

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D451/04
A61K 31/46

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98806195.3

[43]公开日 2000年7月19日

[11]公开号 CN 1260794A

[22]申请日 1998.4.15 [21]申请号 98806195.3

[30]优先权

[32]1997.4.18 [33]FR [31]97/04802

[86]国际申请 PCT/FR98/00754 1998.4.15

[87]国际公布 WO98/47898 法 1998.10.29

[85]进入国家阶段日期 1999.12.14

[71]申请人 圣诺菲-合成实验室公司

地址 法国巴黎

[72]发明人 S·热格哈姆 A·洛克黑德 F·加利

A·内德勒 A·萨姆森

T·加勒特

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

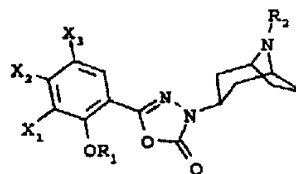
代理人 吴大建

权利要求书 3 页 说明书 17 页 附图页数 0 页

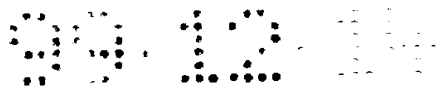
[54]发明名称 作为 5-HT₄ 受体配位体的 5-芳基-3-(8-氮杂双环[3.2.2]辛-3-基)-1,3,4-二唑基-2(3H)酮衍生物

[57]摘要

通式(I)的化合物,其中 R₁代表烷基或环烷基甲基, X₁代表氢或卤原子或烷氧基,或者 OR₁和 X₁共同代表 -OCH₂O-、-O(CH₂)₂-、-O(CH₂)₃-、-O(CH₂)₂O- 或 -O(CH₂)₃O- 基团, X₂代表氢原子或氨基, X₃代表氢原子或卤原子,且 R₂代表氢原子、任选地取代的烷基、任选地取代的苯基烷基或其中 n 代表从 1 至 6 的数且 Z 代表哌啶-1-基的 -(CH₂)_nCO-Z 基团,治疗应用。

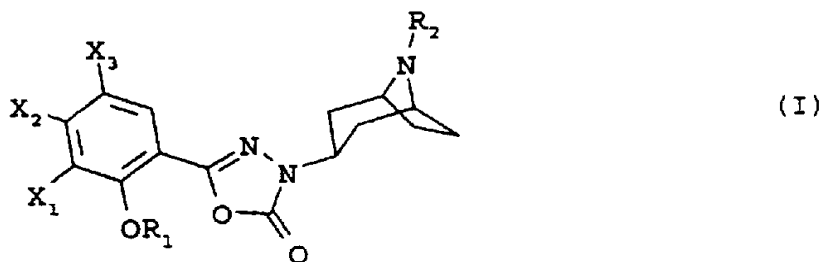


(I)



权利要求书

1. 以纯的几何或旋光异构体或异构体混合物形式存在的通式(I)的化合物



5

其中

R_1 代表 (C_1-C_4) 烷基或 (C_3-C_7) 环烷基甲基,

X_1 代表氢原子或卤原子或 (C_1-C_4) 烷氧基,

或者

10 OR_1 和 X_1 共同代表式 $-OCH_2O-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ 、 $-O(CH_2)_3-$ 、 $-O(CH_2)_2O-$ 或 $-O(CH_2)_3O-$ 的基团,

X_2 代表氢原子或氨基,

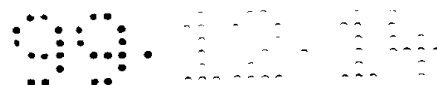
X_3 代表氢原子或卤原子, 和

15 R_2 代表氢原子、任选地取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地在苯环上取代的苯基 (C_1-C_4) 烷基、或通式为 $-(CH_2)_nCO-Z$ 的基团, 其中 n 代表从 1 至 6 的数, 且 Z 代表哌啶-1-基或 4-(二甲基氨基)哌啶-1-基, 以游离碱或酸加成盐的形式存在。

2. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于 R_2 代表丁基或 2-苯基乙基。

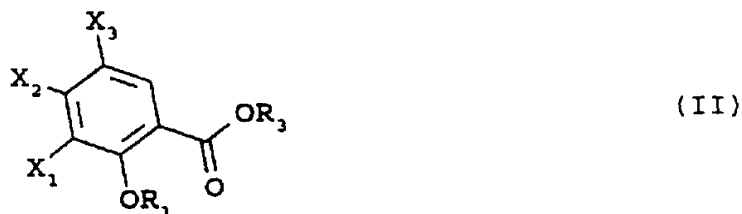
20 3. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于 R_2 代表由卤原子或三氟甲基任选地在苯环上取代的苯基 (C_1-C_3) 烷基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于 R_2 代表 4-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-氧代丁基、5-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-5-氧代戊基

