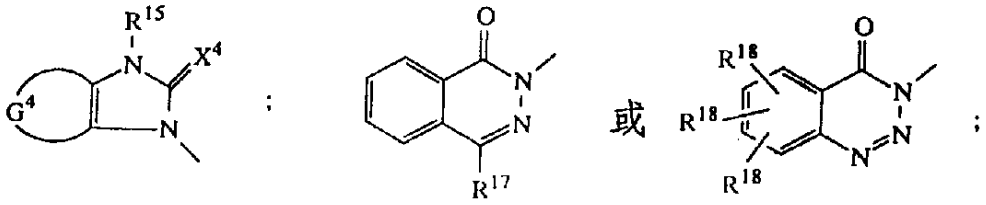
m为1或2；

各R^{11}是氢或C_{1-4}烷基；或

Het为下式基团：



(d-1)　(d-3)　(d-5)　(d-8)



(d-9)　(d-12)　(d-13)

式中 X^3 为 O 或 S;

R^{13} 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{14} 为氢、卤素或 C_{1-6} 烷基;

G^1 为 $-CH_2-CH_2-$、$-CH=CH-$、$-N=N-$、$-C(=O)-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-$，其中一个或两个氢原子各自独立地可被 C_{1-6} 烷基取代;

X^4 和 X^5 分别独立地为 O 或 S;

各 R^{15} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

各 R^{16} 独立地为氢、卤素、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

R^{17} 为氢、卤素或 C_{1-6} 烷基;

各 R^{18} 独立地为氢、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基;

其中基团（d－5）可以通过用一个单键替代一个氢或基团 R^{16} 而分别与 Alk 或 X 连接;

G^3 为 -CH=CH-CH=CH-, $-(CH_2)_4-$, $-S-(CH_2)_2-$, $-S-(CH_2)_3-$, -S-CH=CH-, -CH=CH-O-, $-NH-(CH_2)_2-$, $-NH-(CH_2)_3-$, -NH-CH=CH-, -NH-N=CH-CH_2-, -NH-CH=N- 或 -NH-N=CH-;

G^4 为 -CH=CH-CH=CH-, -CH=CCl-CH=CH-, -CCl=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, -CH=CH-CH=N-, -N=CH-N=CH- 或 -CH=N-CH=N-.

5. 根据权利要求4的方法，其中，

其中R^1为氢或氯；R^2为氢、氨基或(1－甲基乙基)氨基；R^3为氢；L为式(b－1)基团，式中R^4为氰基、环戊基、四氢呋喃基、哌啶基、7－甲基－5－氧代－5H－噻唑并[3,2－a]嘧啶－6－基、3－乙基－2,3－二氢－2－氧代－1H－苯并咪唑基或1，6－二氢－3－甲基－6－氧代－1－哒嗪基；或

L为式（b－2）基团，式中X为O或NH，R^6为H或4－氟苯基；或

L为式（b－3）基团，式中Y为NH或一个单键，R^7为甲基、乙氧基或3，4，5－三甲氧基苯基。

6. 根据权利要求1的方法，其中，在起始原料中，A为式（a－1）基团、式（a－2）基团或$-CH_2-C(CH_3)_2-$；R^1为氯；R^2为氨基；R^3为氢；L为式（b－1）基团，式中Alk为亚甲基或1，4－亚丁基，R^4为四氢－2－呋喃基或3－乙基－2，3－二氢－2－氧代－1H－1－苯并咪唑－1－基；式（b－3）基团，式中Alk为1，2－亚乙基、1，3－亚丙基或1，4－亚丁基，Y为一个单键或NH，R^7为甲基或乙氧基；所制得的化合物为

5－氨基－6－氯－3，4－二氢－N－〔1－〔（四氢－2－呋喃基）甲基〕－4－哌啶基〕－2H－1－苯并吡喃－8－甲酰胺；

（－）－（R）－5－氨基－6－氯－3，4－二氢－N－〔1－〔（四氢－2－呋喃基）甲基〕－4－哌啶基〕－2H－1－苯并吡喃－8－甲酰胺；

4－氨基－5－氯－2，3－二氢－N－〔1－〔（四氢－2－呋喃基）甲基〕－4－哌啶基〕－7－苯并呋喃甲酰胺；

（－）－（R）－4－氨基－5－氯－2，3－二氢－N－〔1－〔（四氢－2－呋喃基）甲基〕－4－哌啶基〕－7－苯并呋喃甲酰胺；

（＋）－（S）－4－氨基－5－氯－2，3－二氢－N－〔1－〔（四氢－2－呋喃基）甲基〕－4－哌啶基〕－7－苯并呋喃甲酰胺；

〔2－〔4－〔〔（5－氨基－6－氯－3，4－二氢－2H－1－苯并吡喃－8－基）羰基〕氨基〕－1－哌啶基〕乙基〕氨基甲酸乙酯；

5－氨基－6－氯－N－〔1－〔4－（3－乙基－2，3－二氢－2－氧代－1H－苯并咪唑－1－基）丁基〕－4－哌啶基〕－3，4－二氢－2H－1－苯并吡喃－8－甲酰胺；

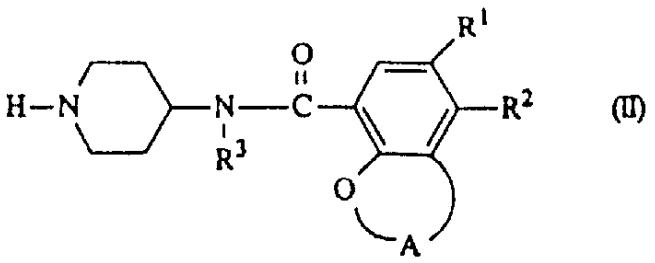
4－〔〔（5－氨基－6－氯－3，4－二氢－2H－1－苯并吡喃－8－基）羰基〕氨基〕－1－哌啶丁酸乙酯；

5－氨基－6－氯－3，4－二氢－N－〔1－（4－氧代戊基）－4－哌啶基〕－2H－1－苯并吡喃－8－甲酰胺；或

4－氨基－5－氯－2，3－二氢－2，2－二甲基－N－〔1－（4－氧代戊基）－4－哌啶基〕－7－苯并呋喃甲酰胺；或

它们的立体异构体或可药用的酸加成盐。

7. 根据权利要求1，a）、1e)或1f)的方法，其包括制备式(II)化合物、其盐或其立体化学异构形式的方法，



(II)

式中A为下列各式基团之一

$-CH_2-CH_2-$ (a-1),

$-CH_2-CH_2-CH_2-$ (a-2), 或

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (a-3),

其中在所述基团（a－1）～（a－3）中的一个或两个氢原子可被C_{1-6}烷基替代；

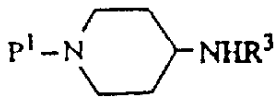
R^1 为氢或卤素；

R^2 为氢、氨基、或C_{1-6}烷基氨基；

R^3 为氢，

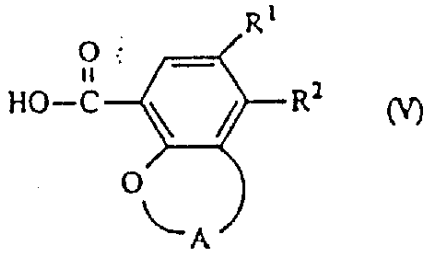
所述方法的特征在于

在反应惰性溶剂中，需要时在能形成酰胺的试剂存在下，使式（XVII）哌啶与式（V）试剂或其官能衍生物反应，



(XVII)

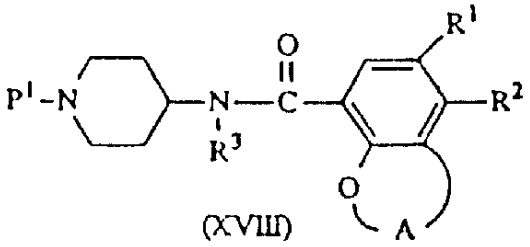
式中R^3 如对式（II）所定义，P^1 为合适的保护基，



(V)

式中R^1 、R^2 和A如对式（II）所定义，

然后，按照技术上已知的方法脱除这样得到的中间体（ XVIII ）中的保护基 P^1 ，



(XVIII)

式中 R^1 、R^2 、R^3 和 A 如对式（ II ）所定义，P^1 为合适的保护基，

或者，任意地，可按照技术上已知的官能团转化方法将式（ II ）化合物进行相互转化，并且，需要的话，可通过用适当的酸处理式（ II ）化合物，将其转化成有治疗活性的无毒的盐；和/或制备其立体化学异构形式。

说　　明　　书

甲酰胺衍生物的制备方法

EP—A—0，076，530、EP—A—0，299，566和EP—A—0，309，043中描述了一些作为胃肠系统能动性刺激剂的取代的（3—羟基—4—哌啶基）苯甲酰胺衍生物。

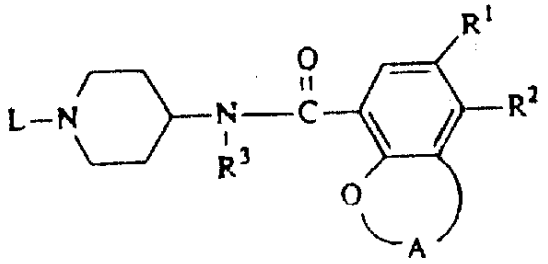
EP—A—0，307，172、EP—A—0，124，783、DE—3，702，005、EP—A—0，147，044、EP—A—0，234，872和US—4，772，459中描述了苯并呋喃、苯并吡喃或苯并噁庚因甲酰胺衍生物，它们的氮原子通过烷基链可任意地被烷基氨基或单或双杂环取代。据称，这些化合物是止吐剂和精神抑制药。

WO—A—8403281 中描述了用作多巴胺拮抗剂、抗高血压药和止痛增强剂的N—偶氮双环烷基—苯甲酰胺和苯甲酰苯胺。

WO—A—8801866 中描述了用作止吐剂（尤其是与癌症化疗剂一起服用）的N—杂环基苯并杂环酰胺类化合物。

本发明的N—（4—哌啶基）（二氢苯并呋喃或二氢—2H—苯并吡喃）甲酰胺衍生物在结构上与上述化合物不同，并且由于其有效的胃肠能动性刺激性质，所以其药理性质也不同于上述化合物。

本发明涉及新的具有下式结构的苯甲酰胺衍生物及其N—氧化物、盐和立体化学异构形式，



(I),

式中A为下列基团之一

$-CH_2-CH_2-$ (a-1),

$-CH_2-CH_2-CH_2-$ (a-2), 或

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (a-3),

其中，所述基团（a－1）～（a－3）中的一个或两个氢原子可被C_{1-6}烷基替代；

R^1 为氢或卤素；

R^2 为氢、氨基、一或二（C_{1-6}烷基）氨基或C_{1-6}烷基羰基氨基；

R^3 为氢或C_{1-6}烷基；

L为C_{3-6}环烷基、C_{5-6}环烷酮、可任意被芳基取代的C_{3-6}链烯基，或者L为下列基团之一

-Alk-R^4 (b-1),

-Alk-X-R^5 (b-2),

-Alk-Y-C(=O)-R^7 (b-3), 或

-Alk-Y-C(=O)-NR^9R^{10} (b-4),

式中各Alk 为C_{1-6}烷二基；

R^4 为氢、氰基、C_{1-6}烷磺酰基氨基、C_{3-6}环烷基、C_{5-6}环烷酮、芳基、二（芳基）甲基或Het ；

R^5 为氢、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、芳基或Het ；

X为O、S、SO_2 或NR^6 ；所述R^6 为氢、C_{1-6}烷基或芳基；

R^7 为氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、芳基、芳基C_{1-6}烷基、二（芳基）甲基、C_{1-6}烷氧基或羟基；

Y为NR^8 或一个单键；所述R^8 为氢、C_{1-6}烷基或芳基；

R^9 和R^{10}各自独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、芳基或芳基C_{1-6}烷基；或者R^9 和R^{10}与它们所连的氮原子结合，可以形成可任意地被C_{1-6}烷基、氨基或一或二（C_{1-6}烷基）氨基取代的吡咯烷基或哌啶基环；或者所述R^9 和R^{10}与它们所连的氮原子结合，可以形成可任意地被C_{1-6}烷基取代的哌嗪基或4－吗啉基；

各芳基是未取代的苯基或被1、2或3个分别独立地选自下列基团的取代基取代的苯基，所述取代基为卤素、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨磺酰基、C_{1-6}烷基羰基、硝基、三氟甲基、氨基或氨基羰基；

各Het 是含有1、2、3或4个选自氧、硫和氮的杂原子的五元或六元杂环，条件是，其中的氧和／或硫原子不超过2个，所述的五元或六元环可任意地与五元或六元碳环或也含有1、2、3或4个选自氧、硫和氮的杂原子的杂环稠合，条件是，后一个环所含的氧和／或硫原子的数目不超过2，并且双环体系中杂原子的总数少于6；当

Het 为单环体系时，它可任意地被最多4个取代基取代；当Het为双环体系时，它可任意地被最多6个取代基取代；所述取代基选自卤素、羟基、氰基、三氟甲基、C_{1-6}烷基、芳基C_{1-6}烷基、芳基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷硫基、巯基、硝基、氨基、一和二（C_{1-6}烷基）氨基、芳基C_{1-6}烷基氨基、氨基羰基、一和二（C_{1-6}烷基）氨基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、芳基C_{1-6}烷氧基羰基、二价基=O和=S；条件是，当R^5为Het 时，Het 通过其碳原子与X相连。

在上述定义中所用的，“卤素”指氟、氯、溴和碘；C_{1-6}烷基指具有1－6个碳原子的直链和支链的饱和烃基如甲基、乙基、丙基、丁基、己基、1－甲基乙基、2－甲基丙基等；C_{3-6}环烷基指环丙基、环丁基、环戊基和环己基；C_{5-6}环烷酮指环戊酮和环己酮；C_{3-6}链烯基指含有一个双键和3－6个碳原子的直链和支链烃基如2－丙烯基、3－丁烯基、2－丁烯基、2－戊烯基、3－戊烯基、3－甲基－2－丁烯基等；并且如果C_{3-6}链烯基取代在杂原子上，那么与所述杂原子连接的所述C_{3-6}链烯基的碳原子最好是饱和的；C_{1-6}烷二基指含有1－6个碳原子的二价直链或支链烃基如1，2－乙二基、1，3－丙二基、1，4－丁二基、1，5－戊二基、1，6－己二基及其支链异构体。

上面所述的盐包括式（I）化合物能够形成的有治疗活性的无毒的加成盐形式。后者可通过用下述列举的适当的酸处理式（I）化合物的碱形式而方便地获得，所述酸有无机酸例如氢卤酸如盐酸和氢溴酸等、硫酸、硝酸和磷酸等；或有机酸例如乙酸、丙酸、羟乙酸、2－羟基丙酸、2－氧代丙酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、（Z）－

2－丁烯二酸、（E）－2－丁烯二酸、2－羟基丁二酸、2，3－二羟基丁二酸、2－羟基－1，2，3－丙三酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4－甲苯磺酸、环已烷氨基磺酸、2－羟基苯甲酸、4－氨基－2－羟基苯甲酸等。相反，可通过用碱处理，将盐形式转化成游离碱形式。

通过用适当的有机或无机碱处理，也可将含有酸性质子的式（I）化合物转化成其有治疗活性的无毒的金属盐或胺盐形式。

“加成盐”一词也包括式（I）化合物可以形成的水合物和溶剂加合形式。这些形式的实例有例如水合物、醇化物等。

如上述所定义，R^7 可以是羟基，并且在此情况下，基团（b—3）中的Y具体讲是一个单键。

式（I）化合物的N－氧化物指其中一个或几个氮原子氧化成N－氧化物形式的那些式（I）化合物，特别是其中哌啶氮被N－氧化了的那些N－氧化物。

在其中R^4 和R^5 为Het 的式（I）化合物中，所述Het 可以是部分或完全饱和的或不饱和的。其中Het 是部分饱和或不饱和的并且被羟基、巯基或氨基取代的式（I）化合物也可以其互变异构形式存在。虽然上述未明确指明，但这些形式都包括在本发明的范围内。

