(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102844301 B
(45)授权公告日 2015.04.22

(21)申请号 201180020476.6

(22)申请日 2011.04.18

(30)优先权数据
10-2010-0038039 2010.04.23 KR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2012.10.23

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/KR2011/002759 2011.04.18

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2011/132901 EN 2011.10.27

(73)专利权人 东亚制药株式会社
地址 韩国首尔

(72)发明人 金舜会 任元彬 崔成鹤 崔善镐 孙铸姬 成铉贞 金敉延 赵康勋 孙兑炅

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
代理人 过晓东

(51)Int.Cl.
C07D 211/16(2006.01)
C07D 211/26(2006.01)
A61K 31/435(2006.01)

(56)对比文件
CN 101641330 A,2010.02.03, 权利要求 1.

Shuji Sonda et al..Design and Synthesis of Orally Active Benzamide Derivatives as Potent Serotonin 4 Receptor Agonist.《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2003,第11卷4225-4234.

Shuji Sonda et al..Design and Synthesis of Orally Active Benzamide Derivatives as Potent Serotonin 4 Receptor Agonist.《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2003,第11卷4225-4234.

Katsuhiko Itoh et al..Synthesis and pharmacological evaluation of carboxamide derivatives as selective serotoninergic 5-HT4 receptor agonists.《Eur.J.Med.Chem.》.1999, 第34卷329-341.

Katsuhiko Itoh et al..Synthesis and pharmacological evaluation of carboxamide derivatives as selective serotoninergic 5-HT4 receptor agonists.《Eur.J.Med.Chem.》.1999, 第34卷329-341.

审查员 姜雪

权利要求书6页 说明书20页

(54)发明名称

新苯甲酰胺衍生物

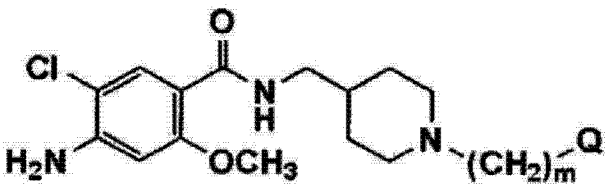
(57)摘要

本发明提供了新苯甲酰胺衍生物或其药学上可接受的盐、制备其的方法和包含其作为活性成分的5-HT_4受体激动剂。本发明的苯甲酰胺衍生物对于5-HT_4受体具有优异的亲和力,即能减少胃排空时间的能力和低毒性,并因此对于治疗各种与5-HT_4受体相关的疾病具有治疗作用。

CN 102844301 B

1. 式 1 化合物或其药学上可接受的盐：

[式 1]



其中 m 表示 1 至 5 的整数；Q 表示杂芳环，其中所述杂芳环独立地被 0、1、2 或 3 个选自 C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羟基和卤素的取代基取代，其中所述杂芳环为独立地包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 C_1-C_{12}芳环或 C_1-C_{12}双环芳环。

2. 如权利要求 1 所述的式 1 化合物或其药学上可接受的盐，其中所述式 1 化合物或其药学上可接受的盐选自以下化合物组：

(1)N-((1-(3-(1,2,4- 三唑 -1- 基) 丙基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺、

(2)N-((1-(3-(四唑 -1- 基) 丙基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺、

(3)N-((1-(3-(吲哚 -1- 基) 丙基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺、

(4)N-((1-(3-(2- 甲基咪唑 -1- 基) 丙基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺、

(5)N-((1-(5-(吲哚 -1- 基) 戊基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺、

(6)N-((1-(5-(1,2,3- 三唑 -1- 基) 戊基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺、

(7)N-((1-(3-(1,2,3- 三唑 -1- 基) 丙基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺、

(8)N-((1-(3-(1,2,3- 三唑 -2- 基) 丙基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺、

(9)N-((1-(吡啶 -3- 基甲基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺、

(10)N-((1-((1- 甲基吲哚 -3- 基) 甲基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺、

(11)N-((1-(咪唑 -2- 基甲基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺、

(12)N-((1-((1- 甲基吡咯 -2- 基) 甲基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺、

(15)N-((1-(2-(吲哚 -3- 基) 乙基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺、

(16)N-((1-(3-(四唑 -1- 基) 丙基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基

苯甲酰胺盐酸盐、

(17)N-((1-(5-(1,2,3-三唑-1-基)戊基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐、

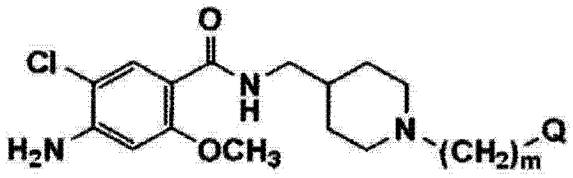
(18)N-((1-(3-(1,2,3-三唑-1-基)丙基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐、

(19)N-((1-((1-甲基吲哚-3-基)甲基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐,以及

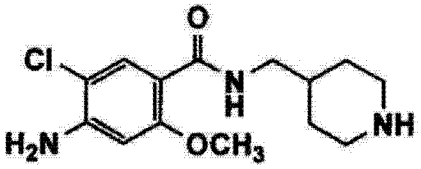
它们药学上可接受的盐。

3.制备式1化合物或其药学上可接受的盐的方法,包括在碱存在下,使式2化合物或其药学上可接受的盐与式3化合物反应,以在式2化合物或其药学上可接受的盐的哌啶环的1-位胺处引入式3化合物,由此制备式1化合物,

[式1]



[式2]



[式3]

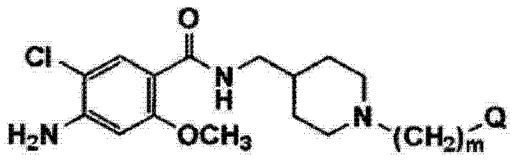
$Y-(CH2)_m-Q$

其中m和Q如权利要求1中所定义,且Y表示卤原子或C_1-C_4烷基磺酸酯。

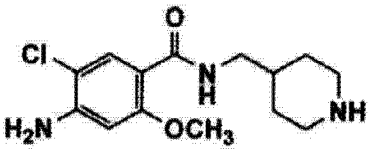
4.如权利要求3所述的方法,其中所述碱选自碳酸钾、碘化钾、三乙胺、二异丙基乙胺及它们的混合物。

5.制备式1化合物或其药学上可接受的盐的方法,包括在还原剂存在下,使式2化合物或其药学上可接受的盐与式11化合物反应,以制备式1化合物,

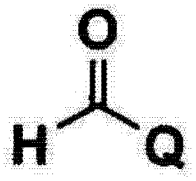
[式1]



[式2]



[式11]



其中 Q 如权利要求 1 中所定义，且 m 表示整数 1。

6. 如权利要求 5 所述的方法，其中所述还原剂为氰基硼氢化钠和乙酸，或硼氢化钠。

7. 如权利要求 3 或 5 所述的方法，其中式 2 化合物或其药学上可接受的盐通过以下方法制备：

(1) 使式 4 化合物与引入胺保护基团的试剂反应，以在式 4 化合物的哌啶环的 1- 位胺处引入胺保护基团，由此获得式 5 化合物；

(2) 使式 5 化合物的羟基与 N- 溴琥珀酰亚胺和四溴化碳反应，或与 C_1-C_4烷基磺酰基卤化物在碱存在下反应，以获得式 6 化合物；

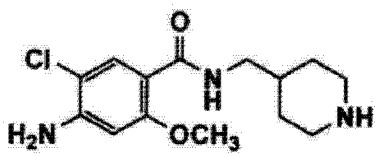
(3) 使式 6 化合物的取代基 Y 与叠氮化钠反应，以获得式 7 化合物；

(4) 在还原剂存在下，将式 7 化合物的叠氮基取代基还原为胺，以获得式 8 化合物；

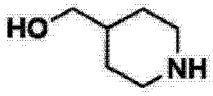
(5) 在诱导酰胺键形成的试剂存在下，使式 8 化合物与式 9 化合物反应，以获得式 10 化合物；和

(6) 在碱或酸存在下，使式 10 化合物的哌啶环的胺保护基脱保护，

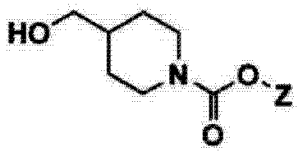
[式 2]



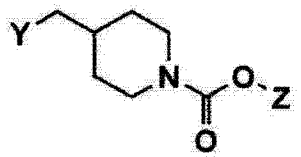
[式 4]



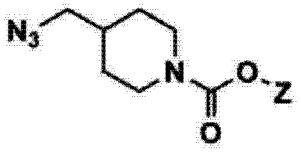
[式 5]



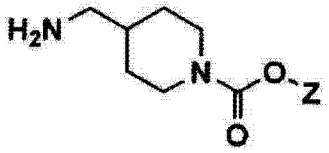
[式 6]



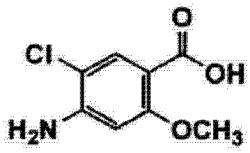
[式 7]



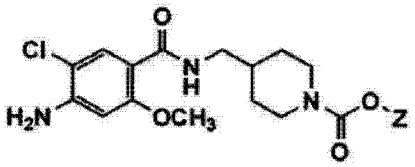
[式 8]



[式 9]



[式 10]



