

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96192300.8

[45] 授权公告日 2002 年 10 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1092656C

[22] 申请日 1996.2.21 [21] 申请号 96192300.8

[30] 优先权

[32] 1995.3.1 [33] EP [31] 95200501.5

[86] 国际申请 PCT/EP96/00784 1996.2.21

[87] 国际公布 WO96/26937 英 1996.9.6

[85] 进入国家阶段日期 1997.9.1

[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 J·P·R·M·A·博斯曼斯

[56] 参考文献

CN1045781 1990.10.3 C07D413/04

CN1054598 1991.9.18 C07D413/04

EP76530 1983.4.13 C07D413/04

JP-A-6-157518 1994.6.3 C07D413/04

审查员 曾武宗

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

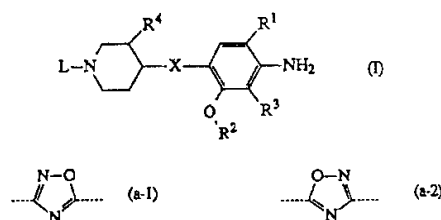
代理人 邵红 罗才希

权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 0 页

[54] 发明名称 促动力噁二唑类

[57] 摘要

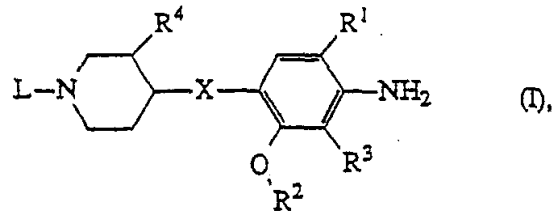
本发明涉及新的式(I)噁二唑衍生物,其N-氧化物,药用酸加成盐和立体化学异构体,其中的R¹是氢或卤素;R²是C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基或C₂₋₆炔基;R³是氢;或R²和R³一起构成一个C₂₋₃链烷二基,其中的一个或两个氢原子可被C₁₋₄烷基取代;R⁴是氢或C₁₋₆烷氧基;X是(a-1)或(a-2)的二价基团;L是式-Alk-R⁵或-Alk-O-R⁶的基团,Alk是C₁₋₁₂链烷二基;R⁵是氢、氰基、C₁₋₆烷羰基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、芳基、芳羰基、四氢呋喃、二氧戊环、被C₁₋₆烷基取代的二氧戊环、二噁烷、被C₁₋₆烷基取代的二噁烷;R⁶是氢、芳基、C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷羰基;芳基的定义是苯基,或是至多被三个选自卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基的取代的苯基。本发明还涉及含有这些混合物的药用组合物,所述混合物及组合物的制备方法,它们的药用用途,特别是治疗于结肠蠕动降低有关症状的药物用途。



权 利 要 求 书

1. 下式化合物, 其 N-氧化物, 药用酸加成盐或立体化学异构体:

5



其中:

10

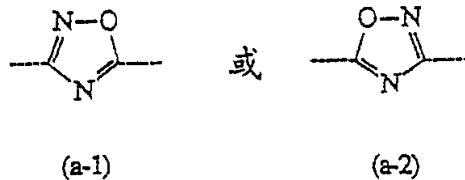
R^1 是氢或卤素;

R^2 和 R^3 一起构成一个 C_{2-3} 链烷二基, 其中的一个或两个氢原子可被 C_{1-4} 烷基取代;

R^4 是氢、羟基或 C_{1-6} 烷氧基;

X 是下式的二价基团;

15



20

L 是下式基团;

- Alk - R^5 (b)

- Alk - O - R^6 (c)

Alk 是 C_{1-12} 链烷二基;

25

R^5 是氟基或四氢呋喃;

R^6 是 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、被卤素取代的苯基;

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是氯。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^4 是氢。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是氯, R^2 和 R^3 一起形成乙二基;

30

R^4 是氢; 且 L 是其中 R^6 为甲基的式 (c) 基团。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自:

5-氯-2,3-二氢-7-[3-[1-(3-甲氧丙基)-4-哌啶基]-1,2,4

- 噁二唑-5-基]-4-苯并呋喃胺;

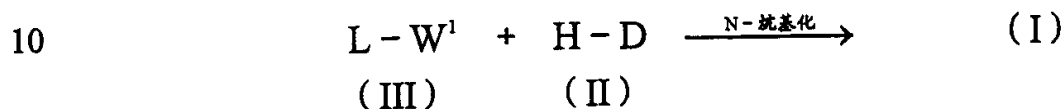
5-氯-2,3-二氢-7-[5-[1-(3-甲氧丙基)-4-哌啶基]-1,2,4-

-噁二唑-3-基]-4-苯并呋喃胺;

其 N-氧化物, 药用酸加成盐及其立体化学异构体。

- 5 6. 组合物, 该组合物含有药用载体及作为活性成份的治疗有效量的权利要求 1-5 中任一权利要求所要求的化合物。

7. 权利要求 1 化合物的制备方法, 其特征在于: 用式 (III) 中间体使式 (II) 中间体烷基化,



- 15 并且还可以任选通过官能团转换反应将式 (I) 化合物互相转换; 并且如果需要, 将式 (I) 化合物转化成药用酸加成盐, 或相反的, 用碱将酸加成盐转换成游离碱形式; 和/或制得其立体化学异构体。

