

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/445



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00803261.0

A61K 31/155 A61K 31/192

A61K 31/216 A61K 47/30

A61K 47/38 A61K 9/32

A61K 9/36 A61K 9/58

A61K 9/62 A61P 7/02

//C07D211/62

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1152684C

[22] 申请日 2000.1.25 [21] 申请号 00803261.0

[30] 优先权

[32] 1999.1.28 [33] JP [31] 19815/1999

[86] 国际申请 PCT/JP2000/000353 2000.1.25

[87] 国际公布 WO2000/044380 日 2000.8.3

[85] 进入国家阶段日期 2001.7.30

[71] 专利权人 帝人株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72] 发明人 左近圣之 榑崎雅彦 藤永贤太郎

山本阳兎 三桥弘明 鹤田和兴

田边裕史 五十岚义晃

审查员 于 杰

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

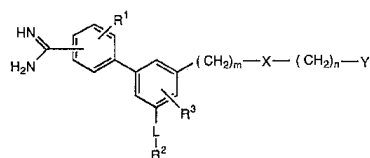
代理人 周慧敏 郭广迅

权利要求书 3 页 说明书 24 页

[54] 发明名称 控制释出制剂

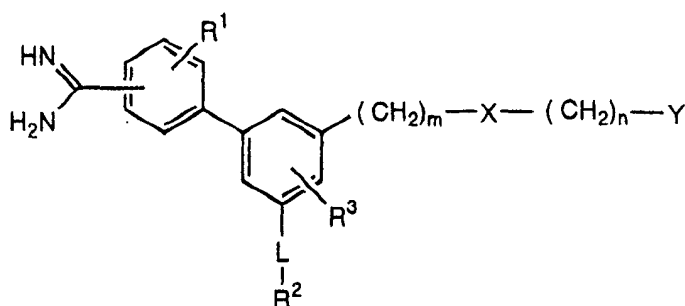
[57] 摘要

含有一种或多种选自下式(I)所示的化合物、该化合物的盐、该化合物的溶剂化物及该化合物盐的溶剂化物,并可减低该化合物与胆汁或胰液中成分的接触的药物组合物。



式 (I)

1. 一种药物组合物，它含有一种或多种选自式(I)化合物、该化合物的盐、该化合物的溶剂化物及该化合物盐的溶剂化物的化合物和包覆所述化合物的肠溶性聚合物，其中所述肠溶性聚合物
- 5 是一种或多种选自下列一组的聚合物：醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、醋酸偏苯三酸纤维素、醋酸邻苯二甲酸聚乙烯酯及甲基丙烯酸共聚物，所述式(I)化合物如下：



式 (I)

10 式中

R^1 代表氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、羟基、氨基、硝基、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 烷氧基，

L 代表直接结合或 C_{1-4} 亚烷基，

R^2 代表氟原子；氯原子；溴原子；羟基；氨基； C_{1-8} 烷氧基；羧基； C_{1-8} 烷氧基羰基；芳氧基羰基；芳烷氧基羰基；氨基甲酰基，其中组成氨基甲酰基的氮原子可被单-或二- C_{1-8} 烷基取代或可为氨基酸的氮原子； C_{1-8} 烷基羰基； C_{1-8} 烷基硫基； C_{1-8} 烷基亚磺酰基； C_{1-8} 烷基磺酰基；单-或二- C_{1-8} 烷基氨基；单-或二- C_{1-8} 烷基氨基磺酰基；磺基；膦酰基；双(羟基羰基)甲基；

20 双(烷氧基羰基)甲基或 5-四唑基，

R^3 代表氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、羟基、氨基、硝基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、羧基或 C_{1-8} 烷氧基羰基，

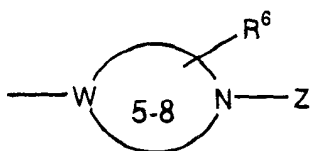
X 为式：-O-，-S-，-SO-，-SO₂-，-NH-CO-NH-，-N(R⁴)-，-CO-N(R⁵)-，-N(R⁵)-CO-，-N(R⁵)-SO₂-或-SO₂-N(R⁵)-，式中

25 R^4 代表氢原子、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基羰基、 C_{1-10} 烷基磺酰基、 C_{3-8} 环烷基或芳基，

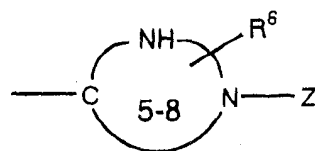
R^5 代表氢原子、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或芳基, 以及

R^4 及 R^5 的烷基可被芳基、羟基、氨基、卤原子、 C_{1-8} 烷氧基、羧基、 C_{1-8} 烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、氨基甲酰基或 5-四唑基取代,

- 5 Y 为 C_{4-8} 环烷基, 在该环系中, 亚甲基可被羰基取代, 且, 该环系可被氟原子、氯原子、溴原子、羟基、氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、氨基甲酰基、 C_{1-8} 烷氧基羰基、羧基、氨烷基、单-或二-烷基氨基或单-或二-烷基氨基烷基取代, 或 Y 为下式 I-1、或 I-2 所示的 5-至 8-元环基团:



式 (I-1)



式 (I-2)

10

在式 I-1 及 I-2 中

各环系中的亚甲基可被羰基取代, 且环内可以具有不饱和键,

R^6 代表氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、羟基、氨基、硝基、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 烷氧基,

15

W 代表 C-H 或氮原子, 但当该环为 5 元环时, W 不是氮原子,

Z 为氢原子;

C_{1-10} 烷基, 该烷基可被氨基、羧基、 C_{1-8} 烷氧基羰基、芳氧基羰基或芳烷氧基羰基取代, 或者该烷基可被羟基或 C_{1-8} 烷氧基取代, 但 C_1 烷基时除外;

20

C_{1-8} 烷基羰基;

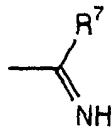
芳基羰基;

芳烷基羰基;

脒基; 或

25

下式 I-3 基团:



式 (I-3) ,

在式 I-3 中

R^7 代表 C_{1-8} 烷基, 该烷基可被羟基或 C_{1-8} 烷氧基取代;
芳烷基; 或

5 芳基,

m 为 1~3 的整数, 和

n 为 0~3 的整数, 但当 n 为 0 或 1 时, W 不是氮原子。

2. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中该组合物含有崩解剂, 其整体或部分以乙基纤维素或醋酸纤维素包衣, 并具有与水
10 接触 0.5 至 4.5 小时后该包衣组合物毁坏或散开的机理。

3. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中所述化合物以含有偶氮的链段聚氨酯或脱乙酰壳多糖整体或部分包衣。

控制释出制剂

技术领域

5 本发明涉及含有新化合物的药物组合物。

更具体地讲，本发明涉及通过减低所述新化合物与十二指肠中的分泌的胆汁或胰液的成分接触而有效改善所述新化合物通过消化道的吸收的药物组合物。

背景技术

10 做为改善由芳香族脘衍生物的消化道吸收的组合物被载于 JP - A 9 - 2977 号 (JP - A 指“日本未审专利申请”)说明书，和 JP - A 10 - 231254 号说明书中有添加环糊精类与中链脂肪酸三甘油酯等亲脂性物质的药物组合物。然而，环糊精类本身口服使用的长期稳定性不够确定，同时，中链三甘油酯等亲油性物质亦有产生腹泻等消化道副作用的可能性，导致消化
15 道膜的防御性能破坏。而且，这些发明中所示的吸收改善效果对于该化合物的选择性不高，安全性不高。另外，有关芳香族脘衍生物，含有阴离子交换树脂的药物组合物亦被公开于 WO 98/3202 号说明书中。然而，在该说明书中做为阴离子交换树脂的优选例所示的 cholestyramine 是高血脂症治疗药所使用的活性成分，因此从安全角度考虑，由于该物质的新生理作用，
20 预期不是优选的物质。

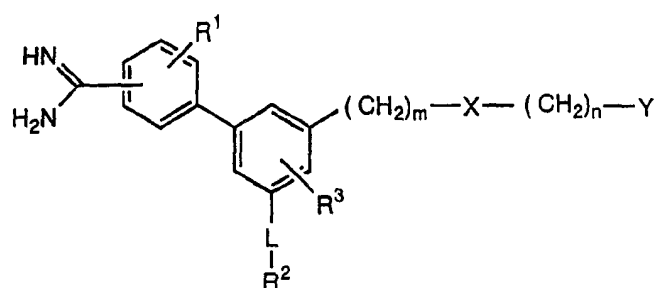
迄今为止，通过减低与胆汁或胰液中成分的接触改善由消化道的吸收的含有本发明化合物的药物组合物并未被提出建议。

本发明的目的是提供含有本发明化合物的药物组合物。

25 本发明的另一目的是提供含有本发明化合物的药物组合物，通过减低经口服用时该化合物与胆汁或胰液中成分相互的接触而有效改善由消化道的吸收。

发明公开

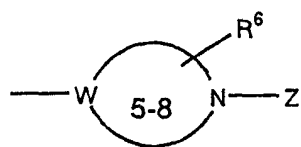
30 本发明提供含有一种或多种选自下列的化合物：下式 (I) 所示的化合物、该化合物的盐、该化合物的溶剂化物及该化合物盐的溶剂化物 (以下统称“本发明化合物”)并可减低该化合物与胆汁或胰液中成分接触的药物组合物。



