

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D211/42

C07D405/06 C07D401/12

C07D405/12 C07D405/14

A61K 31/445



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97191428.1

[45] 授权公告日 2005 年 2 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1187331C

[22] 申请日 1997.2.7 [21] 申请号 97191428.1

[30] 优先权

[32] 1996. 2. 15 [33] EP [31] 96200379.4

[86] 国际申请 PCT/EP1997/000584 1997.2.7

[87] 国际公布 WO1997/030031 英 1997.8.21

[85] 进入国家阶段日期 1998.6.12

[71] 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·波斯曼

C·J·罗维

M·A·J·德克勒恩

H·E·F·德哈恩

审查员 李 越

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

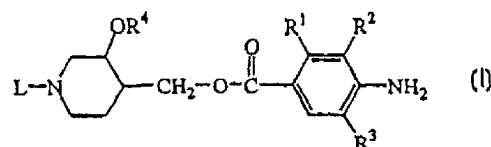
代理人 马崇德 罗才希

权利要求书 5 页 说明书 48 页

[54] 发明名称 3-羟基-哌啶甲醇衍生物的酯类，
含有它们的药物组合物，其制备方法
以及其用途

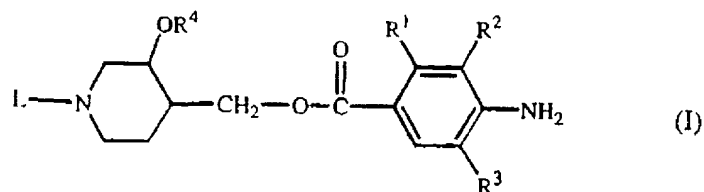
[57] 摘要

本发明揭示式(I)化合物、其立体化学异构形式，其N-氧化物形式或其医药上可接受的酸加成盐类，其中R¹、R²、R³、R⁴、L如说明书中所定义。本发明还涉及制备该等产物的方法，包含该等产物的制剂，以及其做为医药品，尤其是用于治疗与胃排空作用受损有关的病况的用途。



ISSN 1008-4274

1. 一种式 (I) 化合物



5

其立体化学异构形式, 其 N-氧化物形式或其医药上可接受的酸或碱加成盐类, 其中

R^1 为 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基或 C_{2-6} 炔氧基;

R^2 为氢或 C_{1-6} 烷氧基,

10

或 R^1 与 R^2 可形成具下式的二价基团

-O-CH₂-O- (a-1),

-O-CH₂-CH₂- (a-2),

-O-CH₂-CH₂-O- (a-3),

-O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-4),

-O-CH₂-CH₂-CH₂-O- (a-5),

其中该二价基团中一或二个氢原子可由 C_{1-6} 烷基取代,

15

R^3 为氢或卤素;

R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基;

L 为 C_{2-6} 烯基,

或 L 为具下式的基团

20

-Alk-R⁵ (b-1),

-Alk-X-R⁶ (b-2),

-Alk-Y-C(=O)-R⁸ (b-3), 或

-Alk-Y-C(=O)-NR¹⁰R¹¹ (b-4),

其中各 Alk 为 C_{1-12} 亚烷二基；且

R^5 为氢、氰基、 C_{1-6} 烷磺酰氨基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、二(芳基)甲基或 Het¹；

R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基或 Het²；

5 X 为 O 或 NR^7 ；该 R^7 为氢；

R^8 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基或 C_{1-6} 烷氧基；

Y 为直接键；

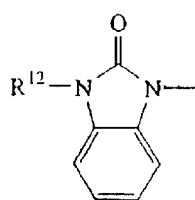
R^{10} 与 R^{11} 各自独立为氢、或 R^{10} 及 R^{11} 与其键接的氮原子一起形成吡咯烷基；

10 各芳基为未经取代的苯基，或经卤基取代的苯基；和

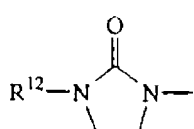
Het¹ 与 Het² 各自独立选自四氢呋喃；由 C_{1-6} 烷基取代的四氢呋喃；二氧戊环；由 C_{1-6} 烷基取代的二氧戊环；吡啶基；经 1 或 2 个独立选自卤基、羟基、氰基或 C_{1-6} 烷基的取代基取代的吡啶基；嘧啶基；经 1 或 2 个独立选自卤基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、及单与二(C_{1-6} 烷基)氨基的取代基取代的嘧啶基；咪唑基；经 1 或 2 个独立选自羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或卤基的取代基取代的咪唑基；吡嗪基；经 1 或 2 个独立选自卤基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、单与二(C_{1-6} 烷基)氨基及 C_{1-6} 烷氧羰基的取代基取代的吡嗪基；

Het¹ 亦可为下式基团

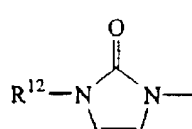
20



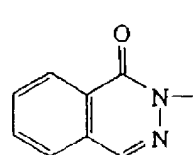
(c-1)



(c-2)

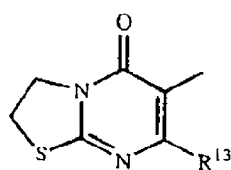


(c-3)

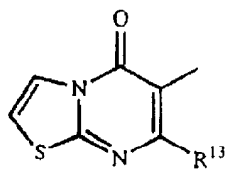


(c-4)

Het¹ 与 Het² 各自亦可独立选自下式基团



(d-1)



(d-2)

R^{12} 和 R^{13} 各自独立为氢或 C_{1-4} 烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R^1 为甲氧基， R^2 为氢；或其中
5 R^1 与 R^2 共同形成式 (a-2)、(a-3) 或 (a-4) 基团；且 R^3 为氯基。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中哌啶环 3-位的羟基或甲氧基相对于中央哌啶部分上的亚甲基，是位于反式位置。

4. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中该化合物为 (±) 反 8-氨基-7-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-5-羧酸 (1-丁基
10 -3-羟基-4-哌啶基) 甲酯，其医药上可接受的酸加成盐类或其立体化学异构形式。

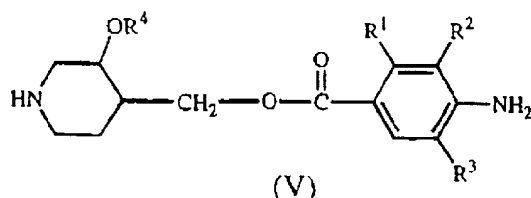
5. 一种医药组合物，其包含医药上可接受的载体及治疗上具活性量的根据权利要求 1 至 4 中任一项的化合物。

6. 一种制备权利要求 5 的医药组合物的方法，其特征为将治疗上
15 具活性量的根据权利要求 1 至 4 中任一项的化合物与医药上可接受的载体亲密地混合。

7. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物在制备用于治疗疾病的药物中的用途。

8. 一种式 (V) 中间物

20

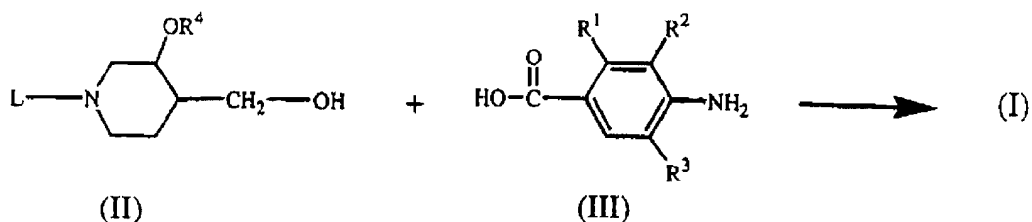


(V)

其医药上可接受的酸加成盐类或其立体化学异构形式，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 与 R^4 如权利要求 1 中对式 (I) 化合物所定义。

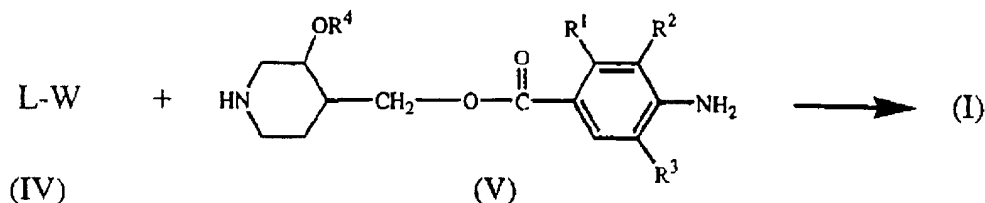
9. 一种制备式 (I) 化合物的方法, 其特征为

a) 将式 (II) 中间物与式 (III) 羧酸衍生物, 或其具反应性的官能衍生物反应;