特别地，Het 可以是：

i）可任意取代的含有1、2、3或4个选自氧、硫和氮的杂原子的五元或六元杂环，条件是，其中的氧和／或硫原子数目不超过2；或

ii）可任意取代的含有1、2或3个选自氧、硫和氮的杂原子的五元或六元杂环，该杂环通过2个碳原子或通过1个碳原子和1个氮原

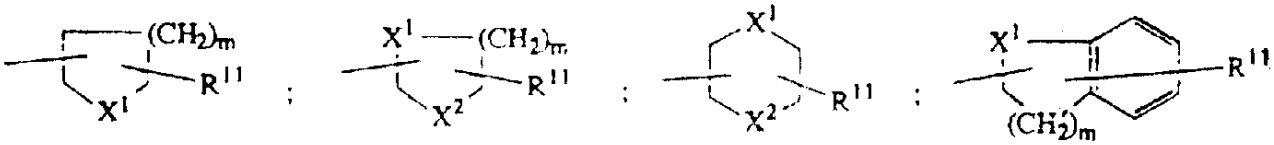
子与可任意取代的五元或六元杂环稠合，所述稠合环的剩余部分仅含有碳原子；或

ii）可任意取代的含有1、2或3个选自氧、硫和氮的杂原子的五元或六元杂环，该杂环通过2个碳原子或通过1个碳原子和1个氮原子与可任意取代的五元或六元杂环稠合，所述稠合环的剩余部分含有1或2个选自氧、硫和氮的杂原子；

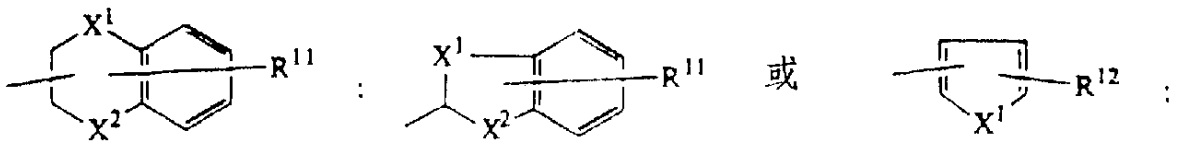
其中作为单环体系的Het 可任意地被最多4个取代基取代，而作为双环体系的Het 可任意地被最多6个取代基取代，所述取代基如上所述。

一小组更特别的Het 包括含有一或两个氧和/或硫原子的环醚或硫醚环体系，条件是，当存在两个氧和/或硫原子时，它们处在环中非相邻的位置。所述环醚或硫醚环体系可任意地与五元或六元碳环稠合。这些环醚或硫醚环体系还可以被一个或多个C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基或羟基C_{1-6}烷基取代基取代。该小组Het 用符号Het^1表示。

在本发明的化合物中R^4为Het 所包括的典型的环醚和硫醚可以用下述各式表示：



(c-1), (c-2), (c-3), (c-4),



(c-5), (c-6), (c-7)

式中各X^1和X^2独立地为O或S；

m为1或2；

各R^{11}为氢、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷基或羟基C_{1-4}烷基；

R^{12}为氢、卤素或C_{1-4}烷基。

更特别的环醚选自可任意地被C_{1-4}烷基取代的1，3－二氧戊环基；可任意地被C_{1-4}烷基取代的1，3－二噁烷基；可任意地被C_{1-4}烷基取代的四氢呋喃基；可任意地被C_{1-4}烷基取代的四氢吡喃基；2，3－二氢－1，4－苯并二噁英基；2，3－二氢苯并呋喃和3，4－二氢－1（2H）－苯并吡喃基。优选的是四氢呋喃基。

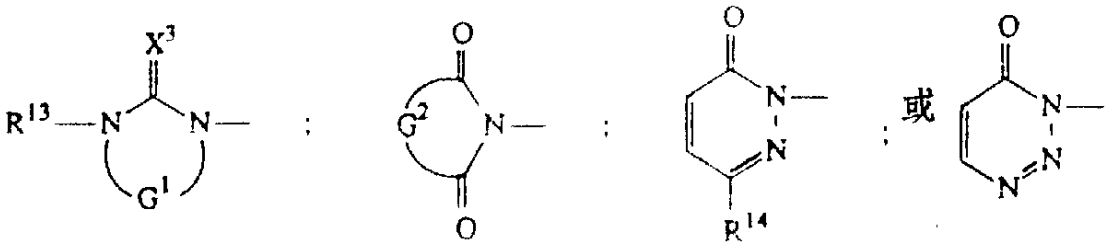
另一小组更特别的Het包括选自下述基团的杂环体系：吡咯烷基；哌啶基；可任意地被一或两个分别独立地选自下述的取代基取代的吡啶基，所述取代基包括卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、三氟甲基、C_{1-6}烷氧基、氨基羰基、一和二（C_{1-6}烷基）氨基羰基、氨基、一和二（C_{1-6}烷基）氨基和C_{1-6}烷氧羰基；可任意地被一或两个分别独立地选自下述的取代基取代的嘧啶基，所述取代基包括卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基及一和二（C_{1-6}烷基）氨基；可任意地被C_{1-6}烷基或卤素取代的哒嗪基；可任意地被一个或两个分别独立地选自下述的取代基取代的吡嗪基，所述取代基包括卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、一和二（C_{1-6}烷基）氨基及C_{1-6}烷氧羰基；可任意地被C_{1-6}烷基取代的吡咯基；可任意地被C_{1-6}烷基取代的吡唑基；可任意地被C_{1-6}烷基取代的咪唑基；可任意地被C_{1-6}烷基取代的三唑基；可任意地被最多两个选自下述的取代基取代的噻唑基，所述取代基包括卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、一和二（C_{1-6}烷基）氨基及三氟甲基；可任意地被最多两个选自下述

的取代基取代的异喹啉基，所述取代基包括卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、一和二（C_{1-6}烷基）氨基及三氟甲基；可任意地被最多两个分别独立地选自C_{1-6}烷基、羟基、卤素、氰基和C_{1-6}烷氧基的取代基取代的喹喔啉基；可任意地被C_{1-6}烷基取代的喹唑啉基；可任意地被C_{1-6}烷基取代的苯并咪唑基；可任意地被C_{1-6}烷基取代的吲哚基；可任意地被最多两个分别独立地选自下述基团的取代基取代的5，6，7，8－四氢喹啉基，所述取代基包括卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、一和二（C_{1-6}烷基）氨基及三氟甲基；可任意地被最多两个分别独立地选自下述的取代基取代的5，6，7，8－四氢喹喔啉基，所述取代基包括C_{1-6}烷基、羟基、卤素、氰基及C_{1-6}烷氧基；可任意地被C_{1-6}烷基取代的噻唑基；可任意地被C_{1-6}烷基取代的噁唑基；可任意地被C_{1-6}烷基取代的苯并噁唑基；可任意地被C_{1-6}烷基取代的苯并噻唑基。该小组Het 用符号Het^2表示。

该小组中更特别的杂环体系有，例如，哌啶基；可任意地被最多两个选自C_{1-4}烷基、氰基、卤素和三氟甲基的取代基取代的吡啶基；可任意地被氰基、卤素、C_{1-4}烷氧羰基和C_{1-4}烷基取代的吡嗪基；以及可任意地被卤素取代的哒嗪基。

另一小组更特别的Het 包括可任意地被取代的含有1、2或3个氮原子的五元或六元环状酰胺，所述的五元或六元杂环可任意地与五元或六元碳环或含1或2个氮原子或1个硫或氧原子的杂环稠合。该小组Het 下文中用符号Het^3表示。

在本发明的化合物中由R^4和R^5为Het 所包括的典型单环酰胺可以用下述各式表示：



(d-1)　　(d-2)　　(d-3)　　(d-4)

式中 X^3 为O或S；

R^{13} 为氢、C_{1-6}烷基或芳基C_{1-6}烷基；

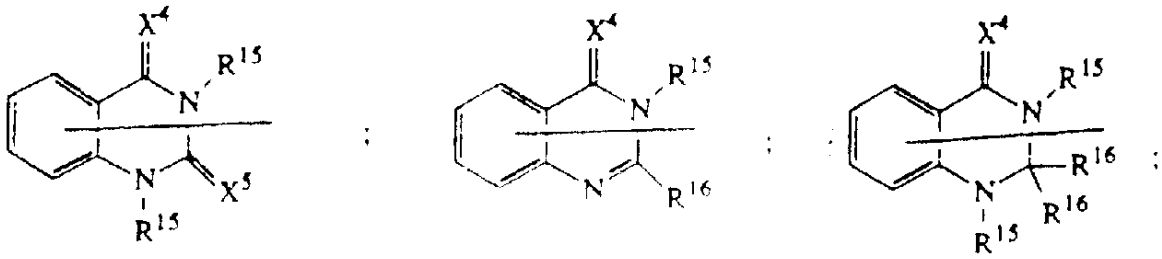
R^{14} 为氢、卤素、C_{1-6}烷基或芳基；

G^1 为 $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-N=N-$, $-C(=O)-CH_2-$

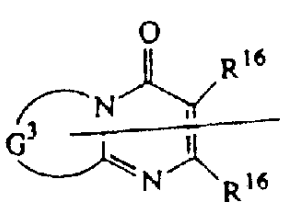
或 $-CH_2-CH_2-CH_2-$，其中一个或两个氢原子可分别独立地被C_{1-6}烷基替代；

G^2 为$-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R^{13})-$或$-CH_2-CH_2-CH_2-$，其中一个或两个氢原子可分别独立地被C_{1-6}烷基替代。

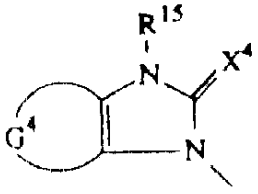
由R^4和R^5为Het的定义所包括的典型的双环酰胺可用下列各式表示：



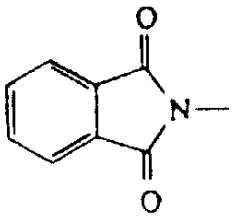
(d-5)　　(d-6)　　(d-7)



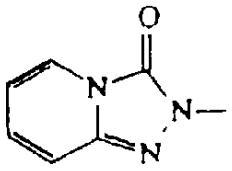
(d-8)



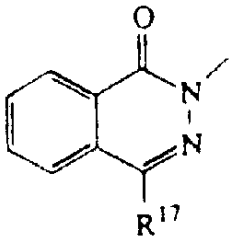
(d-9)



(d-10)

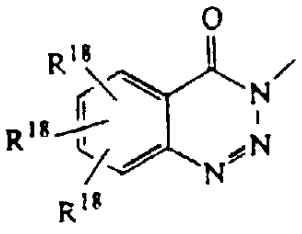


(d-11)



(d-12)

或



(d-13)

式中 X^4 和 X^5 分别独立地为 O 或 S；

各 R^{15} 独立地为氢、C_{1-6} 烷基或芳基 C_{1-6} 烷基；

各 R^{16} 独立地为氢、卤素、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

R^{17} 为氢、卤素、C_{1-6} 烷基或芳基；

各 R^{18} 独立地为氢、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基；

其中基团（d－5）、（d－6）、（d－7）和（d－8）可以通过用一个单键替代一个氢或基团 R^{15} 和 R^{16} 而分别与 Alk 或 X 连接；

G^3 为 -CH=CH-CH=CH-, $-(CH_2)_4-$, $-S-(CH_2)_2-$, $-S-(CH_2)_3-$, -S-CH=CH-, -CH=CH-O-, $-NH-(CH_2)_2-$, $-NH-(CH_2)_3-$, -NH-CH=CH-, -NH-N=CH-CH_2-, -NH-CH=N- 或 -NH-N=CH-；

G^4 为 -CH=CH-CH=CH-, -CH=CCl-CH=CH-, -CCl=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, -CH=CH-CH=N-, -N=CH-N=CH- 或 -CH=N-CH=N-。

该小组中更特别的杂环体系选自可任意地被C_{1-6}烷基取代的2，3－二氢－2－氧代－1H－苯并咪唑基；可任意地被C_{1-4}烷基取代的2－氧代－1－咪唑烷基；可任意地被C_{1-4}烷基取代的2，5－二氧代－1－咪唑烷基；可任意地被1、2或3个C_{1-4}烷氧基取代的3，4－二氢－4－氧代－1，2，3－苯并三嗪－3－基；1－氧代－2（1H）－2，3－二氮杂萘基；可任意地被C_{1-4}烷基取代的2，3－二氢－5－氧代－5H－噻唑并〔3，2－a〕嘧啶－6－基；可任意地被C_{1-4}烷基取代的5－氧代－5H－噻唑并〔3，2－a〕嘧啶－6－基；可任意地被C_{1-4}烷基或卤素取代的1，6－二氢－6－氧代－1－哒嗪基；以及1，2，3，4－四氢－2，4－二氧代－3－喹唑啉基。

令人感兴趣的本发明化合物是其中R^1为氢或卤素；和／或R^2为氢、氨基或C_{1-6}烷基氨基；和／或R^3为氢的那些式（I）化合物。

其它令人感兴趣的本发明化合物是其中R^1为氢或卤素；和／或R^2为氢、氨基或C_{1-6}烷基氨基；和／或R^3为C_{1-4}烷基的那些式（I）化合物。

更令人感兴趣的化合物为那些令人感兴趣的化合物，其中

L为C_{3-6}环烷基或可任意地被芳基取代的C_{3-6}链烯基；或

L为式（b－1）基团，式中R^4为氢、氰基、C_{3-6}环烷基、C_{5-6}环烷酮、芳基、二（芳基）甲基或Het；或

L为式（b－2）基团，式中X为O、S或NH，R^5为氢、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、芳基或Het；或

L为式（b－3）基团，式中Y为NR^8或一个单键，R^8为氢

或芳基，R^7 为氢、C_{1-4}烷基、芳基、C_{1-4}烷氧基或羟基；或

L为式（b－4）基团，式中Y为NH 或一个单键，R^9 和R^{10}分别独立地为氢或C_{1-4}烷基，或者R^9 和R^{10}与它们所连的氮一起可以形成吡咯烷基或哌啶基。

最令人感兴趣的化合物是那些更令人感兴趣的化合物，其中A为式（a－1）或（a－2）基团，该基团中与氧原子相邻的碳原子可任意地被1或2个C_{1-4}烷基取代。

优选的化合物是那些最令人感兴趣的化合物，其中

L 为C_{5-6}环烷基或可任意地被芳基取代的C_{3-6}链烯基；或

L为式（b－1）基团，式中Alk 为C_{1-4}烷二基，R^4 为氰基、C_{3-6}环烷基、二芳基甲基或Het ；或

L为式（b－2）基团，式中Alk 为C_{1-4}烷二基，X为O或NH，R^5 为氢、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、芳基或Het ；或

L为式（b－3）基团，式中Alk 为C_{1-4}烷二基，Y为NH或一个单键，R^7 为C_{1-4}烷基、芳基、C_{1-4}烷氧基或羟基。

更优选的化合物为那些优选的化合物，其中

Het 为吡咯烷基；哌啶基；可任意地被C_{1-6}烷基或氰基取代的吡啶基；可任意地被C_{1-6}烷基取代的吡嗪基；可任意地被C_{1-6}烷基取代的苯并咪唑基；或可任意地被C_{1-6}烷基取代的吲哚基；或

Het 为式（c－1）、（c－2）或（c－4）基团；或

Het 为式（d－1）、（d－3）、（d－5）、（d－8）、（d－9）、（d－12）或（d－13）基团。

特别优选的化合物是那些更优选的化合物，其中Het 为可任意地被C_{1-4}烷基取代的四氢呋喃基；可任意地被C_{1-4}烷基取代的1，

3－二氧戊环基；3，4－二氢－1（2H）－苯并吡喃基；吡咯烷基；哌啶基；可任意地被氰基取代的吡啶基；可任意地被C_{1-4}烷基取代的吡嗪基；苯并咪唑基；吲哚基；可任意地被C_{1-4}烷基取代的2，3－二氢－2－氧代－1H－苯并咪唑基；可任意地被C_{1-4}烷基取代的2－氧代－1－咪唑烷基；可任意地被三个C_{1-4}烷氧基取代的3，4－二氢－4－氧代－1，2，3－苯并三嗪－3－基；1－氧代－2（1H）－2，3－二氮杂萘基；可任意地被C_{1-4}烷基取代的2，3－二氢－5－氧代－5H－噻唑并〔3，2－a）嘧啶－6－基；可任意地被C_{1-4}烷基取代的5－氧代－5H－噻唑并〔3，2－a〕嘧啶－6－基；可任意地被C_{1-4}烷基或卤素取代的1，6－二氢－6－氧代－1－哒嗪基；以及1，2，3，4－四氢－2，4－二氧代－3－喹唑啉基。

更特别优选的化合物是那些优选的化合物，其中R^1为氢或氯；和／或R^2为氢、氨基或（1－甲基乙基）氨基；和／或R^3为氢；和／或L为式（b－1）基团，式中R^4为氰基、环戊基、四氢呋喃基、哌啶基、7－甲基－5－氧代－5H－噻唑并〔3，2－a〕嘧啶－6－基、3－乙基－2，3－二氢－2－氧代－1H－苯并咪唑基或1，6－二氢－3－甲基－6－氧代－1－哒嗪基；或