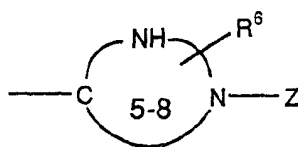
式 (I)

[式 (I) 中,

- R^1 代表氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、羟基、氨基、硝基、 C_{1-8} 烷基、或 C_{1-8} 烷氧基, L 代表直接结合, 或 C_{1-4} 亚烷基, R^2 代表氟原子、氯原子、溴原子、羟基、氨基、 C_{1-8} 烷氧基、羧基、 C_{1-8} 烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、氨基甲酰基 (组成氨基甲酰基的氮原子亦可被单-或二- C_{1-8} 烷基取代, 或可以是氨基酸的氮原子), C_{1-8} 烷基羰基, C_{1-8} 烷基硫基 (alkylsulfenyl)、 C_{1-8} 烷基亚磺酰基、 C_{1-8} 烷基磺酰基、单-或二- C_{1-8} 烷氨基、单-或二- C_{1-8} 烷氨磺酰基、磺基、膦酰基、双 (羟基羰基) 甲基、双 (烷氧基羰基) 甲基、或 5-四唑基, R^3 为氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、羟基、氨基、硝基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、羧基、或 C_{1-8} 烷氧基羰基, X 为, 式: $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-CO-NH-$, $-N-(R^4)-$, $-CO-N(R^5)-$, $-N(R^5)-CO-$, $-N(R^5)-SO_2-$ 或 $-SO_2-N(R^5)-$, (式中, R^4 代表氢原子、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基羰基、 C_{1-10} 烷基磺酰基、 C_{3-8} 环烷基、或芳基, R^5 代表氢原子、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或芳基 (该 R^4 及 R^5 的烷基亦可被芳基、羟基、氨基、卤原子、 C_{1-8} 烷氧基、羧基、 C_{1-8} 烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、氨基甲酰基、或 5-四唑基取代)), Y 为 C_{4-8} 环烷基、(该环系中, 亚甲基亦可被羰基取代, 且, 该环系亦可被氟原子、氯原子、溴原子、羟基、氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、氨基甲酰基、 C_{1-8} 烷氧基羰基、羧基、氨烷基、单-或二-烷氨基、单-或二-烷氨烷基取代) 或下式 I-1、或 I-2 的 5-至 8-元环基团



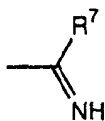
式 (I-1)



式 (I-2)

(在式 I-1 及 I-2 中,

- 各环系中亚甲基可被羰基取代, 亦可于环内具有不饱和键, R^6 代表
 5 氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、羟基、氨基、硝基、 C_{1-8} 烷基、或 C_{1-8}
 烷氧基, W 代表 C-H、或氮原子 (当该环是 5 元环时, W 不是氮原子),
 Z 代表氢原子、 C_{1-10} 烷基 (该烷基可以被羟基 (C_1 烷基时除外)、氨基、
 C_{1-8} 烷氧基 (C_1 烷基时除外)、羧基、 C_{1-8} 烷氧基羰基、芳氧基羰基或芳
 烷氧基羰基取代)、 C_{1-8} 烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、脒基、或下
 10 式 I-3 代表的基团:



式 (I-3)

(式 I-3 中,

- R^7 代表 C_{1-8} 烷基 (该烷基可被羟基或 C_{1-8} 烷氧基取代)、芳烷基、或
 15 芳基),
 m 为 1~3 的整数, n 为 0~3 的整数 (当 n 为 0 或 1 时, W 不是氮
 原子)]。

实施本发明的最佳方式

- 20 以下, 针对本发明进行详细说明。

- 在本发明通式 (I) 的化合物取代基的上述定义中, “ C_{1-8} 烷基” 是
 指具有 1 至 8 个碳原子的直链、或支链碳链, 例如: 甲基、乙基、丙基、
 异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、异戊基、1, 2-二甲基
 丙基、己基、异己基、1, 1-二甲基丁基、2, 2-二甲基丁基、1-乙基丁
 25 基、2-乙基丁基、异庚基、辛基、或异辛基, 其中优选碳数 1 至 4 个的

基团，特别优选甲基或乙基。

“C₁₋₈ 烷氧基”是指具有碳数 1 至 8 个的烷氧基，具体而言，有：甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基、2-甲基丁氧基、己氧基、异己氧基、庚氧基、异庚氧基、辛氧基、异辛氧基等，其中优选碳数 1 至 4 个的基团，特别优选甲氧基或乙氧基。

“C₁₋₄ 亚烷基”是指具有碳数 1 至 4 个的直链亚烷基，为：亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基。

“C₁₋₈ 烷氧基羰基”是指甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊氧基羰基、异戊氧基羰基、新戊氧基羰基、己氧基羰基、庚氧基羰基、辛氧基羰基等，优选甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基，更优选甲氧基羰基。

“芳氧基羰基”是指苯氧基羰基、萘氧基羰基、4-甲基苯氧基羰基、3-氯苯氧基羰基、或 4-甲氧基苯氧基羰基等，优选苯氧基羰基。

“芳烷氧基羰基”是指苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、3-三氟甲基苄氧基羰基等，优选苄氧基羰基。

“氨基酸”是指市售天然及非天然的氨基酸，优选甘氨酸、丙氨酸、β-丙氨酸，更优选甘氨酸。

“C₁₋₈ 烷基羰基”是指具有碳数 1 至 8 个的直链或支链状的碳链的羰基，例如，甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基、庚酰基、辛酰基等，优选具有碳数 1 至 4 个的羰基，更优选乙酰基或丙酰基。

“C₁₋₈ 烷基硫基”是指具有碳数 1 至 8 个的烷基硫基，具体例如：甲硫基、乙硫基、丁硫基、异丁硫基、戊硫基、己硫基、庚硫基、辛硫基等，优选甲硫基。

“C₁₋₈ 烷基亚磺酰基”是指具有 1 至 8 个碳数的烷基亚磺酰基，具体例如：甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丁基亚磺酰基、己基亚磺酰基、辛基亚磺酰基等，优选甲基亚磺酰基。

“C₁₋₈ 烷基磺酰基”是指具有碳数 1 至 8 个的烷基磺酰基，具体例如：甲基磺酰基、乙基磺酰基、丁基磺酰基、己基磺酰基、辛基磺酰基等，优选甲基磺酰基。

“单-或二- C_{1-8} 烷氨基”是指甲氨基、二甲氨基、乙氨基、丙氨基、二乙氨基、异丙氨基、二异丙氨基、二丁氨基、丁氨基、异丁氨基、仲丁氨基、叔丁氨基、戊氨基、己氨基、庚氨基、辛氨基等，优选甲氨基、二甲氨基、乙氨基、二乙氨基或丙氨基，更优选甲氨基或二甲氨基。

- 5 “单-或二- C_{1-8} 烷氨基磺酰基”是指甲氨基磺酰基、二甲氨基磺酰基、乙氨基磺酰基、丙氨基磺酰基、二乙氨基磺酰基、异丙氨基磺酰基、二异丙氨基磺酰基、二丁氨基磺酰基、丁氨基磺酰基、异丁氨基磺酰基、仲丁氨基磺酰基、叔丁氨基磺酰基、戊氨基磺酰基、己氨基磺酰基、庚氨基磺酰基、辛氨基磺酰基等，优选甲氨基磺酰基、二甲氨基磺酰基、乙氨基磺酰基、二乙氨基磺酰基或丙氨基磺酰基，更优选甲氨基磺酰基或二甲氨基磺酰基。

“双（烷氧基羰基）甲基”是指双（甲氧基羰基）甲基、双（乙氧基羰基）甲基等，优选双（甲氧基羰基）甲基。

- 15 “ C_{1-10} 烷基”是指具有碳数 1 至 10 个的直链或分枝状的碳链，例如：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔-丁基、戊基、新戊基、异戊基、1,2-二甲基丙基、己基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、庚基、异庚基、1-甲基己基、2-甲基己基、辛基、2-乙基己基、壬基、癸基、1-甲基壬基等，优选具有碳数 1 至 4 个的基团，特别优选甲基或乙基。

- 20 “ C_{1-10} 烷基羰基”是指具有碳数 1 至 10 个的直链或分枝状碳链的羰基，如：甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基、庚酰基、辛酰基、壬酰基、癸酰基等，优选具有碳数 1 至 4 的基团，更优选乙酰基或丙酰基。

- 25 “ C_{1-10} 烷磺酰基”是指具有碳数 1 至 10 的烷磺酰基，具体例如：甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基、丁基磺酰基、异丁基磺酰基、戊基磺酰基、异戊基磺酰基、新戊基磺酰基、己基磺酰基、庚基磺酰基、辛基磺酰基、壬基磺酰基、癸基磺酰基等，其中优选碳数为 1 至 4 的基团，特别优选甲基磺酰基或乙基磺酰基。

- 30 “ C_{3-8} 环烷基”是指具有碳数 3 至 8 个的环烷基，具体有环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基，优选环丙基。“芳基”是指烃环芳基例如：苯基和萘基或杂芳基例如吡啶基和呋喃基，优选苯基。

“ C_{4-8} 环烷基”是指具有碳数 4 至 8 个的环烷基，具体有环丁基、环

戊基、环己基、环庚基或环辛基，优选环戊基或环己基。

“氨基烷基”是指具有氨基的碳数 1 至 8 个的直链烷基，具体例如：8-氨基辛基、6-氨基己基、4-氨基丁基、2-氨基乙基、氨基甲基，优选 2-氨基乙基或氨基甲基。