说明书

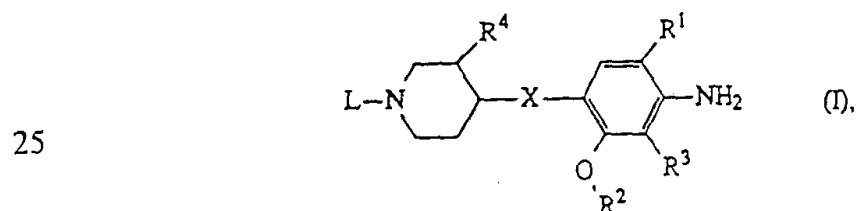
促动力噁二唑类

5 本发明涉及新的促动力 (Prokinetic) 噁二唑衍生物。另外还涉及含有这类衍生物的药物组合物、所述化合物及组合物的制备方法, 它们的药物用途, 特别是在治疗与结肠蠕动降低有关的症状的药物方面的用途。

EP - 0,076,530, EP - 0,389,037 和 EP - 0,445,862 公开了具有胃
肠蠕动刺激性能的 N - (4 - 哌啶基) 苯甲酰胺衍生物。 WO - 94/12494
10 描述了二甲基苯并呋喃和二甲基苯并吡喃的 5 - HT₃ 拮抗剂用途。 WO
- 93/02677 记述了噁二唑作为 5 - HT₄ 受体拮抗剂。 WO 94/08994 记载
了作为 5 - HT₄ 受体拮抗剂的一系列 1 - 丁基 - 4 - 哌啶基甲基取代的
双环苯甲酸酯衍生物。 WO 94/08995 描述了作为 5 - HT₄ 受体拮抗剂的一些其它 1 - 丁基 - 4 - 哌啶基甲基取代的双环苯甲酸酯衍生物。 WO
15 94/10174 公开了作为 5 - HT₄ 受体拮抗剂的 N - 哌啶基 (苯并二氧戊环
和 1,4 - 苯并二噁烷) 羧酰胺衍生物。

本发明的化合物通过直接与哌啶环键连的噁二唑部分的存在区别于现有技术化合物。本发明化合物显示出出人意料的有益的肠蠕动刺激性能。更具体地说, 它们显示出增加结肠蠕动效果。

20 本发明涉及下式化合物, 其 N - 氧化物、药用酸加成盐及其立体化学异构体:



其中:

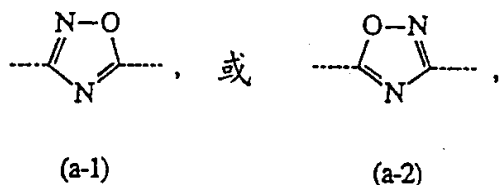
- 30 R¹ 是氢或卤素;
R² 是 C₁-6 烷基、C₂-6 链烯基或 C₂-6 炔基;
R³ 是氢;
或 R² 和 R³ 一起构成一个 C₂-3 链烷二基, 其中的一个或两个氢原子

可被 C_{1-4} 烷基取代;

R^4 是氢、羟基或 C_{1-6} 烷氧基;

X 是下式的二价基团;

5



L 是下式基团;

10 - Alk - R^5 (b)

 - Alk - O - R^6 (c)

Alk 是 C_{1-12} 链烷二基;

R^5 是氢、氟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、芳基、芳基、四氢呋喃、二氧戊环、被 C_{1-6} 烷基取代的二氧戊环、

15 二噁烷、被 C_{1-6} 烷基取代的二噁烷;

R^6 是氢、芳基、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基;

芳基的定义是苯基,或是至多被三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的基团取代的苯基。

前述定义中卤素通常指氟、氯、溴和碘, C_{1-4} 烷基是指含有 1 - 4 个碳原子的直链或支链饱和烃基,例如:甲基、乙基、丙基、丁基、1 - 甲基乙基、2 - 甲基丙基等; C_{1-6} 烷基包括 C_{1-4} 烷基及含有 5 或 6 个碳原子的类似的基团,例如戊基、己基等; C_{2-6} 链烯基是指具有一个双键并含有 2 - 6 个碳原子的直链或支链烃基,例如乙烯基、2 - 丙烯基、3 - 丁烯基、2 - 丁烯基、2 - 戊烯基、3 - 甲基 - 2 - 丁烯基等;

25 C_{2-6} 链炔基是指具有一个叁键并含有 2 - 6 个碳原子的直链或支链烃基,例如:乙炔基、2 - 丙炔基、3 - 丁炔基、2 - 丁炔基、2 - 戊炔基、3 - 甲基 - 2 - 丁炔基等; C_{2-3} 链烷二基是指含有 2 - 3 个碳原子的二价直链或支链烃基,例如:1,2 - 乙二基、1,3 - 丙二基等; C_{1-12} 链烷二基是 C_{2-3} 链烷二基、低级类似基团,即:1,1 - 甲二基和高级类似基团,该类似基团含有 4 - 12 个碳原子,例如:1,4 - 丁二基、1,5 - 戊二基、1,6 - 己二基、1,7 - 庚二基、1,8 - 辛二基、1,9 - 壬二基、1,10 - 癸二基、1,11 - 十一烷二基、1,12 - 十二烷二基及其支链异构