L为式（b－2）基团，式中X为O或NH，R^5为H或4－氟苯基；或

L为式（b－3）基团，式中Y为NH或一个单键，R^7为甲基、乙氧基或3，4，5－三甲氧基苯基。

最优选的化合物是：

5－氨基－6－氯－3，4－二氢－N－〔1－〔（四氢－2－呋喃

基）甲基〕－4－哌啶基〕－2H－1－苯并吡喃－8－甲酰胺；

（－）－（R）－5－氨基－6－氯－3，4－二氢－N－〔1－〔（四氢－2－呋喃基）甲基〕－4－哌啶基〕－2H－1－苯并吡喃－8－甲酰胺；

4－氨基－5－氯－2，3－二氢－N－〔1－〔（四氢－2－呋喃基）甲基〕－4－哌啶基〕－7－苯并呋喃甲酰胺；

（－）－（R）－4－氨基－5－氯－2，3－二氢－N－〔1－〔（四氢－2－呋喃基）甲基〕－4－哌啶基〕－7－苯并呋喃甲酰胺；

（＋）－（S）－4－氨基－5－氯－2，3－二氢－N－〔1－〔（四氢－2－呋喃基）甲基〕－4－哌啶基〕－7－苯并呋喃甲酰胺；

〔2－〔4－〔〔（5－氨基－6－氯－3，4－二氢－2H－1－苯并吡喃－8－基）羰基〕氨基〕－1－哌啶基〕乙基〕氨基甲酸乙酯；

5－氨基－6－氯－N－〔1－〔4－（3－乙基－2，3－二氢－2－氧代－1H－苯并咪唑－1－基）丁基〕－4－哌啶基〕－3，4－二氢－2H－1－苯并吡喃－8－甲酰胺；

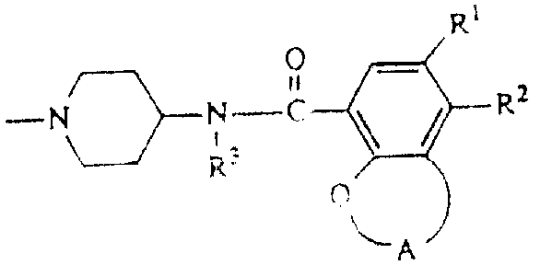
4－〔〔（5－氨基－6－氯－3，4－二氢－2H－1－苯并吡喃－8－基）羰基〕氨基〕－1－哌啶丁酸乙酯；

5－氨基－6－氯－3，4－二氢－N－〔1－（4－氧代戊基）－4－哌啶基〕－2H－1－苯并吡喃－8－甲酰胺；

4－氨基－5－氯－2，3－二氢－2，2－二甲基－N－〔1－（4－氧代戊基）－4－哌啶基〕－7－苯并呋喃甲酰胺；及

它们的立体异构体和可药用的酸加成盐。

为了简化式（Ⅰ）化合物及其某些起始原料和中间体的结构表示，下文中将下式基团用符号D表示：



式（Ⅰ）化合物可通过用式（Ⅲ）中间体对式（Ⅱ）哌啶进行N－烷基化来制备：

$$\underset{(Ⅲ)}{L-W} + \underset{(Ⅱ)}{H-D} \xrightarrow[\text{反应}]{\text{N-烷基化}} (Ⅰ)$$

在（Ⅲ）与（Ⅱ）的反应和下文所述的反应式中，W为适当离去基团，例如，卤素，优选氯、溴或碘；或磺酰氧基如甲磺酰氧基、4－甲苯磺酰氧基等离去基团。

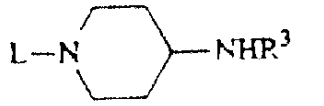
（Ⅱ）与（Ⅲ）的N－烷基化反应可方便地在下面列举的反应惰性溶剂中进行，所述溶剂的例子有水；芳烃类如苯、甲苯、二甲苯、氯苯、甲氧基苯等；醇类如甲醇、乙醇、1－丁醇等；卤代烃类如二氯甲烷、三氯甲烷等；酯类如乙酸乙酯、γ－丁内酯等；酮类如丙酮、4－甲基－2－戊酮等；醚类如1，4－二噁烷、乙醚、四氢呋喃等；极性非质子性溶剂如N，N－二甲基甲酰胺、N，N－二甲基乙酰胺、二甲亚砜、六甲基磷酸三酰胺、1，3－二甲基－3，4，5，6－四氢－2（1H）－嘧啶酮、1，3－二甲基－2－咪唑烷酮、1，

1，3，3－四甲基脲、硝基苯、1－甲基－2－吡咯烷酮等；或这些溶剂的混合物。

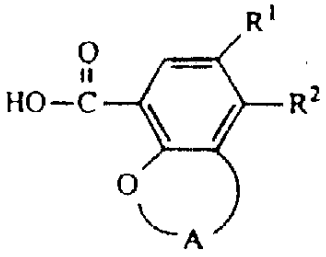
为了吸收反应过程中释放出的酸，可以加入适当的碱，例如，碱金属或碱土金属的碳酸盐、碳酸氢盐、羧酸盐、氨基化物、氧化物、氢氧化物或醇盐如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、氧化钙、乙酸钠、氨基化钠、氢氧化钠、甲醇钠等；或有机碱例如胺类如N，N－二甲基－4－吡啶胺、三乙胺、N－（1－甲基乙基）－2－丙胺、1，4－二氮杂双环〔2．2．2〕辛烷、4－乙基吗啉等。在一些情况下，加入碘化物盐，最好是碱金属碘化物，或加入冠醚如1，4，7，10，13，16－六氧杂环十八烷等，可能是适当的。搅拌和稍微提高温度可以提高反应速率。此外，在惰性气氛如无氧的氩或氮气下进行所述N－烷基化反应，也是有利的。此外，可以用技术上已知的相转移催化反应的条件进行所述N－烷基化反应。所述条件包括在合适的相转移催化剂如三烷基苯甲基铵、四烷基铵、四烷基鏻、四芳基鏻的卤化物、氢氧化物、硫酸氢盐等催化剂存在下，需要时在上述定义的惰性气氛下，与适当的碱一起搅拌反应混合物。为提高反应速率，稍微提高温度，是适当的。

在该制备和下述制备中，可将反应产物从反应混合物中分离出来，并且，如果需要，可以按照通常在技术上已知的方法如提取、蒸馏、结晶、研制和层析进行进一步纯化。

式（Ⅰ）化合物也可以由式（Ⅳ）的胺与式（Ⅴ）的羧酸或其官能衍生物如酰卤、对称酸酐、混合酸酐或酯（优选活化酯）进行酰胺化反应制备：



(Ⅳ)



(Ⅴ)

所述官能衍生物可就地地产生，或者需要时，在使其与式（Ⅳ）胺反应之前将其分离和进一步纯化。官能衍生物可以按照技术上已知的方法制备，例如，通过式（Ⅴ）羧酸与亚硫酰氯、三氯化磷、磷酰氯等反应制备，或者通过式（Ⅴ）羧酸与酰卤如乙酰氯、氯甲酸乙酯等反应制备。或者，可在合适的能形成酰胺的试剂如二环已基碳二亚胺、2－氯－1－甲基吡啶鎓碘化物存在下使中间体（Ⅳ）和（Ⅴ）偶联。

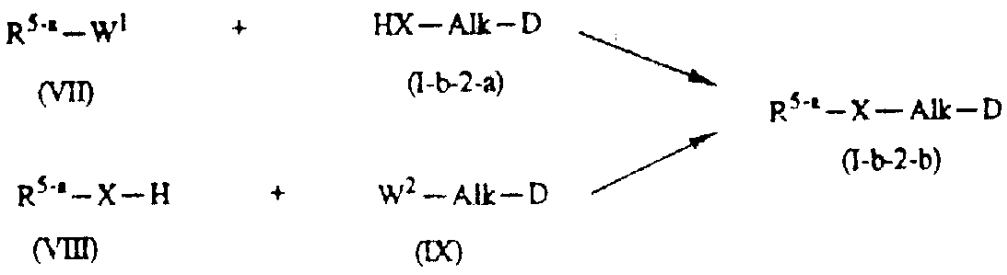
在合适的反应惰性溶剂中通过搅拌反应混合物可方便地进行所述酰胺化反应。所述溶剂的例子有卤代烃类如二氯甲烷、三氯甲烷等，芳烃类如甲苯等，醚类如乙醚或四氢呋喃等或偶极非质子性溶剂如N，N－二甲基甲酰胺、N，N－二甲基乙酰胺等。加入合适的碱，特别是加入叔胺如三乙胺，是适当的。按照通常在技术上已知的方法如共沸蒸馏、配位或成盐等可以从反应混合物中除去反应过程中释放出的水、醇或酸。此外，希望在反应过程中对氨基或羟基进行保护，以避免不希望的副反应。合适的保护基包括易除去的基团如C_{1-6}烷基羰基、C_{1-4}烷氧羰基、芳基甲基、叔丁基等保护基。

式（Ⅰ）化合物还可以通过合适的式L'＝O（Ⅵ）酮或醛与式H－D（Ⅱ）哌啶进行还原性N－烷基化反应制备，所述L'＝O是其中C_{1-6}烷二基或C_{3-6}环烷二基部分中的两个偕氢原子被＝O替代的式L－H化合物。

$$\underset{(VI)}{L'=O} + \underset{(II)}{H-D} \xrightarrow[\text{反应}]{\text{还原性N－烷基化}} (I)$$

所述的还原性N－烷基化反应可通过在合适的反应惰性溶剂中还原反应混合物而方便地进行。特别地，可以搅拌和／或加热反应混合物，以提高反应速率。合适的溶剂有，例如，水；C_{1-6}链烷醇类如甲醇、乙醇、异丙醇等；酯类如乙酸乙酯、γ－丁内酯等；醚类如1，4－二噁烷、四氢呋喃、乙醚、2－甲氧基乙醇等；偶极非质子性溶剂如N，N－二甲基甲酰胺、二甲亚砜等；羧酸类如乙酸、丙酸等；或这些溶剂的混合物。术语“技术上已知的还原性N－烷基化方法”指反应或者用氰基硼氢化钠、硼氢化钠、甲酸或其盐如甲酸铵等还原剂来进行；或者在适当的催化剂如Pd／C、Pt／C等存在下，需要时在升高的温度和／或压力下，在氢气氛下进行。为了防止反应物和反应产物中某些官能团的不希望的进一步氢化，向反应混合物中加入适当的催化毒物如噻吩、喹啉、硫等，是有利的。在一些情况下，向反应混合物中加入碱金属盐如氯化钾、乙酸钾等盐，也是有利的。

其中L为式（b－2）基团、R^5为芳基或Het（所述R^5用R^{5-a}表示）的式（Ⅰ）化合物也可以按照下述烷基化方法中的一种方法制备。

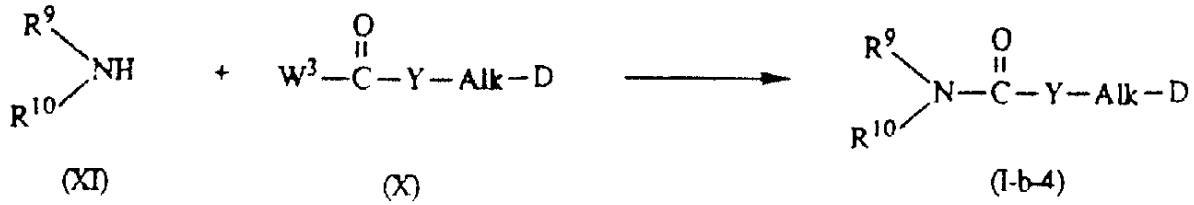


在（Ⅶ）和（Ⅸ）中，W^1 和 W^2 为适当的离去基团，例如，卤素如氯或溴；C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基如甲氧基或甲硫基。W^2 也可以是磺酰氧基或吡啶鎓基。

（Ⅶ）和（Ⅰ－b－2－a）及（Ⅷ）和（Ⅸ）的烷基化反应可以按照技术上已知的方法，例如，通过在无溶剂条件下或在惰性有机溶剂中搅拌反应混合物来进行。所述的惰性有机溶剂的例子有芳烃类如苯、甲苯、二甲苯等；低级链烷醇类如甲醇、乙醇、正丁醇等；酮类如丙酮、4－甲基－2－戊酮等；醚类如1，4－二噁烷、乙醚、四氢呋喃等；极性非质子性溶剂如N，N－二甲基甲酰胺、N，N－二甲基乙酰胺、二甲亚砜、硝基苯、1－甲基－2－吡咯烷酮等；或两种或多种这些溶剂的混合物。可以通过加入适当的碱来吸收反应过程中释放出的酸。所述碱的例子有碱金属或碱土金属的碳酸盐、碳酸氢盐、氢氧化物、醇盐、氢化物氨基化物或氧化物如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、氢氧化钠、甲醇钠、氢化钠、氨基化钠、碳酸钙、氢氧化钙、氧化钙等；或有机碱，例如，叔胺如三乙胺、N－（1－甲基乙基）－2－丙胺、4－乙基吗啉等。在一些情况下，加入碘化物盐，最好是碱金属碘化物，或冠醚如1，4，7，10，13，16－六

氧杂环十八烷等，是适当的。

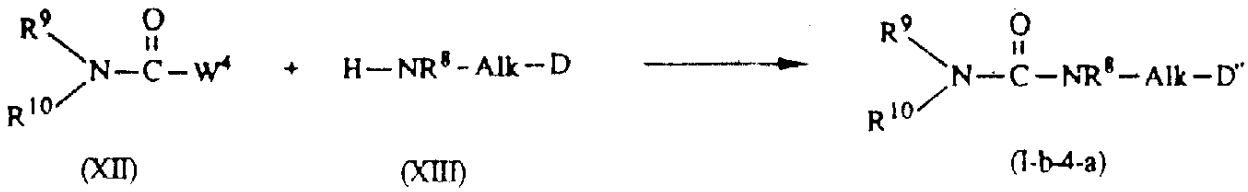
其中L为式（b－4）基团的式（I）化合物（所述化合物用（I－b－4）表示）也可以通过式（X）哌啶与式（XI）胺反应制备。



(XI)　　(X)　　(I-b-4)

在（XI）中，R^9 和 R^{10} 的意义如前所述。W^3 为适当的离去基团例如卤素如氯或溴；羟基；C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷硫基如甲氧基或甲硫基。

其中L为式（b－4）基团、Y为 NR^8 的式（I）化合物（所述化合物用式（I－b－4－a）表示）也可以通过式（XII）酰胺与式（XIII）胺反应制备。W^4 为适当的离去基团例如羟基；C_{1-6} 烷氧基如甲氧基。

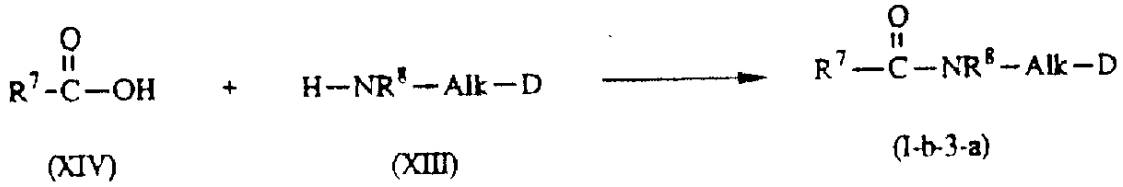


(XII)　　(XIII)　　(I-b-4-a)

（XI）和（X）以及（XII）和（XIII）的反应可方便地在合适的反应惰性的溶剂中进行，所述溶剂的例子有烃类如苯、甲苯等；酮类如丙酮等；卤代烃类如二氯甲烷、三氯甲烷等；醚类如乙醚、四氢呋喃等；极性非质子性溶剂如N，N－二甲基乙酰胺、N，N－二甲

基甲酰胺；或这些溶剂的混合物。可通过加入适当的碱如碱金属碳酸盐、氢化钠或有机碱如三乙胺或N－（1－甲基乙基）－2－丙胺，来吸收反应过程中释放出的酸。稍微提高温度可以提高反应速度。

其中L为式（b－3）基团、Y为NR^8 的式（I）化合物（所述化合物用式（I－b－3－a）表示）也可以通过式（XIV）的羧酸或其官能衍生物与式（XIII）的胺反应来制备。



(XIV)　　(XIII)　　(I-b-3-a)

（XIV）与（XIII）的反应通常可以按照前面对（V）与（IV）的酰胺化反应所述的方法进行。

其中L为式（b－1）基团、式（b－1）中R^4 表示氰基、芳基或Het 的式（I）化合物（所述基团R^4 用R^{4-a}表示，所述化合物（I－b－1）表示）也可以在反应惰性溶剂中通过式（II）哌啶与式（XV）的链烯进行加成反应来制备，所述溶剂的例子有芳烃类如苯、甲苯等；链烷醇类如甲醇、乙醇、异丙醇等；酮类如丙酮等；醚类如四氢呋喃等；或这些溶剂的混合物。

(XV)　　(II)　　(I-b-1)