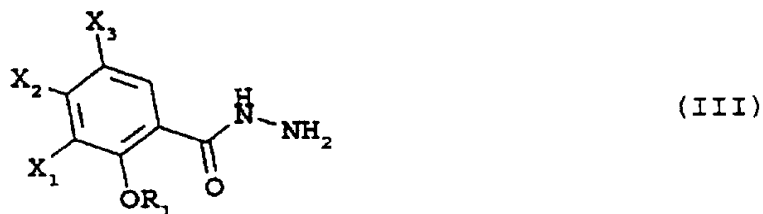


或 6-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-6-氧代己基。

5. 权利要求 1 的化合物的制备方法，其特征在于使通式(II)的酯

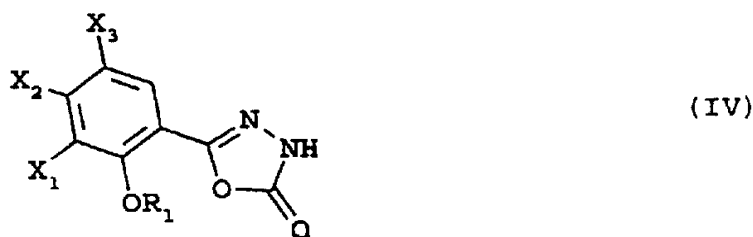


5 其中 R₁、X₁、X₂ 和 X₃ 如权利要求 1 所定义并且 R₃ 代表甲基或乙基，与水合肼反应，得到通式(III)的酰肼：

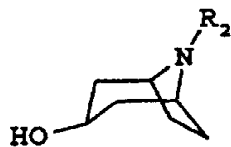
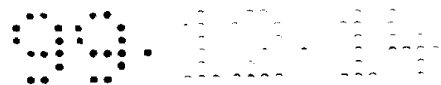


用光气或者氯甲酸苯酯使其环合成为通式(IV)的噁二唑，

10



之后在三苯基磷和偶氮二羧酸乙酯存在下，使通式(IV)的噁二唑与通式(V)的托烷醇反应：

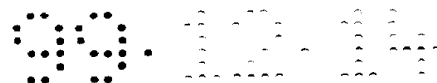


(v)

5 其中 R_2 如关于通式(I)所定义但是除了氢原子外或者代表(1,1-二甲基乙氧基)羰基保护基团, 之后如果必要的话, 为了得到其中 R_2 代表氢原子的通式(I)化合物, 通过三氟乙酸使托烷环的氮脱去保护, 并且如果需要的话, 使所得到的化合物与通式 R_2-X 的衍生物反应, 其中 X 代表离去基团并且 R_2 如关于通式(I)所定义除了氢原子外。

6. 药物, 其特征在于其含有权利要求 1 至 4 中任一项的化合物。

10 7. 药用组合物, 其特征在于其含有权利要求 1 至 4 中任一项的化合物和赋形剂。

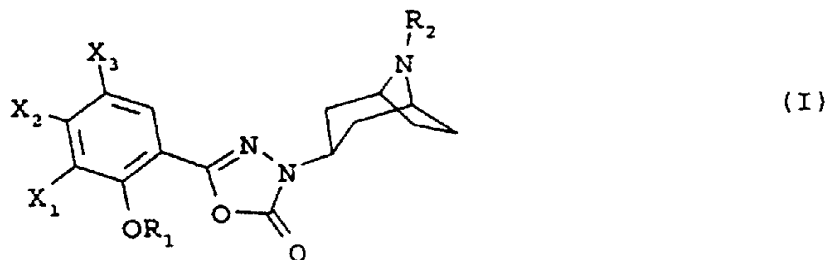


说明书

作为 5-HT₄ 受体配位体的 5-芳基-3-(8-氮杂双环[3.2.2]
辛-3-基)-1,3,4-噁二唑基-2(3H)-酮衍生物

5

本发明涉及通式(I)的化合物:



其中

R₁ 代表(C₁-C₄)烷基或(C₃-C₇)环烷基甲基,

X₁ 代表氢原子或卤原子或(C₁-C₄)烷氧基,

10

或者

OR₁ 和 X₁ 共同代表式-OCH₂O-、-O(CH₂)₂-、-O(CH₂)₃-、-O(CH₂)₂O- 或
-O(CH₂)₃O-的基团,

X₂ 代表氢原子或氨基,

X₃ 代表氢原子或卤原子, 和

15

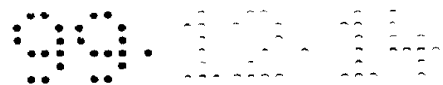
R₂ 代表氢原子、任选地取代的(C₁-C₆)烷基、任选地在苯环上取代的
苯基(C₁-C₄)烷基、或通式为-(CH₂)_nCO-Z 的基团, 其中 n 代表 1 至 6,
Z 代表哌啶-1-基或 4-(二甲基氨基)哌啶-1-基。

当 R₂ 代表任选地取代的烷基时, 这样的基团优选地为丁基或 2-
苯基乙基。

20

当 R₂ 代表任选地在苯环上取代的苯基(C₁-C₃)烷基时, 这样的基
团优选地为用卤原子或三氟甲基任选地取代的苯基(C₁-C₃)烷基。

当 R₂ 代表通式为-(CH₂)_nCO-Z 的基团时, 这样的基团优选地为 4-
[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-氧代丁基、5-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-
基]-5-氧代戊基或 6-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-6-氧代己基。



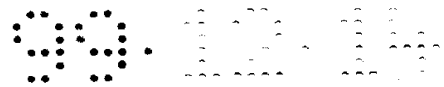
本发明化合物能以游离碱或酸加成盐的形式存在。因为拓烷环的缘故，它们也能以内向或外向异构体的形式存在。此外，某些取代基 R_2 可能含有一个不对称碳原子；这些化合物因此能以多种纯的或混合的几何和/或旋光异构体形式存在。