体。

上文所述药用酸加成盐意指式 (I) 化合物可以形成的有治疗活性的无毒酸加成盐。后者可通过用适当的酸处理碱制得。合适的酸包括，例如：无机酸，如氢卤酸，例如盐酸或氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，
5 或有机酸，如乙酸、丙酸、羟乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对 - 甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、对 - 氨基水杨酸、Pamoic 酸等。上文中术语“加成盐”还指式 (I) 化合物及其盐可形成的溶剂化物。这些溶剂的例子有水合物、醇化物等。相反的，也可用碱
10 处理盐将其转化成游离碱的形式。

上文术语“立体化学异构体”是指式 (I) 化合物的所有可能的异构体形式。除非另有说明或指示，化合物的化学含义是指所有可能的立体化学异构体，所述混合物包含基本分子结构的所有非对映体和对映体。更具体地说，立体中心可具有 R - 或 S - 构型；二价饱和环基上的
15 取代基可有顺 - 或反 - 构型。式 (I) 化合物的立体化学异构体显然也包括在本发明范围内。

式 (I) 化合物的 N - 氧化物是指其中的一个或几个氮原子被氧化成所谓 N - 氧化物的式 (I) 化合物，特别是指其中的嘧啶氮原子被 N - 氧化的那些 N - 氧化物。

20 无论在下文何处使用，术语“式 (I) 化合物”均包括其 N - 氧化物形式，药用酸加成盐形式及所有立体化学异构体形式。

令人感兴趣的化合物是 R^4 是氢的式 (I) 化合物。

另一组令人感兴趣的化合物包括 R^1 是卤素，优选氯的式 (I) 化合物。

25 还有一些令人感兴趣的化合物是其中 R^5 优选氰基或四氢呋喃，L 是式 (b) 基团；或其中 R^6 优选 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基或被卤原子取代的苯基，L 是式 (c) 基团的式 (I) 化合物。

具体的化合物是其中 R^2 和 R^3 一起形成 C_{2-3} 链烷二基，优选乙二基，且一个或两个氢原子可被 C_{1-4} 烷基取代的那些式 (I) 化合物。

30 还有一些具体的化合物是其中 R^2 是 C_{1-6} 烷基，较合适是甲基，和 R^3 是氢的那些化合物。

优选的化合物是其中 R^1 是氯； R^2 是甲基； R^3 和 R^4 是氢；L 是式

(b) 基团且其中 R^5 是四氢呋喃或 L 是式 (c) 基团且其中 R^6 是 4-氟苯基的那些式 (I) 化合物。

还有一些优选化合物是其中 R^1 是氯; R^2 和 R^3 一起构成被甲基二取代的乙二基; R^4 是氢; 和 L 是式 (b) 基团且 R^5 是氟基的那些式 (I) 化合物。

其它优选化合物是其中 R^1 是氯, R^2 和 R^3 一起构成乙二基; R^4 是氢; 和 L 是式 (c) 基团且 R^6 是甲基的那些式 (I) 化合物。

最优选的化合物是:

2-氯-5-甲氧基-4-[3-[1-[(四氢-2-呋喃基)甲基]-4-哌啶基]-1,2,4-噁二唑-5-基]苯胺;

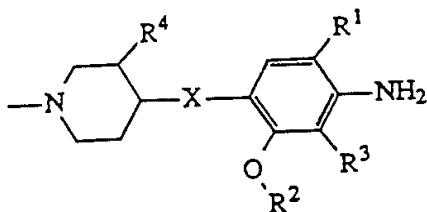
5-氯-2,3-二氢-7-[3-[1-(3-甲氧丙基)-4-哌啶基]-1,2,4-噁二唑-5-基]-4-苯并呋喃胺;

5-氯-2,3-二氢-7-[5-[1-(3-甲氧丙基)-4-哌啶基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-4-苯并呋喃胺;

及其药用酸加成盐和立体化学异构体。

为了简化代表式 (I) 化合物及其某些起始物和中间体的结构式, 下述基团在下文中用符号 D 表示:

20

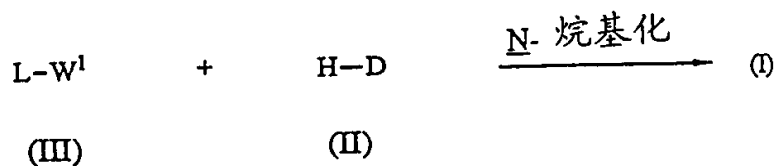


25

在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, 可按照本领域公知的方法, 如萃取、蒸馏、结晶、研制及色谱法进一步提纯。

30

式 (I) 化合物可用式 (III) 中间体, (其中 W^1 是一个如卤素, 例如氯、溴或碘, 或如甲磺酰氧基, 4-甲苯磺酰氧基的磺酰氧基的适当离去基团及类似的离去基团;) 将其中 D 定义同上的式 (II) 哌啶 N-烷基化制得。 (II) 和 (III) 的 N-烷基化反应通常可按下述本领域公知的烷基化方法进行:

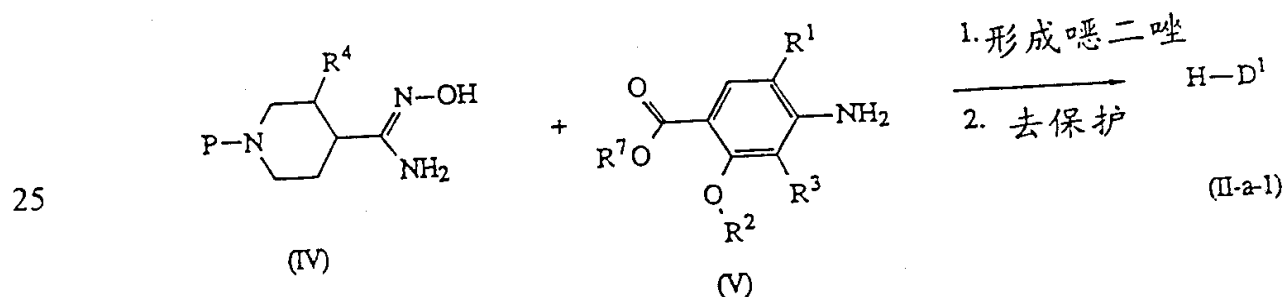


5 也可通过将式 (I) 和合物互相转换制得式 (I) 化合物。

还可以按照将三价氮原子转化为其 N-氧化物形式的本领域公知方法将式 (I) 化合物转化成相应的 N-氧化物。通常可使式 (I) 起始物与合适的有机或无机过氧化物反应来进行所述的 N-氧化反应。合适的无机过氧化物包括如：过氧化氢、碱金属或碱土金属过氧化物，如过氧化钠、过氧化钾；合适的有机过氧化物包括过氧酸，如过氧苯甲酸 (benzenecarboxoperoxoic acid) 或卤代过氧苯甲酸，如 3-氯过氧苯甲酸；过氧链烷酸，如过氧乙酸；烷基氢过氧化物，如叔丁基过氧化氢。适宜的溶剂的例子有：水，低级链烷醇，如乙醇等，烃，如甲苯；酮，如 2-丁酮；卤代烃，如二氯甲烷及这些溶剂的混合物。

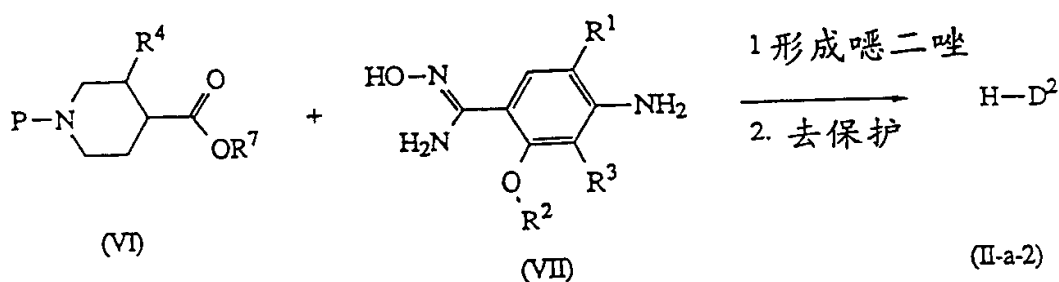
15 其中 X 是式 (a-1) 基团的式 (II) 中间体，该中间体用 H-D¹ (II-a-1) 表示，可由被适当取代的式 (IV) 哌啶与式 (V) 中间体羧酸酯，(其中 R⁷ 是 C₁-6 烷基，) 按照本领域公知的环化方法，随后再按本领域公知方法除去保护基团 P 衍生物而得到。P 代表易于去除的保护基，如 C₁-4 烷羰基，C₁-4 烷氧羰基，苯甲基及类似的本领域公知

20 的 N-保护基团。

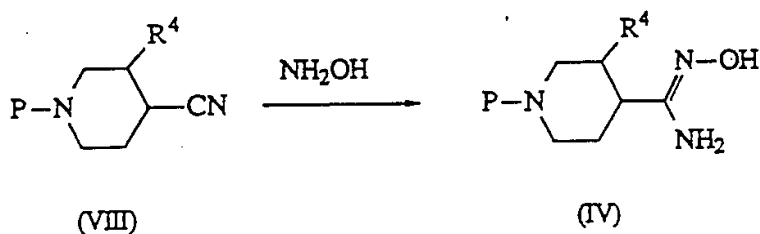


其中 X 是式 (a-2) 基团，以 H-D² (II-a-2) 表示的式 (II) 中间体可由被适当取代的式 (VI) 哌啶，其中 R⁷ 是 C₁-6 烷基，与式

30 (VII) 中间体，按照本领域公知的环化方法，并随后按本领域公知的方法脱去上文定义的保护基 P 衍生物而来。



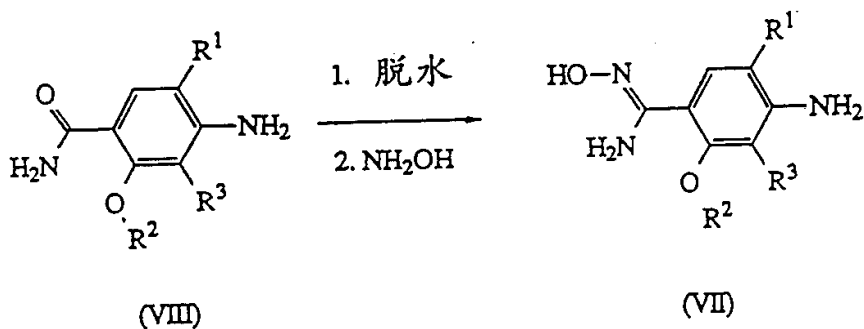
式 (IV) 中间体可通过使式 (VIII) 中间体与肼在反应惰性的溶剂中, 和在如甲醇钠的强碱存在下反应制得。