其中L为式（b－2）基团、式（b－2）中X为O、R^5 为H或C_{1-6}烷基的式（I）化合物（所述R^5 用R^{5-b} 表示，所述化合物用（I－b－2－c）表示）可以通过式（II）哌啶与式（XVI）

的环氧化物反应制备。

(XVI)　　(II)　　(I-b-2-c)

该反应可以通过在反应惰性溶剂中搅拌，和需要时加热反应混合物来进行。所述溶剂的例子有水；酮类如丙酮、4－甲基－2－戊酮；醚类如四氢呋喃、乙醚；醇类如甲醇、乙醇、正丁醇；偶极非质子性溶如N，N－二甲基甲酰胺、N，N－二甲基乙酰胺等；或这些溶剂的混合物。

式（I）化合物也可以按照技术上已知的官能团转化方法进行相互转化。这些方法的一些例子描述如下。

含有羟基的式（I）化合物可以按照技术上已知的O－烷基化方法进行O－烷基化，例如，需要时在碱和溶剂存在下，将所述化合物与适当的烷基化试剂一起搅拌。

带有保护性的二氧戊环的式（I）化合物可以脱缩醛化，形成相应的氧代化合物。所述脱缩醛化可以按照技术上广知的方法如在酸性含水介质中使起始物质反应来进行。

通过在含氢介质中、在适当的催化剂如Pt/C、阮内镍等存在下、需要时在碱例如胺类如三乙胺等、或氢氧化物如氢氧化钠等存在下搅拌，和需要时加热含有氰基取代基的式（I）化合物，可将所述化合物转化成其相应的胺。合适的溶剂有，例如，链烷醇类如甲醇、乙醇等；醚类如四氢呋喃等；或这些溶剂的混合物。

含有氨基的式（I）化合物也可以用碱例如氢氧化物如氢氧化钾、

氢氧化钠等处理氨基甲酸酯来制备。合适的溶剂有链烷醇类如甲醇、异丙醇等；醚类如四氢呋喃等。

可以按照技术上已知的方法例如如上所述的N－烷基化、还原性N－烷基化等方法对氨基进行烷基化。

含有酯基的式（Ⅰ）化合物可以按照技术上已知的皂化方法，例如，用碱水溶液或酸水溶液处理所述化合物，将其转化成相应的羧酸。

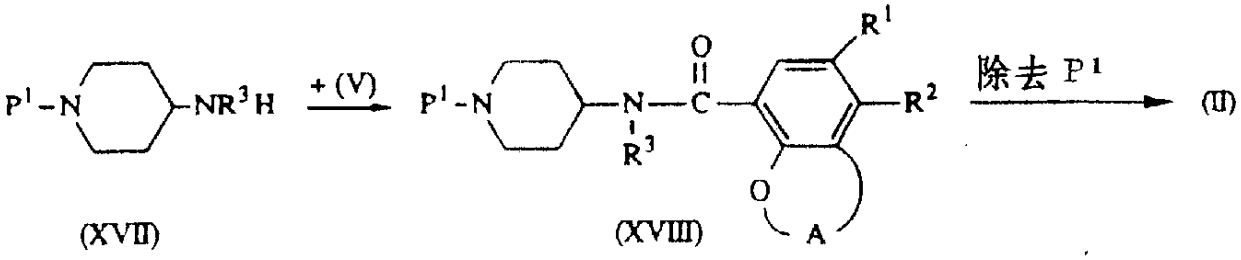
其中R^1为卤素的式（Ⅰ）化合物可以按照技术上已知的氢解方法转化成其中R^1为氢的化合物，例如，在适当的反应惰性溶剂中、在氢和适当的催化剂如Pd/C等存在下搅拌，和需要时加热起始化合物。

式（Ⅰ）化合物也可以按照技术上已知的将三价氮转化成其N－氧化物形式的方法转化成其相应的N－氧化物形式。所述N－氧化反应通常通过式（Ⅰ）起始化合物与适当的无机或有机过氧化物反应来进行。合适的无机过氧化物包括，例如，过氧化氢；碱金属或碱土金属的过氧化物如过氧化钠、过氧化钾、过氧化钡等；合适的有机过氧化物包括过氧酸例如过氧苯甲酸和卤代的过氧苯甲酸如间氯过氧苯甲酸等；过氧链烷酸如过氧乙酸等；烷基过氧氢如叔丁基过氧氢等。所述N－烷基化反应可以在合适的溶剂中进行，所述溶剂的例子有水；低级链烷醇类如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等；烃类如苯、甲苯、二甲苯等；酮类如丙酮、丁酮等；卤代烃类如二氯甲烷、三氯甲烷等；或这些溶剂的混合物。为了提高反应速率，加热反应混合物，是适当的。

前述制备中，有些中间体和起始原料为已知化合物，而另一些是新化合物。它们可以按照技术上已知的制备所述已知化合物或相似的已知化合物的方法制备。其中的一些描述在EP－A－0，389，037

中。下文将详细地描述制备一些其它中间体的方法。

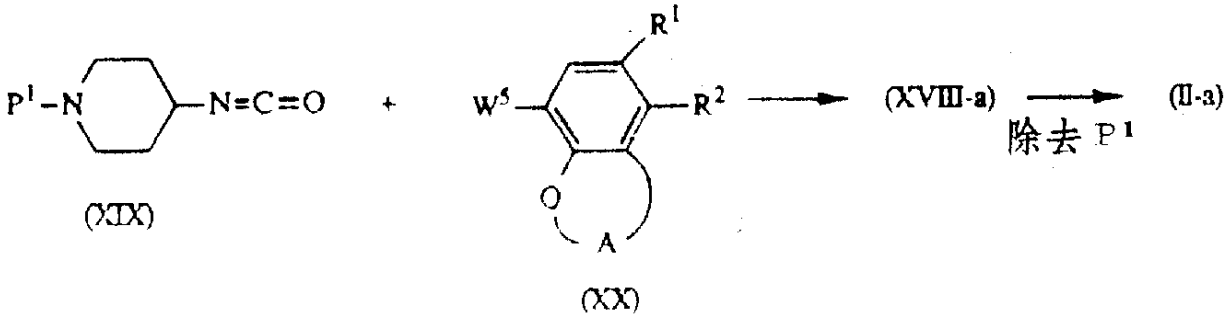
式（Ⅱ）中间体可以按照如下方法从适当取代的式（XⅦ）哌啶得到，即按照由（Ⅳ）和（Ⅴ）开始制备（Ⅰ）时所述的酰胺化方法，通过适当取代的式（XⅦ）哌啶与式（Ⅴ）试剂或其官能衍生物反应，然后按照技术上已知的方法，例如，根据P^1的性质，通过在酸性或碱性介质中水解或通过催化氢化，除去所得中间体（XⅧ）中的保护基P^1。



在（XⅦ）与（Ⅴ）的反应和下述各反应式中，P^1表示合适的易通过氢化或水解除去的保护基。优选的保护基的例子有可氢解的基团如苯甲基等或可水解的基团例如C_{1-4}烷氧羰基如乙氧羰基、苄氧羰基等。

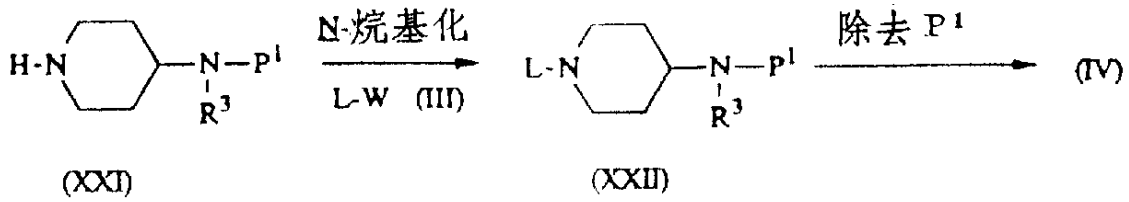
此外，其中R^3为H的式（Ⅱ）中间体（所述中间体用式（Ⅱ—a）表示）可以如在下述反应式中所述的那样制备。式（XIX）的异氰酸酯与式（XX）中间体反应，得到了其中R^3为H的式（XⅧ）中间体（所述中间体用式（XⅧ—a）表示）。式（XX）中，W^5为碱金属如锂、钠等；或卤镁如溴镁或氯镁。该反应在反应惰性的溶剂中进行，所述溶剂有，例如，醚类如四氢呋喃、乙醚、1，2—二甲氧基乙烷等；烃类如戊烷、已烷等。该反应按照Tetrahedron Letters 27，1971（1986）或J.Org.Chem.，32，

1273（1967）中所述的反应方法进行。

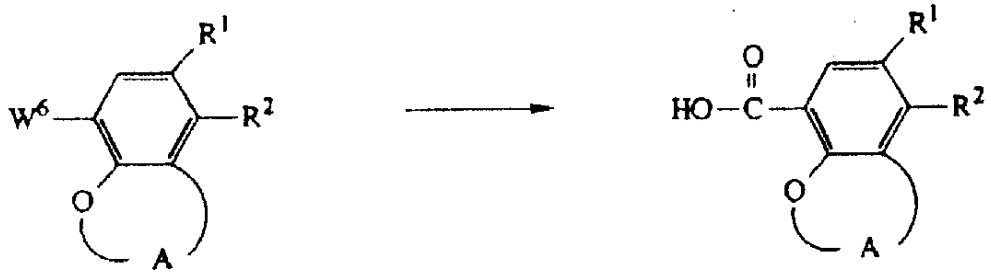


这样得到的中间体（XVIII－a）可按如上所述的方法脱保护，得到式（II－a）中间体。

式（IV）中间体可以按如下方法从适当取代的式（XXI）哌啶制备，即按照从（II）和（III）开始制备（I）时所述的烷基化方法用适当试剂 L－W（III）对（XXI）进行烷基化，然后按照上述的技术上已知的方法除去这样所得的中间体（XXII）中的保护基。



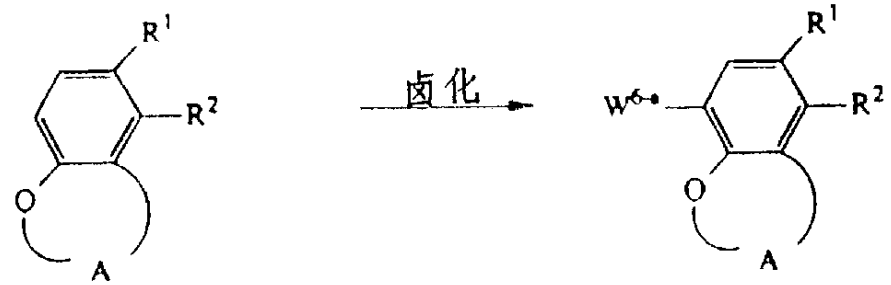
式（V）羧酸可按如下方法从式（XXIII）中间体制备，即先用烷基锂如正丁基锂、甲基锂等；碱金属如锂、钠等；过渡金属如镁、锌、镉等或氨基化物如氨基化钠等处理式（XXIII）化合物，然后用 CO_2 或式 $L^1-C(=O)-L^1$ 试剂处理。L^1 表示适当的离去基团，例如，C_{1-6} 烷氧基、卤素等。在式（XXIII）中，W^6 表示氢或适当的活性离去基团例如卤素如氯、溴或碘。



(XXIII)　　(V)

所述反应可方便地在反应惰性溶剂中、需要时在胺存在下进行。所述溶剂的例子有脂族烃类如戊烷、环已烷等；芳族溶剂如苯、氯苯等；醚类如四氢呋喃、1，4－二噁烷等；或这些溶剂的混合物。所述胺的例子有乙胺、三乙胺、N，N，N'，N'－四甲基乙二胺等。

其中 W^6 为活性离去基团的式（XXIII）中间体（所述 W^6 用 W^{6-a} 表示，所述中间体用式（XXIII－a）表示）又可以按照技术上已知的卤化方法对（XXIV）进行卤化，然后需要时通过与不希望的异构体分离，由此从（XXIV）制备。

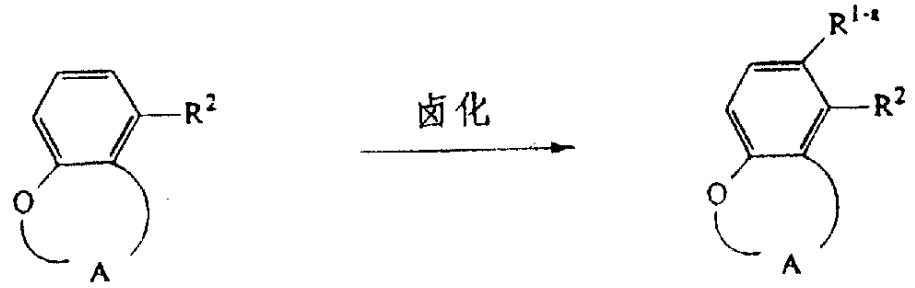


(XXIV)　　(XXIII-a)

例如，需要时在催化剂例如路易斯酸如氯化铁、溴化铁、氯化铝

等存在下，用二卤化物如氯、溴等可将式（XXIV）中间体卤化。也可以用N－卤代酰胺如N－氯代琥珀酰亚胺、N－溴代琥珀酰亚胺等将式（XXIV）中间体卤化。在一些情况下，加入酸如乙酸、盐酸等，可以催化反应。所述卤化反应可方便地在反应惰性溶剂中进行。所述溶剂的例子有水；脂族烃类如戊烷、已烷、环已烷等；芳族溶剂如苯、甲苯等；卤代烃类如二氯甲烷、四氯化碳等；醚类如乙醚、四氢呋喃等；或偶极非质子性溶剂如乙腈等。

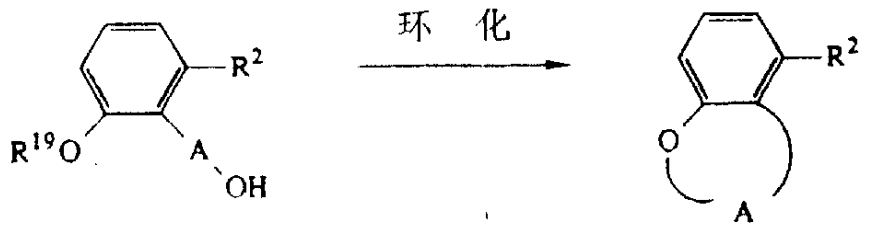
其中R^1不是氢的式（XXIV）中间体（所述R^1用R^{1-a}表示，所述中间体用（XXIV－a）表示）可以通过式（XXV）中间体的卤化来制备。



(XXV)　　(XXIV-a)

该卤化反应可以按照上述对（XXIV）进行卤化所述的卤化方法进行。

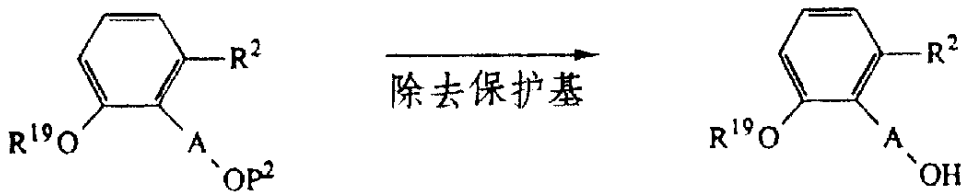
式（XXV）起始原料可以在三溴化硼或酸例如盐酸、氢溴酸等或这些酸与乙酸的混合物存在下通过式（XXVI）中间体环化来制备。



(XXVI)　　(XXV)

在中间体（ XXVI）和下面的描述及反应式中， R^{19} 为 C_{1-4} 烷基。

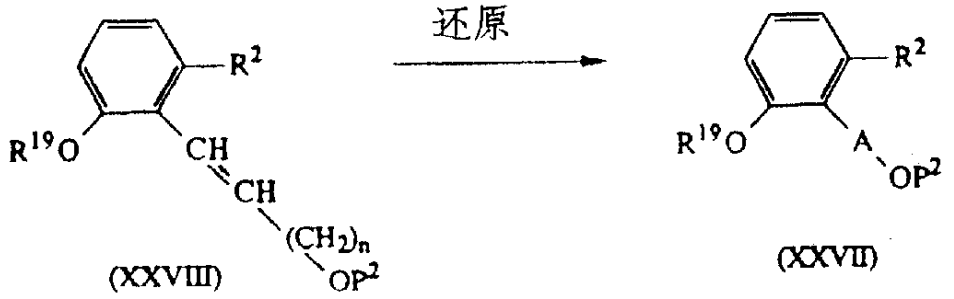
式（ XXVI）中间体又可以通过中间体（ XXVII）中官能化的醇脱保护来制备。



(XXVII)　　(XXVI)