其中 Y 表示卤原子或 C_1-C_4烷基磺酸酯，且 Z 表示 C_1-C_4烷基。

8. 如权利要求 7 所述的方法，其中在叔胺碱存在下，所述步骤 (1) 的引入胺保护基团的试剂为二叔丁基二碳酸酯或氯甲酸乙酯。

9. 如权利要求 7 所述的方法，其中所述步骤 (2) 的 C_1-C_4烷基磺酰基卤化物为甲烷磺酰氯、甲烷磺酰溴或甲烷磺酰氟。

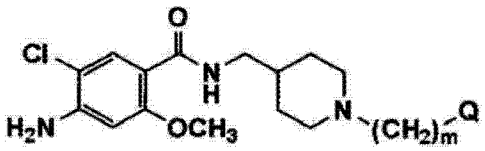
10. 如权利要求 7 所述的方法，其中所述步骤 (4) 的还原剂为三苯基膦或氢化铝锂。

11. 如权利要求 7 所述的方法，其中所述步骤 (5) 的诱导酰胺键形成的试剂选自：在碱存在下，N-(3- 二甲基氨基丙基)-N' - 乙基碳二亚胺盐酸盐和 1- 羟基苯并三唑；在碱存在下，氯甲酸乙酯；和在碱不存在下，羰基二咪唑。

12. 如权利要求 7 所述的方法，其中所述步骤 (6) 的碱或酸选自盐酸、三氟乙酸或氢氧化钾。

13. 包含式 1 化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分的 5-HT_4受体激动剂：

[式 1]



其中 m 表示 1 至 5 的整数；Q 表示杂芳环，其中所述杂芳环独立地被 0、1、2 或 3 个选自 C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羟基和卤素的取代基取代，其中所述杂芳环为独立地包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 C_1-C_{12}芳环或 C_1-C_{12}双环芳环。

14. 如权利要求 13 所述的激动剂，其中所述式 1 化合物或其药学上可接受的盐选自以下化合物组：

(1)N-((1-(3-(1,2,4- 三唑 -1- 基) 丙基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺、

(2)N-((1-(3-(四唑 -1- 基) 丙基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯

甲酰胺、

(3)N-((1-(3-(吲哚-1-基)丙基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

(4)N-((1-(3-(2-甲基咪唑-1-基)丙基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

(5)N-((1-(5-(吲哚-1-基)戊基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

(6)N-((1-(5-(1,2,3-三唑-1-基)戊基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

(7)N-((1-(3-(1,2,3-三唑-1-基)丙基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

(8)N-((1-(3-(1,2,3-三唑-2-基)丙基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

(9)N-((1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

(10)N-((1-((1-甲基吲哚-3-基)甲基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

(11)N-((1-(咪唑-2-基甲基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

(12)N-((1-((1-甲基吡咯-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

(15)N-((1-(2-(吲哚-3-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

(16)N-((1-(3-(四唑-1-基)丙基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐、

(17)N-((1-(5-(1,2,3-三唑-1-基)戊基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐、

(18)N-((1-(3-(1,2,3-三唑-1-基)丙基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐、

(19)N-((1-((1-甲基吲哚-3-基)甲基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐,以及

它们药学上可接受的盐。

15.如权利要求13或14所述的激动剂,其中所述5-HT_4受体激动剂是用于预防或治疗选自以下疾病的组合物:胃肠道疾病、肠易激综合征(IBS)、消化不良、恶心、阿尔茨海默病、认知障碍、呕吐、神经系统疾病、疼痛、心血管障碍、糖尿病或睡眠呼吸暂停综合征。

16.权利要求1或2所述的式1化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分在制备用于预防、治疗或缓解由于5-HT_4受体的有效性减弱而造成的疾病的药物中的用途。

17.如权利要求16所述的用途,其中所述疾病选自以下组中:胃肠道疾病、肠易激综合征(IBS)、消化不良、恶心、阿尔茨海默病、认知障碍、呕吐、神经系统疾病、疼痛、心血管障

碍、糖尿病或睡眠呼吸暂停综合征。

18. 如权利要求 15 所述的激动剂，其中所述消化不良选自非溃疡性消化不良、机能性消化不良和便秘，所述胃肠道疾病选自胃动力障碍和胃食管疾病，所述神经系统疾病是中枢神经系统疾病，所述疼痛是偏头痛，且所述心血管障碍选自心力衰竭和心律失常。

19. 如权利要求 18 所述的激动剂，其中所述胃食管疾病选自胃食管返流疾病和食管炎。

20. 如权利要求 17 所述的用途，其中所述消化不良选自非溃疡性消化不良、机能性消化不良和便秘，所述胃肠道疾病选自胃动力障碍和胃食管疾病，所述神经系统疾病是中枢神经系统疾病，所述疼痛是偏头痛，且所述心血管障碍选自心力衰竭和心律失常。

21. 如权利要求 20 所述的用途，其中所述胃食管疾病选自胃食管返流疾病和食管炎。

新苯甲酰胺衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及式 1 的新苯甲酰胺衍生物（将在下文说明）或其药学上可接受的盐、制备其的方法和包含其作为活性成分的 5-HT_4受体激动剂。

背景技术

[0002] 血清素 (5-HT) 是身体内广泛分布的神经传递素。目前已知 7 种血清素亚类。具体而言，5-HT_4受体的阐明及其药学作用的确认已受到极大关注。

[0003] 通常，发现 5-HT_4受体激动剂对于治疗各种疾病病症例如胃食管返流疾病、胃肠道疾病、胃动力障碍、非溃疡性消化不良、机能性消化不良、肠易激综合征 (IBS)、便秘、消化不良、食管炎、胃食管疾病、恶心、中枢神经系统疾病、阿尔茨海默病、认知障碍、呕吐、偏头痛、神经系统疾病、疼痛、心血管障碍、心力衰竭、心律失常、糖尿病和睡眠呼吸暂停综合征（参见 Tips, 1992, 13, 141; Ford A.P.D.W. 等，Med. Res. Rev., 1993, 13. 633; Gullikson G.W. 等，Drug Dev. Res., 1992, 26, 405; Richard M. Eglen 等，Tips, 1995, 16, 391; Bockaert J. 等，CNS Drugs, 1, 6; Romanelli M.N. 等，Arzheim Forsch./Drug Res., 1993, 43, 913; Kaumann A. 等，Naunyn-Schmiedeberg ′ s. 1991, 344, 150; 和 Romanelli M.N. 等，Arzheim Forsch./Drug Res., 1993, 43, 913）。

[0004] 尽管 5-HT_4受体激动剂已大量使用，但目前几乎没有 5-HT_4受体激动剂化合物在临床上使用。为此，需要能够显示出优异的医学作用同时具有最小的不良副作用的 5-HT_4受体激动剂。

[0005] 苯甲酰胺衍生物具有若干突出的药理学作用。苯甲酰胺衍生物的这些优异的药理学作用是由于它们对于神经系统的作用，其由作为神经传递素的血清素控制。多年以来，血清素的作用，即苯甲酰胺衍生物的药理学作用已广泛地涉及多种疾病和病症。此外，已有大量的研究集中于血清素的产生和储藏部位以及血清素受体的位置，以确定血清素受体的位置和人类中的各种疾病状态或病症之间的关系。

[0006] 西沙必利 (cisapride) 是典型的 5-HT_4受体激动剂，其是苯甲酰胺衍生物之一。美国专利第 4,962,115 号、第 5,057,525 号和第 5,137,896 号公开了 N-(3- 羟基 -4- 哌啶基）苯甲酰胺，包括西沙必利。已知这些化合物刺激胃肠道运动性。此外，美国专利第 5,864,039 号公开了苯甲酰胺衍生物。

[0007] 为此，本发明的发明人成功地合成了新苯甲酰胺衍生物，其通过与 5-HT_4受体强结合而显示出激动活性和良好的胃肠道吸收，且能够使不良副作用最小化。基于此发现完成本发明。

发明内容

[0008] 技术问题

[0009] 本发明意图提供新苯甲酰胺衍生物或其药学上可接受的盐以及制备其的方法。

[0010] 此外，本发明意图提供包含新苯甲酰胺衍生物或其药学上可接受的盐或其水合物

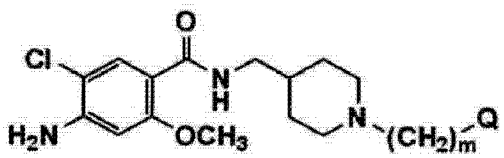
作为活性成分的 5-HT_4受体激动剂。

[0011] 技术方案

[0012] 本发明提供由式 1 表示的新苯甲酰胺衍生物（式 1 化合物）;或其药学上可接受的盐：

[0013]

[式 1]



[0014] 其中 m 表示 1 至 10 的整数 ;Q 表示杂芳环或苯基，其中所述杂芳环或苯基独立地被 0、1、2 或 3 个选自烷基、烷氧基、羟基、氰基、硝基和卤素的取代基取代。

[0015] 除非另有指明，否则在整个此说明书中以下术语将具有以下含义。

[0016] 本文使用的术语“烷基”是指仅包含碳原子和氢原子的直链的或支链的、单价的饱和的 C_1-C_{20}烃基团。烷基基团的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、2,2- 二甲基丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、3- 甲基丁基、戊基、3- 甲基戊基、4- 甲基戊基、正己基、2- 乙基己基、辛基和十二烷基。