5

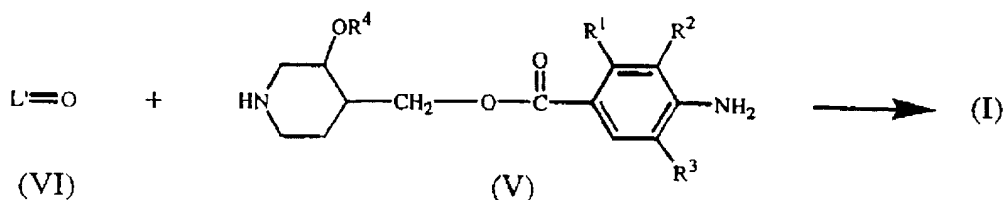
b) 将式 (IV) 中间物, 其中 W 代表适当离去基, 以式 (V) 试剂进行 N-烷基化作用;



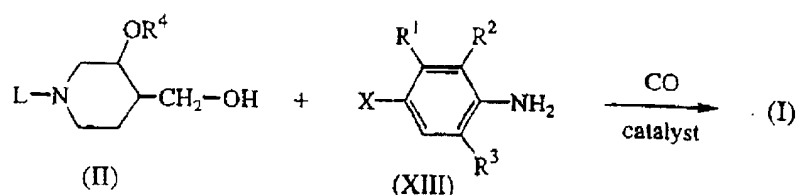
10

c) 将下式 $\text{L}'=\text{O}$ (VI) 的适当酮或醛中间物, 该 $\text{L}'=\text{O}$ 为一种式 $\text{L}-\text{H}$ 化合物, 其中位于 C_{1-12} 烷二基部分的成对氢原子被 $=\text{O}$ 替代, 与式 (V) 的哌啶反应;

15



d) 将式 (XIII) 中间物, 其中 X 为溴基或碘基, 于式 (II) 中间物存在下进行烷氧基羰基化作用;



于反应-惰性溶剂中，于适宜催化剂，及三级胺存在下，且于室温至反应混合物的回流温度的温度范围内完成，

- 5 及，若希望，将式(I)化合物依照技术中已知的转换作用而彼此互相转变；且进一步，若希望，将式(I)化合物以酸类处理而转变成治疗上具活性的非毒性酸加成盐；或相反地，将该酸加成盐形式以碱处理，而转化成自由碱；且，若希望，制备其立体化学异构形式或其N-氧化物形式。
- 10 10. 根据权利要求9的方法，其中在步骤a)中的具反应性的官能衍生物为酰氯。
11. 根据权利要求9的方法，其中在步骤b)中W中的适当离去基为卤基。
12. 根据权利要求9的方法，其中在步骤d)中的反应-惰性溶剂为乙腈或四氢呋喃。
- 15 13. 根据权利要求9的方法，其中在步骤d)中的适宜催化剂为炭上钌。
14. 根据权利要求9的方法，其中在步骤d)中的三级胺为三乙胺。

3-羟基-哌啶甲醇衍生物的酯类、
含有它们的药物组合物、其制备方法以及其用途

5 本发明有关于具较优胃动力学性质的新颖式(I)化合物。本发明进一步相关于制备此化合物的方法,含有该新颖化合物的医药组合物以及该化合物作为医药品的用途。

医药化学期刊(Journal of Medicinal Chemistry), 1993, 36, pp 4121-4123 揭示可作为高效力及选择性 5-HT₄-受体拮抗剂的(1
10 -丁基-4-哌啶基)甲基-8-氨基-7-氯-1,4-苯并二噁烷-5-羧酸酯氢氯酸盐,即 SB 204070。

诺宁-舒密得柏格(Naunyn-Schmiedeberg)的药理学档案(Archives of Pharmacology)(1994) 349, pp 546-548 揭示可作为选择性且高亲和性的 5-HT₄-受体拮抗剂(特别是针对人类心房 5
15 -HT₄-受体)的 8-氨基-7-碘-1,4-苯并二噁烷-5-羧酸(1-丁基-4-哌啶基)甲酯氢氯酸盐。

WO 93/05038, 公开于 1993 年 3 月 18 日(史密斯克莱恩比彻姆有限公司), 揭示许多具有 5-HT₄-受体拮抗剂活性的 8-氨基-7-氯-1,4-苯并二噁烷-5-羧酸 4-哌啶基甲酯。

20 WO 94/10174, 公开于 1994 年 5 月 11 日(史密斯克莱恩比彻姆有限公司), 揭示具有 5-HT₄-受体拮抗剂活性的 5-(1-3-吡啶基甲基)-4-哌啶基)甲基-8-氨基-7-氯-1,4-苯并二噁烷羧酸酯, [1-(2-乙氧羰基乙基)-4-哌啶基]甲基-8-氨基-7-氯-1,4-苯并二噁烷-5-羧酸酯, [1-(3-羟丁基)-4-哌啶基]甲基-
25 8-氨基-7-氯-1,4-苯并二噁烷-5-羧酸酯。

上述现有技术文件都揭示,具有 5-HT₄-受体拮抗活性的取代 4-哌啶基甲基 8-氨基-7-氯-1,4-苯并二噁烷-5-羧酸酯及其类似物。据介绍,显示 5-HT₄-受体拮抗性的化合物具有治疗,例如,刺激性肠征候群,特别是与刺激性肠征候群相关的腹泻的可能性,即,此等
30 化合物阻断 5HT(意指 5-羟基色胺,即血清素)刺激肠蠕动的能力(参见 WO 93/05038, 第 8 页, 12-17 行)。本发明的胃原动力学化合物于结构上的差异主要为,其于中央哌啶环上存在一个羟基或烷氧基。

生物有机与医药化学通信 (1994) Vol 4, No 5, pp 667-668 揭示作为 5-HT₄-受体拮抗剂的咪唑并, 咪嗪并及氧杂氮杂革并 [3, 2-a] 吡啶衍生物。

本发明的胃原动力学化合物于结构上的差异主要为, 以 2, 3, 4, 5-四取代苯基部分替代咪唑并、咪嗪并及氧杂氮杂革并 [3, 2-a] 吡啶部分。

WO 95/25100, 公开于 1995 年 9 月 21 日, 揭示作为 5-HT₄-受体拮激动剂的 4-氨基-5-氯-2-甲氧苯甲酸的取代哌啶基乙酯或丙酯。本发明化合物于结构上的差异为, 中央哌啶环的方向不同及该哌啶环上的取代方式不同。

EP 0 299 566, 公开于 1989 年 1 月 18 日, 揭示具有刺激胃肠蠕动活性的 N-(3-羟基-4-哌啶基) 苯甲酰胺。

EP 0 309 043, 公开于 1989 年 3 月 29 日, 揭示具有刺激胃肠蠕动活性的取代 N-(1-烷基 3-羟基-4-哌啶基) 苯甲酰胺。

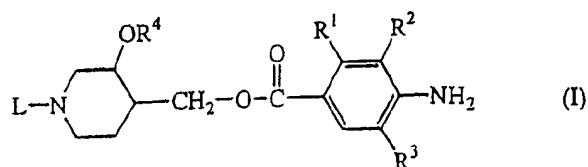
EP 0 389 073 揭示具有刺激胃肠蠕动活性的 N-(3-羟基-4-哌啶基)(二氢苯并呋喃, 二氢-2H-苯并吡喃或二氢苯并二咪英) 甲酰胺衍生物。

该三项稍后的现有技术都揭示甲酰胺衍生物, 而本发明的化合物皆具有酯官能, 且有亚甲基位于酯氧与哌啶环之间。

本发明所欲解决的问题是提供具有胃肠蠕动刺激活性, 特别是具有优异胃排空活性的化合物。该化合物亦显示具有口服活性。

此问题由于提供结构上异于先有技术化合物 (I) 得以解决, 其于中央哌啶环的 3 位上存在羟基或 C₁₋₆烷氧基。

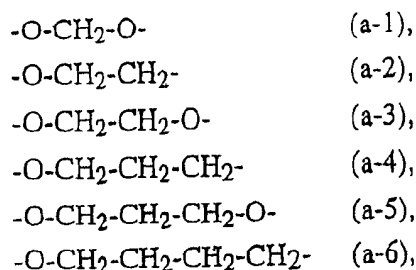
本发明关于式 (I) 化合物



其立体化学异构形式, 其 N-氧化物形式或其医药上可接受的酸或碱加成盐类, 其中

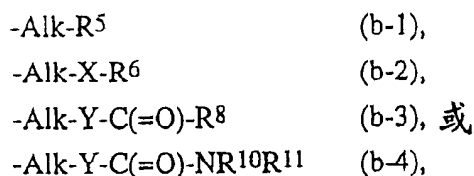
R¹为 C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯氧基或 C₂₋₆炔氧基;

R^2 为氢或 C_{1-6} 烷基氧基,
或 R^1 与 R^2 一起可形成具下式的二价基团



- 5 其中该二价基团中一或二个氢原子, 可由 C_{1-6} 烷基取代,
 R^3 为氢或卤基;
 R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基;
 L 为 C_{3-6} 环烷基、 C_{5-6} 环烷酮、视需要由芳基取代的 C_{2-6} 烯基,
或 L 为具下式的基团

10



其中各 Alk 为 C_{1-12} 亚烷基; 且

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

- 15 R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基或 Het^2 ;