还可按照对中间体 (II-a-1) 和 (II-a-2) 所述的类似方法; 经噁二唑的生成制得式 (I) 化合物。

式 (V) 中间体羧酸酯可从相应的羧酸, 按照该领域公知的成酯方法制得。所述相应的羧酸在 EP - 0,076,530, EP - 0,389,037 和 EP - 0,445,862 中公开。

式 (VII) 中间体可通过使用合适的脱水剂, 如五氧化二磷, 磷酰氯或亚磺酰氯使式 (VIII) 中间体脱水, 随后再在反应惰性溶剂中及如甲醇钠的强碱存在下使上述生成的腈与肼反应制得。



式 (I) 化合物的外消旋体, 或其其它中间体的任一外消旋体也使用该领域公知方法被拆分它们的旋光异构体。非对映异构体可用如选择结晶的物理分离方法及如逆流分配的色谱技术进行分离, 对映体可通过将其与纯的对映体酸或它们的纯的对映体衍生物形成的非对映体盐选择性结晶互相分离。

式 (I) 化合物, 其 N - 氧化物, 药用酸加成盐及其立体异构体均具有有益的肠蠕动刺激效能。具体而言, 本发明化合物对大肠和小肠均表现出明显的蠕动增加作用。

式 (I) 主题化合物对肠道蠕动的刺激作用, 具体而言是增加结肠蠕动的的作用, 可由“有意识的狗的结肠蠕动”实验来证实, 该实验在下文中进行描述。

就其有用的增加肠蠕动性能而言, 主题化合物可被配制用于各种治疗目的的各种形式。

作为合适的药用组合物, 可以需要提到所有通常作为系统给药所使用组合物。为了制备本发明药用组合物, 可使用治疗有效量的具体化合物, 可以是酸加成盐形式, 作为活性成份与药用载体以紧密掺和的形式混合。根据所需使用的制剂形式可采用多种方式。希望这些药用组合物是适当的单位剂量形式, 优选口服, 直肠给药或肠胃外注射。例如, 在制备口服剂量形式组合物时, 可使用任何有用的药用介质, 例如: 水、乙二醇、油、醇等来制备口服液制剂, 如悬浮液剂、糖浆、剂及溶液。或者在制备粉剂、丸剂、胶囊和片剂时使用如淀粉、蔗糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等的固体载体。由于使用的简便宜行, 片剂和胶囊代表最有利的口服剂量单位形式, 在这种情况下显然要使用固体药用载体。对于肠胃外给药组合物而言, 载体通常包括无菌水, 尽管还有其它成分, 例如可包括增溶成分, 但至少大部分是无菌水。注射液也可被制得, 其中的载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合液。还可制得注射悬浮液, 此时可使用适当的液体载体、悬浮剂等。在适于经皮使用的组合物中, 载体还可以包括增渗剂和/或合适的湿润剂, 另外还可以与小比例的任何性质的适宜添加剂合并使用, 该添加剂应不造成对皮肤的明显侵害。所述添加剂可利于适用于皮肤和/或有助于制得所需组合物。这些组合物可经各种途径使用, 如经透皮吸收途径, 以局部使用 (spot - on) 或软膏形式使用。式 (I) 化合物的酸加

成盐由于其与相应碱形式相比增加的水溶性，明显更适用于含水组合物的制备中。

5 将上述药用组合物配制成单位剂量形式以便于使用和剂量的均匀是特别有利的。在说明书和权利要求书中所使用的单位剂量形式是指适于单一剂量的物理分立单元，每个单元含有根据计算可产生所需治疗效果的预定量活性成份及所需的药用载体。这些单位剂量形式的实例是片剂（包括有凹痕或包衣的片剂）、胶囊、丸剂、粉盒、糯米纸囊剂，注射溶液或悬浮液，茶匙剂，汤匙剂等，及其隔离的多重体。

10 鉴于本发明化合物刺激肠道蠕动的能力，特别是其增加结肠蠕动的能力，可使用主题化合物改善肠道排空或是使肠道排空正常，以免受蠕动紊乱，如小和/或大肠蠕动降低之苦。

15 鉴于式（I）化合物的使用，本发明还提供治疗温血动物肠道蠕动紊乱，如假性梗阻，特别是结肠传送受损的方法。所述方法包括给温血动物系统使用有效肠道刺激量的式（I）化合物。此外还提供了式（I）化合物的药物用途，具体而言是式（I）化合物制造治疗与结肠蠕动降低有关的症状方面的药物用途。

20 治疗这类蠕动紊乱的本领域专业技术人员从下文的实验结果中可确定有效刺激量。有效量应为约 0.01mg/kg ~ 约 10mg/kg 体重，约 0.1mg/kg ~ 约 5mg/kg 体重较为优选。治疗方法还包括每天两至四次给用活性组分的方式。