[0017] 本文使用的术语“烷氧基”是指基团 -OR，其中 R 表示上文定义的烷基。烷氧基的实例包括甲氧基、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、3- 甲基戊氧基、4- 甲基戊氧基、正己氧基和 2- 乙基己氧基。

[0018] 本文使用的术语“杂芳环”是指包含 1 至 4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的芳环或双环芳环。杂芳环的实例包括吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡啶、嘧啶、噁唑、噁二唑、异噁唑、吲哚、喹啉和苯并呋喃。

[0019] 此外，本发明提供由式 1 表示的新苯甲酰胺衍生物或其药学上可接受的盐，其中 m 表示 1 至 5 的整数 ;且 Q 表示杂芳环或苯基，其中所述杂芳环或苯基独立地被 0、1、2 或 3 个选自 C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羟基和卤素的取代基取代，其中所述杂芳环为独立地包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 C_1-C_{12}芳环或 C_1-C_{12}双环芳环。

[0020] 在本发明中，药学上可接受的盐可以为与可接受的游离酸的酸加成盐。游离酸可以为无机酸或有机酸。无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸。有机酸的实例包括柠檬酸、乙酸、乳酸、马来酸、富马酸、葡糖酸、甲烷磺酸、乙醇酸、琥珀酸、4- 甲苯磺酸、三氟乙酸、半乳糖醛酸、扑酸、谷氨酸和天冬氨酸。

[0021] 此外，式 1 化合物或其药学上可接受的盐可以显示多晶型现象，并且也可以以溶剂化物（例如水合物等）的形式存在。

[0022] 此外，本发明涉及选自由以下化合物组成的组中的新苯甲酰胺衍生物：

[0023] (1)N-((1-(3-(1,2,4- 三唑 -1- 基）丙基）哌啶 -4- 基）甲基）-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺、

[0024] (2)N-((1-(3-（四唑 -1- 基）丙基）哌啶 -4- 基）甲基）-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺、

[0025] (3)N-((1-(3-（吲哚 -1- 基）丙基）哌啶 -4- 基）甲基）-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧

基苯甲酰胺、

[0026] (4)N-((1-(3-(2-甲基咪唑-1-基)丙基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

[0027] (5)N-((1-(5-(吲哚-1-基)戊基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

[0028] (6)N-((1-(5-(1,2,3-三唑-1-基)戊基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

[0029] (7)N-((1-(3-(1,2,3-三唑-1-基)丙基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

[0030] (8)N-((1-(3-(1,2,3-三唑-2-基)丙基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

[0031] (9)N-((1-(哌啶-3-基甲基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

[0032] (10)N-((1-((1-甲基吲哚-3-基)甲基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

[0033] (11)N-((1-(咪唑-2-基甲基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

[0034] (12)N-((1-((1-甲基吡咯-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

[0035] (13)N-((1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

[0036] (14)N-((1-(4-羟基苄基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

[0037] (15)N-((1-(2-(吲哚-3-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺、

[0038] (16)N-((1-(3-(四唑-1-基)丙基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐、

[0039] (17)N-((1-(5-(1,2,3-三唑-1-基)戊基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐、

[0040] (18)N-((1-(3-(1,2,3-三唑-1-基)丙基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐、

[0041] (19)N-((1-((1-甲基吲哚-3-基)甲基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐、

[0042] (20)N-((1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐、

[0043] (21)N-((1-(4-羟基苄基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐，以及它们药学上可接受的盐。

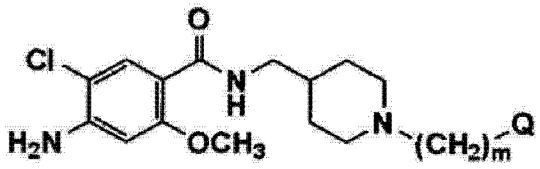
[0044] 此外，本发明提供制备式1的苯甲酰胺衍生物或其药学上可接受的盐的方法。

[0045] 本发明提供制备式1化合物或其药学上可接受的盐的方法，包括在碱存在下，使

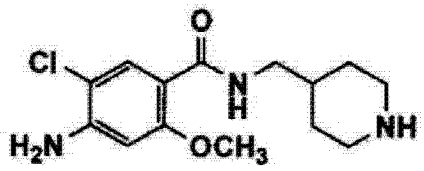
式 2 化合物或其药学上可接受的盐与式 3 化合物反应，以在式 2 化合物或其药学上可接受的盐的哌啶环的 1- 位胺处引入式 3 化合物，由此制备式 1 化合物（以下称为“制备方法 1”）。

[0046]

[式 1]



[式 2]



[0047] [式 3]

[0048] $Y-(CH_2)_m-Q$

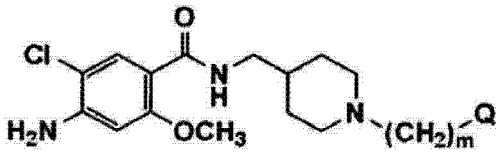
[0049] 在上述式中，m 和 Q 如式 1 中所定义，且 Y 表示卤原子或 C_1-C_4 烷基磺酸酯。

[0050] 在本发明的制备方法 1 中，碱优选地选自碳酸钾、碘化钾、三乙胺、二异丙基乙胺及它们的混合物，溶剂可以为二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、丙酮、1,4- 二氧六环等，且反应可以在 50℃至 140℃的温度下进行。

[0051] 本发明提供制备式 1 化合物或其药学上可接受的盐的方法，包括在还原剂存在下，使式 2 化合物或其药学上可接受的盐与式 11 化合物反应，以制备式 1 化合物（以下称为“制备方法 2”）。

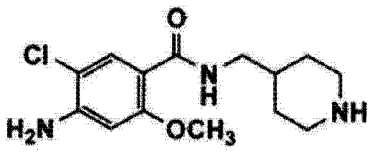
[0052]

[式 1]

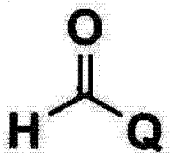


[0053]

[式 2]



[式 11]



[0054] 在上述式中，Q 如式 1 中所定义，且 m 表示整数 1。

[0055] 在本发明的制备方法 2 中，还原剂优选地为氰基硼氢化钠和乙酸，或硼氢化钠，溶剂可以为 C_1-C_6低级醇，优选地为乙醇或甲醇，且反应可以在 50℃至 100℃的温度下进行。

[0056] 本发明的制备方法 1 或制备方法 2 中的式 2 化合物或其药学上可接受的盐可以通过以下步骤制备：

[0057] (1) 使式 4 化合物与引入胺保护基团的试剂反应，以在式 4 化合物的哌啶环的 1- 位胺处引入胺保护基团，由此获得式 5 化合物；

[0058] (2) 使式 5 化合物的羟基与 N- 溴琥珀酰亚胺和四溴化碳反应，或与 C_1-C_4烷基磺酰基卤化物在碱存在下反应，以获得式 6 化合物；

[0059] (3) 使式 6 化合物的取代基 Y 与叠氮化钠反应，以获得式 7 化合物；

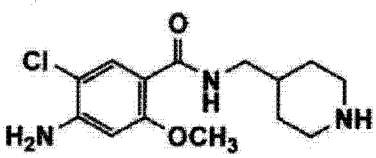
[0060] (4) 在还原剂存在下，将式 7 化合物的叠氮基取代基还原为胺，以获得式 8 化合物；

[0061] (5) 在诱导酰胺键形成的试剂存在下，使式 8 化合物与式 9 化合物反应，以获得式 10 化合物；和

[0062] (6) 在碱或酸存在下，使式 10 化合物的哌啶环的胺保护基脱保护，

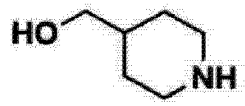
[0063]

[式 2]

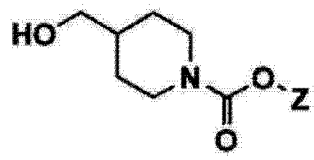


[0064]

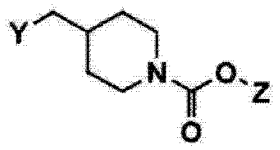
[式 4]



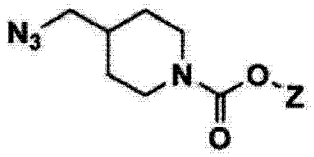
[式 5]



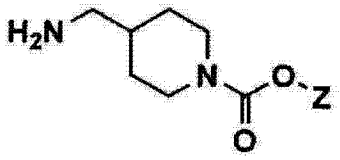
[式 6]



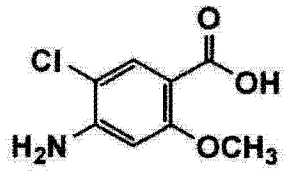
[式 7]



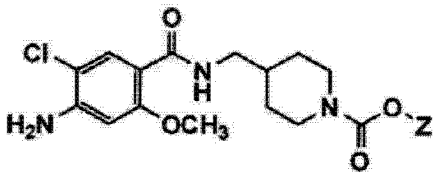
[式 8]



[式 9]



[式 10]



[0065] 在上述式中，Y 表示卤原子或 C_1-C_4烷基磺酸酯，且 Z 表示 C_1-C_4烷基。

[0066] 在制备根据本发明式 2 化合物的方法中，步骤 (1) 的引入胺保护基团的试剂是指常规地用于保护胺以防止胺基团参与反应的试剂。例如，在存在叔胺例如三乙胺的情况下，这样的试剂优选地选自二叔丁基二碳酸酯或氯甲酸乙酯。溶剂可以为 C_1-C_6低级醇。反应