X 为 O 、 S 、 SO_2 或 NR^7 ; 该 R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基或芳基;

R^8 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、二(芳基)
甲基、 C_{1-6} 烷基氧基或羟基;

Y 为 NR^9 或直接键; 该 R^9 为氢、 C_{1-6} 烷基或芳基;

- 20 R^{10} 与 R^{11} 各自独立为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基或芳基

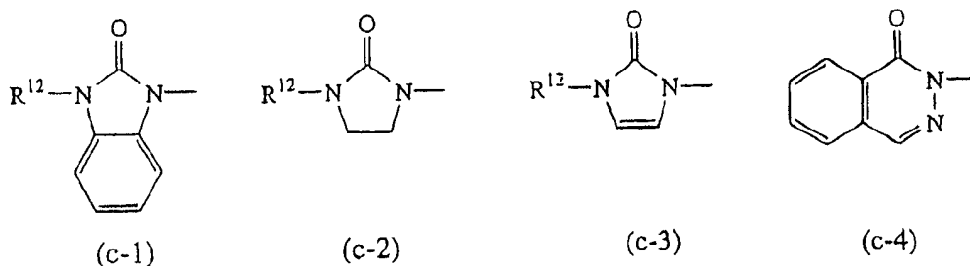
C_{1-6} 烷基、或 R^{10} 及 R^{11} 与其键接的氮原子一起形成吡咯烷基或哌啶基,

其皆视需要被 C_{1-6} 烷基、氨基、或单或二(C_{1-6} 烷基)氨基取代, 或该
 R^{10} 及 R^{11} 与其键接的氮原子一起形成哌嗪基或 4-吗啉基, 其皆视需

要被 C_{1-6} 烷基取代。

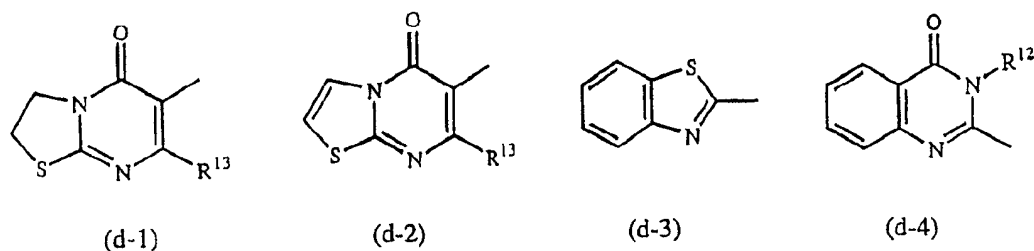
- 各芳基为未取代的苯基，或被 1、2 或 3 个独立选自卤基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷羰基、硝基、三氟甲基、氨基或氨基羰基的取代基取代的苯基；且 Het^1 与 Het^2 各自独立选自呋喃；
- 5 由 C_{1-6} 烷基或卤基取代的呋喃；四氢呋喃；由 C_{1-6} 烷基取代的四氢呋喃；二氧戊环；由 C_{1-6} 烷基取代的二氧戊环；二噁烷；由 C_{1-6} 烷基取代的二噁烷；四氢吡喃；由 C_{1-6} 烷基取代的四氢吡喃；吡咯烷基；经 1 或 2 个独立选自卤基、羟基、氰基或 C_{1-6} 烷基的取代基取代的吡咯烷基；吡啶基；经 1 或 2 个独立选自卤基、羟基、氰基或 C_{1-6} 烷基的取代基取代的
- 10 吡啶基；嘧啶基；经 1 或 2 个独立选自卤基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、及单与二 (C_{1-6} 烷基) 氨基的取代基取代的嘧啶基；哒嗪基；经 1 或 2 个独立选自羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或卤基的取代基取代的哒嗪基；吡嗪基；经 1 或 2 个独立选自卤基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、单与二 (C_{1-6} 烷基) 氨基及 C_{1-6} 烷氧羰基
- 15 的取代基取代的吡嗪基；

Het^1 亦可为下式基团



Het^1 与 Het^2 各自亦可独立选自下式基团

20



R^{12} 和 R^{13} 各自独立为氢或 C_{1-4} 烷基

当用于前述定义，卤基为氟基、氯基、溴基与碘基的通称； C_{1-4} 烷

基定义为具有 1 至 4 碳原子的直链或支链饱和碳氢基团, 例如, 甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、2-甲基丙基之类; C_{1-6} 烷基意指包括 C_{1-4} 烷基及其具有 5 至 6 碳原子的较高同系物, 例如, 2-甲基丁基、戊基、己基之类; C_{3-6} 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基与环己基的通称; C_{2-6} 烯基定义为具有 2 至 6 碳原子的直链或支链未饱和碳氢基团, 例如, 乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基; C_{2-6} 炔基定义为具有 2 至 6 碳原子、含有一个叁键的直链或支链饱和碳氢基团, 例如, 乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基; C_{1-12} 烷二基定义为具有 1 至 12 碳原子的二价直链或支链碳氢基团, 例如, 1, 2-亚乙基、1, 3-亚丙基、1, 4-亚丁基、1, 5-亚戊基、1, 6-亚己基、1, 7-亚庚基、1, 8-亚辛基、1, 9-亚壬基、1, 10-亚癸基、1, 11-亚十一基、1, 12-亚十二基及其分支异构物。 C_{1-6} 亚烷基以类似于 C_{1-12} 烷二基方式定义。

用于前文中所称“立体化学异构形式”定义为所有式 (I) 化合物可能拥有的异构形式。除非另行叙述或指示, 化合物的命名表示所有可能的立体化学异构物形式之混合物, 所述混合物含有基本分子结构的所有非对映异构体和对映异构体。更特别地, 立体生成中心可具有 R-或 S-构型; 位于二价环状(部分)饱和基团上的取代基, 可具有顺式-或反式-构型。包含双键的化合物可于该双键上, 具有 E-或 Z-立体化学。所有式 (I) 化合物的立体化学异构形式, 显然都要包含于本发明的范围中。

如上文所述的医药上可接受加成盐类, 意指包含式 (I) 化合物可能形成的治疗上具活性的非毒性酸加成盐形式。该等盐类可方便地通过将式 (I) 化合物的碱形式以适当酸类处理而获得。适当酸类包含, 例如, 无机酸类如氢卤酸, 例如氢氟酸或氢溴酸; 硫酸、硝酸、磷酸等; 或有机酸类如醋酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环己环氨基磺酸、水杨酸、对-氨基水杨酸、双羟萘酸等酸类。

相反地, 该等盐形式可通过以适当碱处理, 而转化成自由碱形式。含有酸性质子的式 (I) 化合物, 可通过以适当有机与无机碱处理, 而转变成其无毒性的金属或胺加成盐形式。适当的碱盐类形式包含, 例如, 铵盐、碱及碱土金属盐类, 例如锂、钠、钾、镁、钙盐等, 与

有机碱所成的盐类，例如苺星、N-甲基-D-葡萄糖胺、哈胺青霉素G盐类、及与氨基酸，例如精氨酸、赖氨酸等所成的盐类。

于本文中所称加成盐亦包含式(I)化合物及其盐类可能形成的溶剂合物。此等溶剂合物为例如，水合物、醇合物之类。

- 5 某些式(I)化合物可能以其互变异构形式存在。此类形式虽未明确于上式中指出，但欲包含于本发明的范围中。举例而言，当芳香杂环经羟基取代时，该酮基形式可能是主要的互变异构物。

式(I)化合物的N-氧化物形式，其可以本领域中已知的方法制备得，意指包含其中一或数个氮原子经氧化成所谓的N-氧化物的式

- 10 (I)化合物。特别受重视的是其中吡啶-氮被N-氧化的N-氧化物。

R^1 适宜地为甲氧基且 R^2 为氢；

当 R^1 与 R^2 同在一起时，适宜地形成式(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)或(a-5)基团，其中一或二个氢原子，视需要由甲基取代，