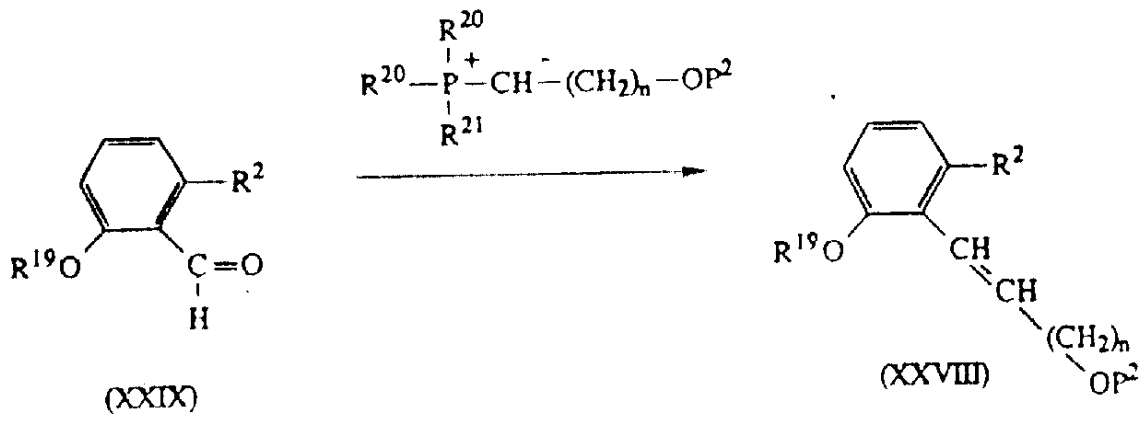
在式（ XXVII）中， P^2 为保护基，例如，四氢吡喃基、叔丁基、苯甲基等。这些保护基易于通过例如用酸如盐酸、氢溴酸、乙酸等水解除去或易于通过在氢和适当的催化剂存在下催化氢化除去。如果 R^2 为氨基，那么希望在上述和下述的反应中将其保护起来以避免不希望的副反应。合适的保护基有，例如， C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、苄氧羰基和芳基甲基。这些保护基的除去通常是在无水或含水有机溶剂或水中用适当的酸或碱处理（例如除去 C_{1-6} 烷基羰基）或在氢和适当的催化剂存在下催化氢化，这取决于保护基的性质。

式（ XXVII）中间体可以通过还原式（ XXVIII）中间体得到。



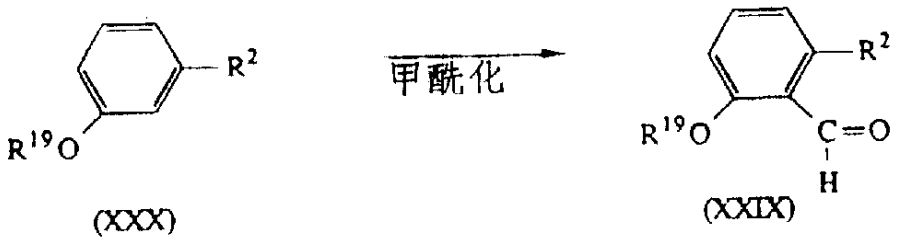
应该理解，在式（XXVIII）和随后的式子中，碳链的一个或两个氢原子可用C_{1-6}烷基替代，n可以是0、1或2。式（XXVIII）的双键可以通过在合适的溶剂如甲醇或乙醇等中、在氢和适当的催化剂如Pt/C、Pd/C、阮内镍等存在下、需要时在升高的温度和/或压力下进行催化氢化来还原。

式（XXVIII）中间体可以通过醛（XXIX）与合适的内鎓盐例如磷内鎓盐（如R^{20}和R^{21}为芳基或烷基：维悌希反应）或由膦酸酯制得的内鎓盐（如R^{20}为烷氧基，R^{21}为O^-：Horner—Emmons反应）反应制备。



所述内鎓盐可以通过在惰性气氛下、在反应惰性溶剂例如醚如四氢呋喃、1，4－二噁烷等中用适当的碱如叔丁醇钾、正丁基锂、氨基化钠、氢化钠等处理鏻盐或膦酸酯得到。

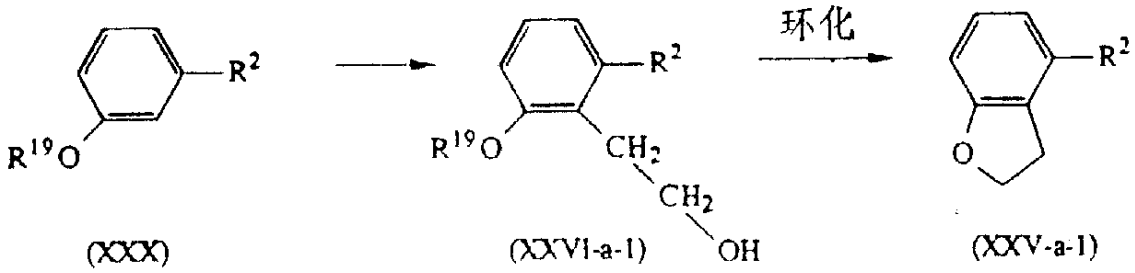
式（XXIX）中间体可以按照技术上已知的甲酰化方法从式（XXX）烷氧基苯衍生物方便地得到，需要时随后分离不希望的异构体。



(XXX)　　(XXIX)

例如，可按如下方法使式（XXX）烷氧基苯衍生物甲酰化，即用适当的碱例如烷基锂如甲基锂、正丁基锂等处理（XXX），然后使这样得到的金属化的烷氧基苯衍生物与甲酰胺如N，N－二甲基甲酰胺、N－甲基－N－苯基甲酰胺等反应。所述甲酰化反应也可以在酸性介质中在Vilsmeier—Haack（磷酰氯，甲酰胺）或Gattermann（氰化锌（Ⅱ），盐酸）条件下进行。

另外，其中A为$-CH_2-CH_2-$、A中的一个或两个氢原子可被C_{1-6}烷基替代的式（XXV）起始原料（所述中间体用式（XXV－a－1）表示）可以按照J.Het.Chem.，17，1333（1980）中所述的方法在酸性介质中通过式（XXVI－a－1）中间体的环化得到。

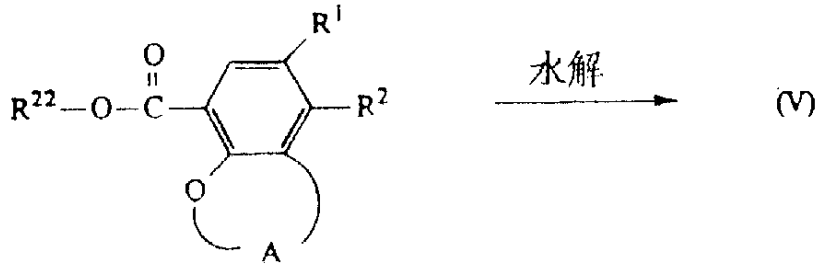


(XXX) (XXVI-a-1) (XXV-a-1)

应该理解，在式（XXVI－a－1）和（XXV－a－1）中，乙基或四氢呋喃部分的一个或两个氢原子可被 C_{1-6} 烷基替代。

所需的式（XXVI－a－1）中间体可以通过在反应惰性溶剂例如醚类如四氢呋喃、1，4－二噁烷等中在碱存在下使式（XXX）烷氧基苯衍生物与环氧乙烷衍生物反应而由（XXX）制备。

式（V）中间体也可以通过在碱性或酸性含水介质中水解式（XXXI）的酯基来制备。



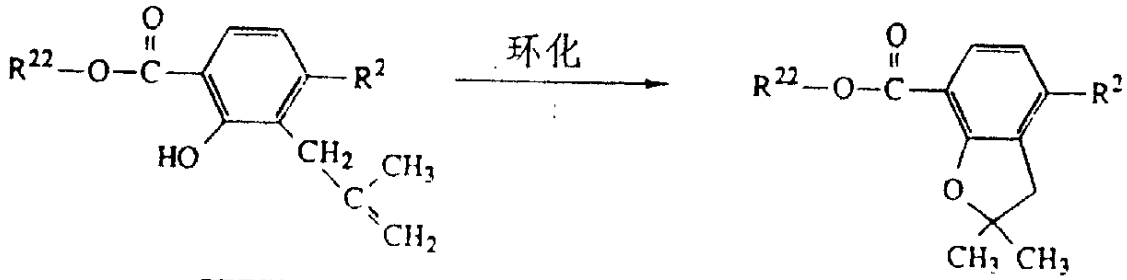
(XXXI)

在（XXXI）以及下面的描述和反应式中，R^{22} 为 C_{1-4} 烷基。

上述式（XXXI）酯又可以按照上面从（XXIV）制备式（XXIII－a）中间体时所述的方法通过式（XXXII）中间体卤化得到。

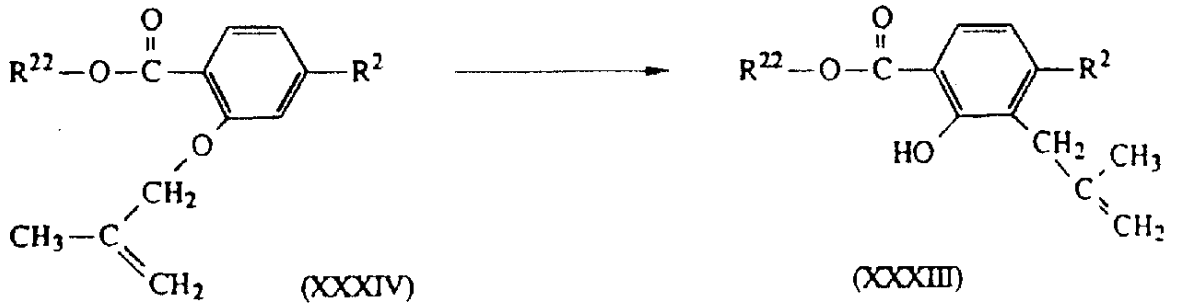
(XXXII)　　(XXXI)

其中A为$-C(CH_3)_2-CH_2-$的式（XXXII）中间体（所述中间体用（XXXII－a－1）表示）可以通过在酸例如甲酸、乙酸、溴化氢等或这些酸的混合物存在下使苯基烯丙基中间体（XXXIII）环化得到。



(XXXIII)　　(XXXII-a-1)

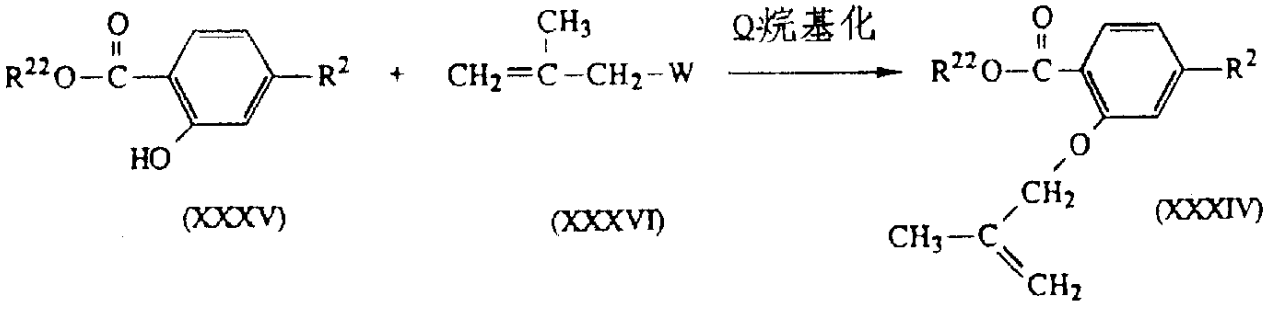
上述苯基烯丙基中间体（XXXIII）可通过式（XXXIV）的苯基烯丙基醚的克莱森重排来制备。



(XXXIV)　　(XXXIII)

所述反应可以在反应惰性溶剂中在稍高的温度、特别是反应混合物的回流温度下进行。合适的溶剂有，例如，脂族烃或芳族烃类如甲苯、联苯等；卤代烃类如氯苯等；醇类如环已醇等；醚类如乙醚、二苯醚等；胺类如N，N－二甲基苯胺等；偶极非质子性溶剂如N，N－二甲基甲酰胺、1－甲基－2－吡咯烷酮等。

式（XXXIV）的苯基烯丙基醚又可以按照技术上已知的O－烷基化方法用式（XXXVI）的烷基化试剂对式（XXXV）苯酚中间体进行O－烷基化反应来制备。



(XXXV)　　(XXXVI)　　(XXXIV)

在式（XXXVI）中，W如前面对中间体（Ⅲ）所定义。需要时在反应惰性溶剂中，通过搅拌反应混合物，可方便地进行所述O－烷基

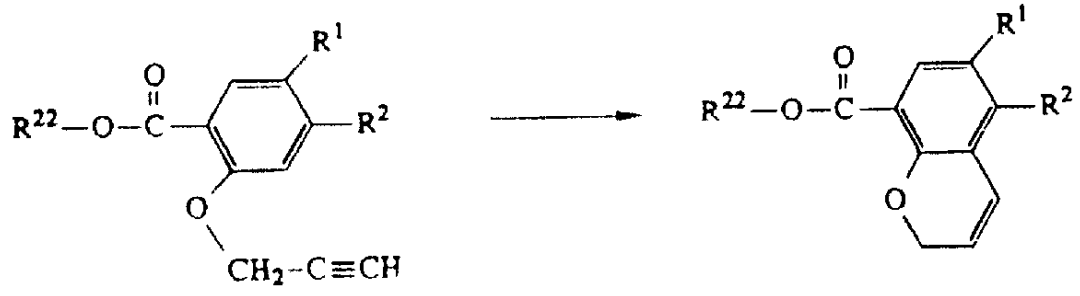
化反应。所述的溶剂的例子有水；芳族溶剂如苯等；C_{1-6}链烷醇类如乙醇等；酮类如丙酮等；醚类如四氢呋喃等；或偶极非质子性溶剂如N，N－二甲基甲酰胺等。需要时，可通过加入适当的碱例如碳酸钾、氢氧化钠或氢化钠等来吸收反应过程中形成的酸。

其中A为$-CH_2-CH_2-CH_2-$、A中的一个或两个氢原子可被C_{1-6}烷基替代的式（XXXI）中间体（所述中间体用式（XXXI－a－2）表示）可按照上述制备式（XXVII）中间体时所述的还原方法还原式（XXXVII）2H－苯并吡喃得到。

(XXXVII)　　(XXXI-a-2)

应该理解，在式（XXXI－a－2）和随后的式（XXXVII）和（XXXVIII）中，吡喃部分或碳链中的一个或两个氢原子可被C_{1-6}烷基替代。

式（XXXVII）中间体可通过式（XXXVIII）的苯基醚进行克莱森重排，然后环化来制备。



(XXXVIII)　　(XXXVII)

所述反应可以按照Elderfield，Heterocyclic Compounds，Vol. 2，p.393 － 418 中所述的反应方法来进行。重排反应最好在反应惰性溶剂中在１００℃以上的温度下进行。合适的溶剂有，例如，烃类如联苯、二苯基甲烷、萘、十氢萘等；卤代烃类如氯苯等；醇类如环已醇等；醚类如二苯醚等；或偶极非质子性溶剂如N，N－二甲基乙酰胺、N，N－二甲基甲酰胺等。

上述中间体也可以按照上述对式（Ⅰ）化合物所述的技术上已知的官能团转化方法进行相互转化。

其中R^1、R^2、R^3、A和P^1具有上述意义的式（Ⅱ）和（XⅧ）中间体确信是新化合物，它们代表本发明的附加特征。

式（Ⅰ）化合物在其结构中可以具有不对称碳原子。这些中心的绝对构型可由立体化学描述符R和S表明。除非另有述及或指明，化合物的化学名称表示所有可能的立体化学异构形式的混合物。所述混合物含有基本分子结构的所有非对映体和对映体。显然，各种立体化学异构形式及其混合物都包含在本发明的范围内。

含有烯部分的式（Ⅰ）化合物可以“E”或“Z”形式存在，所述E－和Z－符号具有J.Org.Chem.，35，2849 － 2868（1970）中所述的意义。

上述反应式中所述的中间体和式（Ⅰ）化合物的立体化学异构形式可以通过技术上已知的方法得到。例如，非对映异构体可以通过物理分离方法例如蒸馏、选择结晶、层析技术如逆流分配、液相层析等技术进行分离。纯对映体可通过分离其相应的外消旋体得到，例如，选择结晶其与光学活性拆分剂形成的非对映异构的盐、层析其非对映异构的衍生物、通过手性固定相对外消旋体进行层析等方法。另外，

对映异构纯的形式可方便地从对映异构纯的适当起始原料的异构形式得到，但要求反应立体专一地发生。

式（Ⅰ）化合物和式（Ⅱ）中间体、它们的N－氧化物形式,它们的可药用盐以及它们可能的立体异构形式具有良好的胃肠能动性刺激性质。特别地，本发明化合物对结肠表现出有意义的能动性促进作用。由下述的“上结肠诱导的收缩”试验所得的结果可清楚地说明后一性质。