5 依据本发明，通式(I)的化合物可以通过以下流程阐明的方法来制备。

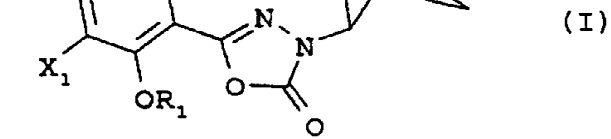
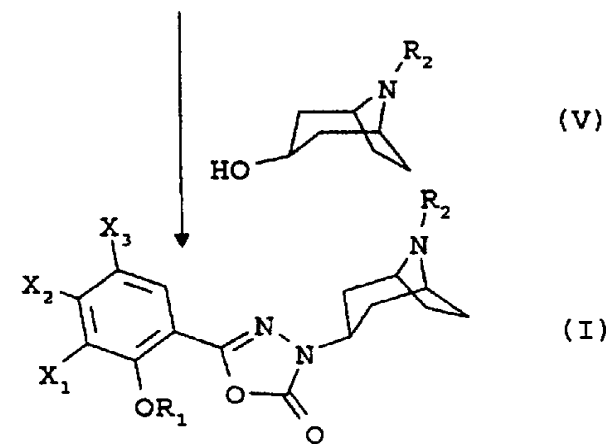
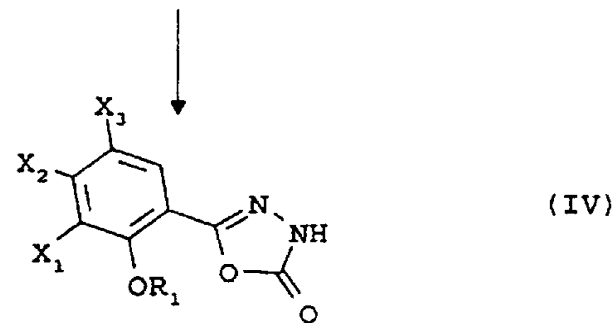
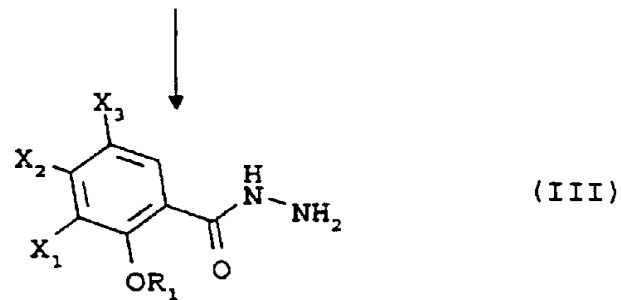
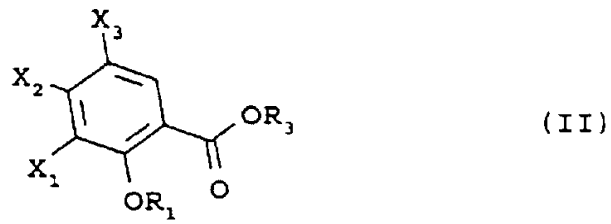
10 在无溶剂或在极性质子溶剂如乙醇中，使其中 R_1 、 X_1 、 X_2 和 X_3 如上所定义并且 R_3 代表甲基或乙基的通式(II)的酯与水合肼反应，得到通式(III)的酰肼，该酰肼或者通过在质子惰性溶剂如二噁烷中用光气，或者通过在质子惰性溶剂如甲苯中用氯甲酸苯酯环合为通式(IV)的噁二唑。

15 然后在三苯基膦和偶氮二羧酸乙酯存在下、于质子惰性溶剂如四氢呋喃中，使通式(IV)的噁二唑与其中 R_2 如关于通式(I)所定义但是除了氢原子外或者代表(1,1-二甲基乙氧基)羰基保护基团的通式(V)的托烷醇反应，之后，如果必要的话，通过三氟乙酸使拓烷环的氮脱去保护得到其中 R_2 代表氢原子的通式(I)化合物，并且如果需要的话，在三乙胺存在下、于质子惰性溶剂如乙腈中，使所得到的化合物与其中 X 代表离去基团如卤原子或甲磺酸酯或对甲苯磺酸酯基团并且 R_2 如关于通式(I)所定义但除了氢原子外的通式 R_2 -X 衍生物反应。
20 起始的通式(II)的酯和/或相应的酸特别在专利申请 EP-0231139、EP-0234872、WO-8403281、WO-9316072 和 WO-9419344 中描述。

25



流程



通式(V)的托烷醇为已知的或能够根据任何已知的方法来制备。
8-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇通过在 *Drug*



Metabolism and Disposition (1992) 20(4) 596-602 中描述的方法来制备。

下列实施例详细阐明了本发明几个化合物的制备。元素微量分析和 IR 和 NMR 谱证实了所得到化合物的结构。标题中圆括号给出的化合物编号对应于以后在表中给出的那些编号。在化合物命名中，破折号“-”形成了该词的一部分，而破折号“_”仅仅用作表明一条线断开；如果不存在线条断开则应将其删除，并且不必用正常的破折号或者空格代替。

10 实施例 1 (化合物 1 号)。

5-*(*4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯基)-3-*(*8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。

1.1. 4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰肼。

15 将悬浮于 460 ml 乙醇中的 4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸甲酯 51.5 g (0.239 mol) 置于 1 L 的反应器中。用 15 分钟加入水合肼 119 g (2.39 mol) 并且该混合物在回流下加热 15 小时。