- 5 “单-或二-烷氨基”是指甲氨基、二甲氨基、乙氨基、丙氨基、二乙氨基、异丙氨基、二异丙氨基、二丁氨基、丁氨基、异丁氨基、仲丁氨基、叔丁氨基等，优选甲氨基、二甲氨基、乙氨基、二乙氨基、异丙氨基或二异丙氨基，更优选乙氨基、二乙氨基或异丙氨基。

- 10 “单-或二-烷氨基烷基”是指甲氨基乙基、二甲氨基乙基、乙氨基乙基、甲氨基丙基、二甲氨基丙基、乙氨基丙基、二乙氨基丙基、甲氨基丁基、二甲氨基丁基等，优选甲氨基乙基、二甲氨基乙基或乙氨基乙基。

- 15 与氮原子结合作为基团 Z 的“C₁₋₁₀烷基”是指具有碳数 1 至 10 个的直链或分枝状的碳链，如：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、异戊基、1,2-二甲基丙基、己基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、庚基、异庚基、1-甲基己基、2-甲基己基、辛基、2-乙基己基、壬基、癸基、或 1-甲基壬基等，其中优选碳数 1 至 4 个的基团，特别优选异丙基或丙基。

- 20 “芳基羰基”是指：苯甲酰基、4-甲氧基苯甲酰基、3-三氟甲基苯甲酰基等，优选苯甲酰基。

“芳烷基羰基”具体是指：苄基羰基、苄乙基羰基、苄丙基羰基、1-萘基甲基羰基、2-萘基甲基羰基等，优选苄基羰基。

“芳烷基”的具体例为苄基、苄乙基、苄丙基、1-萘甲基、2-萘甲基等，优选苄基。

- 25 对于本发明化合物的盐的种类，并无特别限制，只要该盐是药学上可容许盐即可，所述盐的例子有盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、丙二酸盐、戊二酸盐、苹果酸盐、己二酸盐、醋酸盐、丙酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、甲磺酸盐、2-羟基磺酸盐、或对-甲苯磺酸盐。

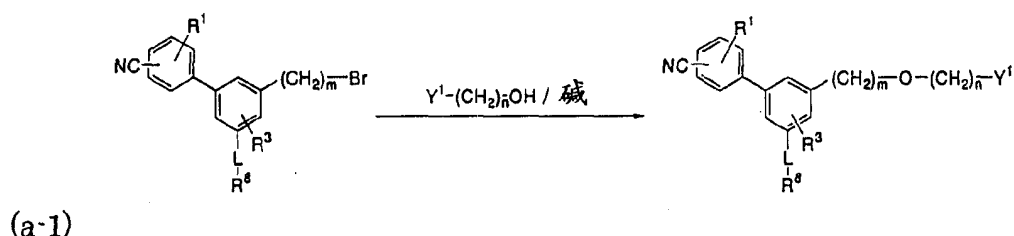
- 30 对于本发明化合物或其盐的溶剂化物的种类并无特别限制，只要是药学上可容许的即可，例如：水合物等为优选的实例。

以下说明式 (I) 所示的本发明化合物的代表合成法。

本发明中其原料化合物或反应中间体具有可能影响反应的例如羟基、氨基、羧基等取代基时，优选适当保护该官能基之后，进行醚化反应，之后使该保护基脱离。通常用于保护单独的取代基的任何保护基团均可用作保护基，只要该取代基在保护、脱保护步骤中不影响分子的其他部分即可。

5 做为羟基的保护基为三烷基甲硅烷基、 C_1 - C_4 烷氧基甲基、四氢吡喃基、酰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基等，氨基的保护基为 C_1 - C_4 烷氧基羰基、苄氧羰基、酰基等，做为羧基保护基的例子如： C_{1-4} 烷基等。脱保护反应可依通常对该保护基采用的方法进行。

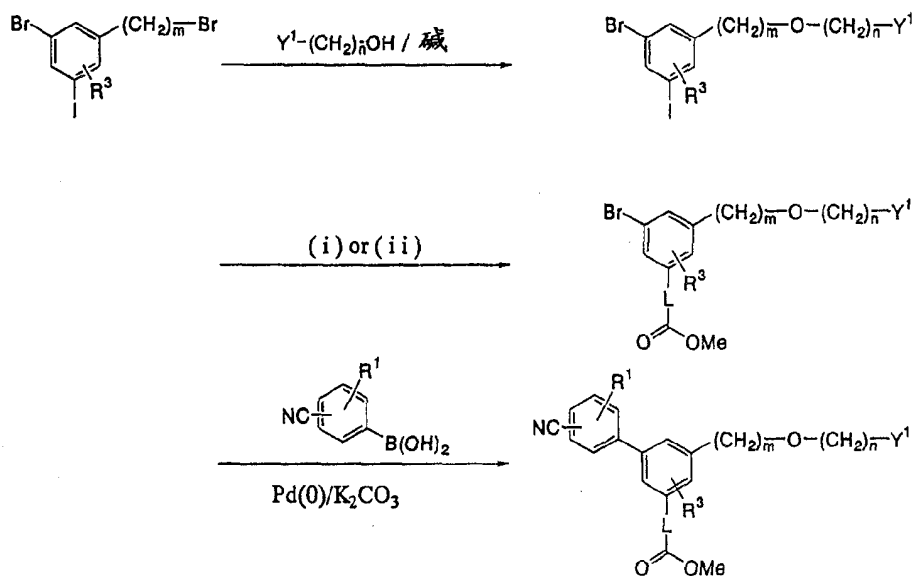
10 用作式 (I) 所代表的本发明化合物前体的腈化合物中，含氧原子作为基团 X 的化合物可例如通过下述反应式 (a-1) 所示的反应进行合成。



15 [反应式中 R^1 , R^3 , L , m , n 的定义与式 (I) 中的定义相同, Y^1 是式 (I) 中所定义的取代基 Y , 但在基团 Y 上的具有式 I-3 所示结构的取代基 Z 的基团除外, R^8 代表氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、羟基 (或其保护基)、氨基 (或其保护基)、 C_{1-8} 烷氧基],

亦即, 按照上述反应式 (a-1) 所示通过将用作原料的联苯烷基溴化物在碱存在下与 $Y^1-(CH_2)_n-OH$ 所示的醇类混合, 可以制造作为本发明化合物前体的腈化合物。

20 用作式 (I) 所示本发明化合物前体的腈化合物中, 含氧原子作为基团 X 的化合物可以通过下述反应式 (a-2) 所示的反应合成。



[反应式中, R^1 , R^3 , L , m , n 的定义与式 (I) 中的定义相同, Y^1 是式 (I) 中所定义的取代基 Y , 但在基团 Y 上的具有式 I-3 所示结构的取代基 Z 的基团除外]。

亦即, 通过将用作原料的 3-溴-3-碘苯烷基溴化物, 在碱存在下, 与 $Y^1-(CH_2)_n-OH$ 所示的醇混合, 做成 3-溴-3-碘苯烷基醚化合物, 通过单羰基化或单烷基化将取代基 $-L-COOMe$ 导入该所得醚化合物中, 并将生成的 3-溴苯烷基醚与氰苯基硼酸衍生物进行偶合反应, 可以合成用作本发明化合物前体的胍体。

反应式 (a-1) 及 (a-2) 的第 1 阶段所示的醚化反应是使用例如四氢呋喃, 二乙醚等的脂肪族醚类、诸如苯、甲苯等的非质子性烃类、诸如 DMF、HMPA 等的非质子性极性溶剂、或其混合物进行的。在反应中可使用的碱为诸如氧化钡、氧化锌等的金属氧化物、诸如氢氧化钠、氢氧化钾等的金属氢氧化物、诸如氢化钠等的金属氢化物等。反应通常于 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ 下, 搅拌 $3 \sim 72$ 小时进行的。优选的是, 反应在诸如 THF、醚等无水脂肪族醚中使用氢化钠、于 $20 \sim 80^\circ\text{C}$ 下进行 $8 \sim 36$ 小时。

反应式 (a-2) 第 2 阶段的往醚化合物中导入取代基 $L-COOMe$ 的反应可通过以下 (i)、(ii) 的反应进行。

(i) 通过导入一氧化碳的单羰基化反应 (L 代表结合时): 反应式 (a-1) 的第 1 阶段所取得的醚化合物溶于甲醇后, 将 2 价的钌催化剂与

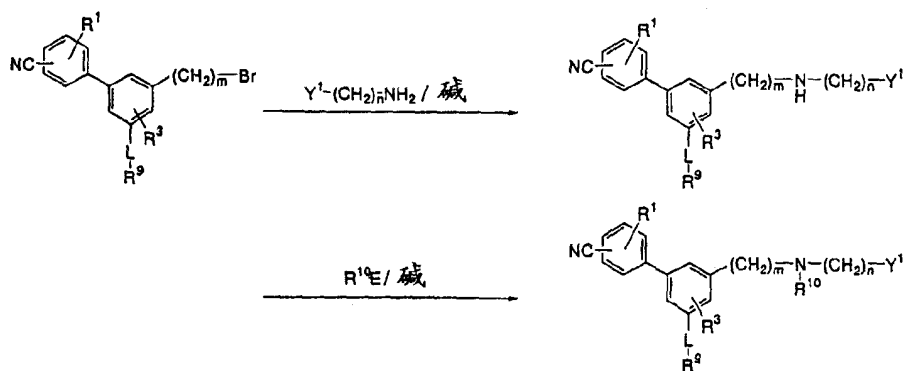
诸如三乙胺等的叔胺等的碱、以及, 根据需要, 磷配位体例如三苯基磷加入该溶液中, 在一氧化碳气氛下, 室温或加热下搅拌 3~48 小时后, 碘原子转化为甲氧基羰基。优选的是, 催化剂为氯化双三苯基磷钨或醋酸钨, 碱为二异丙基乙胺或三丁基铝, 反应于 60~80℃ 下进行 12~36 小时。