可以在0℃至室温的温度梯度升高的条件下进行。

[0067] 在制备根据本发明式2化合物的方法中，步骤(2)的C_1-C_4烷基磺酰基卤化物优选地为甲烷磺酰氯、甲烷磺酰溴或甲烷磺酰氟，叔胺可以为三乙胺、二异丙基乙胺等，且溶剂可以为二氯甲烷、氯仿等。反应可以在0℃至室温的温度梯度升高的条件下进行。

[0068] 在制备根据本发明式2化合物的方法中，步骤(3)中使用的溶剂可以为二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等，且反应温度可以在80至140℃的范围内。

[0069] 在制备根据本发明式2化合物的方法中，步骤(4)中使用的还原剂优选地为三苯基膦或氢化铝锂，且使用的溶剂可以为四氢呋喃。反应可以在0℃至室温的温度梯度升高的条件下进行或可以在60至80℃的范围内进行。

[0070] 在制备根据本发明式2化合物的方法中，步骤(5)中使用的诱导酰胺键形成的试剂是指本领域普通技术人员使用的且用于除去反应后生成的水以促进羧酸和胺之间的酰胺键，或用于活化胺或羧酸的普通试剂。

[0071] 诱导酰胺键形成的试剂的实例包括：在碱存在下，N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐和1-羟基苯并三唑；在碱存在下，氯甲酸乙酯；和在碱不存在下，羰基二咪唑(carbodiimidazole)。此处，与N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐和1-羟基苯并三唑或氯甲酸乙酯组合使用的碱包括三乙胺和二异丙基乙胺。此处，使用的反应溶剂可以为二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二氯甲烷等。反应可以在0℃至室温的温度梯度升高的条件下进行。

[0072] 在制备根据本发明式2化合物的方法中，步骤(6)的碱或酸指常规地用于使胺的氨基甲酸盐脱保护的碱或酸，且其实例包括盐酸、三氟乙酸和氢氧化钾。使用的反应溶剂可以为1,4-二氧六环、二氯甲烷、C_1-C_6低级醇等。反应可以在0℃至室温的温度梯度升高的条件下进行。

[0073] 本发明中的式3化合物可以根据以下提供的反应方案1或反应方案2中的方法制备。

[0074] [反应方案1]

[0075] $Y-(CH_2)m-Y' + Q-Na \longrightarrow Y-(CH_2)m-Q$

[0076] 在反应方案1中，取代基Q和m如式1中所定义，且Y和Y'均表示卤原子，其优选地彼此不同，例如Y和Y'之一表示氯(Cl)且Y和Y'中的另一个表示溴(Br)。

[0077] 反应方案1的反应可以在存在强碱例如氢化锂、氢化钠或氢化钾的情况下，在有机溶剂例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或四氢呋喃中，在0至40℃的反应温度下进行1至24小时。

[0078] [反应方案2]

[0079] $Y'' -(CH_2)m-Y''' + Q-H \rightarrow Y'' -(CH_2)m-Q \rightarrow Y-(CH_2)m-Q$

[0080] 在反应方案2中，取代基Q和m如式1中所定义，Y表示C_1-C_4烷基磺酰基卤化物或卤原子，Y"表示羟基基团，且Y"'表示选自Cl、Br或I的卤原子。

[0081] 反应方案2的第一步反应可以在存在碱例如碳酸钾和碘化钾的情况下，在溶剂例如1,4-二氧六环或丙酮中，在60至120℃的温度下进行1-12小时。

[0082] 当式3的Y表示C_1-C_4烷基磺酰基卤化物时，反应方案2的第二步反应可以通过使$Y'' -(CH_2)m-Q$与C_1-C_4烷基磺酰基卤化物(例如甲烷磺酰氯、甲烷磺酰溴或甲烷磺酰氟)在

存在碱例如三乙胺或二异丙基乙胺的情况下，在有机溶剂例如二氯甲烷或氯仿中，在 0 至 40℃的反应温度下进行 1 至 24 小时。

[0083] 当式 3 的取代基 Y 表示卤原子时，反应方案 2 的第二步反应可以在常规的已知的用于 Y″ -(CH_2)m-Q 的羟基基团被卤素取代的反应条件下进行。例如，当式 3 的取代基 Y 表示溴 (Br) 时，反应可以在存在选自 N- 溴琥珀酰亚胺或四溴化碳和三苯基膦的一种物质的情况下，在有机溶剂例如二氯甲烷中，在 0 至 40℃的反应温度下进行 1 至 24 小时。

[0084] 可以使用本领域中已知的常规方法制备式 1 化合物的游离碱的酸加成盐，例如通过将式 1 化合物的游离碱与适合的酸在适合的溶剂中混合，随后通过蒸发形成盐或通过添加非溶剂以沉淀盐。例如，可以提及的是涉及用期望的酸在反应惰性溶剂中处理游离碱的溶液或混悬液，随后在减压下浓缩或结晶或任何标准的化学操作以形成期望的盐的方法。在一个实施方案中，式 1 化合物的盐酸盐可以通过将式 1 化合物的游离碱溶于 C_1-C_4醇溶剂例如乙醇或甲醇中，向其中加入盐酸，随后在室温下搅拌混合物而制备。

[0085] 此外，本发明提供了包含式 1 化合物或其药学上可接受的盐或其水合物作为活性成分的 5-HT_4受体激动剂。

[0086] 在本发明中，5-HT_4受体激动剂可以为用于预防或治疗选自以下疾病的组合物：胃食管返流疾病、胃肠道疾病、胃动力障碍、非溃疡性消化不良、机能性消化不良、肠易激综合征 (IBS)、便秘、消化不良、食管炎、胃食管疾病、恶心、中枢神经系统疾病、阿尔茨海默病、认知障碍、呕吐、偏头痛、神经系统疾病、疼痛、心血管障碍、心力衰竭、心律失常、糖尿病或睡眠呼吸暂停综合征。

[0087] 在本发明中，除根据本发明式 1 化合物或其药学上可接受的盐以外，本发明的 5-HT_4受体激动剂还可以包含一种或多种显示相同或相似功能的活性成分。

[0088] 对于期望的给药的目的，可以通过另外加入一种或多种药学上可接受的载体与上述活性成分的组合而将本发明的激动剂或组合物配制成各种给药形式。药学上可接受的载体的实例包括盐水、无菌水、Ringer 溶液、缓冲盐水、右旋糖溶液、麦芽糊精溶液、甘油和乙醇。这些物质可以单独使用或以任意的组合的形式使用。任选地，可以添加其他常规的添加剂例如抗氧化剂、缓冲剂和细菌抑制剂。此外，可以额外地添加稀释剂、分散剂、表面活性剂、粘结剂和润滑剂以制备可注射的制剂例如水溶液、混悬剂或乳剂，或口服制剂例如丸剂、胶囊剂、颗粒剂或片剂。此外，使用本领域已知的任何适合的方法，如″ Remington′ s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA. 中所公开的，可以优选地根据待治疗的疾病和成分配制期望的给药形式。

[0089] 此外，当本发明的 5-HT_4受体激动剂意图用于口服给药时，制剂中根据本发明式 1 化合物或其药学上可接受的盐的含量可以在 1 至 95 重量 % 的范围内，且优选地在 1 至 70 重量 % 的范围内。

[0090] 根据期望的应用，本发明的激动剂或组合物可以非胃肠道给药（例如静脉给药、皮下给药、腹膜内给药或局部给药）或口服给药。活性成分的剂量可以根据各种因素例如患者的重量、年龄、性别、健康状态和饮食习惯、给药次数和途径、排泄率和疾病的严重程度而变化。本发明的苯甲酰胺衍生物可以以 1 至 1000 μg/kg，优选地约 10 至 500 μg/kg，且更优选地约 83 至 167 μg/kg 的剂量给药，每日给药一次或若干次。

[0091] 此外，本发明提供了预防、治疗或缓解由于 5-HT_4受体的有效性减弱而造成的疾病

的方法，包括将包含根据本发明式 1 化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分的 5-HT_4 受体激动剂给药至需要 5-HT_4受体激动作用的哺乳动物，包括人类。此处，5-HT_4受体激动剂可以是用于预防或治疗选自以下疾病的组合物：胃食管返流疾病、胃肠道疾病、胃动力障碍、非溃疡性消化不良、机能性消化不良、肠易激综合征 (IBS)、便秘、消化不良、食管炎、胃食管疾病、恶心、中枢神经系统疾病、阿尔茨海默病、认知障碍、呕吐、偏头痛、神经系统疾病、疼痛、心血管障碍、心力衰竭、心律失常、糖尿病或睡眠呼吸暂停综合征。

[0092] 对于由 5-HT_4受体的有效性减弱而造成的疾病的预防和治疗，本发明的 5-HT_4受体激动剂可以单独使用或与使用手术治疗、激素治疗、药物治疗和生物反应调节剂的方法组合使用。

[0093] 有益作用

[0094] 本发明的苯甲酰胺衍生物对于 5-HT_4受体具有优异的亲和力，即能减少胃排空时间的能力和低毒性，并因此对于治疗各种与 5-HT_4受体相关的疾病具有治疗作用。