R^3 适宜地为氟基、氯基或溴基；

- 15 R^4 适宜地为氢或甲基。

有兴趣的化合物为其中 R^1 为甲氧基， R^2 为氢且 R^3 为氯基的式(I)化合物。

又亦有兴趣的化合物为其中 R^1 与 R^2 共同形成式(a-2)、(a-3)或(a-4)基团的式(I)化合物。

- 20 更有兴趣的化合物为 R^4 为氢或甲基的有兴趣的式(I)化合物。

特别的化合物为具有反式构型，即相对于中心吡啶部分上的亚甲基，羟基或甲氧基位于反式位置的更有兴趣的化合物。

非常特别的化合物为其中L为：

C_{2-6} 烯基，特别是丁烯基；

- 25 具式(b-1)的基团，其中各Alk为 C_{1-6} 亚烷基，且

R^5 为氢、氟基、 C_{1-6} 烷磺酰氨基、 C_{3-6} 环烷基或Het¹，

Het¹为四氢呋喃、经 C_{1-6} 烷基取代的二氧戊环、或式(c-3)基团或式(d-1)基团；

- 具式(b-2)的基团，其中各Alk为 C_{1-6} 亚烷基，X为O或NR⁷，

- 30 其中R⁷为氢，且

R^6 为氢、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基或Het²，

芳基为苯基或由卤素取代的苯基，

Het²为吡啶基；经氰基取代的吡啶基；经 1 或多个选自羟基、卤基与 C₁₋₆烷基的取代基取代的吡嗪基；经 C₁₋₆烷基取代的吡嗪基；

具式 (b-3) 的基团，其中 Y 为直接键，且

R⁸ 为 C₁₋₆烷基或 C₁₋₆烷氧基；

5 具式 (b-3) 的基团，其中 Y 为直接键，且

R¹⁰ 及 R¹¹ 与其键接的氮原子一起形成吡咯烷基，
的化合物

特别有兴趣的化合物为其中 L 为丁基、甲氧丙基、甲基羰基丙基、
羟乙氧基乙基、2-〔2-甲基-1,3-二氧戊环〕丙基、经 4-甲基-2
10 -吡嗪酮取代的乙基、经 4-氯-2-吡嗪酮取代的乙基、经 4-甲基
-2-吡嗪酮取代的丙基、经 4-氯-2-吡嗪酮取代的丙基的化合物。

较佳的化合物为

反 4-氨基-5-氯-2,3-二氢-7-苯并呋喃羧酸 (1-丁基-3
-羟基-4-哌啶基) 甲酯；

15 反 8-氨基-7-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-羧酸〔3-
-羟基-1-〔2-(2-羟乙氧基)乙基〕-4-哌啶基〕甲酯；

反 8-氨基-7-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-羧酸〔3-
-羟基-1-〔3-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)丙基〕-4-哌
啶基〕甲酯；

20 反 8-氨基-7-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-羧酸〔3-
-羟基-1-(3-甲氧丙基)-4-哌啶基〕甲酯 乙二酸盐 (1:1)；

反 4-氨基-5-氯-2,3-二氢-7-苯并呋喃羧酸〔3-羟基-1-
-(3-甲氧丙基)-4-哌啶基〕甲酯；

反 4-氨基-5-氯-2,3-二氢-7-苯并呋喃羧酸〔3-羟基-1-
25 -〔3-(2-甲基-1,3-二氧戊烷-2-基)丙基〕-4-哌啶基〕甲
酯；

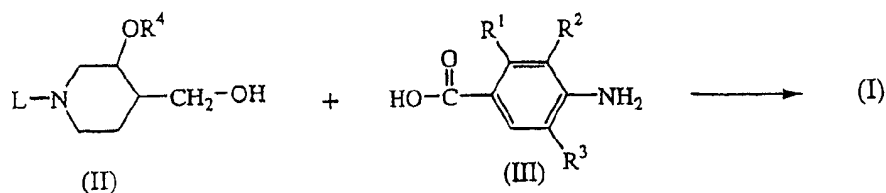
反 4-氨基-5-氯-2,3-二氢-7-苯并呋喃羧酸〔3-羟基-1-
-(4-氧戊基)-4-哌啶基〕甲酯；与

反 4-氨基-5-氯-2,3-二氢-2,2-二甲基-7-苯并呋喃羧
30 酸〔1-〔2-(1,6-二氢-3-甲基-6-氧-1-吡嗪基)乙基〕-3-
-羟基-4-哌啶基〕甲酯；其立体化学异构体形式及其医药上可接受的
的酸加成盐类。

最佳者为(±)-反-8-氨基-7-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-羧酸(1-丁基-3-羟基-4-哌啶基)甲酯,其医药上可接受的酸加成盐类或其立体异构物形式。特别地,以反-8-氨基-7-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-羧酸(1-丁基-3-羟基-4-哌啶基)甲酯的左旋异构物为最佳。

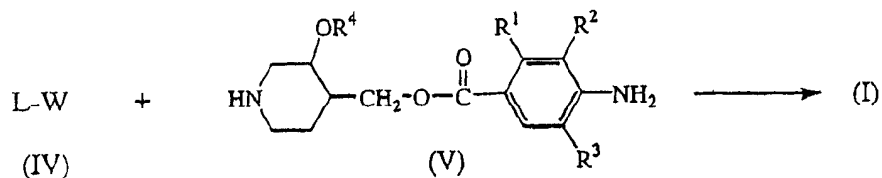
式(I)化合物可通过将式(II)中间物与式(III)羧酸衍生物,或其具反应性的官能衍生物,例如羧基咪唑衍生物反应而制得。该酯键形成作用可通过将反应物于适当溶剂中,于碱例如咪唑化钠(Sodium imidazolid)存在下搅拌而完成。

10



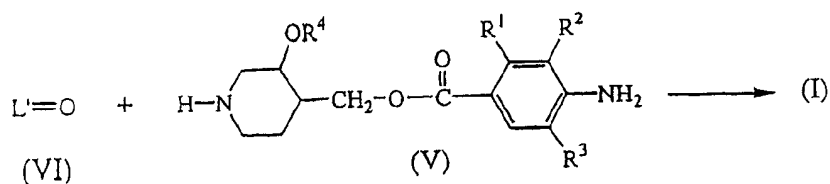
另一种制备式(I)化合物的方法,是通过将式(IV)中间物,其中W代表适当离去基例如卤基,以式(V)的试剂进行N-烷基化作用。该N-烷基化反应可通过将反应物于适当溶剂中搅拌而完成。

15

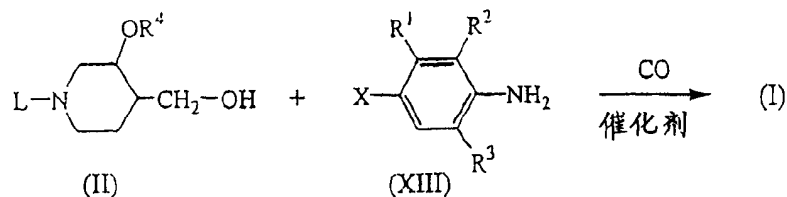


另外,将中间物(V)与具式L'=O(VI)的适当酮或醛中间物,该L'=O为一种式L-H化合物,其中位于C₁₋₁₂烷二基部分的成对氢原子系以=O替代,进行还原性N-烷基化作用,与式(V)的哌啶反应。

20



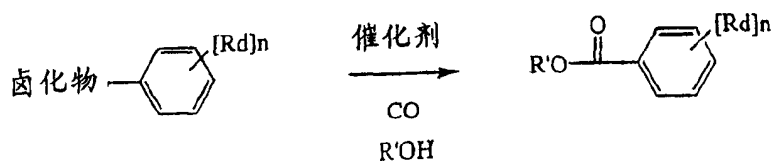
又,式(I)化合物可通过将式(XIII)中间物,其中X为溴基或碘基,于式(II)中间物存在下进行羧基化作用来制备。



该羰基化作用是于反应-惰性溶剂，例如乙腈或四氢呋喃中，于适宜催化剂及三级胺如三乙胺存在下，且于室温至反应混合物的回流温度的温度范围下完成。适宜的催化剂为，例如，钯（三苯基膦）配合物。于大气压力下或于增压下施予一氧化碳。类似的羰基化反应描述于“有机合成中的钯试剂”的第8章，Academic 出版股份有限公司，首版 1990，Richard F. Heck，及其中所引述的文献。

由上述参考文献已知，该酯形成反应与可溶金属催化剂，例如钯（三苯基膦）配合物完成。意外地，我们已发现此等反应亦可于不可溶或固定于固体载体上的金属催化剂上进行。适宜的催化剂为，例如，钯/碳、阮内镍或 Cu_2O 。此等不可溶催化剂或存于固相上的催化剂，较金属配合物便宜，且往往当合成作用于工业规模下进行，其更容易操控。

换言之，我们认为已发现一种以下列方式，制备酯类的新颖且具发明性的方法：



于上述分子式中，Rd 代表任何可能于苯基上的取代基，n 为 1 至 5 的整数，且 R'O 为任一醇类的醇-剩余部分。换言之，R'OH 可为任一醇类。所称卤化物适宜地指氯基、溴基、碘基。较佳的卤化物为溴基与碘基。

较佳的催化剂为钯/碳。

CO（即一氧化碳）的压力可广泛地变化，且本领域技术人员可于经过直接实验后确切定出适合的范围。CO（即一氧化碳）的较佳压

力为 50 千克/平方厘米 (约 $4.9 \times 10^6 \text{ Pa}$)。适宜的范围可能是约 1 千克/厘米² (约 $1 \times 10^5 \text{ 帕}$) 至约 100 千克/厘米² (约 $10 \times 10^6 \text{ 帕}$)。