- 5 (ii) 使用有机锌试剂的单烷基化反应 (L 为 C_{1-4} 亚烷基时): 反应式 (a-1) 第 1 阶段所取得的醚化合物与诸如四三苯基磷钨等的零价钨催化剂一起溶于诸如 THF、DMF、苯、甲苯等的溶剂或其混合物后, 此溶液中加入 $I-Zn-L-COOMe$ 所代表的烷基锌反应剂的 THF 溶液, 混合物于一氧化碳气氛下, 室温或加热下搅拌 3~48 小时, 以将碘转化为烷基。
- 10 优选的是, 反应使用四三苯基磷钨作为催化剂、THF 作为溶剂、于 20~80℃ 下进行 6~36 小时。

- 反应式 (a-2) 第 3 阶段的联苯基化反应可于钨催化剂存在下, 通过使单卤代化合物与氰苯基硼酸反应进行。反应通常如下进行: 使反应式 (a-2) 第 2 阶段所取得的单卤代化合物、诸如醋酸钨等的 2 价钨催化剂,
- 15 以及诸如三乙胺等的碱与三芳基磷于 DMF 中加热搅拌, 制成目的氰基联苯化合物, 反应优选于 60~100℃ 下进行 2~24 小时。

构成式 (I) 所代表的本发明化合物的前体的腈化合物中, 含有氮原子作为基团 X 的化合物可例如通过下述反应式 (b-1) 或 (b-2) 所示的反应合成。

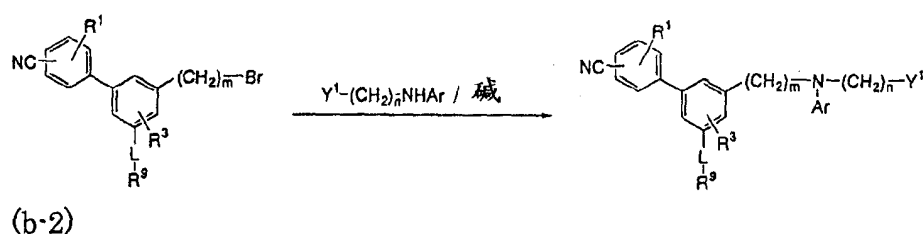
20



(b-1)

[反应式中, R^1 、 R^3 、L、m、n 的定义与式 (I) 中的定义相同, R^2 是式 (I) 所定义的取代基 R^2 中的氟原子、氯原子、溴原子、羟基 (或其保护基)、氨基 (或其保护基)、 C_{1-8} 烷氧基或甲氧基羰基, Y^1 是式 (I) 所

定义的取代基 Y，但 Y 上具有式 I-3 所示结构的取代基 Z 的基团除外， R^{10} 是指式 (I) 所定义的取代基 R^4 中的氢原子、芳基被去除的取代基，E 为可消去基团例如氯、溴、碘、酰氧基或磺氧基]。



5

[反应式中， R^1 、 R^3 、L、m 和 n 的定义与式 (I) 中的定义相同， R^9 是式 (I) 所定义的取代基 R^2 中的氟原子、氯原子、溴原子、羟基（或其保护基）、氨基（或其保护基）、 C_{1-8} 烷氧基或甲氧基羰基， Y^1 是式 (I) 所定义的取代基 Y，但 Y 上取代基 Z 的具有式 I-3 所示的结构基团除外，Ar 代表芳基，E 为可消去基团例如氯、溴、碘、酰氧基或磺氧基]。

10

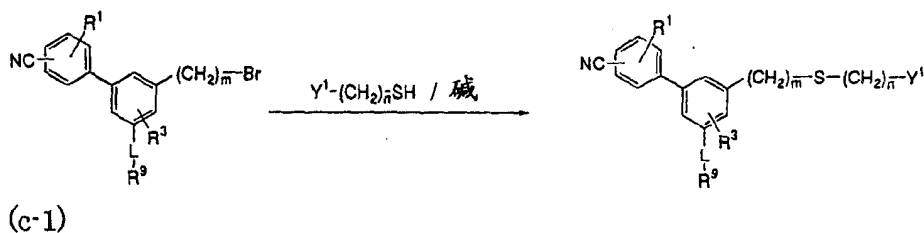
反应式 (b-1)、(b-2) 所示的 N-烷基化反应可以在公知的烷基化反应条件下进行。具体来讲，使用作原料的联苯基烷基溴化物，于以碱作用的诸如碳酸钾等的无机盐或诸如叔胺类等的胺类存在下，与 $Y^1-(CH_2)_n-NH_2$ 所示的胺类反应，制造构成本发明化合物的仲胺化合物，并通过与 R^4-E 所示的烷基化剂反应，可将其转化为作为本发明化合物的叔胺。反应一般通过在适当溶剂中，将烷基化剂与胺以任意比进行混合后，冷却或室温或加热下，搅拌 1~96 小时进行。反应一般使用无机盐例如碳酸钾和碳酸钠或有机叔胺例如三乙胺和吡啶作为碱、醇例如甲醇和乙醇、烃例如苯和甲苯、对反应惰性的溶剂例如 THF、二氧杂环己烷、乙腈、DMF 和 DMSO、或它们的混合物作为溶剂、烷基化剂与胺之比为 1:10~10:1。优选的是，烷基化剂与胺之比为 1:5~1:1，反应于室温或加热下，进行 2~24 小时。

15

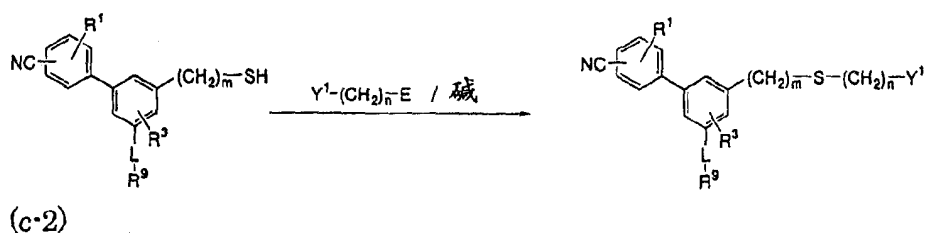
20

25

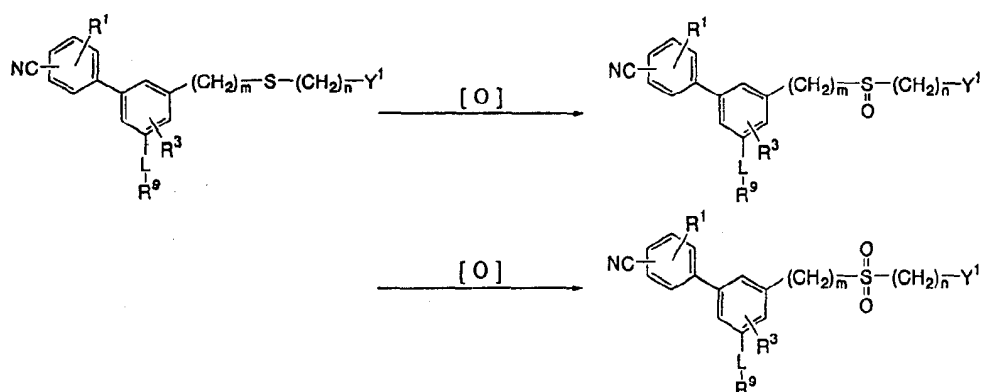
构成式 (I) 所示的本发明化合物的前体的腈化合物中，含有硫原子作为基团 X 的化合物者可通过由下述反应式 (c-1) 或 (c-2) 所示的反应合成。



- 5 [反应式中, R^1 、 R^3 、 L 、 m 、 n 的定义与式 (I) 中的定义相同, R^9 代表式 (I) 所定义的取代基 R^2 中的氟原子、氯原子、溴原子、羟基 (或其保护基)、氨基 (或其保护基)、 C_{1-8} 烷氧基或甲氧基羰基, Y^1 是式 (I) 中所定义的取代基 Y , 但 Y 上取代基 Z 的具有式 I-3 所示的结构基团除外, E 代表可消去基团例如氯、溴、碘或磺酸基负离子基 (sulfonato)]。