用冰浴冷却该混合物，滤出沉淀用乙醇漂洗，并在 80℃ 下减压干燥 2 小时 30 分钟。

20 由此得到产物 47.5 g。

熔点：211℃。

1.2. [2-氯-5-甲氧基-4-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]氨基甲酸苯基甲酯。

25 在室温磁力搅拌下，用 1 小时将 1.93 M 光气的甲苯溶液 461 ml (0.875 mol) 滴加到在 3 L 反应器中的 37.7 g (0.175 mol) 的 4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰肼的 1200 ml 二噁烷悬浮液中。

将该混合物室温下搅拌过夜，然后在 80℃ 下加热 1 小时。通过在此温度下 2 小时内通入氩气流来冲洗过量的光气。然后加入苯甲醇 72 ml (0.7 mol)，并在 100℃ 下继续加热 1 小时。冷却该混合物并



在减压下浓缩，该残余物在异丙醚中研磨。滤出并干燥所得到的固体。由此得到产物 60.3 g。

熔点：214℃。

5 1.3. [2-氯-4-[4-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-甲氧基苯基]氨基甲酸苯基甲酯盐酸盐。

将溶于 15 ml 四氢呋喃的 1 g (2.66 mmol) [2-氯-5-甲氧基-4-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]氨基甲酸苯基甲酯、0.47 g (3.33 mmol) 内-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇和三苯基膦 1.05 g (4 mmol) 置于 50 ml 三颈圆底烧瓶中，将该混合物冷至 0℃，加入 0.63 ml 即 10 0.70 g (4 mmol) 的偶氮二羧酸乙酯，该混合物在 40℃ 下搅拌 3 小时 30 分钟。

减压下蒸发溶剂，该残余物用 15 ml 乙醚和二异丙基醚的混合物处理并且过滤收集固体。在漂洗和干燥后，得到固体 1.6 g，其盐酸盐以常规方法来制备，随后丙酮研磨并以乙醇重结晶。得到盐 2.22 g。

15 1.4. 5-(4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯基)-3-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。

将 0.94 g (1.76 mmol) [2-氯-4-[4-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-甲氧基苯基]氨基甲酸苯基甲酯盐酸盐置于盛有 17 ml 乙酸的三颈圆底烧瓶中，加入 3.12 ml 33% 20 氢溴酸的乙酸液(即 7 当量氢溴酸)，并且该媒介物搅拌 24 小时。

加入 20 ml 乙醚，过滤收集固体，乙醚漂洗并且用水处理，加氨水至 pH 呈碱性，过滤收集得到很细的沉淀。干燥后分离得到化合物 0.45 g。

熔点：208℃。

25

实施例 2 (化合物 3 号)。

5-(8-氨基-7-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-基)-3-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮盐酸盐。

2.1. [6-氯-8-[4-[8-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-基)氨基甲酸苯基乙酯。

5 将 7.1 g (0.030 mol) 内-8-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇、10 g (0.025 mol) [6-氯-8-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-基)氨基甲酸苯基甲酯(根据步骤 1.1 和 1.2 所描述的方法从相应的苯甲酸甲酯制备)、8.44 g (0.032 mol) 三苯基磷、5.6 g (0.032 mol) 偶氮二羧酸乙酯和 400 ml 干燥四氢呋喃置于圆底烧瓶中，并且该混合物室温下搅拌过夜。减压下蒸除溶剂，
10 该残余物用硅胶柱层析纯化，以乙酸乙酯和庚烷的 50/50 的混合物洗脱，得到化合物 13.0 g。

熔点：210℃。

2.2. [6-氯-8-[4-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-基)氨基甲酸苯基甲酯。

15 将溶解在 150 ml 氯仿中的 13.75 g (0.022 mol) [6-氯-8-[4-[8-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-基)氨基甲酸苯基甲酯置于 500 ml 三颈圆底烧瓶中，在 20 分钟内缓慢加入三氟乙酸 17.05 ml (0.221 mol)，并且将该混合物搅拌 19 小时。再次加入三氟乙酸 17.05 ml (0.221
20 mol)，将该混合物搅拌 5 小时。

将该混合物浓缩，并且残余物以 300 ml 乙醚结晶。以 100 ml 水处理该固体，加入 30% 碳酸钠(soude) 3 ml，用氯仿提取该混合物，蒸发后的残余物以二异丙基醚研磨。得到化合物 7.88 g。

熔点：140℃。

25 2.3. 5-(8-氨基-7-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-基)-3-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮盐酸盐。

在 10 ml 乙酸中制备 [6-氯-8-[4-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-基)氨基甲酸



苯基甲酯 0.88 g (1.72 mmol) 的悬浮液，加入 2.2 ml 33% 氢溴酸溶液的乙酸液，并且该混合物搅拌过夜。将乙醚加到混合物中，过滤收集沉淀，用乙醚漂洗并且用水处理，该溶液用乙酸乙酯洗涤，加入 30% 碳酸钠水溶液 0.5 ml，该混合物用氯仿提取四次，有机相用水洗涤，
5 经硫酸钠干燥，过滤，蒸除溶剂。残余物以乙醚研磨，干燥，在回流下溶于乙醇中并以醇制氯化氢处理。最后分离得到盐酸盐 0.61 g。熔点：210℃。