式（Ⅰ）和（Ⅱ）化合物对胃肠系统能动性的刺激性质可进一步通过，例如，在The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics，234，775－783（1983）和Drug Development Research 8，243—250（1986）中所述的各种试验模型来说明。“大鼠体内进行的液体食物的胃排空”试验、“在服用盐酸二甲苯甲脒脲后的有知觉的狗体内进行的acaloric食物的胃排空”试验和“由对豚鼠回肠的经皮刺激诱导的收缩的加强”试验在上述文献中均进行了描述，它们进一步揭示，一些有代表性的化合物还能显著地加速胃排空。

此外，式（Ⅰ）和（Ⅱ）化合物以及它们的N－氧化物、可药用的酸加成盐和可能的立体异构形式具有特殊的受体结合分布。本发明的一些化合物、特别是其中基团A未被C_{1-6}烷基取代的那些化合物具有较差的$5HT_3$拮抗活性。本发明中的大多数化合物不具有任何明显的与5－羟色胺能－$5HT_1$和5－羟色胺能－$5HT_2$的受体结合亲和力，并且具有很小或不具有多巴胺能拮抗活性。

鉴于本发明化合物具有有用的胃肠能动性促进性质，所以将本发明化合物配制成各种适于服用的形式。

为了制备本发明的药物组合物，可把有效量的呈碱或酸加成盐形式的具体化合物作为活性成分，与可药用载体做成紧密混合物，可以根据给药所需的制剂形式采用各种载体形式。希望把这些药物组合物做成特别适于口服、直肠给药或非肠道注射用的单一剂型。例如，在制备口服剂型的组合物时，在口服液体制剂如悬浮液、糖浆、酏剂及溶液的情况下，可以使用任何常用的药物介质如水、二醇类、油、醇类等；或在粉剂、丸剂、胶囊剂和片剂情况下，可以使用固体载体如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘结剂、崩解剂等。由于易于服用，所以片剂和胶囊剂是最有利的口服单位剂型，在此种情况下，很显然使用的是固体药物载体。对于非肠道组合物，载体通常包括无菌水（至少大部分），虽然也包括其它成分（如提高溶解度的成分）。例如，可以制备注射液，其中的载体包括盐溶液，葡萄糖溶液或两者混合液。也可以制备可注射悬浮液，在此情况下，可以使用适当的液体载体和助悬剂等。在适于经皮给药的组合物中，载体可随意地包括提高穿透性的试剂和／或合适的润湿剂，还可随意地与少量的任何性质的合适添加剂结合，所述添加剂不对皮肤产生任何明显的有害影响。所述添加剂可以有利于皮肤给药和／或有助于制备所需的组合物。这些组合物可以采用各种方式如作为皮用膏药、点剂、软膏给药。由于（Ⅰ）的酸加成盐的水溶解度比其相应的碱形式大，显然，酸加成盐形式更适于制备含水组合物。

由于易于服用和剂量均一，所以把上述药物组合物配制成剂量单位形式是特别有利的。本说明书和权利要求书中所用的“剂量单位形式”是指适于作为一个单位剂量的物理分散单位，每一单位含有与所需的药物载体结合的预定量的活性成分，该量是根据产生所需治疗效

果计算的。这种剂量单位形式的例子有片剂（包括刻痕片和包衣片）、胶囊、丸剂、散剂、糯米纸囊剂、注射液或注射悬浮液、茶匙、食匙等，及其分隔开来的多室剂型。

由于本发明化合物具有刺激胃肠系统能动性的能力、特别是增强结肠能动性的能力，所以本发明化合物可被用来使胃肠能动性紊乱例如胃和／或小肠和／或大肠的蠕动减慢减弱的对象的胃肠排空正常化或改善其胃肠排空。

鉴于本发明化合物的有用性，本发明提供了一种治疗胃肠系统能动性紊乱的温血动物的方法，其中所述的胃肠系统能动性紊乱包括胃轻瘫、胃积气性消化不良、非溃疡性消化不良、假梗阻、以及特别是受损的结肠转运。所述方法包括使温血动物系统服用胃肠能动性刺激有效量的式（Ⅰ）化合物、其N－氧化物、其可药用的酸加成盐或其可能的立体异构形式。一些特殊的本发明化合物还具有治疗上肠部能动性和胃食管反流失调的价值。

本技术领域中的技术人员可容易地从下面给出的试验结果确定能动性刺激有效量。通常，预计有效量为0.001～10毫克／千克体重，最好为0.01～1毫克／千克体重。

下述实施例是用来说明本发明，而不是在任何方面限制本发明。除非另有声明，其中所有份数均以重量计。

实验部分

A．中间体的制备

实施例1

a）向310份4－（乙酰氨基）－2－羟基苯甲酸甲酯在2820份N，N－二甲基甲酰胺中的溶液中分批加入71份氢化钠在矿物油中

的分散体（５０％）。在室温下搅拌１小时后，在氮气氛下加入一个碘化钾晶粒和１７２份３－氯－３－甲基－１－丁炔。将反应混合物在９０℃下搅拌２４小时，然后倒入NaOH水溶液（１０％）中。用二氯甲烷提取产物，将提取液干燥、过滤并蒸发。先将残留物在石油醚中搅拌，然后溶于二氯甲烷中。用水、10% NaOH和水洗涤后一种溶液，然后干燥、过滤并蒸发。用柱层析（硅胶；CH_2Cl_2）纯化残留物，蒸发所需洗脱部分中的洗脱剂，分两部分得到４１份（１０．１％）４－（乙酰氨基）－２－（１，１－二甲基－２－丙炔氧基）苯甲酸甲酯（中间体１）。

ｂ）将３６份中间体１和１８８份N，Ｎ－二甲基乙酰胺的混合物在回流温度下搅拌２４小时。蒸发反应混合物，残留物溶于二氯甲烷中。用水、５％NaOH和水洗涤该溶液，然后干燥、过滤并蒸发。通过柱层析（硅胶；CH_2Cl_2/CH_3OH　９９：１）纯化残留物。蒸发所需洗脱部分中的洗脱剂，得到２３．７份（６６．２％）的５－（乙酰氨基）－２，２－二甲基－２Ｈ－１－苯并吡喃－８－羧酸甲酯（中间体２）。

ｃ）在室温和常压下，用２份Pd/C催化剂（１０％）将２３．７份中间体２和１９８份甲醇的混合物氢化过夜。计算量的氢吸收后，滤去催化剂，蒸发滤液，得到２１．２份（８８．９％）５－（乙酰氨基）－３，４－二氢－２，２－二甲基－２Ｈ－１－苯并吡喃－８－羧酸甲酯（中间体３）。

ｄ）将２１．２份中间体３、１０．３份Ｎ－氯代琥珀酰亚胺和158份乙腈的混合物在回流温度下搅拌２小时。蒸发反应混合物，残留物溶于二氯甲烷中。用水洗涤该溶液，干燥、过滤并蒸发。通过柱层析

（硅胶；CH_2Cl_2／CH_3OH 99：1）纯化残留物，蒸发所需洗脱部分中的洗脱剂，得到23份（95.8%）的5－（乙酰氨基）－6－氯－3，4－二氢－2，2－二甲基－2H－1－苯并吡喃－8－羧酸甲酯（中间体4）。

e）将20份中间体4、36份氢氧化钾和250份水的混合物在回流温度下搅拌16小时。冷却后，倾倒出溶剂，用二氯甲烷洗涤残留物两次。用69.9份浓盐酸酸化水层。滤出沉淀，用水洗涤，在70℃下真空干燥，得到13份（79.4%）5－氨基－6－氯－3，4－二氢－2，2－二甲基－2H－1－苯并吡喃－8－羧酸；mp 165℃（中间体5）。

实施例2

a）将58份4－（乙酰氨基）－2，3－二氢－2，2－二甲基－7－苯并呋喃羧酸甲酯、123份氢氧化钾和1100份水的混合物在回流温度下搅拌3小时。冷却后，用盐酸将反应混合物酸化至pH 1。滤出沉淀，于80℃下真空干燥，得到36份（79.0%）4－氨基－2，3－二氢－2，2－二甲基－7－苯并呋喃羧酸（中间体6）。

b）将36份中间体6、66.2份硫酸和142份甲醇的混合物在回流温度下搅拌半小时。冷却后，用氨饱和的甲醇碱化反应混合物，然后蒸发。将残留物在二氯甲烷和水之间分配。分出有机层，用水洗涤，干燥、过滤并蒸发。在0℃用乙腈结晶残留物。滤出产物，于40℃下真空干燥，得到20份（53.2%）4－氨基－2，3－二氢－2，2－二甲基－7－苯并呋喃羧酸甲酯（中间体7）。

c）将15.3份中间体7、23.3份2－碘丙烷、9.13份三乙胺和72.1份六甲基磷酸三酰胺的混合物在130℃下搅拌28

小时。冷却后，将反应混合物倒入水中。用二氯甲烷提取产物，提取液用水洗涤，干燥、过滤并蒸发。通过柱层析（硅胶；CH_2Cl_2／CH_3OH 99：1）纯化残留物。蒸发所需洗脱部分中的洗脱剂，在0℃下用异丙醚结晶残留物。滤出产物，于40℃下真空干燥，得到10份（54.2%）2；3－二氢－2，2－二甲基－4－〔（1－甲基乙基）氨基〕－7－苯并呋喃羧酸甲酯（中间体8）。

d）将9份中间体8、3.2份氢氧化钠和60份水的混合物在回流温度下搅拌1小时。冷却后，用浓盐酸将反应混合物酸化至pH 6。滤出沉淀，用水洗涤，于60℃下真空干燥，得到7.2份（76.0%）2，3－二氢－2，2－二甲基－4－〔（1－甲基乙基）氨基〕－7－苯并呋喃羧酸（中间体9）。

实施例3

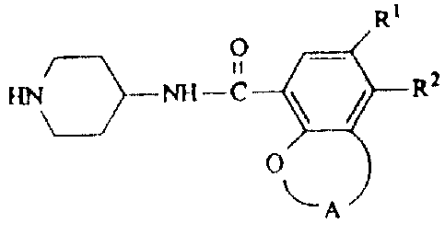
a）将温度保持在5℃以下，向17.0份4－氨基－5－氯－2，3－二氢－7－苯并呋喃羧酸（如在EP—A—0，389，037中所述的那样制备的）在435份三氯甲烷中的悬浮液中依次加入9.13份三乙胺和8.68份氯甲酸乙酯。在冰冷却下搅拌2小时后，倒入5℃以下的14.5份4－氨基－1－哌啶羧酸乙酯在218份三氯甲烷中的溶液中。在室温下继续搅拌过夜。用5% NaOH溶液（2×）和水（2×）洗涤反应混合物，然后干燥、过滤并蒸发。用异丙醚（3×）研制残留物，然后用乙腈结晶。滤出产物，用乙腈洗涤，然后干燥，得到19.7份（66.9%）的产物。从合并的异丙醚层中得到另一部分产物（1.2份，4.1%）。总产量：20.9份（71%）4－〔〔（4－氨基－5－氯－2，3－二氢－7－苯并呋喃基）羰基〕氨基〕－1－哌啶羧酸乙酯；mp 158.6℃（中间

体１０）。

ｂ）将１８．４份中间体１０和２８．０份氢氧化钾在１２５份异丙醇中的溶液在回流温度下搅拌４小时。蒸发其中的溶剂，用１００份水代替。再次蒸发混合物，然后在水浴上加热下将残留物在１００份水中搅拌１５分钟。冷却后，滤出固体，用水洗涤，然后溶于沸的异丙醇中。向该溶液中加入４００份水。冷却时，产物结晶析出，过滤后，用水洗涤，然后干燥，得到12.35 份（８３．５％）４－氨基－５－氯－２，３－二氢－Ｎ－（４－哌啶基）－７－苯并呋喃甲酰胺；mp 190.3℃（中间体１１）。

按相似的方法，制得了表１中所列的所有中间体。

表 1



中间体编号	R^1	R^2	-O-A-	物理数据 (mp.)
11	Cl	NH_2	-O-$(CH_2)_2$-	190.3°C
12	Cl	NH_2	-O-$(CH_2)_3$-	158.5°C
13	Cl	NH_2	-O-$C(CH_3)_2$-CH_2-	137.5°C
14	Cl	NH_2	-O-$C(CH_3)_2$-$(CH_2)_2$-	170.8°C
15	Cl	H	-O-$C(CH_3)_2$-CH_2-	173.6°C
16	Cl	H	-O-$(CH_2)_2$-	-
17	Cl	H	-O-$C(CH_3)_2$-$(CH_2)_2$-	126.3°C
18	H	NH-$CH(CH_3)_2$	-O-$C(CH_3)_2$-CH_2-	-

实施例4

在搅拌和冷却（冰浴）下，向20份（－）－（R）－四氢－2－呋喃甲醇和39．2份吡啶的混合物中滴加24．7份甲磺酰氯。在室温下连续搅拌16小时。向反应混合物中加入二氯甲烷，用1N盐酸洗涤，然后干燥、过滤并蒸发。通过柱层析（硅胶；CH_2Cl_2/CH_3OH 99．5：0．5）纯化残留物。蒸发所需洗脱部分中的洗脱剂，得到26．7份（75．6%）（－）－（R）－四氢－2－呋喃甲醇的甲磺酸酯；$[\alpha]_D^{20} = -15.78°$（c＝1%，$CH_2Cl_2$）（中间体19）。

按相似的方法，还制得：

（＋）－（S）－四氢－2－呋喃甲醇的甲磺酸酯；$[\alpha]_D^{20} = +16.17°$（c＝1%，$CH_2Cl_2$）（中间体20）。

实施例5

向10份3－（环己基氧基）－1－丙醇在160份二氯甲烷中的溶液中，加入11．2份三乙胺，滴加8．14份甲磺酰氯，然后在室温下搅拌9小时。用Na_2CO_3水溶液和水洗涤反应混合物，干燥、过滤并蒸发。通过柱层析（硅胶；CH_2Cl_2/CH_3OH 99：1）纯化残留物。蒸发所需洗脱部分中的洗脱剂，残留物与甲苯一起共蒸发。滤出产物，干燥，得到8．6份（57．8%）3－（环己基氧基）－1－丙醇甲磺酸酯（中间体21）。

实施例6

将5．5份3，3－二（4－氟苯基）－1－丙醇和2．93份亚硫酰氯在39．9份二氯甲烷中的溶液在60℃下搅拌4小时。蒸发反应混合物，然后与甲苯一起共蒸发。将残留物溶于乙酸乙酯中，

用 Na_2CO_3 水溶液、水和饱和氯化钠溶液洗涤该溶液，干燥、过滤并蒸发。通过柱层析（硅胶；$(C_2H_5)_2O$／正已烷2：98）纯化残留物。蒸发所需洗脱部分中的洗脱剂，得到4．5份（76．7%）1－〔3－氯－1－（4－氟苯基）丙基〕－4－氟苯（中间体22）。

B．最终化合物的制备

实施例7

在使用脱水器的条件下，将2．96份中间体11、3．2份碳酸钠和160份4－甲苯－2－戊酮的溶液在回流温度下搅拌0．5小时。加入3．6份四氢－2－呋喃甲醇甲磺酸酯，然后继续在回流温度下搅拌48小时。将反应混合物倒入二氯甲烷中，用水洗涤，干燥、过滤并蒸发。通过柱层析（硅胶；CH_2Cl_2／CH_3OH 95：5）纯化残留物。蒸发所需洗脱部分中的洗脱剂，残留物用乙腈结晶。滤出产物，干燥，得到1．63份（42．9%）4－氨基－5－氯－2，3－二氢－N－〔1－（四氢－2－呋喃基）甲基〕－4－哌啶基〕－7－苯并呋喃甲酰胺；mp 175.4℃（化合物3）。

实施例8

在使用脱水器的条件下，将3．09份中间体12、3．18份碳酸钠和160份4－甲基－2－戊酮的混合物在回流温度下进行搅拌。加入2．74份6－（2－氯乙基）－7－甲基－5H－噻唑并〔3，2－a〕嘧啶－5－酮和0．1份碘化钾，继续在回流温度下搅拌36小时。蒸发反应混合物，残留物在三氯甲烷和水之间分配。分出有机层，用水洗涤，干燥，过滤并蒸发。通过柱层析（硅胶；CH_2Cl_2／CH_3OH 90：10）纯化残留物，蒸发所需洗脱部分中

的洗脱剂，将残留物在乙腈中煮沸。冷却后，滤出产物，干燥，得到2．7份（53．8%）的5－氨基－6－氯－3，4－二氢－N－〔1－〔2－（7－甲基－5－氧代－5H－噻唑并〔3，2－a〕嘧啶－6－基）乙基〕－4－哌啶基〕－2H－1－苯并吡喃－8－甲酰胺；mp 211.8℃（化合物2）。