- 10 [反应式中, R^1 、 R^3 、 L 、 m 、 n 的定义与式 (I) 中所定义的相同, R^9 代表式 (I) 所定义的取代基 R^2 中的氟原子、氯原子、溴原子、羟基 (或其保护基)、氨基 (或其保护基)、 C_{1-8} 烷氧基或甲氧基羰基, Y^1 代表式 (I) 中所定义的取代基 Y , 但 Y 上取代基 Z 的具有式 I-3 所示的结构基团除外, E 代表可消去基团氯、溴、碘或磺酸基负离子基]。
- 15 反应式 (c-1) 及 (c-2) 所示的硫醚化反应是于公知的反应条件下进行的。一般, 于适当溶剂中, 在碱例如氢氧化钠或氨存在下, 将烷基卤化物与硫醇以任意比混合, 冷却或室温或加热下, 搅拌 30 分钟至 96 小时进行的。做为反应溶剂, 使用对反应无不利影响的溶剂例如水、乙醇、DMF 或甲苯, 碱为氢氧化钠、氨、碳酸铯等。反应优选通过使烷基卤化物与硫醇以 1:5~5:1 之比混合, 室温或加热下, 搅拌 30 分钟至 24 小时进行。
- 20 将所取得的硫化物进行下述反应式 (d) 所示的氧化反应, 可合成式 (I) 所示的化合物中含有亚砷基或砷基作为基团 X 的化合物。

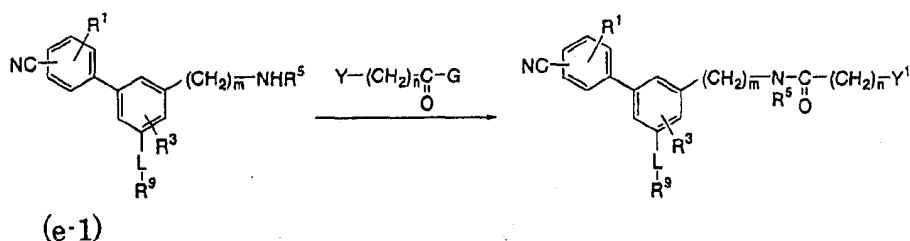


(d)

[反应式中, R^1 、 R^3 、 L 、 m 、 n 的定义与式 (I) 中所定义的相同, R^9 是式 (I) 所定义的取代基 R^2 中的氟原子、氯原子、溴原子、羟基 (或其保护基)、氨基 (或其保护基)、 C_{1-8} 烷氧基或甲氧基羰基, Y^1 是式 (I) 中所定义的取代基 Y , 但 Y 上取代基 Z 的具有式 I-3 所示的结构基团除外]。

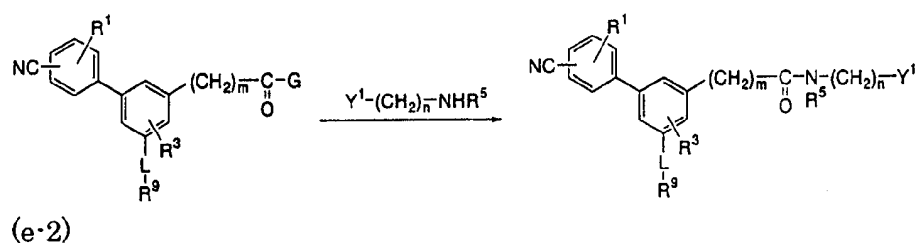
反应式 (d) 所代表的氧化反应可依日本化学会编, 实验化学讲座 (第 4 版), 24, 有机合成 VI-杂元素、典型金属化合物-, p, 350-373 (Experimental Chemistry Course (4th edition), 24, Organic Syntheses VI-Hetero-Element. Typical Metal Compound-, p350-373) 所记载的方法进行。反应通常如下进行: 将硫化物或亚砷在水或醇例如甲醇中使用过氧化氢、过醋酸、偏高碘酸盐、间-氯过苯甲酸等作为氧化剂, 在冷却或室温或加热下搅拌 30 分钟~24 小时。优选的是, 亚砷于 0~20℃ 下在 30~12 小时制备, 砷于 0~80℃ 在 1~12 小时制备。

构成式 (I) 所代表的本发明化合物前体的腈化合物中, 含酰胺键作为基团 X 的化合物可通过下述反应式 (e-1) 或 (e-2) 所示的反应合成。



(e-1)

- [反应式中, R^1 、 R^3 、 R^5 、 L 、 m 、 n 的定义与式 (I) 中所定义的相同, R^9 是式 (I) 所定义的取代基 R^2 中的氟原子、氯原子、溴原子、羟基 (或其保护基)、氨基 (或其保护基)、 C_{1-8} 烷氧基或甲氧基羰基, Y^1 是式 (I) 中所定义的取代基 Y , 但 Y 上取代基 Z 的式 I-3 所示结构的基团除外,
- 5 G 为基团例如卤素、酰氧基、对-硝基苯氧基和羟基]。

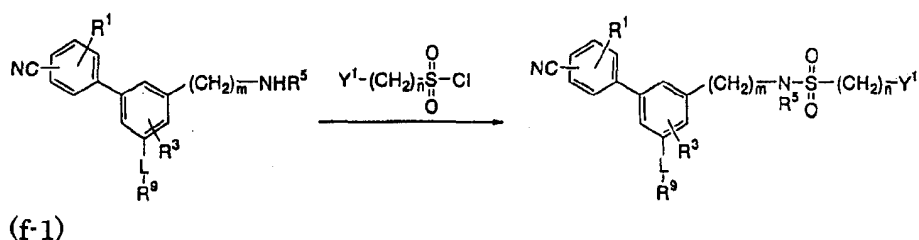


- [反应式中, R^1 、 R^3 、 R^5 、 L 、 m 、 n 的定义与式 (I) 中所定义的相同, R^9 是式 (I) 所定义的取代基 R^2 中的氟原子、氯原子、溴原子、羟基 (或其保护基)、氨基 (或其保护基)、 C_{1-8} 烷氧基或甲氧基羰基, Y^1 是式 (I) 中所定义的取代基 Y , 但 Y 上取代基 Z 的具有式 I-3 所示的结构基团除外, G 为基团例如卤素、酰氧基、对-硝基苯氧基和羟基]。
- 10

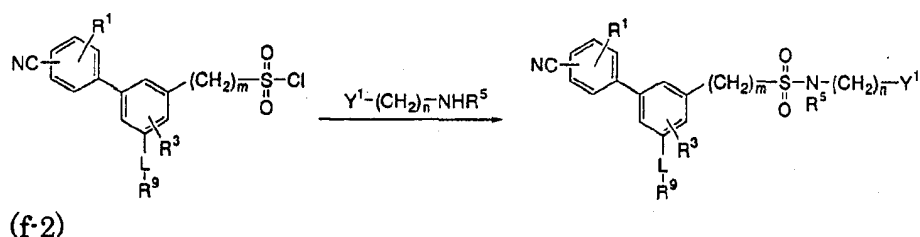
- 上述反应式 (e-1) 或 (e-2) 的反应可在公知的酰胺化反应的条件下进行。通常, 在碱存在下, 将碳酸的活性衍生物与胺化合物在适当溶剂中混合, 随后对该化合物进行酰化制备酰胺化合物。碳酸的活性衍生物是酰基卤、混合酸酐、对-硝基苯酚的活性酯等, 反应在冷却或室温下进行 30 分钟至 24 小时。优选的是, 反应使用叔胺例如三乙胺作为碱、在诸如二氯甲烷等卤化烃、诸如 THF 和二乙醚等的脂肪族醚、诸如乙腈和 DMF 等的溶剂或其混合物中, 于 $0 \sim 20^\circ\text{C}$ 下进行 1 至 18 小时。
- 15

- 此酰胺化合物于诸如碳化二亚胺等的缩合剂存在下, 通过胺与羧酸的缩合反应亦可取得。此时, 适宜的溶剂为 DMF 和诸如氯仿等卤化烃, 缩合剂优选为: N,N -二环己基碳化二亚胺、1-乙基-(3-(N,N -二甲氨基)丙基)碳化二亚胺、碳酸二咪唑、二苯磷酰基氮化物或二乙磷酰氮化物。反应通常于冷却或室温下进行 2~48 小时。
- 20

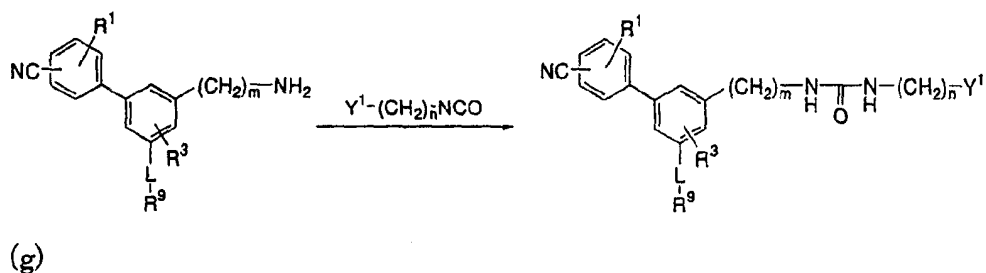
- 构成式 (I) 所示的本发明化合物前体的腈化合物中, 含磺酰胺结构作为基团 X 的化合物可通过下述反应式 (f-1) 或 (f-2) 所示的反应合成。
- 25



- 5 [反应式中, R^1 、 R^3 、 R^5 、 L 、 m 、 n 的定义与式 (I) 中所定义的相同, R^9 是式 (I) 所定义的取代基 R^2 之中的氟原子、氯原子、溴原子、羟基 (或其保护基)、氨基 (或其保护基)、 C_{1-8} 烷氧基或甲氧基羰基, Y^1 为式 (I) 所定义的取代基 Y , 但 Y 上取代基 Z 具式 I-3 所示的结构基团除外]。