实施例 3 (化合物 5 号)。

10 5-(8-氨基-7-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-基)-3-(8-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮氢溴酸盐。

3.1. [6-氯-8-[4-(8-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-基)氨基甲酸苯基甲酯。

15 将溶解在 20 ml 乙腈中的 1.54 g (3 mmol) [6-氯-8-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-基)氨基甲酸苯基甲酯和 1.2 g (12 mmol) 三乙胺置于 100 ml 三颈圆底烧瓶中，加入 0.82 g (6 mmol) 1-溴丁烷并且该混合物在 60℃ 下加热 20 小时。

20 蒸除溶剂，残余物用水处理并以乙酸乙酯提取，有机相用水洗涤并干燥，减压下蒸除溶剂，该残余物用硅胶层析纯化，以氯仿、甲醇和氨水的 95/5/0.5 的混合物洗脱。得到化合物 1.25 g。

熔点：142℃。

3.2. 5-(8-氨基-7-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-基)-3-(8-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮氢溴酸盐。

25 将 1.2 g (2.11 mmol) [6-氯-8-[4-(8-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-基)氨基甲酸苯基甲酯、12 ml 乙酸和含有 33% 氢溴酸的乙酸 3 ml 置于 50 ml 圆底烧瓶中，所得到的溶液室温下搅拌 18 小时。



加入乙醚并过滤收集固体，该固体以乙醚漂洗，用丙-2-醇结晶。得到氢溴酸盐 0.92 g，其用乙醇研磨，最后分离得到纯的化合物 0.79 g。

熔点：>260℃。

5 实施例 4 (化合物 4 号)。

5-(8-氨基-7-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-基)-3-[8-(2-苯基乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

4.1. [6-氯-8-[4-[8-(2-苯基乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-基]氨基甲酸苯基甲酯。

10

将溶解在 20 ml 乙腈中的 1.33 g (2.6 mmol) [6-氯-8-[4-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-基]氨基甲酸苯基甲酯、1.05 g (10.4 mmol) 三乙胺和 0.96 g (5.2 mmol) (2-溴乙基)苯置于 100 ml 三颈圆底烧瓶中，并且该混合物在 60℃ 下加热 18 小时。

15

再次加入 0.48 g (2.6 mmol) (2-溴乙基)苯并继续加热 5 小时。

减压下蒸除溶剂，残余物用水处理并以氯仿提取，有机相用水洗涤并干燥，减压下蒸除溶剂，该残余物用硅胶柱层析纯化，以氯仿、甲醇和氨水的 99/1/0.1 的混合物洗脱。得到化合物 1.28 g，在以二异丙基醚结晶后得到纯的化合物 1.18 g。

20

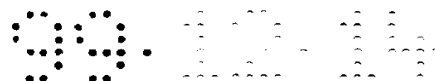
熔点：118℃。

4.2. 5-(8-氨基-7-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-基)-3-[8-(2-苯基乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。

将 1.18 g (1.91 mmol) [6-氯-8-[4-(8-(2-苯基乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-5-基]氨基甲酸苯基甲酯、12 ml 乙酸和溶解在乙酸中的氢溴酸 2.95 ml 置于 50 ml 圆底烧瓶中，并且该溶液室温下搅拌 18 小时。

25

加入乙醚，过滤收集沉淀，该沉淀以乙醚漂洗，由此得到的粗氢



溴酸盐以 13 ml 水和 20 ml 氯仿处理，加入 30%碳酸钠水溶液 0.5 ml，然后该混合物用氯仿提取，减压下蒸除溶剂，且残余物以二异丙基醚研磨。得到以游离碱形式存在的纯化合物 0.703 g。

熔点：227℃。

5 **实施例 5 (化合物 7 号).**

3-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-(6-氯-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-8-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮盐酸盐。

10 将 2.83 g (11.2 mmol)5-(6-氯-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-8-基)-1,3,4-噁二唑基-2(3H)-酮(根据步骤 1.1 和 1.2 所描述的方法从相应的苯甲酸甲酯制备)、2.54 g (11.2 mmol)内-8-(1,1-二甲基乙氧基羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇和 4.11 g (15.68 mmol)三苯基膦置于 100 ml 四氢呋喃中，在氩气氛下将该混合物冷却至 0℃，加入 3.0 ml 偶氮二羧酸乙酯并且将该混合物室温下搅拌过夜。

15 减压下蒸除溶剂，残余物以 100 ml 二氯甲烷处理，加入三氟乙酸 17.3 ml 并且将该混合物搅拌 12 小时。

20 将该混合物浓缩至干，残余物以 1N 盐酸处理，该混合物用乙醚和乙酸乙酯依次洗涤，把碳酸钾加至水相中，混合物用氯仿提取。洗涤有机相并干燥，减压下蒸除溶剂，残余物以 1 当量的醇制氯化氢处理，将该混合物浓缩至干，此残余物以水和丙-2-醇 9/1 的混合物重结晶。过滤并干燥得到化合物 1.8 g。

熔点：254℃。

实施例 6 (化合物 9 号).