实施例

[0095] 以下，将参考以下实施例更详细地描述本发明。然而，提供以下实施例仅用于解释本发明，不应被理解为是对本发明的范围和精神的限制。

[0096] 除非另有指明，否则以下使用的试剂购自 Aldrich Korea, Acros, Lancaster, TCI 等，且使用 Varian 400MHz 光谱仪进行 ^{1}H NMR 实验。

[0097] 实施例 1：

[0098] 实施例 1:N-((1-(3-(1,2,4- 三唑 -1- 基）丙基）哌啶 -4- 基）甲基）-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺的制备

[0099] 1-1.4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基 -（哌啶 -4- 基甲基）苯甲酰胺（式 2 化合物）盐酸盐的制备

[0100] 步骤 1: 叔丁基 4-（羟基甲基）哌啶 -1- 羧酸酯（式 5 化合物）的制备

[0101] 将 4- 哌啶甲醇（式 4 化合物）(20g, 174mmol) 溶于甲醇 (30mL) 中并将溶液冷却至 0℃。随后向其中加入三乙胺 (48.8mL, 347mmol) 和二叔丁基二碳酸酯 (56.8g, 260mmol)。将反应混合物温热至室温，搅拌 2 小时，并在减压下浓缩以除去溶剂。用二氯甲烷和水提取之后，用柠檬酸溶液洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥，并在减压下浓缩以得到标题化合物 (35.25g, 94%)。

[0102] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 4.18-4.04(m, 2H), 3.47(t, J = 5.6Hz, 2H), 2.70-2.64(m, 2H), 1.70-1.56(m, 3H), 1.42(s, 9H), 1.16-1.09(m, 2H)。

[0103] 步骤 2: 叔丁基 4-（（甲基磺酰氧基）甲基）哌啶 -1- 羧酸酯（式 6 化合物）的制备

[0104] 将叔丁基 4-（羟基甲基）哌啶 -1- 羧酸酯 (35.25g, 164mmol) 溶于二氯甲烷 (300mL) 中并将溶液冷却至 0℃。随后，向其中加入三乙胺 (46.01mL, 327mmol) 和甲烷磺酰氯 (19.14mL, 246mmol)。将反应混合物温热至室温，搅拌 2 小时，并用二氯甲烷和水提取。用柠檬酸溶液洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥，并在减压下浓缩以得到标题化合物 (48g, 100%)。

[0105] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 4.18-4.06(m, 2H), 4.04(d, J=6.4Hz, 2H), 2.99(s, 3H), 2

.78-2.62(m,2H),1.92-1.85(m,1H),1.73-1.70(m,2H),1.43(s,9H),1.24-1.13(m,2H).

[0106] 步骤3:叔丁基4-(叠氮基甲基)哌啶-1-羧酸酯(式7化合物)的制备

[0107] 将叔丁基4-((甲基磺酰氧基)甲基)哌啶-1-羧酸酯(48g,163.6mmol)溶于二甲基甲酰胺(500mL)并向其中添加叠氮化钠(19.15g,295mmol),随后在120℃下搅拌6小时。反应完成之后,将反应物冷却至室温,用乙酸乙酯和水提取,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩以得到标题化合物(35g,89%)。

[0108] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ4.18-4.00(m,2H),3.16(d,J=6.0Hz,2H),2.72-2.58(m,2H),1.70-1.64(m,3H),1.43(s,9H),1.20-1.08(m,2H).

[0109] 步骤4:叔丁基4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸酯(式8化合物)的制备

[0110] 将叔丁基4-(叠氮基甲基)哌啶-1-羧酸酯(30g,124.8mmol)溶于四氢呋喃(300mL),并向其中添加三苯基膦(39.3g,149.8mmol),随后在回流下搅拌2小时。向其中添加水(120mL),随后再在回流下搅拌3小时并在减压下浓缩。生成的残留物用乙酸乙酯和1N盐酸盐溶液提取,含水层用2N氢氧化钠溶液中和,随后用二氯甲烷再提取。生成的有机层用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩以得到标题化合物(21.16g,79%)。

[0111] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ4.16-3.98(m,2H),2.69-2.63(m,2H),2.56(d,J=6.8Hz,2H),1.69-1.66(m,2H),1.46-1.38(m,10H),1.10-1.04(m,2H).

[0112] 步骤5:叔丁基4-((4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)甲基)哌啶-1-羧酸酯(式10化合物)的制备

[0113] 将4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸(式9化合物)(16.6g,82.28mmol)溶于二甲基甲酰胺(166mL)并将溶液冷却至0℃。随后,向其中添加叔丁基4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸酯(21.16g,98.74mmol)、三乙胺(11.56mL,246.84mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC,20.51g,106.96mmol)和1-羟基苯并三唑(HOBT,16.68g,123.42mmol)。将反应混合物温热至室温,搅拌4小时,并用乙酸乙酯和水提取。有机层用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩,以提供标题化合物(31.4g,96%)。

[0114] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ8.08(s,1H),7.76-7.70(m,1H),6.27(s,1H),4.37(s,2H),4.16-4.04(m,2H),3.88(s,3H),3.34-3.26(m,2H),2.74-2.60(m,2H),1.80-1.63(m,3H),1.42(s,9H),1.20-1.10(m,2H).

[0115] 步骤6:4-氨基-5-氯-2-甲氧基-(哌啶-4-基甲基)苯甲酰胺(式2化合物)盐酸盐的制备

[0116] 将叔丁基4-((4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)甲基)哌啶-1-羧酸酯(30.7g,77.16mmol)溶于1,4-二氧六环(300mL),并向其中添加4M盐酸盐(220mL)在1,4-二氧六环中的溶液。将混合物在室温下搅拌2小时并在减压下浓缩以得到标题化合物(24g,93%)。

[0117] ^{1}H NMR(CD_3OD,400MHz):δ7.84(s,1H),6.84(s,1H),3.95(s,3H),3.42-3.29(m,6H),3.01-2.95(m,2H),1.98-1.93(m,3H),1.54-1.42(m,2H).

[0118] 1-2.1-(3-氯丙基)-1,2,4-三唑(式3化合物)的制备

[0119] 将1,2,4-三唑钠盐(5g,54.91mmol)溶于二甲基甲酰胺(50mL)并将溶液冷却至0℃。随后,向其中添加氢化钠(60%,2.86g,71.38mmol),随后搅拌30分钟。向其中添加1-溴-3-氯丙烷(6.5mL,65.89mmol),随后在室温下搅拌12小时,通过添加氯化铵饱和的

溶液将反应终止。在用乙酸乙酯和水提取之后，用盐水洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥，并在减压下浓缩。生成的残留物通过柱色谱纯化以获得标题化合物 (2.77g, 35%)。

[0120] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 8.08(s, 1H), 7.94(s, 1H), 4.36(t, J=6.4Hz, 2H), 3.45(t, J=6Hz, 2H), 2.35-2.30(m, 2H).

[0121] 1-3:N-((1-(3-(1,2,4- 三 唑 -1- 基) 丙 基) 哌 啶 -4- 基) 甲 基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺 (式 1 化合物) 的制备

[0122] 将 4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基 -(哌啶 -4- 基甲基) 苯甲酰胺 (式 2 化合物) 盐酸盐 (500mg, 1.5mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (10mL)，并向其中添加 1-(3- 氯丙基)-1,2,4- 三唑 (式 3 化合物) (306mg, 2.1mmol)、碳酸钾 (497mg, 3.6mmol) 和碘化钾 (50mg, 0.3mmol)。将反应物在 100℃下搅拌 8 小时，并通过添加水终止反应。用乙酸乙酯和水提取之后，用盐水洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥，并在减压下浓缩。生成的残留物通过柱色谱纯化，以得到标题化合物 (55mg, 9%)。

[0123] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 8.09(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.78-7.70(m, 1H), 6.27(s, 1H), 4.35(s, 2H), 4.22(t, J=6.4Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.30(t, J=6.4Hz, 2H), 2.85--2.81(m, 2H), 2.24(t, J=6.4Hz, 2H), 2.06-2.00(m, 2H), 1.97-1.90(m, 2H), 1.78-1.50(m, 3H), 1.39-1.28(m, 2H).

[0124] 实 施 例 2:N-((1-(3-(四 唑 -1- 基) 丙 基) 哌 啶 -4- 基) 甲 基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺的制备

[0125] 使用 1H- 四唑和 1- 溴 -3- 氯丙烷作为 < 实施例 1-2> 的原料制备 1-(3- 氯丙基)- 四唑，随后使用 1-(3- 氯丙基)- 四唑和 4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基 -(哌啶 -4- 基甲基) 苯甲酰胺盐酸盐作为 < 实施例 1-3> 的原料获得标题化合物 (186mg)。

[0126] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 8.60(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.75-7.68(m, 1H), 6.28(s, 1H), 4.49(t, J=6.8Hz, 2H), 4.39(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.30(t, J=6.4Hz, 2H), 2.79-2.76(m, 2H), 2.23(t, J=6.8Hz, 2H), 2.10-2.05(m, 2H), 1.92-1.86(m, 2H), 1.75-1.69(m, 2H), 1.62-1.50(m, 1H), 1.35-1.23(m, 2H).