反应温度可介于室温至反应混合物的回流温度的范围内。

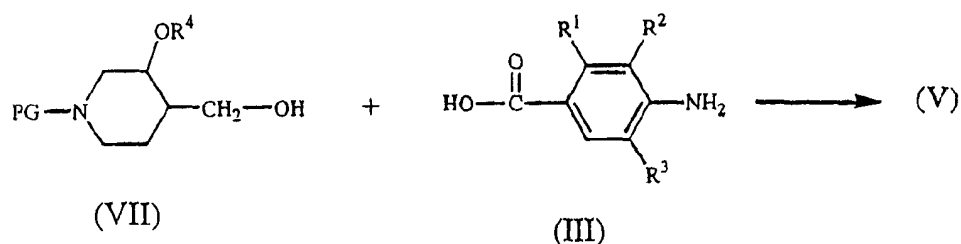
此反应较佳地于溶剂中, 其可于醇类 $\text{R}'\text{OH}$, 本身, 或于乙腈或四氢呋喃中完成。优选的溶剂是乙腈。视溶剂而定, 可能发生副反应, 于乙腈中形成的副产物少。

适宜地亦存在一种碱。有兴趣的碱为, 例如三乙胺。

较佳地该醇类为一级醇, 更佳地 $\text{R}'\text{OH}$ 为一级醇。

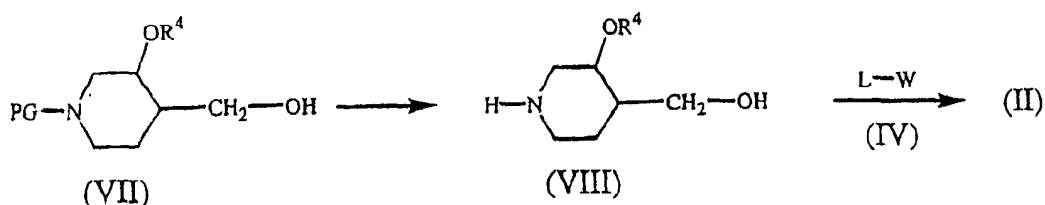
如上所示的式 (I) 酯类的制备, 为新颖且具发明性酯类制备方法的较佳具体实施例。

式 (V) 中间物可通过使式 (VII) 中间物, 其中 PG 代表适宜保护基, 例如叔-丁氧羰基或苄基或光可去除基团, 与式 (III) 的酸, 或其具反应性的官能衍生物反应, 并接着将所形成的中间物去保护, 即藉由技术中已知的方法将 PG 去除。



具有反式构型的式 (VII) 中间物, 其中 R^4 为氢且 PG 为苄基, 可自 J. Med. Chem. 1973, 156 中得知。

式 (II) 中间物可通过将式 (VIII) 中间物, 与式 (IV) 中间物反应而制得。该式 (VIII) 中间物可通过式 (VII) 中间物的去保护作用而制得。有些式 (VII) 中间物为技术中已知。例如, 顺-3-羟基-4-羟基-甲基哌啶, 自 J. Org. Chem. 1969, 34 (11), 3674 中得知。

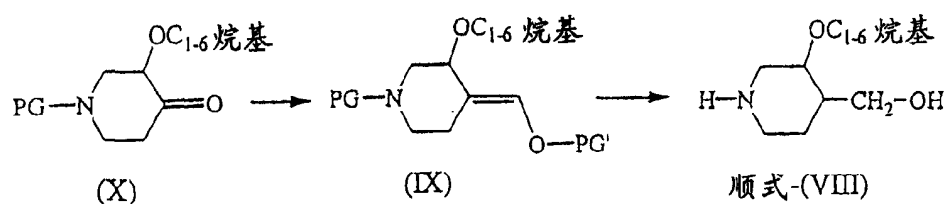


在有些情况下，自中间物 (VII) 起始而止于中间物 (II) 的反应次序期间，将一级醇官能性保护是合适的。对于一级醇官能团的保护基，为技术中已知。然后可将此等保护基于进一步合成期间的适当时间去除。

- 5 其中 R^4 为 C_{1-6} 烷基且具有顺式构型的式 (VIII) 中间物，可通过将式 (IX) 中间物依照技术中已知的方法氢化而制得。

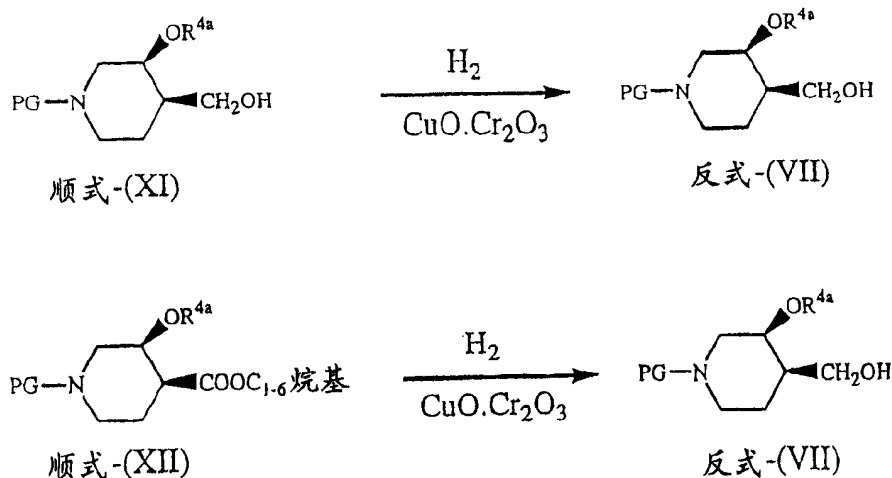
于中间物 (IX) 中，PG 如上所定义，而 PG' 较佳为通过氢化作用可去除的保护基，例如苄基。

- 10 式 (IX) 中间物可通过将式 (X) 的经保护哌啶酮，与式 $[(\text{芳基})_3\text{P} - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{PG}']^+ - \text{卤化物}^-$ ，于适合完成 Wittig 类型反应的条件中反应而制得。



- 15 具有 R^4 为 C_{1-6} 烷基的式反 - (VIII) 中间物，可通过将其中 R^4 为氢的式反 - (VIII) 中间物（其可如下所述制备）进行烷基化作用而制得。

- 20 已发现制备具有顺式构型的式 (VII) 中间物的新方法。该新方法自具有顺式构型的式 (XI) 中间物开始，或自具有顺式构型的式 (XII) 中间物开始。于该式 (XI) 与 (XII) 中间物中，PG 系如上所述， R^{4a} 为氢， C_{1-6} 烷基或诸如苄基，叔 - 丁氧羰基之类的保护基。



该转换反应系于适当溶剂，例如醚类如四氢呋喃中，于 $\text{CuO} \cdot \text{Cr}_2\text{O}_3$ 存在下，于氢气氛下且于适当碱，如氧化钙存在下完成。

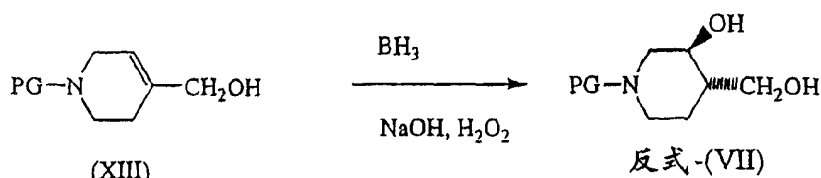
- 5 较佳的氢气压力与反应温度，视起始物质而定，从顺 - (XI) 开始，氢气压力范围较佳地从 900 至 2000kPa (于室温下测得)，而反应温度范围从室温到 200℃，较佳地反应温度约为 120℃。

- 10 当从顺 - (XII) 开始时，优选的氢气压力范围是 1500kPa 至 2200kPa，较佳介于 1800kPa 至 2000kPa。反应温度范围从 100℃ 至 200℃，较佳地约为 125℃。当以气相层析测定时，通常非对映异构物比例约为 65 : 35 (反式 : 顺式) 时，反应即达平衡。然而，经由再结晶作用可纯化得所希望的反 - 异构物。用于再结晶的适当溶剂为醚类，例如二异丙醚。

- 15 具有反式构型的纯式 (VIII) 中间物，亦可通过层析技术，如重力层析技术或 (H) PLC 制得。

- 20 另一种制备式反 - (VIII) 中间物的新颖方法为，将式 (XIII) 中间物与甲硼烷或甲硼烷衍生物反应。甲硼烷本身可以甲硼烷 - 四氢呋喃配合物形式自商业上获得。甲硼烷衍生物，特别是手性甲硼烷衍生物亦可自商业上获得。与甲硼烷的反应，于反应惰性溶剂，较佳为醚类如四氢呋喃中完成。在添加甲硼烷或甲硼烷衍生物同时，将反应混合物保持于低于 0℃ 的温度下，尤其是低于 -50℃ 的温度下较有益，且较佳系于约 -70℃ 的温度下。将甲硼烷或甲硼烷衍生物添加至反应混合物后，将混合物加热同时持续搅拌。将混合物搅拌数小时。接着，