3-(8-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-(6-氯-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-8-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮盐酸盐。

25 把 0.96 g (2.38 mmol) 3-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-(6-氯-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-8-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮盐酸盐、0.28 ml 即 0.36 g (2.62 mmol)溴丁烷、0.72 g (5.24 mmol)碳酸钾和 40 ml 乙腈的混合物在 60℃下加热 24 小时。



减压下蒸除溶剂，残余物以水处理并以氯仿提取，洗涤有机相，并干燥，减压下蒸除溶剂，残余物以硅胶柱层析纯化，以二氯甲烷洗脱。该碱以 1 当量的醇制氯化氢处理，浓缩该溶液，此盐以丙-2-醇重结晶，脱水并干燥。得到化合物 0.38 g。

5 熔点：242℃。

实施例 7 (化合物 10 号).

3-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-(5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮盐酸盐。

10 把 3.58 g (15 mmol) 5-(5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(根据步骤 1.1 和 1.2 所描述的方法从相应的苯甲酸甲酯制备)、3.41 g (15 mmol)内-8-(1,1-二甲基乙氧基羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇和 5.51 g (21 mmol)三苯基膦置于 120 ml 四氢呋喃中，在氩气氛下将该混合物冷却至 0℃，加入 4.0 ml 即 4.44 g (25.5 mmol)偶氮二羧酸乙酯，并且将该混合物室温下搅拌过夜。

15 减压下蒸除溶剂，残余物以 150 ml 二氯甲烷处理，加入三氟乙酸 23.1 ml 并且将该混合物搅拌 12 小时。该混合物浓缩至干，残余物以 1N 盐酸处理，该混合物用乙醚和乙酸乙酯依次洗涤，把碳酸钾加入水相至 pH = 10，此混合物用氯仿提取。洗涤有机相并干燥，减压下蒸除该溶剂，残余物以 1 当量的醇制氯化氢处理，将该混合物
20 浓缩至干，此残余物以丙-2-醇和水 49/1 的混合物重结晶。过滤并干燥得到化合物 1.7 g。

熔点：>260℃。

实施例 8 (化合物 11 号).

25 3-[8-(2-苯基乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-5-(5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮盐酸盐。

把 0.80 g (2.08 mmol) 3-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-(5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮盐酸盐、0.31 ml 即 0.43 g (2.29 mmol) 的(2-溴乙基)苯、0.63 g (4.58 mmol)碳酸钾和 30 ml 乙腈的混



合物在 60℃ 下加热 24 小时。

减压下蒸除溶剂，残余物以水处理并以氯仿提取，洗涤有机相并干燥，减压下蒸除溶剂，残余物以硅胶柱层析纯化，以二氯甲烷和乙醇 98/2 的混合物洗脱。该碱以 1 当量的醇制氯化氢处理，浓缩该

5

溶液，以乙醇重结晶，脱水并干燥。得到化合物 0.84 g。

熔点：266℃。

实施例 9 (化合物 15 号).

5-(4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯基)-3-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮氢溴酸盐

10

9.1. [2-氯-4-[4-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-甲氧基苯基]氨基甲酸苯基甲酯。

把溶解在 50 ml 四氢呋喃中的 5.78 g (15 mmol) [2-氯-5-甲氧基-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基]氨基甲酸苯基甲酯、6.0 g (23 mmol) 三苯基膦和 3.5 g (15 mmol) 8-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇置于 100 ml 三颈圆底烧瓶中，将该溶液冷却至 0℃，滴加入 3.64 ml 偶氮二羧酸乙酯，使该混合物回升至 20℃ 并搅拌 3 小时。减压下蒸除溶剂，残余物以 50 ml 二氯甲烷处理，在 0℃ 下加入三氟乙酸 25 ml，将所得到的溶液在室温下搅拌 4 小时。

15

减压下蒸除溶剂，加入 50 ml 水和 100 ml 乙醚并过滤收集沉淀，该沉淀用乙醚漂洗并干燥。

20

得到白色固体 5.0 g。

熔点：156-157℃。

9.2. 5-(4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯基)-3-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮氢溴酸盐

25

把溶解在含有 33% 氢溴酸的乙酸 10 ml 中的 5.0 g (10.6 mmol) [2-氯-4-[4-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-甲氧基苯基]氨基甲酸苯基甲酯置于 25 ml 圆底烧瓶中，将该混合物在室温下搅拌 24 小时。



加入乙醚并过滤收集沉淀，以乙醚漂洗数次。

得到化合物 4.2 g。

熔点：235-237°C。

实施例 10 (化合物 13 号).

5 5-(4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯基)-3-[8-[1-[5-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-5-氧代戊基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(-)-双酒石酸盐。

10 把溶解在 10ml N,N-二甲基甲酰胺中的 0.5 g (1.16 mmol) 5-(4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯基)-3-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮氢溴酸盐、0.286 g (1.16 mmol) 的 1-(5-氯-1-氧代戊基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺和 0.484 ml (3.48 mmol) 三乙胺置于 25 ml 三颈圆底烧瓶中，并且将该混合物在回流下加热 18 小时。

15 减压下蒸除溶剂，加入水并且残余物以二氯甲烷提取。减压下蒸除溶剂，此残余物以硅胶柱层析纯化，先以二氯甲烷和甲醇 90/10 的混合物洗脱，然后再以二氯甲烷、甲醇和氨水 80/20/2 的混合物洗脱。所得到的油以 2 当量的酒石酸处理并最后分离得到白色固体 0.35 g。
熔点：198-201°C。