[0127] 实 施 例 3:N-((1-(3-(吲 哚 -1- 基) 丙 基) 哌 啶 -4- 基) 甲 基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺的制备

[0128] 使用吲哚和 1- 溴 -3- 氯丙烷作为 < 实施例 1-2> 的原料制备 1-(3- 氯丙基)- 吲哚，随后使用 1-(3- 氯丙基)- 吲哚和 4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基 -(哌啶 -4- 基甲基) 苯甲酰胺盐酸盐作为 < 实施例 1-3> 的原料获得标题化合物 (26mg)。

[0129] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 8.09(s, 1H), 7.85-7.76(m, 1H), 7.60(d, J=7.6Hz, 1H), 7.34(d, J=8.0Hz, 1H), 7.15(t, J=7.2Hz, 1H), 7.10-7.07(m, 2H), 6.45(d, J=3.2Hz, 1H), 6.27(s, 1H), 4.34(s, 2H), 4.18(t, J=7.2Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.32(t, J=6.4Hz, 2H), 2.88-2.85(m, 2H), 2.26(t, J=7.2Hz, 2H), 2.03-1.97(m, 2H), 1.90-1.80(m, 2H), 1.73-1.60(m, 3H), 1.40-1.32(m, 2H).

[0130] 实施例 4:N-((1-(3-(2- 甲基咪唑 -1- 基) 丙基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺的制备

[0131] 使用 2- 甲基咪唑和 1- 溴 -3- 氯丙烷作为 < 实施例 1-2> 的原料制备 1-(3- 氯丙基)-2- 甲基咪唑，随后使用 1-(3- 氯丙基)-2- 甲基咪唑和 4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基 -(哌

啶 -4- 基甲基) 苯甲酰胺盐酸盐作为 < 实施例 1-3> 的原料获得标题化合物 (226mg)。

[0132] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz) : δ 8.06(s, 1H), 7.78-7.69(m, 1H), 6.85(s, 1H), 6.78(s, 1H), 6.27(s, 1H), 4.46(s, 2H), 3.87-3.83(m, 5H), 3.29(t, J=6.0Hz, 2H), 2.85-2.79(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.22(t, J=6.8Hz, 2H), 1.90-1.83(m, 4H), 1.72-1.67(m, 2H), 1.63-1.50(m, 1H), 1.32-1.26(m, 2H).

[0133] 实施例 5:N-((1-(5-(吲哚 -1- 基) 戊基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺的制备

[0134] 使用吲哚和 1- 溴 -5- 氯戊烷作为 < 实施例 1-2> 的原料制备 1-(5- 氯戊基)- 吲哚,随后使用 1-(5- 氯戊基)- 吲哚和 4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基 -(哌啶 -4- 基甲基) 苯甲酰胺盐酸盐作为 < 实施例 1-3> 的原料获得标题化合物 (250mg)。

[0135] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz) : δ 8.09(s, 1H), 7.75-7.69(m, 1H), 7.60(d, J=8.0Hz, 1H), 7.31(d, J=7.6Hz, 1H), 7.19-7.16(m, 1H), 7.09-7.05(m, 2H), 6.47-6.44(m, 1H), 6.26(s, 1H), 4.34(s, 2H), 4.11-4.08(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.30(t, J=6.0Hz, 2H), 2.92-2.86(m, 2H), 2.28-2.20(m, 2H), 1.91-1.80(m, 4H), 1.72-1.48(m, 5H), 1.39-1.26(m, 4H).

[0136] 实施例 6:N-((1-(5-(1, 2, 3- 三唑 -1- 基) 戊基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺的制备

[0137] 使用 1, 2, 3- 三唑和 1- 溴 -5- 氯戊烷作为 < 实施例 1-2> 的原料制备 1-(5- 氯戊基)-1, 2, 3- 三唑,随后使用 1-(5- 氯戊基)-1, 2, 3- 三唑和 4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基 -(哌啶 -4- 基甲基) 苯甲酰胺盐酸盐作为 < 实施例 1-3> 的原料获得标题化合物 (225mg)。

[0138] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz) : δ 8.06(s, 1H), 7.79-7.70(m, 1H), 7.67(s, 1H), 7.52(s, 1H), 6.27(s, 1H), 4.41(s, 2H), 4.35(t, J=6.8Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 3.28(t, J=6.0Hz, 2H), 2.92--2.88(m, 2H), 2.28(t, J=7.6Hz, 2H), 1.94-1.84(m, 4H), 1.72-1.68(m, 2H), 1.66-1.46(m, 3H), 1.34-1.21(m, 4H).

[0139] 实施例 7:N-((1-(3-(1, 2, 3- 三唑 -1- 基) 丙基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺的制备

[0140] 步骤 1:3-(1, 2, 3- 三唑 -1- 基) 丙醇的制备

[0141] 将 1, 2, 3- 三唑 (2g, 28.96mmol) 溶于 1, 4- 二氧六环 (40mL),并向其中添加碳酸钾 (8g, 57.92mmol)、碘化钾 (962mg, 5.79mmol) 和 3- 溴丙醇 (3.3mL, 43.43mmol),随后在 100℃下搅拌 3 小时。反应完成之后,将反应物冷却至室温并过滤。将滤液减压浓缩。生成的残留物通过柱色谱纯化,以得到标题化合物 (2.5g, 68%)。

[0142] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz) : δ 7.68(s, 1H), 7.59(s, 1H), 4.54(t, J=6.8Hz, 2H), 3.62(q, J=5.6Hz, 2H), 2.44(t, J=5.2Hz, 1H), 2.15-2.10(m, 2H).

[0143] 步骤 2:3-(1, 2, 3- 三唑 -1- 基) 丙基甲烷磺酸酯的制备

[0144] 将 3-(1, 2, 3- 三唑 -1- 基) 丙醇 (2.5g, 19.66mmol) 溶于二氯甲烷 (50mL),并将溶液冷却至 0℃。随后,向其中添加三乙胺 (5.53mL, 39.32mmol) 和甲烷磺酰氯 (2.3mL, 29.5mmol)。将反应混合物温热至室温,搅拌 2 小时,用二氯甲烷和水提取,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。生成的残留物通过柱色谱纯化,以得到标题化合物 (3.01g, 75%)。

[0145] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz) : δ 7.72(s, 1H), 7.63(s, 1H), 4.55(t, J=6.8Hz, 2H), 4.22(t

, J=6Hz, 2H), 3.03(s, 3H), 2.40-2.36(m, 2H).

[0146] 步骤 3:N-((1-(3-(1,2,3- 三唑 -1- 基) 丙基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺的制备

[0147] 将 4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基 -(哌啶 -4- 基甲基) 苯甲酰胺 (式 2 化合物) 盐酸盐 (400mg, 1.2mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (10mL), 向其中添加 3-(1,2,3- 三唑 -1- 基) 丙基甲烷磺酸酯 (式 3 化合物)(344mg, 1.68mmol)、三乙胺 (0.5mL, 3.591mmol)、碳酸钾 (232mg, 1.68mmol) 和碘化钾 (40mg, 0.24mmol), 随后在 120℃下搅拌 4 小时。反应完成之后, 将反应物冷却至室温, 用乙酸乙酯和水提取, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。生成的残留物通过柱色谱纯化, 以得到标题化合物 (185mg, 38%)。

[0148] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.09(s, 1H), 7.74-7.70(m, 1H), 7.67(s, 1H), 7.54(s, 1H), 6.27(s, 1H), 4.43(t, J=6.8Hz, 2H), 4.35(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.31(t, J=6.4Hz, 2H), 2.85--2.82(m, 2H), 2.27(t, J=6.8Hz, 2H), 2.07-2.04(m, 2H), 1.92-1.86(m, 2H), 1.73-1.69(m, 2H), 1.62-1.50(m, 1H), 1.34-1.22(m, 2H).

[0149] 实施例 8:N-((1-(3-(1,2,3- 三唑 -2- 基) 丙基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺的制备

[0150] 使用以实施例 7 的步骤 1 中的副产物的形式获得的 3-(1,2,3- 三唑 -2- 基) 丙醇和 4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基 -(哌啶 -4- 基甲基) 苯甲酰胺盐酸盐作为原料, 以与 < 实施例 7> 中相同的方式获得标题化合物 (250mg)。

[0151] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.03(s, 1H), 7.83-7.75(m, 1H), 7.53(s, 2H), 6.25(s, 1H), 4.50-4.42(m, 4H), 3.82(s, 3H), 3.26(t, J=6.0Hz, 2H), 2.86-2.83(m, 2H), 2.31-2.27(m, 2H), 2.12-2.05(m, 2H), 1.89-1.83(m, 2H), 1.67-1.64(m, 2H), 1.60-1.50(m, 1H), 1.31-1.20(m, 2H).

[0152] 实施例 9:N-((1-(吡啶 -3- 基甲基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺的制备

[0153] 将 4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基 -(哌啶 -4- 基甲基) 苯甲酰胺盐酸盐 (1g, 2.99mmol) 溶于甲醇 (40mL), 并且向其中添加 3- 吡啶甲醛 (0.42mL, 4.49mmol)、乙酸 (1mL) 和氰基硼氢化钠 (470mg, 7.48mmol), 随后在 60℃下搅拌 5 小时。反应完成之后, 将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂, 用二氯甲烷和水提取, 随后用碳酸氢钠溶液洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。生成的残留物通过柱色谱纯化以得到标题化合物 (355mg, 30%)。

[0154] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.07(s, 1H), 7.74-7.69(m, 1H), 7.65(d, J=7.6Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.30(d, J=8.4Hz, 1H), 7.25-7.22(m, 1H), 7.19-7.15(m, 1H), 6.26(s, 1H), 4.42(-s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.28(t, J=5.6Hz, 2H), 2.95-2.82(m, 4H), 2.19-2.14(m, 4H), 1.91-1.85(m, 2H), 1.80-1.72(m, 2H), 1.69-1.63(m, 2H), 1.61-1.53(m, 1H), 1.32-1.15(m, 5H).