将氢氧化物如氢氧化钠，以及过氧化物如过氧化氢加入，并将反应混合物于升温下搅拌数小时。经此处理后，将反应产物以技术中已知的方法分离。



5

式 (I) 化合物、其 N-氧化物形式、其医药上可接受的盐类及其立体异构形式具有良好的肠蠕动刺激性质。尤其是，本发明化合物正如药理学实施例 P-2，即“于有意识狗中通过施药理达咪定 (lidamidine) 而延迟的无热量液体食物的胃排空”试验中所证明的，
 10 呈现显著的胃排空活性。而且，本发明化合物正如药理学实施例 P-1，即：“于有识别狗中对窦、幽门与十二指肠能动性自动测量记录”试验中所证明的，亦显示改善胃肠能动性。

式 (I) 化合物亦显示具有诸如，增加 LES (即，低食道括约肌) 基本压力的有益作用。

15 大部分式 (V) 中间物已显示，具有与式 (I) 最终化合物相似的活性。

鉴于本发明化合物可增进胃肠能动性，及尤其活化胃排空作用的能力，标题化合物可用于治疗与胃排空作用受阻或减弱相关的病况，且更普遍地用于治疗与胃肠转输受阻或减弱相关的病况。

20 鉴于式 (I) 化合物的用途，使得本发明亦提供一种治疗患与胃排空作用受阻，或减弱相关之病况，或更普遍地患与胃肠转输受阻或减弱相关的病况的温血动物，包括人类，(在此通常称为患者)。结果提供一种用于舒缓患诸如胃食道回流、消化不良、胃轻瘫、便秘、手术后肠隔、及假性肠闭塞等病况的患者。胃轻瘫可能起因于胃内异常，
 25 或为例如糖尿病、渐进性系统硬化、神经性厌食与肌僵直并营养不良的并发症。便秘可能起因于诸如缺乏肠肌肉紧张度、或肠痉挛状态等病况。手术后肠隔是一种由于手术后肌肉紧张度破坏，而引起的肠内障碍或动力学损害。假性肠闭塞特征为便秘、绞痛、及呕吐但未证实有身体上障碍的病况。因此本发明化合物用于排除病况的主因，或舒

缓患者的疾病征状。消化不良是消化功能受损害，其可能造成主要胃肠官能障碍的病征，特别是与肌肉紧张度增加，或成为因其他失调症如阑尾炎、膀胱障碍、或营养不良的并发症的胃肠官能障碍。

消化不良的病征可能起因于摄取到化学物质，例如 SSRI 类。

5 某些化合物亦额外呈现对结肠的刺激性动力学活性。

式 (I) 式 (V) 化合物为心脏血液动力学上及心脏电生理学上安全的。

因此提供式 (I) 化合物作为医药品的用途，以及尤其式 (I) 化合物用于制造治疗涉及胃能动性减低的病况的医药品的用途，包含预防
10 性与治疗性处理。

为制备本发明的医药组合物，将治疗上有效量的具体做为活性成分的化合物，以碱或酸加成盐的形式，与医药上可接受载体（其视所希望制备的投药形式而定，可采用各种形式）组合于亲密掺合物中。此等医药组合物期望地呈适合，较佳地，口服、直肠、经皮、或通过
15 非肠道注射投药的单位剂量形式。例如，于制备呈口服剂量形式的组合物中，可使用任何有用的医药介质，例如于口服液体制剂，如悬浮液、糖浆、酏剂与溶液情况下，可使用水、乙二醇、油类、醇类等；或于粉末、丸剂、胶囊与片剂的情况下，可使用固体载体如淀粉、糖类、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂，等。因为其易于投药，以片
20 剂与胶囊代表最有益的口服剂量单位形式，其中明显地使用固体医药载体。对于非肠道组合物，载体通常包含灭菌水（至少为大部分），亦可包括其他成分，例如助溶剂。例如，可制备其中该载体包含食盐水溶液、葡萄糖溶液或食盐水与葡萄糖溶液的混合物的可注射溶液。含有式 (I) 化合物的可注射溶液可调配于油中以延长作用。为此目的的
25 适当油类为，例如，花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油、大豆油、具长链脂肪酸的合成甘油酯类及此等与其他油类的混合物。亦可制得其中可使用适当液体载体、悬浮剂之类的可注射悬浮液。于适合经皮投药的组合物中，该载体视需要包含穿透增进剂与/或适宜可湿剂，视需要与少量任何性质的适宜添加剂组合，而该等添加剂须对皮肤不引起
30 任何有毒影响。该等添加剂可有助于对皮肤投药且/或可助于制备所希望的组合物。此等组合物可以各种方式投药，例如，呈一种穿皮贴布、点贴或软膏。式 (I) 化合物的酸加成盐，由于其相对于其碱形式增加

了其在水中的溶解度，明显地更适合用于制备水性组合物。

特别有利地是将前述医药组合物，调制成为易于投药及使剂量一致的剂量单位形式。用于本说明书与权利要求中的剂量单位形式意指，适合做为单位剂量的物理上分开的单位，各单位含有经计算以产生所希望治疗功效的预定量活性成分，并与所需要的医药载体组合。此类剂量单位形式的实例为片剂（包括经刻痕或包覆的片剂）、胶囊、丸剂、粉末包装、糯米纸囊剂、可注射溶液或悬浮液、一茶匙容量、一汤匙容量之类，及其分离量的组合。

一般预期，治疗上有效的量可为约 0.001 毫克/千克至约 10 毫克/千克体重，较佳地约 0.02 毫克/千克至约 5 毫克/千克体重。治疗方法亦可包括，以每天摄取二至四次方式投药该活性成分。

实验部分

于下文所述方法中，使用下列简写：“THF”意为四氢呋喃，“DIPE”意为二异丙基醚，“EtOAc”意指乙酸乙酯；“NH₄OAc”意指醋酸铵；“HOAc”意指醋酸。

对于某些化学品，使用以下化学式，例如，NaOH 为氢氧化钠，K₂CO₃ 为碳酸钾，H₂ 为氢气，CH₃CN 为乙腈，MgSO₄ 为硫酸镁，CuO · Cr₂O₃ 为亚铬酸铜，N₂ 为氮气，CH₂Cl₂ 为二氯甲烷，CH₃OH 为甲醇，NH₃ 为氨，HCl 为氢氯酸，NaH 为氢化钠，CaCO₃ 为碳酸钙，CO 为一氧化碳，KOH 为氢氧化钾。

中间体化合物的制备

实施例 I-1

a) 将含 1, 2, 3, 6-四氢-1-(苯基甲基)-4-吡啶甲醇 (0.367 摩尔) 与 THF (1000 毫升) 的混合物于 -70℃ 下搅拌，并将溶于 THF 的甲硼烷溶液 (1 M) 逐滴加入其中。待添加后，令反应混合物温热至室温，并于室温下搅拌 18 小时。将反应混合物冷却至 -10℃ 并将水 (23 毫升) 逐滴加入，同时将 NaOH (3M 溶于水中，18 毫升) 逐滴加入并将过氧化氢 (30% 水溶液，28 毫升) 逐滴加入。然后，同时，将 NaOH (3M 水溶液，36 毫升) 及过氧化氢 (30% 水溶液，29 毫升) 逐滴加入。再次将 NaOH (50% 水溶液，80 毫升) 加入。将反应混合物于回流下搅拌 4 小时。将反应混合物冷却并过滤。将滤液蒸发。将形成的

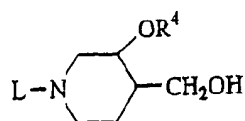
沉淀溶解于水 (500 毫升) 中, 并以 K_2CO_3 饱和。将产物以 CH_2Cl_2 萃取。将所成的溶液通过 $MgSO_4$ 干燥并蒸发。将残余物从 DIPE/ CH_3CN 结晶。于数次结晶后, 得到总产量为 40.8 克的 (±) - 反 - 1 - (苯基甲基) - 3 - 羟基 - 4 - 哌啶甲醇 (产率: 50.1%)。

- 5 b) 将 (±) - 反 - 1 - (苯基甲基) - 3 - 羟基 - 4 - 哌啶甲醇 (17.8 克, 0.085 摩尔) (描述于 J. Med. Chem., 1973, 156) 和甲醇 (250 毫升) 的混合物, 于 50℃ 下, 以活性炭上钨 (10%) (2 克) 作为催化剂进行氢化。待 H_2 (1 当量) 吸收后, 将催化剂滤除并将滤液蒸发, 产生 12 克 (±) - 反 - 3 - 羟基 - 4 - 哌啶甲醇 (中间物 1-a) (定量产量;
10 用于下一反应步骤中, 而无进一步纯化)。相对应的顺式异构物自 J. Org. Chem. 1969, 34 (11) 中可得知。