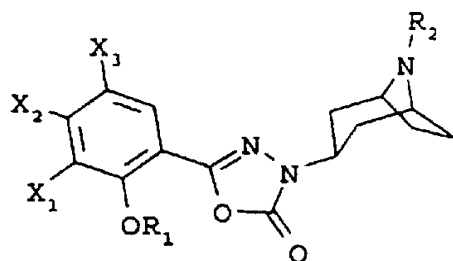
下列表说明了本发明的几个化合物的化学结构和物理性质。

20

25

30

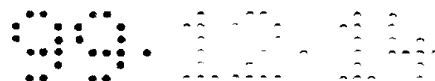
表



(I)

编号	OR ₁	X ₁	X ₂	X ₃	R ₂	盐	熔点 (°C)
1	OCH ₃	H	NH ₂	Cl	-CH ₃	-	208
2	-O(CH ₂) ₂ O-		NH ₂	Cl	-CH ₂ C ₆ H ₅	-	185
3	-O(CH ₂) ₂ O-		NH ₂	Cl	H	HC l	210
4	-O(CH ₂) ₂ O-		NH ₂	Cl	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	-	227
5	-O(CH ₂) ₂ O-		NH ₂	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	HB r	>260
6	-O(CH ₂) ₂ O-		NH ₂	Cl	-CH(CH ₃) ₂	-	254
7	-O(CH ₂) ₃ -		H	Cl	H	HC l	254
8	-O(CH ₂) ₃ -		H	Cl	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	HC l	261
9	-O(CH ₂) ₃ -		H	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	HC l	242
10	-O(CH ₂) ₂ -		H	Cl	H	HC l	>260
11	-O(CH ₂) ₂ -		H	Cl	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	HC l	266
12	-O(CH ₂) ₂ -		H	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	HC l	238
13	-OCH ₃	H	NH ₂	Cl	*	tar	198-201
14	-OCH ₃	H	NH ₂	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	166
15	-OCH ₃	H	NH ₂	Cl	H	HB r	235-237

在盐栏目中，-表示为化合物以碱形式存在，HCl表示为盐酸盐，HBr表示为氢溴酸盐和 tar 表示为酒石酸盐。



*在第十三号化合物中 R_2 为 5-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-5-氧代戊基。

本发明化合物进行试验来证实它们作为治疗活性物质的价值。

5 因此，根据 Grossman 等在 *Br. J. Pharmacol.* (1993) 109 618-624 中描述的方法，研究本发明化合物对豚鼠纹状体中 5-HT₄ 受体的亲和力。

处死体重为 300 至 400 g 的豚鼠(Hartley, Charles River, 法国)，并且摘取它们的大脑，切除它们的纹状体冻存于 -80 °C。

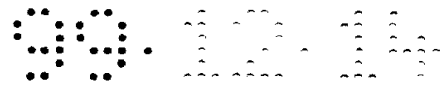
10 在实验那天，在 33 倍体积的 HEPES-NaOH 缓冲液(50 mM, 在 20 °C 下 pH = 7.4)中将组织在 +4 °C 解冻，使用 Polytron™ 研磨机中将该混合物搅匀，该匀浆在 48000 g 离心 10 分钟，回收沉淀并再次混悬，该悬浮液以相同条件重离心并且将最终得到的沉淀以每 ml 30 mg 组织的比例于 HEPES-NaOH 缓冲液中重混悬。在终体积为 1 ml HEPES-NaOH 缓冲液(50 mM, pH = 7.4)中，在 [³H]GR113808(在提到的文章中所述的配位体，比活性 80-85 Ci/mmol)存在下，在受试化合物存在或无受试化合物存在下，将该膜悬浮液 100 μl 于 0 °C 下孵育 120 分钟。通过使用 0.1% 聚亚乙基亚胺预处理的 Whatman GF/B 滤膜过滤使该孵育终止，在 0 °C 下每一支试管以 4 ml 缓冲液冲洗，进行进一步过滤并且通过液体闪烁照相术测定保留在滤膜上的放射
15 20 活性。

在 30 μM 血清素(5-羟色胺)存在下，测定非特异性结合。特异性结合代表在滤膜上回收 90% 总放射活性。

25 对于受试化合物的每一个浓度，测 [³H]GR113808 特异性结合的抑制百分率，随后测定 CI₅₀ 即抑制特异性结合达到 50% 的受试化合物浓度。

最有活性的化合物的 CI₅₀ 值介于 1.3 和 340 nM 之间。

根据 Baxter 等在 *Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol.* (1991) 343 439 中描述的方法，也研究了本发明化合物对大鼠食管 5-HT₄ 受体的



激动剂或拮抗剂作用。

5 使用体重为 300 至 450 g 雄性 Sprague-Dawley 大鼠。迅速取出食管末端部分大约 1.5 cm 的片段，摘除肌肉层，内部肌肉粘膜纵向打开，将其置于含有在 32℃ 下通过氧和二氧化碳气体(95% O₂和 5% CO₂)
10 气流进行氧饱和的 Krebs-Henseleit 溶液的绝缘部件槽中，并且在 0.5 g 基础张力下连接于等距换能器上。通过加入 0.5 μM 氯化氨甲酰胆碱诱导组织收缩，并且等待收缩至稳定 (15 分钟)后，为了使最大松弛定量化使该标本暴露于血清素(1 μM)。洗涤该组织并在 20 分钟
15 后再次加入 0.5 μM 氯化氨甲酰胆碱，使该标本暴露于逐渐增加浓度的 0.1 至 1 μM 的受试化合物。诱导松弛的化合物被认为是 5-HT₄ 激动剂。