实施例9

将21．7份中间体12、5．7份氯乙腈、9．2份三乙胺和430份N，N－二甲基甲酰胺的混合物在60℃下搅拌过夜。蒸发反应混合物，向残留物中加入Na_2CO_3的水溶液。用二氯甲烷（3×）提取产物，将合并的提取液干燥，过滤并蒸发。残留物悬浮于乙腈中。滤出第一部分产物，蒸发滤液。通过柱层析（硅胶；CH_2Cl_2/$CH_3OH(NH_3)$ 97：3）纯化残留物。蒸发所需洗脱部分中的洗脱剂，残留物在乙腈中搅拌。得到第二部分产物。合并两部分产物，真空下干燥，得到22．1份（90．5%）5－氨基－6－氯－N－〔1－（氰甲基）－4－哌啶基〕－3，4－二氢－2H－1－苯并吡喃－8－甲酰胺；mp 194℃（化合物10）。

实施例10

将4．3份2－（3－氯丙基）－2－甲基－1，3－二氧戊环、7．4份中间体13、4．7份三乙胺、催化量的碘化钾和106份N，N－二甲基甲酰胺的混合物在70℃下搅拌17小时。蒸发反应混合物，向残留物中加入Na_2CO_3水溶液。用二氯甲烷提取产物，将提取液干燥，过滤并蒸发。通过柱层析（硅胶；CH_2Cl_2/$CH_3OH(NH_3)$ 97：3）纯化残留物。蒸发所需洗脱部分中的洗脱剂，残留物在异丙醚中研制。滤出产物，干燥，得到2.1

份（２０．２％）４－氨基－５－氯－２，３－二氢－２，２－二甲基－Ｎ－〔１－〔３－（２－甲基－１，３－二氧戊环－２－基）丙基〕－４－哌啶基〕－７－苯并呋喃甲酰胺；mp 136.5℃（化合物８）。

实施例１１

将６份中间体１４、１．１３份２－丙烯腈和７８份２－丙醇的混合物在回流温度下搅拌４小时。蒸发反应混合物，残留物悬浮于异丙醇中。滤出沉淀，在６０℃下真空干燥，得到６．８份（96.6％）５－氨基－６－氯－Ｎ－〔１－（２－氰基乙基）－４－哌啶基〕－３，４－二氢－２，２－二甲基－２Ｈ－１－苯并吡喃－８－甲酰胺（化合物２５）。

实施例１２

在常压和室温下，用６份阮内镍对２２份化合物１０在３５６份四氢呋喃和７９份甲醇中的混合物进行还原。反应完毕后，滤出催化剂，蒸发滤液。通过柱层析（硅胶；CH_2Cl_2/$CH_3OH(NH_3)$ ９３：７）纯化残留物。蒸发所需洗脱部分中的洗脱剂，将残留物在异丙醚中研制后，置于少量乙腈中搅拌。滤出产物，干燥，得到１４份（６３．０％）５－氨基－Ｎ－〔１－（２－氨基乙基）－４－哌啶基〕－６－氯－３，４－二氢－２Ｈ－１－苯并吡喃－８－甲酰胺；mp １３０℃（化合物１１）。

实施例１３

将１６．７份化合物５５、１９份氢氧化钾和９２份异丙醇的混合物在回流温度下搅拌３小时。蒸发反应混合物，残留物与水（2×）一起共蒸发，然后在二氯甲烷、甲醇和水之间分配。分出水层，进一

步用二氯甲烷提取。合并有机层，干燥，过滤并蒸发。残留物用水结晶。滤出产物，干燥，得到8．3份（65．1%）N－〔1－（3－氨基丙基）－4－哌啶基〕－5－氯－2，3－二氢－2，2－二甲基－7－苯并呋喃甲酰胺半水合物；mp 123.1℃（化合物71）。

实施例14

在冰浴冷却下，将温度保持在10℃以下，向2．3份化合物11和0．74份三氯甲烷的混合物中加入0．86份三乙胺，滴加0．77份氯甲酸乙酯在40份三氯甲烷中的溶液。在室温下搅拌0．5小时后，用水洗涤反应混合物，干燥，过滤并蒸发。通过柱层析（硅胶；CH_2Cl_2/$CH_3OH(NH_3)$ 95：5）纯化残留物。蒸发所需洗脱部分中的洗脱剂，残留物用乙腈结晶，滤出产物，干燥，得到1．4份（50．7%）〔2－〔4－〔〔（5－氨基－6－氯－3，4－二氢－2H－1－苯并吡喃－8－基）羰基〕氨基〕－1－哌啶基〕乙基〕氨基甲酸乙酯；mp 160.3℃（化合物16）。

实施例15

将3．67份化合物14、1．85份2－氯－1H－苯并咪唑、4．7份N，N－二甲基乙酰胺、催化量的碘化钾和2．10份碳酸钠的混合物在120℃下搅拌3小时。冷却后，用水稀释反应混合物。用二氯甲烷（2×）提取产物，合并提取液，用水洗涤，干燥，过滤并蒸发。通过柱层析（硅胶；CH_2Cl_2/$CH_3OH(NH_3)$ 95：5）纯化残留物。蒸发所需洗脱部分中的洗脱剂，在乙醇中将残留物转化成草酸盐（1：2）。滤出产物，干燥，得到0．56份（8．3%）4－氨基－N－〔1－〔2－（1H－苯并咪唑－2－基氨基）乙基〕－4－哌啶基〕－5－氯－2，3－二氢－2，2－二甲基－7－苯

并呋喃甲酰胺草酸盐（1：2）半水合物；mp 211.7℃（化合物70）。

实施例16

将3.1份2－氯－3－甲基吡嗪、4.4份化合物14和0.79份氧化钙的混合物在120℃搅拌24小时。冷却后，将反应混合物在二氯甲烷和稀氨水之间分配。分出水层，进一步用二氯甲烷提取。合并有机层，干燥，过滤并蒸发。通过柱层析（硅胶；CH_2Cl_2/$CH_3OH(NH_3)$ 98：2）纯化残留物。蒸发所需洗脱部分中的洗脱剂，残留物在异丙醚中研制。滤出产物，干燥，得到3.3份（59.9%）4－氨基－5－氯－2，3－二氢－2，2－二甲基－N－〔1－〔2－〔（3－甲基－2－吡嗪基）氨基〕乙基〕－4－哌啶基〕－7－苯并呋喃甲酰胺；mp 163.2℃（化合物15）。

实施例17

在室温下向3.5份中间体11在19.8份乙醇和25份水中的溶液中鼓入环氧乙烷1小时。蒸发反应混合物，通过柱层析（硅胶；CH_2Cl_2/$CH_3OH(NH_3)$ 95：5）纯化残留物。蒸发所需洗脱部分中的洗脱剂，残留物用乙腈结晶。滤出产物，于70℃下真空干燥，得到1.64份（40.2%）的4－氨基－5－氯－2，3－二氢－N－〔1－（2－羟基乙基）－4－哌啶基〕－7－苯并呋喃甲酰胺；mp 185.7℃（化合物49）。

实施例18

向12.2份化合物8和83份水的混合物中加入1.53份硫酸。在室温下搅拌4.5小时后，将反应混合物倒入稀氨水和冰的混合物中。用二氯甲烷提取产物，将提取液干燥，过滤并蒸发。通过柱

层析（硅胶；CH_2Cl_2/$CH_3OH(NH_3)$ 97：3）纯化残留物。蒸发所需洗脱部分中的洗脱剂，残留物在异丙醚中研制。滤出产物，干燥，得到2．3份（40．3%）4－氨基－5－氯－2，3－二氢－2，2－二甲基－N－〔1－（4－氧代戊基）－4－哌啶基〕－7－苯并呋喃甲酰胺；mp 119.2℃（化合物9）。

实施例19

a）在常压和50℃下，用2份Pd/C催化剂（10%）对7．6份化合物3、5份乙酸钾和158份甲醇的混合物进行氢化。吸收计算量的氢后，滤出催化剂，蒸发滤液，得到6．91份（100%）4－氨基－2，3－二氢－N－〔1－〔（四氢－2－呋喃基）甲基〕－4－哌啶基〕－7－苯并呋喃甲酰胺（化合物75）。

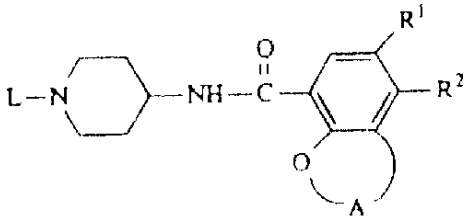
b）将8份化合物75、5份2－碘丙烷、3．1份三乙胺和25.8份六甲基磷酸三酰胺的混合物在130℃下搅拌20小时。冷却后，将反应混合物倒入水中。用二氯甲烷提取产物，用水洗涤提取液，干燥，过滤并蒸发。残留物溶于异丙醚中。过滤后，蒸发该溶液，残留物溶于异丙醇中。加入异丙醚促使结晶。滤出沉淀，溶于二氯甲烷中。用水洗涤该溶液，干燥，过滤并蒸发。通过柱层析（硅胶；CH_2Cl_2/$CH_3OH(NH_3)$ 97：3）纯化残留物。蒸发所需洗脱部分中的洗脱剂，将残留物转化成草酸盐（1：1）。滤出产物，于60℃下真空干燥，得到0．3份（2．7%）2，3－二氢－4－〔（1－甲基乙基）氨基〕－N－〔1－〔（四氢－2－呋喃基）甲基〕－4－哌啶基〕－7－苯并呋喃甲酰胺草酸盐（1：1）；mp 211.7℃（化合物76）。

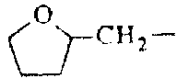
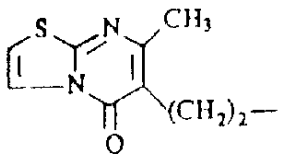
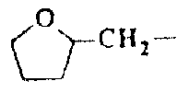
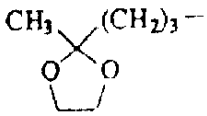
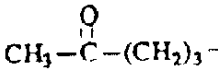
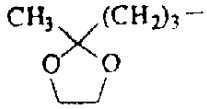
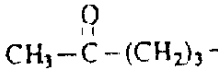
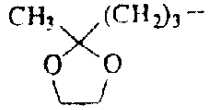
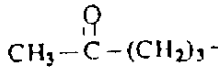
实施例２０

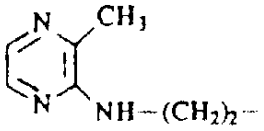
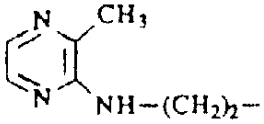
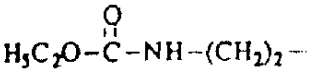
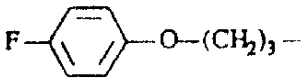
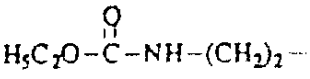
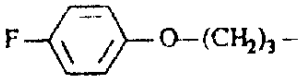
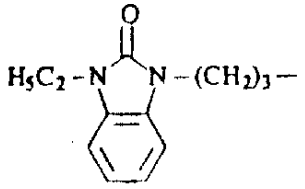
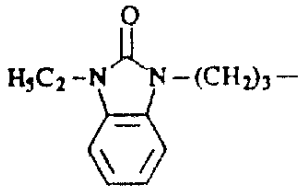
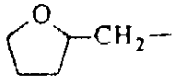
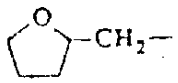
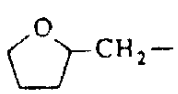
将5份化合物６３和２３０毫升的３Ｎ盐酸的混合物在回流温度下搅拌1小时。冷却后，蒸发反应混合物。残留物在5份水中搅拌。滤出产物，用少量水洗涤，于７０℃下真空干燥，得到1．７份（３１．５％）4－〔〔（５－氨基－６－氯－３，４－二氢－2H－1－苯并吡喃－８－基）羰基〕氨基〕－１－哌啶丁酸单盐酸盐单水合物，mp 204.5℃（化合物６８）。

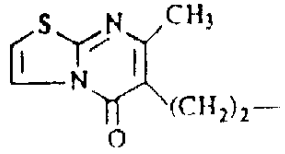
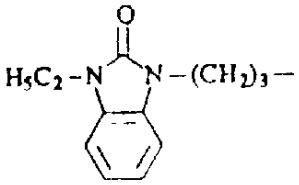
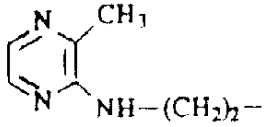
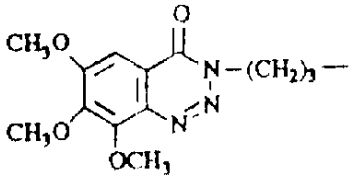
表2中所列的所有化合物均按照如在“实施例编号”栏中指明的实施例７－２０中所述的制备方法制备。表2中，Co.No. 表示化合物编号，Ex.No. 表示实施例编号。

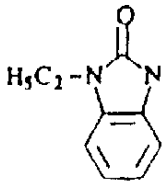
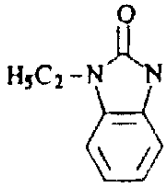
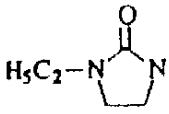
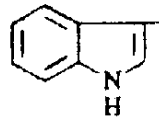
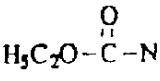
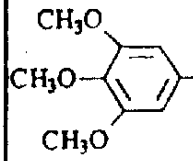
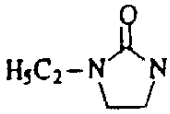
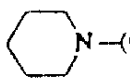
表 2

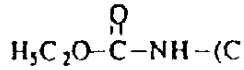
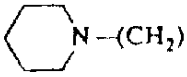
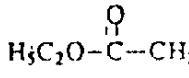
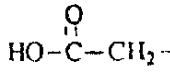
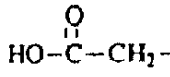
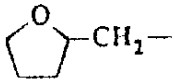
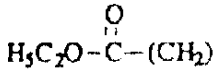
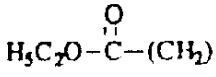
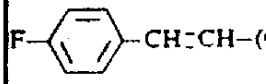
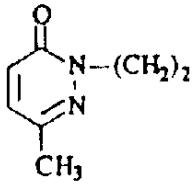
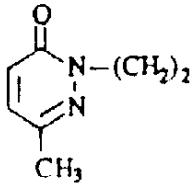
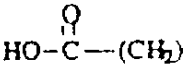
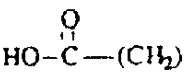
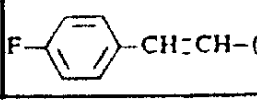


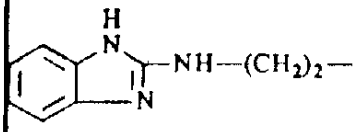
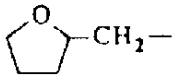
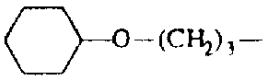
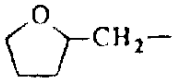
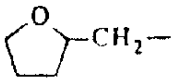
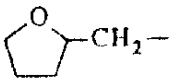
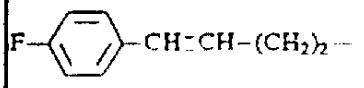
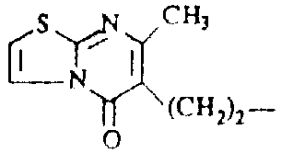
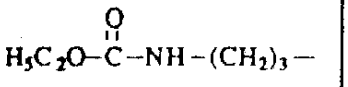
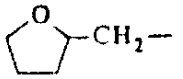
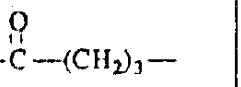
Co. No.	Ex. No.	L	R^1	R^2	-O-A-	物理数据 (mp.)
1	7		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_3-$	121.0°C
2	8		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_3-$	211.8°C
3	7		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_2-$	175.4°C
4	10		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_2-$	139.8°C
5	18		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_2-$	137.4°C
6	10		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_3-$	111.2°C
7	18		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_3-$	104.9°C / H_2O
8	10		Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	136.5°C
9	18		Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	119.2°C