下述实施例用于对本发明举例说明而不是对本发明范围的限定。下文中“DIPE”是指二异丙醚，“RT”指室温。

实验部分

A 中间体化合物的制备

25 实施例 1

将硫酸（18ml）滴加至冷却的甲醇（90ml）中。再将 4-氨基-5-氯-2,3-二氢-7-苯并呋喃羧酸（20g）加至该混合物中，随后将其搅拌和回流 3 小时。冷却反应混合物并用 CH₃OH/NH₃ 碱化。蒸去溶剂并在水中搅拌残余物。滤出沉淀并用水和 DIPE 洗涤。干燥残余固体，得到 17.2g（81%）4-氨基-5-氯-2,3-二氢-7-苯并呋喃羧酸甲酯（中间体 1；mp.135.4℃）。

30

实施例 2

将乙醇 (150ml) 加至盐酸胍 (17.25g) 的水 (48ml) 溶液中。加入 4-氨基-1-哌啶羧酸乙酯 (45g) 并使混合物冷却。RT 下滴加甲醇钠 (44.4g) 并于 60 °C 将反应混合物搅拌 30 分钟。冷却反应混合物、
5 过滤并将滤液蒸干。残余物用硅胶柱色谱提纯 (洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5)。收集纯的部分并蒸去溶剂, 得到 25g (40%) 4-[氨基胍基甲基]-1-哌啶羧酸乙酯。将这一成份再次溶于 2-丙酮中, 并将其用 HCl/2-丙醇转化成盐酸盐 (1:1)。滤出沉淀并将其干燥, 得到 22g (35%) 4-(氨基胍基甲基)-1-哌啶羧酸乙酯盐酸盐 (中间体 2)。

10 实施例 3

a) 将中间体 2 (10.07g), 乙醇钠 (5.42g) 和分子筛 (45g) 在乙醇 (150ml) 中的混合物于室温下搅拌 30 分钟。将中间体 1 (9.1g) 加入, 并将该反应混合物回流搅拌 10 小时。冷却该反应混合物, 过滤并蒸发滤液。残余物用硅胶柱色谱提纯 (洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5)。
15 收集纯的部分并蒸去溶剂, 得到 11.6g (74%) 4-[5-(4-氨基-5-氯-2,3-二氢-7-苯并呋喃基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-1-哌啶羧酸乙酯 (中间体 3; mp: 162.4 °C)。

b) 将中间体 3 (10g) 和氢氧化钾 (14g) 在 2-丙醇 (200ml) 中的混合物搅拌回流 6 小时。冷却该反应混合物并蒸去溶剂。将水加至残余物中并再蒸发。将残余物在水中搅拌并滤除所得沉淀, 用水洗涤并
20 用硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 90/10)。收集各纯组分并蒸去溶剂, 得到 5.14g (64%) 5-氯-2,3-二氢-7-[3-(4-哌啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-4-苯并呋喃胺 (中间体 4; m. p. 219.0 °C)。

25 如从中间体 1 制备中间体 4 的类似方法, 由 4-氨基-5-氯-2,3-二氢-2,2-二甲基-7-苯并呋喃羧酸乙酯制得 5-氯-2,3-二氢-2,2-二甲基-7-[3-(4-哌啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-4-苯并呋喃胺 (中间体 5; m. p. 198.8 °C); 和

由 4-[5-94-氨基-5-氯-2-甲氧苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-1-哌啶羧酸乙酯制得 2-氯-5-甲氧基-4-[3-(4-哌啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯胺 (中间体 6; m. p. 160.2 °C)。
30

实施例 4

a) 在低于 10 °C 的温度下, 将三乙胺 (0.16mol) 加入到 4 - 氨基 - 5 - 氯 - 2,3 - 二氢 - 7 - 苯并呋喃羧酸 (0.16mol) 在氯仿 (600ml) 中的溶液中。然后加入氯甲酸乙酯 (15.3ml), 并将反应混合物搅拌 45 分钟, 同时在冰浴上冷却。将氨气鼓泡通过该混合物, 并将反应混合物在 RT 下搅拌 3 小时。滤除沉淀, 并用水、5 % NaOH 溶液、水洗涤、干燥, 得到 23.5g (69 %) 4 - 氨基 - 5 - 氯 - 2,3 - 二氢 - 7 - 苯并呋喃甲酰胺 (中间体 7)。

b) 将中间体 7 (0.12mol) 加入到磷酸氯 (120ml) 中, 并将反应混合物在 100 °C 搅拌 45 分钟。将反应混合物冷却并蒸去溶剂。残余物加至冰中并用 CH₂Cl₂ 和甲醇萃取该混合物。有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸去溶剂。残余物用硅胶柱色谱提纯 (洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1)。收集纯的成分并蒸去溶剂, 得到 14.5g (63 %) 4 - 氨基 - 5 - 氯 - 2,3 - 二氢 - 7 - 苯并呋喃腈 (中间体 8)。

c) 将盐酸胍 (5.3g) 的甲醇 (80ml) 溶液加至钠 (1.75g) 的甲醇 (80ml) 溶液中。将该反应混合物于 RT 下搅拌 30 分钟。滤出沉淀并用甲醇 (80ml) 洗涤。将中间体 8 (14.5g) 分份加至滤液中。将该反应混合物搅拌回流 7 小时。将该混合物冷却并蒸去溶剂再将残余物溶于 2 - 丙酮中, 并用 HCl/2 - 丙醇将其转化成盐酸盐 (1:1)。先使该混合物沸腾, 此后再将其冷至 0 °C。滤出沉淀并干燥, 得到 14g (70 %) 4 - 氨基 - 5 - 氯 - 2,3 - 二氢 - N' - 羟基 - 7 - 苯并呋喃甲脒—盐酸盐 (中间体 9)。