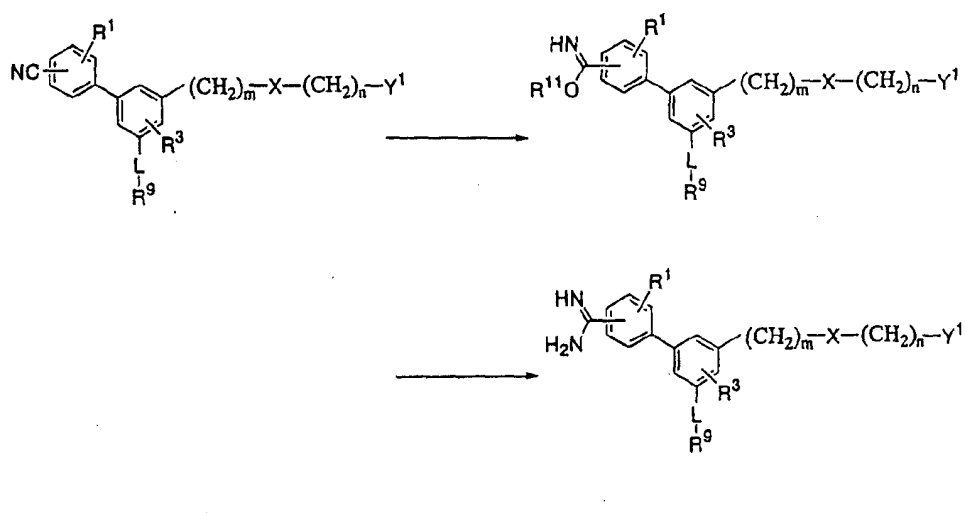
- 10 [反应式中, R^1 、 R^3 、 R^5 、 L 、 m 、 n 的定义与式 (I) 中所定义的相同, R^9 是式 (I) 所定义取代基 R^2 中的氟原子、氯原子、溴原子、羟基 (或其保护基)、氨基 (或其保护基)、 C_{1-8} 烷氧基或甲氧基羰基, Y^1 是式 (I) 所定义的取代基 Y , 但 Y 上取代基 Z 具有式 I-3 所示的结构基团除外]。
- 15 反应式 (f-1) 及 (f-2) 所示的反应可如下进行: 于碱存在下, 于适当溶剂中, 使胺与磺酸的活性衍生物反应, 取得目的磺酰胺化合物。磺酸的活性衍生物优选磺酰卤化物, 反应通过使用叔胺例如三乙胺作为碱, 在诸如二氯甲烷等卤化烃、诸如 THF 或二乙醚等脂肪族醚、诸如乙腈或 DMF 等溶剂或其混合物中, 于 $0 \sim 20^\circ\text{C}$ 进行 $1 \sim 24$ 小时。
- 20 构成式 (I) 所代表的本发明化合物的前体的腈化合物中, 含有脒结构作为基团 X 的化合物可通过下述反应式 (g) 所示的反应合成。



[反应式中, R¹、R³、L、m、n 的定义与式 (I) 中所定义的相同, R⁹ 是式 (I) 所定义的取代基 R² 中的氟原子、氯原子、溴原子、羟基 (或其保护基)、氨基 (或其保护基)、C₁₋₈ 烷氧基或甲氧基羰基者, Y¹ 是式 (I) 所定义的取代基 Y, 但 Y 上取代基 Z 具有 I-3 所示的结构基团除外]。

亦即, 具有脲结构作为基团 X 的化合物是通过使原料胺与异氰酸酯衍生物于适当溶媒中冷却或加热下进行反应可制造的。此反应所使用的溶剂为 DMF、THF、二氧杂环己烷、二氯乙烷、氯仿、乙腈、DMSO、苯、甲苯等。

由上述反应式 (a-1)、(a-2)、(b-1)、(b-2)、(c-1)、(c-2)、(d)、(e-1)、(e-2)、(f-1)、(f-2) 和 (g) 所示的反应制备的, 构成本发明化合物的前体的脒化合物可以按如下述反应式 (h) 所示的脒化 (amidination) 反应转化成苄脒 (benzamidine) 衍生物, 即本发明化合物:



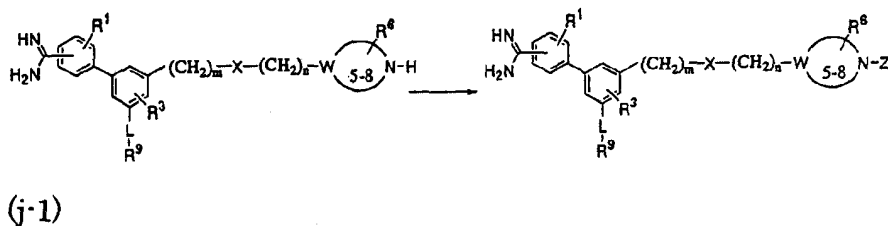
[反应式中, R^1 、 R^3 、 L 、 X 、 m 、 n 的定义与式 (I) 中所定义的相同, Y^1 是式 (I) 所定义的取代基 Y , 但 Y 上取代基 Z 具有式 I-3 所示结构的基团除外、 R^9 是式 (I) 所定义的取代基 R^2 中的氟原子、氯原子、溴原子、羟基 (或其保护基)、氨基 (或其保护基)、 C_{1-8} 烷氧基或甲氧基羰基, R^{11} 是 C_{1-4} 烷基]。

此脘化反应在如以下 (iii) 或 (iv) 所示的反应条件下进行。

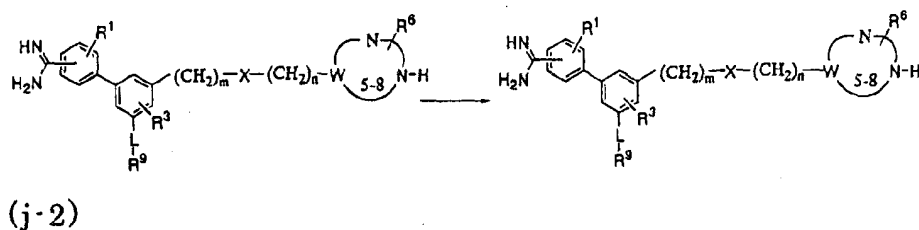
(iii) 经使用卤化氢的醇溶液脘化的脘化反应: 由脘化合物与醇取得亚氨酸酯 (imidate) 的反应是例如通过将烷氧基甲基苯基脘化合物溶于含有诸如氯化氢、溴化氢等卤化氢的 C_{1-4} 醇中 ($R^{11}OH$) 搅拌进行的。反应通常于 $-20 \sim 30^\circ C$ 下进行 12~96 小时, 优选在氯化氢的甲醇或乙醇溶液中, 于 $-10 \sim 30^\circ C$ 下进行 24~72 小时。亚氨酸酯与氨的反应是将亚氨酸酯于含有氨或诸如羟胺、胍或氨基甲酸酯等胺类的溶剂中搅拌, 所述溶剂选自 C_{1-4} 醇例如甲醇和乙醇、脂肪族醚溶剂例如二乙醚、卤化烃溶剂例如二氯甲烷、氯仿等, 或其混合物, 生成作为本发明化合物的苜脘衍生物 (I)。反应通常于 $-10 \sim 50^\circ C$ 下进行 1~48 小时, 优选于甲醇或乙醇中, $0 \sim 30^\circ C$ 下进行 2~12 小时。

(iv) 经直接吹入卤化氢制得的亚氨酸酯的脘化反应: 脘化合物与醇的反应是例如将脘化合物溶于诸如二乙醚等脂肪族醚、或诸如氯仿等卤化烃、或诸如苯等非质子性溶剂后, 加入当量或过量的碳数 C_{1-4} 醇 ($R^{11}OH$) 后搅拌的同时, 于 $-30 \sim 0^\circ C$ 下以 30 分钟至 6 小时吹入卤化氢例如氯化氢、溴化氢, 停止吹入后, 于 $0 \sim 50^\circ C$ 下搅拌 3~96 小时进行的。优选在搅拌下于 $-10 \sim 0^\circ C$ 下将氯化氢通入含当量或过量的甲醇或乙醇的卤化烃中 1~3 小时, 停止供氯化氢, 于 $10 \sim 40^\circ C$ 下进行搅拌 8~24 小时。如此取得的亚氨酸酯于含有氨、或胺例如羟胺、胍或氨基甲酸酯的溶剂中搅拌可转化成作为本发明化合物的苜脘衍生物 (I), 所述溶剂选自 C_{1-4} 醇例如甲醇或乙醇、脂肪族醚溶剂例如二乙醚、卤化烃溶剂例如氯仿, 或其混合物。反应通常于 $-20 \sim 50^\circ C$ 的温度下进行 1~48 小时, 优选在氨饱和的乙醇中, $0 \sim 30^\circ C$ 下进行 2~12 小时。

式 (I) 所代表的本发明化合物中, 取代基 Y 含具有如式 I-3 所示结构的取代基 Z 的化合物可如下制备: 通过上述反应式 (h) 所示的反应, 制备在取代基 Y 中具有仲氨基的苜脘化合物后, 进行下式 (j-1) 及 (j-2) 所示的产物的亚氨化 (imidoylation) 反应。



[反应式中, R^1 、 R^3 、 R^6 、 L 、 W 、 X 、 Z 、 m 、 n 的定义与式 (I) 中的定义相同, R^9 是式 (I) 所定义的取代基 R^2 中的氟原子、氯原子、溴原子、羟基 (或其保护基)、氨基 (或其保护基)、 C_{1-8} 烷氧基或甲氧基羰基者]。