- 将中间物 (1-a) (0.022 摩尔) 与丁醛 (0.025 摩尔) 和甲醇 (150 毫升) 的混合物, 于噻吩溶液 (4%, 溶于 THF) 存在下, 以活性炭上钨 (10%) (1 克) 作为催化剂进行氢化。待 H_2 (1 当量) 吸收后, 将
15 催化剂滤除并将滤液蒸发, 产生 4.1 克 (±) - 反 - 1 - 丁基 - 3 - 羟基 - 4 - 哌啶甲醇 (中间物 1-b) (99.5%, 用于下一反应步骤中, 而无进一步纯化)。

相对应的顺式异构物, 以相似方法制得:

20 表 I-1



中间物号数	L	OR ⁴	物理数据
1-c	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	OH	顺式
1-d	CH ₃ CH ₂ -	OCH ₃	顺式

实施例 I-2

- (a) 将 (±) - 顺 - 1 - (苯基甲基) - 3 - 羟基 - 4 - 哌啶甲醇 (0.11
25 摩尔) 与氧化钙 (5 克) 存于四氢呋喃 (250 毫升) 的混合物, 于 120℃ 下, 以亚铬酸酐 ($CuO \cdot Cr_2O_3$) (4 克) 作为催化剂进行氢化。将催

化剂滤除并将滤液蒸发。将残余物以管柱层析技术 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3) : 93/5/2$) 纯化。将馏份蒸发, 产生 8.5 克 (±) - 顺 - 1 - (苯基甲基) - 3 - 羟基 - 4 - 哌啶甲醇, 与 6.32 克 (±) - 反 - 1 - (苯基甲基) - 3 - 羟基 - 4 - 哌啶甲醇。

- 5 (b) 将乙基 (±) - 顺 - 1 - (苯基甲基) - 3 - 羟基 - 4 - 哌啶羧酸 (40 克) (90% 顺式; 10% 反式) (0.15 摩尔) 与氧化钙 (10 克) 存于四氢呋喃 (500 毫升) 的混合物, 于 125°C 下, 以亚铬酸铜 ($\text{CuO} \cdot \text{Cr}_2\text{O}_3$) (10 克) 作为催化剂进行氢化。待氢气吸收后, 将催化剂滤除并将滤液蒸发。将残余物固体化及于 DIPE 中结晶两次。将残余物滤出, 并于
10 40°C 下真空中干燥, 产生 16 克 (±) - 反 - 1 - (苯基甲基) - 3 - 羟基 - 4 - 哌啶甲醇 (96% 反式; 3% 顺式)。

实施例 I - 3

- a) 于 N_2 流下反应。将氯化三苯基 [(苯基甲氧基) 甲基] 磷 (0.18
15 摩尔) 存于 THF (600 毫升) 的悬浮液搅拌并冷却至 -75°C 。将正 - 丁基锂溶于己烷的溶液 2.5M (0.18 摩尔)。于 -75°C 下逐滴加入。将混合物于 -75°C 下搅拌 90 分钟。于 -75°C 下将 3 - 甲氧基 - 1 - (苯基甲基) - 4 - 吡啶酮 (0.12 摩尔) 存于 THF (180 毫升) 的悬浮液加入, 并将所成的反应混合物温热至室温。将反应混合物于室温下搅拌 1 小
20 时。将混合物过滤, 并将滤液蒸发。将残余物溶于 CH_2Cl_2 中, 并以通过硅胶管柱层析技术 (溶析剂: EtOAc/己烷 30/70) 纯化。收集两个所希望的流份, 并将溶剂蒸发, 产生 4 克馏份 1 (10.3%) 与 17 克馏份 2。将流份 2 以通过硅胶管柱层析技术 (溶析剂: 己烷/EtOAc 80/20) 纯化。收集所希望的馏份, 并将溶剂蒸发, 产生 13 克 (33.5%) (±) - 3 -
25 甲氧基 - 4 - [(苯基甲氧基) - 亚甲基] 1 - (苯基甲基) 哌啶 (中间物 3a)。

- b) 将中间物 (3a) (0.043 摩尔) 存于 THF (250 毫升) 的混合物, 以活性炭上铂 (5%) (3 克) 作为催化剂进行氢化。待 H_2 (1 当量) 吸收后, 将催化剂滤除并将滤液蒸发。将残余物通过 LiChroprep RP - 18
30 ® 高效液体层析技术 (750 克; 8 厘米; DAC 管柱; 溶析剂 A: (0.5% NH_4OAc 于 H_2O) / CH_3OH 75/25; 溶析剂 B: CH_3CN ; 梯度洗脱) 纯化。收集纯馏份, 并将溶剂蒸发, 产生 8.34 克 (59.6%) (±) - 3 - 甲氧基

-4-[(苯基甲氧基)-甲基]-1-(苯基甲基)哌啶(中间物 3b)。

c) 将中间物 (3b) (0.0256 摩尔) 存于 THF (250 毫升) 的混合物, 以活性炭上钨 (10%) (2 克) 作为催化剂进行氢化。待 H_2 (1 当量) 吸收后, 将二碳酸双 (1,1-二甲基乙基) 酯 (0.0256 摩尔) 加入, 5 并继续氢化作用。待 H_2 (1 当量) 吸收后, 将催化剂滤除并将滤液蒸发。将残余物以通过硅胶管柱层析技术 (CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5) 纯化。收集所希望的馏份, 并将溶剂蒸发, 将残余物固体化及从石油醚结晶 ($2\times$)。将沉淀滤出并干燥 (真空; $30^\circ C$), 产生 2.6 克 (40%) ($\pm$) 顺-4-(羟甲基)-3-甲氧基-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (中间物 3c)。

d) 将 (中间物 3c) (0.04 摩尔) 存于乙醚 (25 毫升) 与甲醇 (250 毫升) 的 HCl 混合物中的混合物搅拌并回流 30 分钟。将反应混合物冷却并将溶剂蒸发。将甲苯加入, 且于旋转蒸发器上共沸, 产生 8 克 (90%) ($\pm$) 顺-甲氧基-4-哌啶甲醇氢氯酸盐 (中间物 3d)。

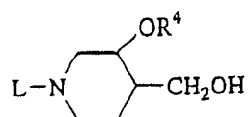
15 e) 将 (中间物 3d) (0.04 摩尔), 醋酸钾 (5 克) 与丁醛 (0.04 摩尔) 存于甲醇 (150 毫升) 中的混合物, 于噻吩溶液 (4% 溶于 THF) 存在下, 以活性炭上钨 (10%) (2 克) 作为催化剂进行氢化。待 H_2 (1 当量) 吸收后, 将催化剂滤除并将滤液蒸发。将残余物溶于 $CH_2Cl_2/$ (CH_3OH/NH_3) 中, 并以通过硅胶短管柱层析技术 (溶剂: $CH_2Cl_2/$ (CH_3OH/NH_3) 95/5) 纯化。收集所希望的馏份, 并将溶剂蒸发, 产生 7.2 克 ($>90\%$) ($\pm$) -顺-1-丁基-3-甲氧基-4-哌啶甲醇 (中间物 3e)。

实施例 I-4

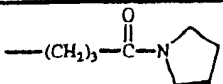
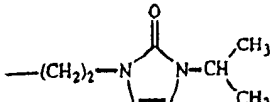
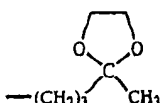
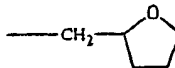
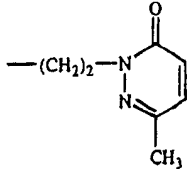
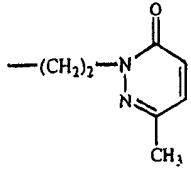
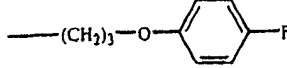
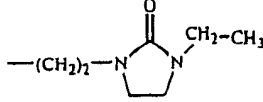
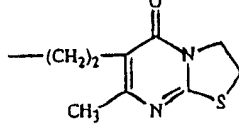
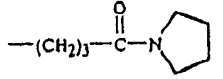
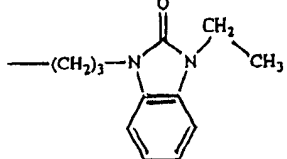
25 4a) 将甲磺酸 (四氢-2-呋喃基) 甲酯 (0.05 摩尔), 中间物 (3d) (0.046 摩尔) 与 N,N-二乙基乙胺 (0.12 摩尔) 存于 N,N-二甲基甲酰胺 (150 毫升) 的混合物, 于 $60^\circ C$ 下搅拌 20 小时。将更多甲磺酸 (四氢-2-呋喃基) 甲酯 (0.01 摩尔) 加入, 并将所成的反应混合物于 $60^\circ C$ 下搅拌 4 小时。将反应混合物冷却并将溶剂蒸发。将残余物以 30 通过硅胶管柱层析技术 (溶剂: $CH_2Cl_2/$ (CH_3OH/NH_3) 95/5) 纯化。收集纯流份, 并将溶剂蒸发, 产生 3.1 克 (32%) ($\pm$) -顺-1-(2-氨基乙基)-3-羟基-4-哌啶甲醇 (中间物 4a)。