d) 将中间体 9 (13.5g), 乙醇钠 (7.5g) 和分子筛 4 Å (30g) 在乙醇 (120ml) 中的混合物于 RT 下搅拌 30 分钟。加入 4 - 吡啶羧酸乙酯 (5.2g) 并将反应混合物搅拌和回流 6 小时。将该混合物冷却、过滤并蒸发滤液。残余物用硅胶柱色谱提纯 (洗脱剂: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 95/5)。收集纯的成分并蒸去溶剂。将 1g 样品用 CH₃CN 结晶。滤出沉淀并使其干燥, 得到 0.5g (19.4 %) 5 - 氯 - 2,3 - 二氢 - 7 - [5 - (4 - 吡啶基) - 1,2,4 - 噁二唑 - 3 - 基] - 4 - 苯并呋喃胺 (中间体 10)。

按照从 4 - 氨基 - 5 - 氯 - 2,3 - 二氢 - 7 - 苯并呋喃羧酸制备中间体 10 相同的方法, 从 4 - 氨基 - 5 - 氯 - 2,3 - 二氢 - 2,2 - 二甲基 - 7

- 苯并呋喃羧酸酯制备 5 - 氯 - 2,3 - 二氢 - 2,2 - 二甲基 - 7 - [5 - (4 - 哌啶基) - 1,2,4 - 噁二唑 - 3 - 基] - 4 - 苯并呋喃胺 (中间体 11, mp. 230.8 °C)。

5 从 4 - 氨基 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧基 - N' - 羟基 - 7 - 苯甲脒一盐酸盐 (公开在 WO 93/02677 中), 按照与实施例 4d) 相同的方法制备 2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 4 - [5 - (4 - 哌啶基) - 1,2,4 - 噁二唑 - 3 - 基] 苯胺 (中间体 12; mp. 174.2 °C)。

B. 式 (I) 化合物的制备

实施例 5

10 将甲基 (3 - 氯丙基) 醚 (1.6g), 中间体 4 (3.9g), 三乙胺 (5ml) 和碘化钾 (催化量) 在二甲基甲酰胺 (60ml) 中的混合物于 60 °C 下搅拌 48 小时。冷却该反应混合物并蒸去溶剂。残余物在 CH₂Cl₂ 和饱和 NaCl 水溶液之间分配。分出有机相并用 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸去溶剂。残余物用硅胶柱色谱提纯 (洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10)。收集所需成份并蒸去溶剂。残余物在 DIPE 中固化, 滤出并溶于 2 - 丙醇中, 用 HCl/2 - 丙醇将其转化成盐酸盐 (1:1)。滤出沉淀并干燥, 得到 1.14g (22.1 %) 5 - 氯 - 2,3 - 二氢 - 7 - [3 - [1 - (3 - 甲氧基丙基) - 4 - 哌啶基] - 1,2,4 - 噁二唑 - 5 - 基] - 4 - 苯并呋喃胺一盐酸盐半水合物 (化合物 1, mp. 244.3 °C)。

20 实施例 6

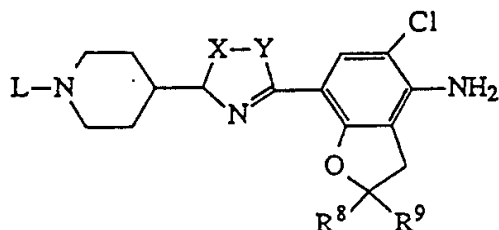
将中间体 5 (4g), 4 - 溴丁腈 (2.2g) 和三乙胺 (4.2ml) 在三甲基甲酰胺 (70ml) 中的混合物于 70 °C 搅拌 2 小时。冷却该混合物并蒸去溶剂。将残余物在 CH₂Cl₂ 和 NH₃/H₂O 之间分配。分配有机相, MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸去溶剂。残余物用硅胶柱色谱提纯 (洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5)。收集纯的成分并蒸去溶剂。残余物于 0 °C 在 DIPE 中固化, 过滤并干燥, 得到 1.89g (38 %) 4 - [5 - (4 - 氨基 - 5 - 氯 - 2,3 - 二氢 - 2,2 - 二甲基 - 7 - 苯并呋喃基) - 1,2,4 - 噁二唑 - 3 - 基] - 1 - 哌啶丁腈 (化合物 3; mp. 151.4 °C)。

实施例 7

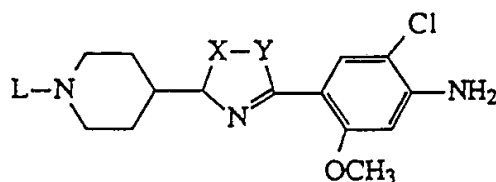
30 将甲磺酸四氢糠酯 (2.34g), 中间体 12 (2.7g) 和碳酸钠 (2.8g) 在 4 - 甲基 - 2 - 戊酮 (180ml) 中的混合物搅拌回流 24 小时。再加入 1g 甲磺酸四氢糠酯并将反应混合物搅拌回流 24 小时。冷却该混合物并用