[反应式中, R^1 、 R^3 、 R^6 、 L 、 W 、 X 、 Z 、 m 、 n 的定义与式 (I) 中的定义相同, R^9 是式 (I) 所定义的取代基 R^2 中的氟原子、氯原子、溴原子、羟基 (或其保护基)、氨基 (或其保护基)、 C_{1-8} 烷氧基或甲氧基羰基者]。

此亚氯化反应如下进行: 将取代基 Y 中具有仲氨基的苺脒化合物与当量或过量的亚氨酸酯于水或诸如甲醇、乙醇等的 C_{1-4} 醇、或诸如二乙醚等脂肪族醚、诸如氯仿等卤化烃、诸如 DMF、DMSO 等极性溶剂、或它们的混合物中、在碱存在下进行混合、搅拌。反应通常于室温下进行 1~24 小时。所使用的碱为: N-甲基吗啉、三乙胺、二异丙基乙胺、氢氧化钠、氢氧化钾等。

式 (I) 所示的化合物中, 做为 R^2 的具有羧基的化合物可以通过将上述反应式 (h)、(j-1) 及 (j-2) 所制造的苺脒化合物中, 做为 R^9 的具甲氧基羰基的化合物酯水解来制备。此水解反应可于必要时在碱性条件、酸性条件、或中性条件下进行。在碱性条件下进行反应时, 所使用的碱有: 氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钡等, 酸性反应条件下用

的酸有盐酸、硫酸、路易斯酸例如三氯化硼、三氟醋酸、对-甲苯磺酸等，中性条件下反应使用的物质的实例有诸如碘化锂、溴化锂等的卤素离子、硫醇及硒醇的碱金属盐、碘化三甲基硅烷、及酶例如酯酶。反应用溶剂为诸如水、醇、丙酮、二氧杂环己烷、THF、DMF、DMSO 等的极性溶剂、或其混合物。反应通常于室温或加热下进行 2~96 小时。反应温度、反应时间等可优选的条件取决于反应条件并可依常法适当选择。

如此取得的取代基 R^2 的具有羧基的化合物可通过以下 (v)、(vi) 和 (vii) 所示的方法使羧基转换为其他酯基。

(v) 羧基转化为烷氧基羰基：式 (I) 所代表化合物中，做为取代基 R^2 的具有羧基的化合物与当量或过量的烷化剂（如：酰氧基甲基氯例如乙酰氧基甲基氯和三甲基乙酰氧基甲基氯，烯丙基氯和苄基氯）于诸如二氯甲烷等卤化烃或诸如 THF 等脂肪族醚或诸如 DMF 等非质子性极性溶剂或其混合物中，在诸如三乙胺、二异丙基乙胺等的叔胺存在下，于 $-10 \sim 80^\circ\text{C}$ 下反应 1~48 小时，可使其羧基转化为烷氧基羰基。反应优选使用当量或稍过量的烷化剂在二异丙基乙胺的存在下，于 $20 \sim 60^\circ\text{C}$ 进行 2~24 小时。

(vi) 羧基转化为芳烷氧基羰基：(1) 所示的化合物中，做为取代基 R^2 的具有羧基的化合物与当量或过量的醇如苄醇在诸如二氯甲烷等的卤化烃中于诸如氯化氢、硫酸、磺酸等的酸催化剂存在下进行反应，可使其羧基转化成芳烷氧基羰基。反应通常于室温或加热下进行 1~72 小时，优选使用当量或稍过量的醇，在二异丙基乙胺存在下，于 $20 \sim 60^\circ\text{C}$ 进行 2~24 小时。

(vii) 羧基转化为芳氧基羰基：式 (I) 所代表的化合物中，做为取代基 R^2 的具有羧基的化合物与当量或过量的具有羟基的芳香族化合物例如苯酚以诸如二乙醚等脂肪族醚做为溶剂，于诸如二环己基碳二亚胺等的缩合剂存在下进行反应，可使其羧基转化成芳氧基羰基。反应通常于 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ 下进行 1~48 小时，优选于室温下进行 3~24 小时。

做为 R^2 的具有羧基的化合物的羧基可通过常规方法，如：将羧基通过草酰氯等转化成酰基卤，随后使产物与氨水反应，可转化成氨基甲酰基。类似地，酰基卤通过与 N-甲基-N-甲氧基胺反应后，可转化成 N-甲基-N-甲氧基氨基甲酰基，此更可通过与各种烷基镁反应剂反应后进一步转化成烷基羰基。

通过上述方法所合成的本发明化合物中，对于做为取代基 A 的具有脒基的化合物，可通过由以下 (ix)、(x) 和 (xi) 所示方法将各种羰基引入至组成脒基的一个氮原子。

5 (ix) 脒基的芳氧基羰基化反应：式 (I) 所示化合物中，具有做为取代基 A 的脒基的化合物，使其与当量或过量的氯甲酸芳基酯例如氯甲酸苯酯于诸如氢氧化钠、氢氧化钾等的碱存在下，在水与卤化烃如二氯甲烷的混合物中进行搅拌，可将芳氧基羰基导入至组成脒基的一个氮原子。反应通常于 -10 ~ 40℃ 下进行 3 ~ 48 小时，优选使用当量或稍过量的氯甲酸芳基酯，于 0 ~ 30℃ 下进行 6 ~ 24 小时。

10 (x) 脒基的烷氧基羰基化反应：式 (I) 所代表的化合物中，具有做为取代基 A 的脒基的化合物，使其与当量或过量的烷基碳酸对 - 硝基苯酯于无水溶剂如 THF 和 DMF 中、在诸如氢化钠等的金属氢化物或碱例如叔胺存在下，于 -10 ~ 30℃ 进行 3 ~ 48 小时的反应，可在组成该脒基的一个氮原子上导入烷氧基羰基。优选的是，反应使用当量 ~ 稍过量的烷基碳酸对 - 硝基苯酯在诸如三乙胺、二异丙基乙胺等的叔胺存在下，于 -10 ~ 40℃ 下进行 6 ~ 24 小时。

20 (xi) 脒基的芳基羰基化反应：式 (I) 所代表的化合物中，具有做为取代基 A 的脒基的化合物，使其与当量或过量的芳香族酰氯例如苯甲酰氯在卤化烃如二氯甲烷、溶剂如 THF、DMF 或吡啶或它们的混合物中，在碱例如胺存在下，于 -10 ~ 30℃ 进行 1 ~ 48 小时的反应，可在组成该脒基的一个氮原子上导入芳基羰基。优选的是，反应使用当量 ~ 稍过量的芳香族酰氯在胺例如三乙胺或二异丙基乙胺存在下，于 -10 ~ 40℃ 下进行 2 ~ 24 小时。

25 式 (I) 所示的化合物还可以通过本领域技术人员通常可采用的公知方法例如醚化、脒化、水解、烷基亚氨化(alkylimidoylation)、酰胺化和酯化的任意组合来制备。

用上述方法制备的烷氧基甲基苯基苄脒衍生物 I 可通过常规方法如：萃取、沉淀、分级色谱法、分级结晶和重结晶分离纯化。本发明化合物的药学上可容许盐可通过常规的成盐反应制备。

30 本发明药物组合物的特征在于能降低本发明化合物与十二指肠中的分泌的胆汁或胰液中成分的接触这一性能。

所谓降低本发明化合物与胆汁或胰液中成分的接触是指本发明药物组

合物与一般于胃内呈溶液状的组合物或活性组分在胃中快速释放型的常规口服药相比，本发明药物组合物与胆汁或胰液中成分的接触降低。

本发明组合物通过降低本发明化合物与胆汁或胰液中成分的接触，可避免抑制该化合物的吸收。

5 释放部位控制型制剂 (release-site regulating preparation) 为本发明药物组合物的优选实施方案。

10 此释放部位控制型制剂的释放机理并无特别限制，条件是该药物组合物能至少于十二指肠使该化合物不扩散于消化道内留于药物组合物中，而在该药物组合物到达十二指肠或比其下部的小肠或大肠时，于其生理条件或预先调整的时间 - 依赖性机制下释放该化合物。优选的药物组合物的实例见下述。

药物组合物①

本发明化合物以 pH 依赖性溶解的肠溶性聚合物包衣制备的药物组合物。

15 药物组合物②

含本发明化合物与崩解剂，其表面整体或部分以水不溶性且水可渗透性的物质包衣，并具有与水接触时经过 0.5 ~ 5 小时后崩解或散开机理的药物组合物。

药物组合物③

20 本发明化合物以可被产于小肠下部至大肠的肠内细菌所分解的材料包衣所制备的药物组合物。

以下，更详细说明该药物组合物① ~ ③。

25 药物组合物①通过将含本发明化合物的组成成分用 pH 依赖性的肠溶性聚合物，亦即，pH 4.5 以下不溶但 pH4.5 或以上能溶解的肠溶性聚合物包衣来制备。

该 pH 依赖性的肠溶性聚合物有例如：阴离子聚合物如醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、羧基甲基乙基纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、醋酸偏苯三酸纤维素、醋酸邻苯二甲酸聚乙烯酯和甲基丙烯酸共聚物。

30 药物组合物②是含有本发明化合物与崩解剂且其表面整体或部分由水不溶性且水可渗透性物质所形成的层所包覆的组合物。由该层所渗入的水使该崩解剂膨胀后，经过所定的时间，该药物组合物崩解或胀破。由该水