15 对于不能诱导松弛的化合物，使该标本暴露于逐渐增加浓度的 0.1nM 至诱导最大松弛的浓度的血清素，并且然后将由血清素造成的在受试化合物存在下的松弛曲线与所述化合物不存在时所测定的标准曲线相比较。如果其存在引起该曲线朝右方位移，则认为此化合物为 5-HT₄ 拮抗剂。

这两个生物试验结果显示本发明化合物是 5-HT₄ 型血清素样受体有利的配位体，并且它们在这些受体上或者作为激动剂或者作为拮抗剂起作用。

20 最后，根据基本上如 Korte A. 等, *Biochem. Phys. Res. Commun.* (1990) 168 979-986 和 West R. E. 等, *Mol. Pharmacol.* (1990) 38 610-613 中描述的那样，体外研究本发明化合物对于大鼠脑组胺样 H₃ 受体的亲合性。

25 处死体重为 250 至 300 g 的雄性 Sprague Dawley 大鼠(OFA, Iffa Credo, 法国)并摘除它们的大脑。在 20 倍体积的 Tris-HCl 缓冲液(50 mM, 在 22℃ 下 pH 7.4)中使用 Polytron™ 研磨机(20 秒, 位置 7)使该组织均化。该匀浆在 1000 g 下离心 10 分钟，然后其上清液于 4℃ 下在 45000 g 下离心 20 分钟。然后通过缓冲液中再悬浮、均化和离



心来洗涤沉淀。最终得到的沉淀以每 ml 100 mg 初始组织的比例于缓冲液重混悬，然后分成 11 ml 的等分冻存于 -80°C 。在实验那天，在受试化合物存在或无受试化合物存在下，在最后体积为 500 μl 的 Tris-HCl 缓冲液中、在 0.5 nM $[^3\text{H}]\text{N}^{\alpha}$ -甲基组胺(比活性 75-80 Ci/mmol, New England Nuclear, Du Pont de Nemours, Boston, USA)存在下，将所述膜悬浮液(100 μl , 300 至 400 μg 蛋白质)于 30°C 下孵育 60 分钟。通过使用聚亚乙基亚胺(0.4%)预处理的 Whatman GF/BTM 滤膜过滤使该孵育终止。每一支反应试管以 4 ml 冷的(0°C)Tris-HCl 缓冲液冲洗三次。将滤液在干燥箱中于 120°C 下干燥 5 分钟。保留在滤膜上的放射活性通过液体闪烁照相术测定。在 10 μM 的硫代过酰胺(N-环己基-4-(1H-咪唑-4-基)吡啶-1-羰基硫代酰胺)的存在下测定非特异性结合。

对于受试化合物的每一个浓度，计算 $[^3\text{H}]\text{N}^{\alpha}$ -甲基组胺特异性结合抑制百分率，然后测定抑制结合达到 50%的化合物的浓度 CI_{50} 。

在此试验中最有活性的本发明化合物的 CI_{50} 值约为 35 nM。

对本发明化合物进行的各种生物试验的结果显示它们是 5-HT₄ 受体和/或 H₃ 受体的配位体。

这些结果提示该类化合物能够用于涉及 5-HT₄ 和/或 H₃ 受体的疾病的治疗和预防，特别是关于中枢神经系统、胃肠系统、下泌尿系统或心血管系统。

关于中枢神经系统，这些疾病和失调尤其包括神经性或精神性的失调如认知失调、精神病、强迫观念与行为与抑郁和焦虑的状态。认知失调包括如记忆和注意缺失、痴呆状态(老年性痴呆如阿尔茨海默氏病或年龄相关的痴呆)、脑血管缺损和帕金森病。精神病包括如妄想狂、精神分裂症、燥狂症和孤独症。强迫观念与行为包括如饮食失调如食欲过盛或食欲丧失。抑郁和焦虑状态包括如早现遗传型焦虑(外科手术前、牙齿治疗前等)和通过依赖或戒除酒精或药物引起的焦虑。最后，也提及的是燥狂症、癫痫、睡眠紊乱、季节性情感



障碍和偏头痛。

5 关于胃肠系统，这些疾病和失调特别包括食管的、胃的或肠的胃能动性直接的或间接的失调、恶心、特殊疾病例如消化不良、溃疡、胃-食管返流、胃肠气胀、应激性肠道综合征、肠分泌失调、例如由霍乱或类癌综合征诱导的腹泻、涉及到或不涉及到空气污染的疾病例如哮喘、鼻炎和呼吸困难。

关于下泌尿系统，这些疾病和失调尤其包括尿失禁、排尿困难和尿潴留。

10 关于心血管系统，这些疾病和失调尤其包括直接的或间接的涉及心律失常、高血压、局部缺血、心肌梗塞或不稳定心绞痛的病理学，包括再通后的再堵塞问题例如溶解纤维蛋白原或血栓溶解治疗后的再堵塞、血管成形术或心脏手术后的再堵塞。青光眼也是能为本发明化合物治疗的疾病。

15 本发明化合物能够以适宜于肠道或非肠道的组合物形式给药，这些剂型如糖衣丸剂、gélules、胶囊剂、可饮用或注射的混悬剂或溶液剂如糖浆剂或安瓿剂等，并且剂量为每日给药 0.001 至 20 mg/kg。