[0155] 实施例 10:N-((1-((1- 甲基吲哚 -3- 基) 甲基) 哌啶 -4- 基) 甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺的制备

[0156] 使用 1- 甲基吲哚 -3- 甲醛和 4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基 -(哌啶 -4- 基甲基) 苯甲酰胺盐酸盐作为原料, 以与 < 实施例 9> 中相同的方式获得标题化合物 (60mg)。

[0157] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.02(s, 1H), 7.82-7.75(m, 1H), 7.56(d, J=8.4Hz, 1H)

,7.33-7.22(m,3H),7.12(t,J=7.2Hz,1H),6.27(s,1H),4.38(s,2H),4.01(s,2H),3.87(s,3H),3.79(s,3H),3.30-3.23(m,2H),2.46-2.37(m,2H),1.88-1.75(m,3H),1.59-1.50(m,2H).

[0158] 实施例 11:N-((1-(咪唑 -2- 基甲基)哌啶 -4- 基)甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺的制备

[0159] 使用 2- 咪唑甲醛和 4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基 -(哌啶 -4- 基甲基)苯甲酰胺盐酸盐作为起始原料,以与<实施例 9>中相同的方式获得标题化合物 (123mg)。

[0160] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ8.07(s,1H),7.75-7.66(m,1H),6.96(s,2H),6.27(s,1H),4.38(s,2H),3.87(s,3H),3.61(s,2H),3.31(t,J=6.8Hz,2H),2.85-2.80(m,2H),2.11-2.04(m,2H),1.74-1.69(m,2H),1.63-1.53(m,1H),1.34-1.23(m,2H).

[0161] 实施例 12:N-((1-((1- 甲基吡咯 -2- 基)甲基)哌啶 -4- 基)甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺的制备

[0162] 使用 1- 甲基 -2- 吡咯甲醛和 4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基 -(哌啶 -4- 基甲基)苯甲酰胺盐酸盐作为原料,以与<实施例 9>中相同的方式获得标题化合物 (50mg)。

[0163] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ8.08(s,1H),7.75-7.64(m,1H),6.57-6.53(m,1H),6.26(s,1H),6.00-5.96(m,1H),5.95-5.93(m,1H),4.38(s,2H),3.85(s,3H),3.60(s,2H),3.28(-t,J=6.8Hz,2H),2.86-2.82(m,2H),1.92-1.84(m,2H),1.68-1.63(m,2H),1.61-1.53(m,1H),1.30-1.19(m,2H).

[0164] 实施例 13:N-((1-(4- 氟苄基)哌啶 -4- 基)甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺的制备

[0165] 使用 4- 氟苯甲醛和 4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基 -(哌啶 -4- 基甲基)苯甲酰胺盐酸盐作为原料,以与<实施例 9>中相同的方式获得标题化合物 (215mg)。

[0166] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ8.07(s,1H),7.75-7.68(m,1H),7.27-7.21(m,2H),7.00-6.94(m,2H),6.26(s,1H),4.36(s,2H),3.86(s,3H),3.46-3.43(m,2H),3.28(t,J=6.4Hz,2H),2.87-2.84(m,2H),2.01-1.91(m,2H),1.70-1.56(m,3H),1.36-1.20(m,2H).

[0167] 实施例 14:N-((1-(4- 羟基苄基)哌啶 -4- 基)甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺的制备

[0168] 使用 4- 羟基苯甲醛和 4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基 -(哌啶 -4- 基甲基)苯甲酰胺盐酸盐作为原料,以与<实施例 9>中相同的方式获得标题化合物 (75mg)。

[0169] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.81(s,1H),7.19(d,J=8.8Hz,2H),6.75(s,J=8.8Hz,2H),6.20(s,1H),4.40(s,2H),3.76(s,2H),3.32-3.24(m,5H),3.12-3.05(m,2H),2.68-2.59(-m,2H),1.80-1.72(m,3H),1.27-1.12(m,2H).

[0170] 实施例 15:N-((1-(2-(吲哚 -3- 基)乙基)哌啶 -4- 基)甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺的制备

[0171] 步骤 1:2-(吲哚 -3- 基)乙醇的制备

[0172] 将吲哚 -3- 乙酸 (5g,28.54mmol) 溶于乙醚 (100mL) 并将溶液冷却至 0℃。向其中添加氢化铝锂 (1.19g,31.39mmol),随后搅拌 4 小时。通过添加水和 10% 氢氧化钠溶液终止反应。通过硅藻土 (Celite) 过滤反应混合物,并在减压下浓缩。生成的残留物通过柱色谱纯化,以得到标题化合物 (1.24g,27%)。

[0173] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 8.10-7.96(bs, 1H), 7.61(d, J=7.6Hz, 1H), 7.36(dd, J=8Hz, 0.8Hz, 1H), 7.24-7.17(m, 1H), 7.15-7.07(m, 2H), 3.92-3.87(m, 2H), 3.05-3.00(m, 2H).

[0174] 步骤 2:3-(2- 溴乙基)- 吲哚（式 3 化合物）的制备

[0175] 将 2-(吲哚 -3- 基）乙醇 (623mg, 3.86mmol) 溶于二氯甲烷 (20mL) 并将溶液冷却至 0℃。随后向其中添加三苯基膦 (1.12g, 4.25mmol) 和四溴甲烷 (1.41g, 4.25mmol)，随后搅拌 1 小时。反应完成之后，将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。生成的残留物通过柱色谱纯化以得到标题化合物 (765mg, 88%)。

[0176] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 8.10-7.88(bs, 1H), 7.58(d, J=8Hz, 1H), 7.38-7.34(m, 1H), 7.24-7.20(m, 1H), 7.19-7.08(m, 2H), 3.65-3.60(m, 2H), 3.35-3.30(m, 2H).

[0177] 步骤 3:N-((1-(2-(吲哚 -3- 基）乙基）哌啶 -4- 基）甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺的制备

[0178] 使用 3-(2- 溴乙基)- 吲哚和 4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基 -(哌啶 -4- 基甲基）苯甲酰胺盐酸盐作为原料，以与 < 实施例 1-3> 中相同的方式获得标题化合物 (190mg)。

[0179] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 8.09(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.81-7.75(m, 1H), 7.59(d, J=7.6Hz, 1H), 7.33(d, J=8.4Hz, 1H), 7.16(t, J=7.2Hz, 1H), 7.09(t, J=7.6Hz, 1H), 7.00(d, J=1.6Hz, 1H), 6.27(s, 1H), 4, 36(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3, 32(t, J=6.4Hz, 2H), 3.12-3.07(m, 2H), 3.01-2.96(m, 2H), 2.73-2.69(m, 2H), 2.11-2.04(m, 2H), 1.79-1.75(m, 2H), 1.74-1.63-(m, 1H), 1.49-1.38(m, 2H).

[0180] 实施例 16:N-((1-(3-(四唑 -1- 基）丙基）哌啶 -4- 基）甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺盐酸盐的制备

[0181] 将 N-((1-(3-(四唑 -1- 基）丙基）哌啶 -4- 基）甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺（实施例 2)(517mg, 1.27mmol) 溶于乙醇 (10mL)，并向其中添加 12N 盐酸盐溶液 (0.16mL, 1.90mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 12 小时，随后过滤以得到标题化合物 (417mg, 74%)。

[0182] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 400MHz)：δ 10.52(s, 1H), 9.47(s, 1H), 8.02-7.99(m, 1H), 7.64(s, 1H), 6.47(s, 1H), 5.95(s, 2H), 4.59-4.56(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.45-3.42(m, 2H), 3.18-3.08(m, 2H), 3.04-2.98(m, 2H), 2.87-2.79(m, 2H), 2.35-2.31(m, 2H), 1.90-1.89(m, 1H), 1.78-1.75(m, 2H), 1.58-1.52(m, 2H).

[0183] 实施例 17:N-((1-(5-(1, 2, 3- 三唑 -1- 基）戊基）哌啶 -4- 基）甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺盐酸盐的制备

[0184] 使用 N-((1-(5-(1, 2, 3- 三唑 -1- 基）戊基）哌啶 -4- 基）甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺（实施例 6) 作为原料，以与 < 实施例 16> 中相同的方式获得标题化合物 (112mg, 35%)。

[0185] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 400MHz)：δ 10.06(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.02-7.99(m, 1H), 7.71(s, 1H), 7.64(s, 1H), 6.47(s, 1H), 5.95(s, 2H), 4.40-4.37(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.40-3.32(m, 2H), 3.18-3.12(m, 2H), 2.96-2.90(m, 2H), 2.84-2.75(m, 2H), 1.87-1.70(m, 7H), 1.59-1.48(m, 2H), 1.25-1.17(m, 2H).