不溶性且水可渗透性的物质所组成的层不能使化合物通过。

所谓所定的时间是指药物组合物以高浓度到达十二指肠或通过十二指肠所需的时间，十二指肠有总胆管开口以排出胆汁和胰液。此时间特别依赖于组合物由胃排出的时间。胃排出时间相当大地依赖于食物的摄取状况，文献中报道为数分钟至 24 小时（*Biopharmaceutics of administered Drugs*; P. Macheras, C. Reppas and J. B. Dressman; p 89 ~ p 123; Ellis Horwood）。当药物组合物的状态在悬浮状和固体状之间，考虑空腹时或轻食后服用时的胃排出时间为约 0.5 ~ 4.5 小时这一事实，此所谓的所定时间定为 0.5 ~ 4.5 小时。

10 该水不溶性且水可渗透性的物质的优选实例为乙基纤维素和醋酸纤维素。

该崩解剂优选例如纤维素、纤维素低级烷醚、淀粉或其衍生物。

15 药物组合物③是将本发明化合物以可被产于小肠下部至大肠的肠内细菌分解的材料包衣所制备的，通过肠内细菌分解包衣材料而使化合物于消化道下部释出的组合物。

该肠内细菌是指主要产于小肠下部至大肠的细菌。

通过该肠内细菌被分解的材料优选含有偶氮的链段聚氨酯、脱乙酰壳多糖等。

20 药物组合物①、②、③的任何一个可以掺入在达到所定生理性条件或在所定时间之后能产生二氧化碳而发泡的基质。

所述能产生二氧化碳的基质的优选实例有碳酸氢钠与柠檬酸、酒石酸、延胡索酸或其盐的组合。

本发明药物组合物中，必要时还可添加药学上可容许的赋形剂。

25 本发明化合物的投用量依疾病的种类、投用方法、病人的症状、年龄、性别、体重等而不同，一般经口投用下为 1 ~ 1000 mg/日/人，优选 10 ~ 300 mg/日/人。

实施例

30 以下，通过实施例更详细说明本发明，这些实施例对本发明的范围无限制。

比较例 1

将 3-（3-脒基苯基）-5-〔（1-亚氨基乙酰基-4-哌啶基）甲
氨基甲基]苯甲酸（以下称化合物（A））的水溶液（1.67 mg/ml）以 5 mg/kg
（相当于 3 ml/kg 溶液），给与 4 只禁食的体重 5.5~7.0 kg 的食蟹猴后，
于化合物（A）给与前及给与后 0.5、1、2、4、8、10 小时这 7 个时间点
5 收集血液，每次约 2 ml。分离血浆，用 LC/MS 测定化合物（A）的浓度。
以瞬时分析程序计算 AUC（血浆中浓度-时间曲线下面积）和 Cmax（血
浆中最高浓度）作为药物动力学参数，结果示于表 1。

实施例 1

10 用与比较例 1 中所用相同的 4 只食蟹猴，通过交换法（cross-over
method）进行以下的实验。

将化合物（A）的粉末与赋形剂同时内封于以 pH 依赖性溶于肠的 M
型醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素（HPMCAS）（AQOAT；Shin-Etsu
Chemical Co., Ltd 的产品）所作成的硬胶囊中，将该胶囊以 5 mg/kg，给
15 与 4 只禁食的体重 5.5~7.0 kg 的食蟹猴后，于化合物（A）的给与前及给
与后 0.5、1、2、4、8、10 小时处采血 7 次，每次约 2 ml。分离血浆，化
合物（A）的浓度用 LC/MS 进行测定。与比较例 1 同法求取 AUC、Cmax
后，结果示于表 1。

20 表 1

药物动力学参数	AUC（∞） mg·hr/L	Cmax mg/L
比较例 1	0.782	0.147
实施例 1	1.179	0.112

比较例 1：化合物 A 水溶液

实施例 1：含化合物 A 的肠溶胶囊

将比较例 1 与实施例 1 进行比较发现，比较例 1 的 Cmax 较大，而
25 实施例 1 则 AUC 较大，化合物（A）的吸收率在实施例 1 中较高，表明，
比较例 1 的组合物（水溶液）的吸收由于与胆汁或胰液中的成分接触而受
抑制，而实施例 1 的组合物（肠溶胶囊）因回避与胆汁或胰液中的成分接
触，可降低吸收受抑制的比例。

比较例 2

按下述方法制备含 3- (3- 咪基苯基) - 5- [(1- 亚氨代乙酰基 - 4- 哌啶基) 甲氨基甲基] 苯甲酸 (以下称化合物 (A)) 的片剂作为比较
5 例。亦即, 将 12.50 g 的化合物 (A), 114.25 g 的乳糖 (双乳糖 R) 和 2.6 g 的 Crosscarmellose Na (AcDisol, Asahi Chemical Industry 的产品) 以高速搅拌造粒器 (FDG - C5, Fukae Industry 的产品) 混合 2 分钟后, 加入 0.65 g 的硬脂酸镁后混合 10 秒钟。将此混合粉状物以单发打片机 (KORSCH) 打片, 取得主药含量为 11.5 mg/片, 平均重量 131.3 mg,
10 直径 7 mm 的片剂 (裸片)。

将所取得的裸片给与小猎兔犬 (beagle dog), 测定血浆中药物浓度的变化。给禁食的 4 只小猎兔犬以 0.12 mg/ml/kg 口服盐酸洛哌丁胺悬浮液连同 15 ml 的离子交换水, 30 分钟后, 给每只犬服用 2 片各含 115 mg 药物的裸片, 再使饮用 20 ml 的离子交换水。于服药后 0.5、1、2、3、4、
15 5、6、8、10、12 小时进行采血后, 测定血浆中药物浓度。以血浆浓度数据为基础通过瞬时分析测定药物动力学参数, 结果示于表 2。结果, 药物的 Tmax (Cmax 到达时间) 为 1 小时, Cmax 为 0.318 mg/L, AUC (∞) 为 1.29 mg · hr/L。

20 实施例 2

将 28.8 g 化合物 (A), 263.7 g 乳糖、2.6 g Crosscarmellose Na 以高速搅拌造粒器混合 2 分钟后, 再加入 0.65 g 的硬脂酸镁混合 10 秒钟。此混合粉状物以单发打片器打片后取得直径 7 mm 的片剂。

所取得的片剂以包衣机 (HCT - MINI, Freund Industrial Co. 的产品) 用由 554.1 g 纯化水, 30.0 g 乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (AS - L - F 型, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 的产品), 6.0 g 柠檬酸三乙酯 (citroflex 2, SC - 60), 9.0 g 的滑石 (Mastsumura Sangyo Co. 的产品), 0.9 g 的月桂基硫酸钠 (Nikko Chemical Co. 的产品) 组成的包衣液进行包衣后, 取得实施例 2 的肠溶性包衣片。裸片的装载量为 250 g, 电热器设定温度为 60℃。所获得的肠溶性包衣片中化合物 (A) 的含量为 11.5 mg/
30 片。

为确认肠溶性包衣效果进行以下溶解试验。将片剂分别置入 900 ml

日本药典（Japanese Pharmacopeia）第 1 液（pH 1.2），pH 6.0 的缓冲液，及日本药典的第 2 液（pH 6.8），37℃ 下 50 rpm 的条件下检测化合物（A）的溶解。日本药典第 1 液中，经过 5 小时后仍未出现化合物（A）的溶解。pH 6.0 缓冲液中，15 分钟后化合物（A）的溶解率为约 20%，30 分钟后约 100% 的化合物（A）溶解率。日本药典第 2 液中，15 分钟后化合物（A）的溶解率为约 70%，30 分钟后化合物（A）的溶解率为约 100%。

对比较例 2 的片剂的实验表明，日本药典第 1 液（pH 1.2）中于 30 分钟后化合物（A）的溶解率约为 100%。

将上述实施例 2 所取得的在 pH 6 或以上快速溶解的肠溶片给与小猎兔犬后，测其血浆中药物浓度的变化。以 0.12 mg/ml/kg 将盐酸洛哌丁胺悬浮液连同 15 ml 离子交换水一起给与 4 只禁食的小猎兔犬后，于 30 分钟之后，给每只犬服用 2 片各含 11.5 mg 药物的肠溶片后，给与饮用 20 ml 的离子交换水。服药后，于 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12 小时进行采血，测其血浆中药物的浓度。由此值通过瞬时分析测出药物动力学参数，结果如表 2 所示。其结果，药物的 Tmax 为 1 小时，Cmax 为 0.341 mg/L，AUC（∞）为 1.38 mg·hr/L。与比较例 2 相比，AUC 增加，评估的有效血浓度的维持时间延长。

表 2

PK 参数	AUC mg·hr/L	Cmax mg/L	Tmax hr
比较例 2	1.29	0.318	1.0
实施例 2	1.38	0.341	1.0

比较例 2: 化合物 A 片剂（裸片）
实例例 2: 化合物 A 片剂（肠溶包衣，快速释放）
比较例 2 与实施例 2 相比较后发现，由于实施例 2 的 AUC 和 Cmax 均大于比较例 2，因此实施例 2 的组合物的吸收率较高。该事实表明以肠溶性包衣片服用化合物 A 可避免与胆汁、胰液中成分接触所致化合物 A 的吸收抑制作用。