水洗涤, MgSO_4 干燥, 过滤并使滤液蒸发。残余物用硅胶柱色谱提纯(洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5)。收集纯的成分并蒸去溶剂。残余物用 CH_3CN 结晶。滤出沉淀并干燥, 得到 1.34g (39%) 2-氯-5-甲氧基-4-[5-[1-[(四氢-2-呋喃基)甲基]-4-哌啶基]-1,2,4-噁二唑-3-基]苯胺(化合物 7, mp. 148.5 °C)。

表



Co. No.	实施例号	L	-X-Y-	R ⁸	R ⁹	物理数据
1	5	$\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	=N-O-	H	H	$\text{HCl}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ / mp. 244.3°C
2	5	$\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	-O-N=	H	H	mp. 164.7°C
3	6	$\text{NC-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	=N-O-	CH_3	CH_3	mp. 151.4°C
4	6	$\text{NC-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	-O-N=	CH_3	CH_3	mp. 158.3°C



Co. No.	实施例号	L	-X-Y-	物理数据
5	6	$\text{F-C}_6\text{H}_4\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	-O-N=	mp. 131.0°C
6	6	$\text{F-C}_6\text{H}_4\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	=N-O-	mp. 224.8°C
7	6	$\text{THF-CH}_2\text{-}$	-O-N=	mp. 148.5°C
8	6	$\text{THF-CH}_2\text{-}$	=N-O-	mp. 136.6°C

C. 药物实施例

实施例 8：有意识的狗的结肠蠕动

于通常麻醉和无菌条件下给雌性小猎兔犬体内植入等距力传送器，犬的体重为 7 - 17kg。为了研究结肠的蠕动，将传送器缝合在距回盲肠瓣 8, 16, 24 和 32cm 的结肠处。给犬至少两个星期的恢复期。实验在禁食±20 个小时后开始，在此期间水的喂给没有限制。实验期间借遥侧（无绳）系统之便狗可在其笼中自由行动。这些笼子构筑在一个特殊的房间中，该房间是单向透光的玻璃，即观察者可以看到狗，但狗看不到观察者。经该系统可看到狗的行为及确认狗的排便。来自传送器的信号被一个特殊内置的小传感器盒转换成数字形式。该盒放置在狗穿的外套中。该信号被每个笼子上的麦克风接收并被传送至中央计算机系统中。该实验的参数之一是狗的排便。在服用该试验化合物的第一个三小时内观察并确定狗是否和任何时排便。在第一个三小时内，化合物 1, 2 和 8 引起 60 % 或更多的试验动物排便，使用剂量为 0.31mg/kg。

15 D. 组合物实施例

下述配方给出了根据本发明对于温血动物全身或部分使用所适用的单位剂量形式的典型药用组合物实例。

贯穿这些实施例的“活性成份”（A.I.）是指式（I）化合物，药用酸加成盐或其立体化学异构体。

20 实施例 9：口服液

将 9g 4 - 羟基苯甲酸甲酯和 1g 4 - 羟基苯甲酸丙酯溶于 4l 沸腾纯水中。在 3l 该溶液中先溶解 10g 2,3 - 二羟基丁二酸，随后再加入 20g A.I.。将后一溶液与前一溶液剩余部分合并，并将 12L 1, 2, 3 - 丙三醇和 3L 70 % 山梨糖醇加入其中。再将 40g 糖精钠溶于 0.5l 水中，并将 2ml 覆盆子香精和 2ml 鹅莓香精加入其中。将该溶液与前一溶液合并，加入适量的水至 20l 体积得到一口服液，该口服液含有 5mg A.I./茶匙（5ml）。将所得溶液注入合适的容器中。

实施例 10：胶囊

将 20g A.I., 6g 月桂基硫酸钠, 56g 淀粉, 56g 乳糖, 0.8g 胶体二氧化硅和 1.2g 硬脂酸镁在一起剧烈搅拌。随近将所得混合物注入 1000 个合适的硬明胶胶囊中，每个胶囊含有 20mg A.I.

实施例 11：包衣片剂

片剂芯的制备

- 5 将 100g A.I., 570g 乳糖和 200g 淀粉的混合物充分混合, 随后用 5g 十二烷基硫酸钠和 10g 聚乙烯基吡咯酮在约 200ml 水中的溶液润湿。将该湿的粉末混合物过筛、干燥并再次过筛。再加入 100g 微晶纤维素和 15g 氢化植物油。将其充分混合后压成片, 制得 10,000 片, 每片含 10mg 活性成份。

包衣

- 10 向 10g 甲基纤维素的 75ml 变性乙醇液中加入 5g 乙基纤维素的 150ml 二氯甲烷溶液。然后加入 75ml 二氯甲烷和 2.5ml 1,2,3 - 丙三醇。将 10g 聚乙二醇融化并溶于 75ml 二氯甲烷中。并将后一溶液加至前一溶液中, 然后再加入 2.5g 十八烷酸镁, 5g 聚乙烯基吡咯烷酮和 30ml 浓的颜料悬浮液, 将其均化。用由此得到的混合物在包衣机中将片剂芯包衣。