[0186] 实施例 18:N-((1-(3-(1, 2, 3- 三唑 -1- 基）丙基）哌啶 -4- 基）甲基)-4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基苯甲酰胺盐酸盐的制备

[0187] 使用N-((1-(3-(1,2,3-三唑-1-基)丙基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺(实施例7)作为原料,以与<实施例16>中相同的方式获得标题化合物(291mg,93%)。

[0188] ^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz):δ10.67(s,1H),8.19(s,1H),8.02-7.99(m,1H),7.74(s,1H),7.64(s,1H),6.48(s,1H),5.93(bs,2H),4.51-4.47(m,2H),3.81(s,3H),3.44-3.41(m,2H),3.34-3.31(m,2H),2.98-2.96(m,2H),2.87-2.79(m,2H),2.34-2.299m,2H),1.96-1.86(m,1H),1.77-1.74(m,2H),1.60-1.54(m,2H).

[0189] 实施例19:N-((1-((1-甲基吲哚-3-基)甲基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐的制备

[0190] 使用N-((1-((1-甲基吲哚-3-基)甲基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺(实施例10)作为原料,以与<实施例16>中相同的方式获得标题化合物(237mg,44%)。

[0191] ^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz):δ10.34(s,1H),7.96-7.93(m,1H),7.79(d,J=8Hz,1H),7.64-7.59(m,2H),7.47(d,J=8Hz,1H),7.22-7.19(m,1H),7.14-7.10(m,1H),6.47(s,1H),4.36(d,J=4.4Hz,2H),3.81(s,3H),3.79(s,3H),3.40-3.37(m,2H),3.14-3.11(m,2H),2.90-2.82(m,2H),1.77-1.71(m,3H),1.53-1.48(m,2H).

[0192] 实施例20:N-((1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐的制备

[0193] 使用N-((1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺(实施例13)作为原料,以与<实施例16>中相同的方式获得标题化合物(569mg,87%)。

[0194] ^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz):δ10.78(s,1H),7.98-7.96(m,1H),7.73-7.63(m,3H),7.30-7.25(m,2H),6.47(s,1H),5.94(s,2H),4.22(d,J=4.8Hz,2H),3.80(s,3H),3.29-3.26(m,2H),3.14-3.07(m,2H),2.86-2.78(m,2H),1.89-1.85(m,1H),1.77-1.74(m,2H),1.59-1.53(m,2H).

[0195] 实施例21:N-((1-(4-羟基苄基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐的制备

[0196] 使用N-((1-(4-羟基苄基)哌啶-4-基)甲基)-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺(实施例14)作为原料,以与<实施例16>中相同的方式获得标题化合物(158mg,97%)。

[0197] ^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz):δ10.25(s,1H),7.98-7.96(m,1H),7.63(s,1H),7.34(d,J=6.4Hz,2H),6.80(d,J=6.4Hz,2H),6.47(s,1H),4.08(d,J=3.6Hz,2H),3.80(s,3H),3.28-3.25(m,2H),3.15-3.12(m,2H),2.82-2.74(m,2H),1.77-1.62(m,3H),1.54-1.48(m,2H).

[0198] 实验例1:化合物对5-HT$_4$受体的结合亲和力

[0199] 根据文献[Wyngaert等,Journal of Neurochemistry,(1997)69,1810-1819]中公开的方法测定化合物对于人5-HT$_4$受体的结合亲和力。为此,构建表达5-HT$_4$受体的COS-7细胞并均质化以获得膜匀浆,随后将其用于结合分析实验。对于结合分析,将膜匀浆分别地与不同浓度的测试物质和[H3]-GR113808(Amersham Biosciences)混合并温育。将各测试物质的浓度分别设定为4μM、1μM、0.25μM和0.0625μM,并将[H3]-GR113808的浓度设定为0.595nM。温育完成之后,使用Packard细胞收集器将反应产物收集在GF/B玻璃纤维过

滤器中，随后使用液体细胞闪烁计数器 (Packard TopCount NXT ⑩，Perkin Elmer) 测定结合放射性。放射性配体与 5-HT_4受体的特异性结合通过自总放射性配体结合减去放射性配体的非特异性结合而计算。对于不同浓度的测试物质，IC_{50}由放射性配体与 5-HT_4受体的特异性结合的 % 抑制计算。结果示于下表 1 中。

[0200] [表 1]

[0201]

化合物	IC_{50}(nM)
西沙必利	0.362
实施例 1	0.226
实施例 2	0.164
实施例 3	0.039
实施例 4	0.229
实施例 5	0.005
实施例 6	0.103
实施例 7	0.067
实施例 8	0.182
实施例 9	0.267
实施例 10	0.076
实施例 11	0.454
实施例 12	0.421
实施例 13	0.134
实施例 14	0.375
实施例 15	0.002

[0202] 由表 1 可见，在与作为对照的西沙必利相似的浓度下或在低于西沙必利的浓度下，本发明的化合物抑制放射性配体与 5-HT_4受体的的特异性结合，由此表示本发明的化合物对于 5-HT_4受体具有强的结合亲和力。

[0203] 实验例 2：胃排空的评价

[0204] 基于 Iwanaga Y 等，Jpn J Pharmacol. 1991, 56(3), 261-269 中描述的方法进行胃排空评价。作为实验动物，使用 SD 大鼠 (240 至 250g) 并将其分为多个组 (n=5 至 6)。在实

验前的一天，将动物禁食 18 小时。在 0.5%(w/v) 甲基纤维素中以其混悬剂的形式配制测试物质，并以 5mg/kg 的剂量将其口服给药至动物。在口服给药测试物质后 1 小时，将 2mL 半固体饮食口服给药至动物。半固体饮食为通过将标准的固体饮食与蒸馏水一起在混合器中粉碎而配制的“粥”的形式。给药半固体饮食后 50 分钟，通过断颈处死动物。进行腹部切口后，将胃自动物中取出。测量胃中剩余的饮食的重量，以由此测定胃排空率（%）。根据以下公式计算胃排空率。结果示于下表 2 中。

[0205] 胃排空率 (%)=(1-X/Y)*100

[0206] X: 进食后 50 分钟取出的胃中剩余的饮食的重量。

[0207] Y :进食后立即取出的胃中剩余的饮食的重量。

[0208] [表 2]

[0209]

化合物	胃排空率 (%)
对照 (0.5% 甲基纤维素)	32.2
实施例 1	43.0
实施例 2	52.8
实施例 3	45.2
实施例 4	46.4
实施例 5	52.0
实施例 6	46.0
实施例 7	56.1
实施例 8	49.1
实施例 9	51.2
实施例 10	59.1
实施例 11	43.1
实施例 12	62.0
实施例 13	52.3
实施例 14	42.1
实施例 15	41.3

[0210] 由表 2 可见，与作为对照的甲基纤维素治疗的组相比较，给药本发明的化合物使

得胃排空显著改善，由此表明本发明的化合物促进胃肠道动力。

[0211] 实验例 3：化合物在小鼠中的急性口服毒性

[0212] 为了检验本发明的化合物的急性毒性，进行以下实验。

[0213] 将 200mg 各实施例化合物在 1% 羟基丙基甲基纤维素中研碎，随后将生成的研碎物口服给药至 5- 周龄的雄性 ICR 小鼠 (20g【2g，n=5)，剂量为 1g/10mL/kg。通过观察 2 周的整个实验期间动物的死亡率、体重、临床症状等而研究各化合物的最小致死剂量 (MLD，mg/kg)。结果示于下表 3 中。

[0214] [表 3]

[0215]

化合物	最小致死剂量 (MLD，mg/kg)
实施例 1	>1000
实施例 2	>1000
实施例 3	>1000
实施例 4	>1000
实施例 5	>1000
实施例 6	>1000
实施例 7	>1000
实施例 8	>1000
实施例 9	>1000
实施例 10	>1000
实施例 11	>1000
实施例 12	>1000
实施例 13	>1000
实施例 14	>1000
实施例 15	>1000

[0216] 由表 3 的急性毒性测试结果可以看出，测试中使用的所有化合物都显示出高于 1000mg/kg 的 MLD，由此表示本发明的化合物对于使用是安全的。

[0217] 实验例 4：药物化合物对于 hERG 受体的结合亲和力

[0218] 在 MDS Pharma Service(Catalog No.265900) 中测定了化合物对于与心脏 QT 延

长有关的人 ether-a-go-go 相关基因 (hERG) 钾 (K+) 通道的结合亲和力。由表达 hERG 钾通道的哺乳动物 HEK-293 细胞获得膜匀浆，随后将其用于结合分析实验。对于结合分析实验，将膜匀浆分别地与 10 μ M 测试物质和 1.5nM[H3]- 阿司咪唑 (Perkin Elmer) 混合并温育。温育完成之后，计数与 hERG K+ 通道结合的放射活性。由由测试物质的作用导致的放射性配体与 hERG K+ 通道的特异性结合的 % 抑制计算各测试物质对于 hERG K+ 通道的亲和力。结果示于下表 4 中。

[0219] [表 4]

[0220]

化合物	抑制率 (%,10 μ M)
实施例 1	1
实施例 2	4
实施例 4	14
实施例 6	8
实施例 7	7
实施例 8	15
实施例 9	6
实施例 11	21
实施例 12	32
实施例 13	52
实施例 14	40

[0221] 心律失常（其是致命的副作用）的发生是由于心脏 QT 延长导致，其由药物对于 hERG 受体的过高的亲和力导致。即使在 10 μ M 的剂量下，本发明的化合物仍显示出小于 50% 的抑制率，并且因此对于 hERG 受体具有低结合亲和力，由此暗示本发明的化合物显示显著低的导致心律失常的风险。