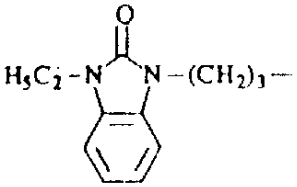
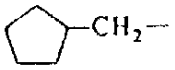
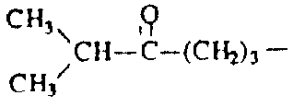
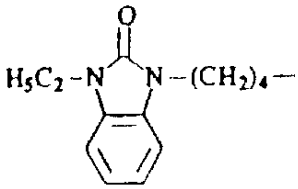
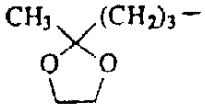
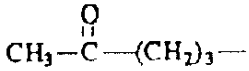
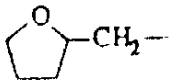
Co. No.	Ex. No.	L	R^1	R^2	-O-A-	物理数据 (mp.)
10	9	$NC-CH_2-$	Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_3-$	194°C
11	12	$H_2N-(CH_2)_2-$	Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_3-$	130°C
12	16		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_3-$	178.8°C
13	9	$NC-CH_2-$	Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	110°C
14	12	$H_2N-(CH_2)_2-$	Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	155°C
15	16		Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	163.2°C
16	14		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_3-$	160.3°C
17	10		Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	131.0°C
18	14		Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	209.9°C
19	10		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_3-$	143.1°C
20	7		Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	199.9°C
21	7		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_3-$	193.8°C / $(COOH)_2$ 1/2 H_2O
22	7		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_2-$	190.2°C / (-)-(R) $[\alpha]_{D\ 0.5\%CH_3OH}^{20}$ = -11.7°
23	7		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_2-$	191.6°C / (+)-(S) $[\alpha]_{D\ 0.5\%CH_3OH}^{20}$ = +13.1°
24	7		Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-$	175.7°C

Co. No.	Ex. No.	L	R^1	R^2	-O-A-	物理数据 (mp.)
25	11	$NC-(CH_2)_2-$	Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-$	155°C
26	12	$H_2N-(CH_2)_3-$	Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-$	182.8°C
27	9	$NC-CH_2-$	Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_2-$	227.8°C
28	8		Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-$	222°C
29	11	$NC-(CH_2)_2-$	Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_2-$	203.5°C
30	7		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_2-$	149.8°C
31	12	$H_2N-(CH_2)_2-$	Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_2-$	157.8°C
32	16		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_2-$	152.5°C / 1/2H_2O
33	9		Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	205.5°C
34	11	$NC-(CH_2)_2-$	Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	-
35	12	$H_2N-(CH_2)_3-$	Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	132.9°C / H_2O
36	10	$(4\text{-}F\text{-}C_6H_4)_2\text{-}CH\text{-}(CH_2)_4-$	Cl	H	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	195.0°C / HCl
37	10	$(4\text{-}F\text{-}C_6H_4)_2\text{-}CH\text{-}(CH_2)_3-$	Cl	H	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	133.3°C
38	14	$H_5C_2O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-(CH_2)_2-$	Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_2-$	166.1°C
39	9	$NC-(CH_2)_3-$	Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	165.1°C
40	12	$H_2N-(CH_2)_4-$	Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	150.7°C
41	12	$H_2N-(CH_2)_3-$	Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_2-$	-

Co. No.	Ex. No.	L	R^1	R^2	-O-A-	物理数据 (mp.)
42	8		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_2-$	148.7°C
43	8		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_3-$	155.6°C / HCl 3/2H_2O
44	8		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_2-$	182.0°C
45	9		Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	209.0°C
46	10		Cl	H	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	229.0°C / HCl
47	9		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_2-$	202.1°C / $(COOH)_2$
48	7		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_3-$	192.9°C / $(COOH)_2$ H_2O
49	17	$HO-(CH_2)_2-$	Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_2-$	185.7°C
50	9	$(CH_3)_2CH-O-(CH_2)_2-$	Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_3-$	197.9°C / $(COOH)_2$ 1/2H_2O
51	9		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_3-$	98.8°C
52	9		Cl	NH_2	$-O-(CH_2)_3-$	250.5°C / 2HCl 1/2H_2O
53	10	$(4\text{-}F\text{-}C_6H_4)_2\text{-}CH\text{-}(CH_2)_4-$	Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	169.1°C
54	10	$(4\text{-}F\text{-}C_6H_4)_2\text{-}CH\text{-}(CH_2)_3-$	Cl	NH_2	$-O-C(CH_3)_2-CH_2-$	169.0°C

Co. No.	Ex. No.	L	R^1	R^2	-O-A-	物理数据 (mp.)
55	10		Cl	H	-O-C(CH3)2-CH2-	156.5°C / HCl H_2O
56	10	$(CH_3)_2CH$-O-$(CH_2)_2$-	Cl	NH_2	-O-$(CH_2)_2$-	237.2°C / HCl
57	10		Cl	NH_2	-O-$(CH_2)_2$-	193.0°C
58	9		Cl	NH_2	-O-$(CH_2)_2$-	135.2°C
59	20		Cl	NH_2	-O-$(CH_2)_2$-	273.5°C / HCl 1/2H_2O
60	20		Cl	NH_2	-O-$(CH_2)_3$-	253.8°C / H_2O
61	7		Cl	NH_2	-O-C(CH3)2-CH2-	147.6°C
62	10		Cl	NH_2	-O-$(CH_2)_2$-	220.7°C / HCl
63	10		Cl	NH_2	-O-$(CH_2)_3$-	186.4°C / $(COOH)_2$
64	9		Cl	NH_2	-O-C(CH3)2-CH2-	128.1°C / (E)
65	8		Cl	NH_2	-O-$(CH_2)_2$-	181.1°C
66	8		Cl	NH_2	-O-$(CH_2)_3$-	90.3°C
67	20		Cl	NH_2	-O-$(CH_2)_2$-	260.3°C / HCl 1/2H_2O
68	20		Cl	NH_2	-O-$(CH_2)_3$-	204.5°C / HCl H_2O
69	10		Cl	H	-O-C(CH3)2-CH2-	208.9°C / HCl 3/2H_2O

Co. No.	Ex. No.	L	R^1	R^2	-O-A-	物理数据 (mp.)
70	15		Cl	NH_2	-O-C$(CH_3)_2$-CH_2-	211.7°C / 2$(COOH)_2$ 1/2H_2O
71	13	H_2N-$(CH_2)_3$-	Cl	H	-O-C$(CH_3)_2$-CH_2-	123.1°C / 1/2H_2O
72	7		Cl	H	-O-C$(CH_3)_2$-CH_2-	217.0°C / HCl 1/2H_2O
73	7		Cl	H	-O-C$(CH_3)_2$-CH_2-	154.5°C / HCl H_2O
74	7		Cl	H	-O-$(CH_2)_2$-	115°C
75	19a		H	NH_2	-O-$(CH_2)_2$-	-
76	19b		H	*	-O-$(CH_2)_2$-	211.7°C / $(COOH)_2$
77	9		Cl	H	-O-$(CH_2)_2$-	134.8°C / (E)
78	8		Cl	H	-O-C$(CH_3)_2$-$(CH_2)_2$-	97.7°C
79	10		Cl	H	-O-C$(CH_3)_2$-$(CH_2)_2$-	122.6°C
80	13	H_2N-$(CH_2)_3$-	Cl	H	-O-C$(CH_3)_2$-$(CH_2)_2$-	128.6°C
81	7		Cl	H	-O-C$(CH_3)_2$-$(CH_2)_2$-	119.0°C
82	10	$(CH_3)_2$CH-O-$(CH_2)_3$-	Cl	H	-O-C$(CH_3)_2$-$(CH_2)_2$-	215.4°C / HCl
83	9	NC-CH_2-	H	*	-O-C$(CH_3)_2$-CH_2-	-
84	12	H_2N-$(CH_2)_2$-	H	*	-O-C$(CH_3)_2$-CH_2-	-
85	10		Cl	H	-O-C$(CH_3)_2$-$(CH_2)_2$-	208.5°C / HCl
86	13	H_2N-$(CH_2)_2$-	Cl	H	-O-C$(CH_3)_2$-CH_2-	2 HCl
87	9	4-F-C_6H_4-O-$(CH_2)_3$-	Cl	H	-O-$(CH_2)_2$-	134.0°C
88	10	$(4\text{-F-}C_6H_4)_2$CH-$(CH_2)_2$-	Cl	H	-O-C$(CH_3)_2$-CH_2-	193.4°C / HCl

Co. No.	Ex. No.	L	R^1	R^2	-O-A-	物理数据 (mp.)
89	7		Cl	H	-O-$(CH_2)_2$-	141.5°C
90	7		Cl	NH_2	-O-$(CH_2)_3$-	131.8°C
91	17	HO-$(CH_2)_2$-	Cl	NH_2	-O-$(CH_2)_3$-	126.0°C
92	10		Cl	H	-O-$(CH_2)_2$-	104.5°C
93	7		Cl	H	-O-$(CH_2)_2$-	112.8°C
94	9	NC-CH_2-	Cl	H	-O-$(CH_2)_2$-	208.6°C
95	8		Cl	H	-O-$(CH_2)_2$-	117.0°C
96	18		Cl	H	-O-$(CH_2)_2$-	89.1°C
97	7		Cl	NH_2	-O-$(CH_2)_3$-	126.5°C / (-)-(R) $[\alpha]_{D\ 1\%CH_3OH}^{20}$ = -11.8°

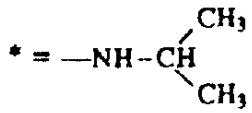
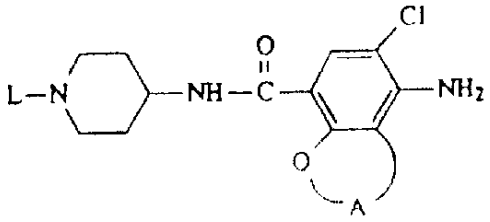
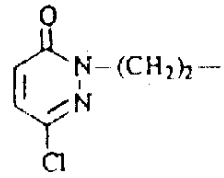
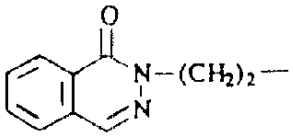
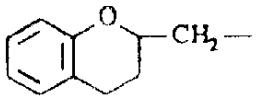
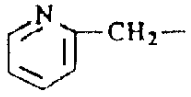
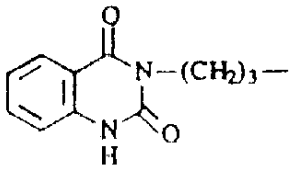
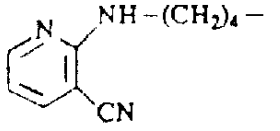
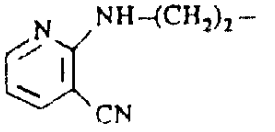
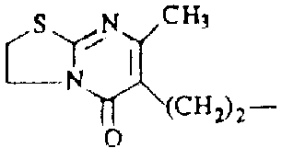
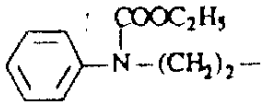
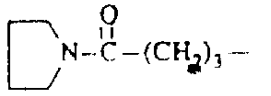
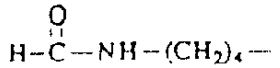
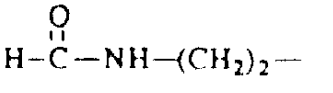
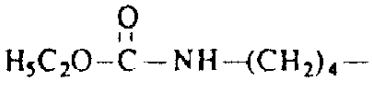
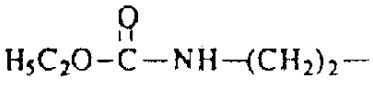
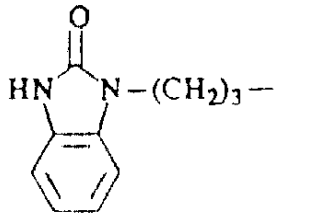
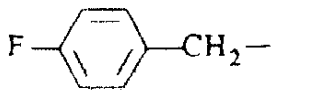
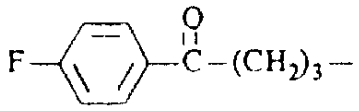
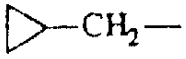
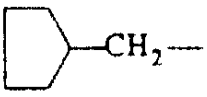


表3中所列化合物按照与前述实施例（７－２０）所述方法相似的方法制备。

表3



化合物编号	L	-O-A-
98		-O-(CH$_2$)$_3$-
99		-O-(CH$_2$)$_3$-
100		-O-(CH$_2$)$_3$-
101		-O-(CH$_2$)$_3$-
102		-O-(CH$_2$)$_3$-
103		-O-(CH$_2$)$_3$-
104		-O-(CH$_2$)$_3$-
105		-O-(CH$_2$)$_3$-
106		-O-(CH$_2$)$_3$-
107	CH$_3$O-(CH$_2$)$_3$-	-O-(CH$_2$)$_3$-
108		-O-(CH$_2$)$_3$-
109	(CH$_3$)$_2$CH-NH-(CH$_2$)$_2$-	-O-(CH$_2$)$_3$-
110	(CH$_3$)$_2$CH-NH-(CH$_2$)$_4$-	-O-(CH$_2$)$_3$-
111		-O-(CH$_2$)$_3$-

化合物编号	L	-O-A-
112		-O-$(CH_2)_3$-
113		-O-$(CH_2)_3$-
114		-O-$(CH_2)_3$-
115		-O-$(CH_2)_3$-
116	HO-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-	-O-$(CH_2)_3$-
117		-O-C$(CH_3)_2$-CH_2-
118		-O-C$(CH_3)_2$-CH_2-
119		-O-C$(CH_3)_2$-CH_2-
120	CH_2=CH-CH_2-	-O-C$(CH_3)_2$-CH_2-
121		-O-C$(CH_3)_2$-CH_2-
122		-O-C$(CH_3)_2$-CH_2-

C. 药理学实施例

下述试验说明本发明化合物的有用的胃肠能动性刺激性质，特别是说明其增强结肠收缩性的能力。

实施例21

诱导升结肠收缩

按照与The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics，234，776－783（1985）中所述方法相似的方法进行该试验。将4．5厘米长的各结肠段在37．5℃下在2克负荷下竖直地悬挂在100毫升De Jalon溶液〔KCl 5.6 mM；$CaCl_2 \cdot 2H_2O$ 0.54 mM；$NaHCO_3$ 5.9 mM；NaCl 154.1 mM；葡萄糖2．8 mM〕中，通入95%O_2和5%CO_2的混合气。用HP 7 DCDT－1000，JSID位移传感器控制装置测定等张收缩。经过20分钟左右的稳定期后，以15分钟的时间间隔给予3．4×10^{-6} M的醋甲胆碱。当可得到重复收缩时，给浴液中加入试验化合物。使化合物的作用持续10分钟，化合物作用相对于由3．4×10^{-6} M醋甲胆碱诱导的最大收缩来表示。一些代表性的式（Ⅰ）化合物的百分作用示于下表4中。

表 4

化合物编号	剂量 3.10^{-6}M	剂量 3.10^{-7}M
2	-	28
3	52	20
16	-	30
17	-	30
19	-	35
20	-	41
22	46	29
23	48	26
30	-	36
65	-	27
81	-	27

D．组合物实施例

下列制剂是举例说明适于按照本发明对温血动物进行全身给药或局部给药的、剂量单位形式的典型药物组合物。

在所有这些实施例中所用的“活性成分”（A.I.）是指式（I）化合物、其可药用的酸加成盐或其立体化学异构形式。

实施例２２：口服液

将９克４－羟基苯甲酸甲酯和１克４－羟基苯甲酸丙酯溶于４升煮沸的纯水中。在３升该溶液中先溶解１０克2，３－二羟基丁二酸，然后溶解２０克A.I.。将后一种溶液与前一种溶液的剩余部分合并，

于其中加入１２升１，２，３－丙三醇和３升山梨醇７０％溶液。将４０克糖精钠溶于０．５升水中，加入２毫升树莓和２毫升醋栗香精。将后一种溶液与前一种溶液合并，加入足量的水至体积２０升，由此提供了每茶匙（５毫升）含５毫克A.I.的口服液，将得到的溶液装入合适的容器中。

实施例２３：胶囊

将２０克A.I.、６克月桂基硫酸钠、５６克淀粉、５６克乳糖、０．８克胶态二氧化硅和１．２克硬脂酸镁一起剧烈搅拌。然后把得到的混合物装入1000个合适的硬明胶胶囊中，每个胶囊含有２０毫克A.I.。

实施例２４：薄膜包衣片

片核的制备：

将１００克A.I.、５７０克乳糖和２００克淀粉的混合物充分混合，然后用５克十二烷基硫酸钠和１０克聚乙烯基吡咯烷酮（Kollidon-K90®）在约２００毫升水中的溶液润湿。将湿粉状混合物过筛，干燥，再过筛。然后加入１００克微晶纤维素（Avicel®）和１５克氢化植物油（Sterotex®）。将整个混合物充分混合并压成片，得到10，000片，每片含１０毫克A.I.。

包衣：

于１０克甲基纤维素（Methocel 60HG®）在７５毫升变性酒精中的溶液中加入５克乙基纤维素（Ethocel 22 cps®）在１５０毫升二氯甲烷中的溶液。然后加入７５毫升二氯甲烷和２．５毫升1，2，3－丙三醇。将１０克聚乙二醇熔化并溶解于７５毫升

二氯甲烷中。将后一种溶液加到前一种溶液中，然后加入2．5克硬脂酸镁、5克聚乙烯基吡咯烷酮和30毫升浓缩的着色悬浮液（Opaspray K-1-2109®），将整个混合物均化。在包衣装置中用得到的这种混合物对片核进行包衣。