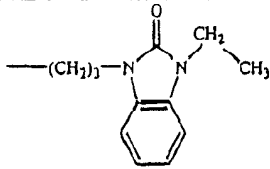
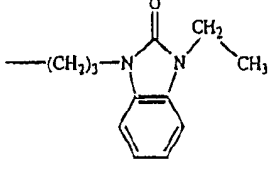
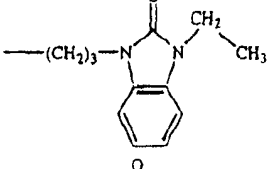
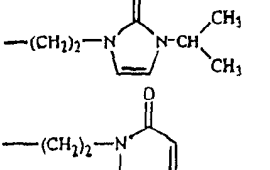
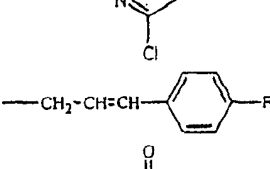
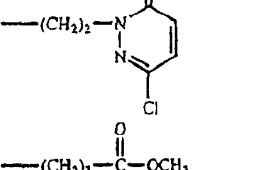
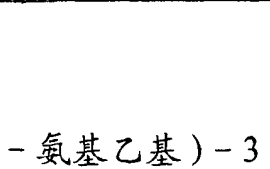
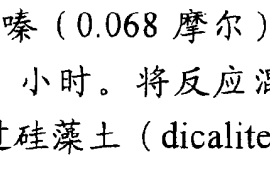
根据此方法制备下列中间物，如表 I-2 中所列。

表 I-2



中间物 号数	OR ⁴	L	物理数据
4-a	OCH ₃		顺式
4-b	OCH ₃		顺式
4-c	OH	-(CH ₂) ₃ -CN	反式
4-d	OH		反式
4-e	OH		顺式
4-f	OH		顺式
4-g	OH	-(CH ₂) ₃ -O-CH ₃	反式
4-h	OH		顺式
4-i	OH	-(CH ₂) ₃ -CN	顺式

中间物 号数	OR ⁴	L	物理数据
4-j	OH		顺式
4-k	OH		顺式
4-l	OH		反式
4-m	OH	$-(CH_2)_2-NH-SO_2-CH_3$	反式
4-n	OH		反式
4-o	OH		103-104°C, 反式
4-p	OH	$-(CH_2)_3-O-CH_3$	顺式
4-q	OH		131-132°C, 顺式
4-r	OH		反式
4-s	OH		反式
4-t	OH		顺式
4-u	OH	$-(CH_2)_3-CH(4\text{-氟苯基})_2$	反式
4-v	OH		反式
4-w	OH		反式

中间物 号数	OR ⁴	L	物理数据
4-x	OH		> 260°C, 反式.HCl
4-y	OH		顺式
4-z	OH		> 260°C, 顺.HCl
4-aa	OH		反式
4-bb	OH		反式
4-cc	OH		E-反式
4-dd	OH		顺式
4-ee	OH		顺式

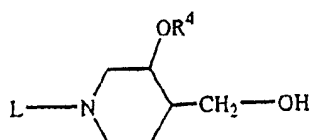
实施例 I-5

将含(±)-顺-1-(2-氨基乙基)-3-羟基-4-吡啶甲醇(0.064
 5 摩尔), 2-氯-3-甲基吡嗪(0.068 摩尔)与氧化钙(0.145 摩尔)的
 混合物于 120°C 下搅拌 5 小时。将反应混合物冷却。将混合物溶于
 CH₂Cl₂/CH₃OH 中, 并通过硅藻土(dicalite)过滤。将滤液蒸发, 并将
 残余物以通过硅胶管柱层析技术(溶剂: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 90/10)
 纯化。收集所希望的馏份, 并将溶剂蒸发。用 CH₃CN 研制残余油状物。
 10 将沉淀滤出并干燥, 产生 4 克(23.5%)(±)-顺-1-[2-[(3-

甲基-2-吡嗪基)氨基]乙基]-3-羟基-4-哌啶甲醇(中间物 5a)。
以相同方法亦制得:

表 I-3

5



中间物 号数	OR ⁴	L	物理数据
5-a	OH		顺式
5-b	OCH ₃		顺式
5-c	OH		反式
5-d	OH		反式
5-e	OH		反式
5-f	OH		顺式
5-g	OH		顺式
5-h	OH		反式
5-i	OH		反式

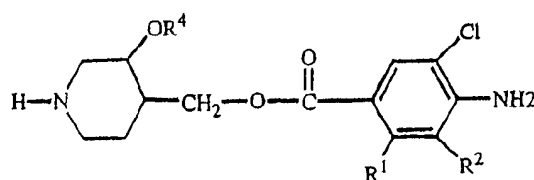
实施例 I-6

将(±)顺-4-[[[(4-氨基-5-氯-2-甲氧苄基)氧基]甲基]-3-羟基-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(0.053 摩尔)存于

THF (250 毫升) 与含 HCl 及 2-丙醇 (25 毫升) 的混合物于室温下搅拌 2 小时, 然后于 50°C 下 10 分钟, 然后再冷却至室温。将混合物以 NH_3 碱化。将有机层分离, 干燥 (MgSO_4), 过滤并将溶剂蒸发。将残余物以通过硅胶管柱层析技术 (溶析剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 90/10) 纯化。收集纯馏份, 并将溶剂蒸发。产生 4.6 克 (29%) ($\pm$)-顺-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸 (3-羟基-4-哌啶基) 甲酯 (中间物 6-a)。

以相同方法亦制得:

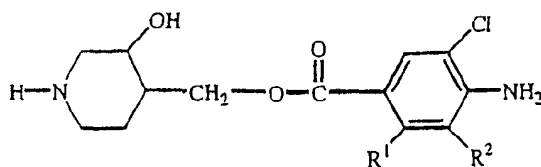
10 表 I-4



中间物号数	OR ⁴	R ¹	R ²	物理数据
6-b	OCH ₃	-CH ₃ O	-H	顺式
6-c	OCH ₃	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -		顺式
6-d	OH	-O-(CH ₂) ₂ -O-		反式
6-e	OH	-O-C(CH ₂) ₂ -CH ₂ -		顺式
6-f	OH	-O-(CH ₂) ₃ -O-		反式
6-g	OH	-O-CH ₂ -O-		反式
6-h	OH	-O-(CH ₂) ₃ -O-		顺式
6-i	OH	-O-(CH ₂) ₂ -O-		顺式
6-j	OH	-OCH ₃	-OCH ₃	169-170°C 反式
6-k	OH	-O-CH ₂ -O-		185-186°C 顺式
6-l	OH	-O-(CH ₂) ₂ -		>280°C 反式
6-m	OH	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -		197-198°C 反式·HCl
6-n	OH	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -		反式

实施例 I-7

将 NaH (60% 油性分散液) (0.05 摩尔) 于 N_2 气下加至 (±)-反-3-羟基-4-哌啶甲醇 (0.053 摩尔) 与 1H-咪唑 (0.12 摩尔) 存于 THF (150 毫升) 的混合物中。将混合物于室温下搅拌 5 分钟。于
 5 室温下将 1-(4-氨基-5-氯-2-甲氧苄基)-1H-咪唑 (0.023 摩尔) 加入, 并将所成反应混合物于室温下搅拌 5 分钟。将溶剂蒸发。残余物以水稀释, 并以 CH_2Cl_2 萃取两次。将有机层分离, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并将溶剂蒸发。将残余物从 CH_3CN 中结晶。将沉淀滤出并干燥, 产生 1.69 克中间物 7-a (参见表)。将此馏份从甲醇再结晶。将沉淀
 10 滤出并干燥, 产生 0.83 克中间物 7-a (11.5%) (mp 160°C)。



以此方法与类似方法制得:

表 I-5

15

中间物号数	OR ⁴	R ¹	R ²	物理数据
7-a	OH	-O-(CH ₂) ₂ -		顺式
7-b	OH	-OCH ₃	-H	159-160°C
7-c	OH	-OCH ₃	-OCH ₃	反式
7-d	OH	-OCH ₃	-OCH ₃	顺, 1/2
7-e	OH	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (*)
7-f	OH	-O-CH ₂ -O-		227-228°C
				顺式
				顺式
				反式

(*) 1/2 C₂H₂O₄ 指示为一种乙二酸盐 (2:1)

实施例 I-8

20 a) 将 CaCO₃ (32.5 克) 加至 3,4-二氢-2H-1,5-苯并 dioxepin

-6-胺 (J. Med. Chem. (1988), 31 (10), 1934) (0.25 摩尔) 存于 CH_2Cl_2 (400 毫升) 与 CH_3OH (200 毫升) 的混合物中。将此混合物于室温下搅拌。将二氯碘酸 N, N, N-三甲基苯甲铵 (0.25 摩尔) 于室温下逐份加入。将所成反应混合物于室温下搅拌 30 分钟。将混合物以水稀释。使各层分离。水相以 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机层以水萃洗, 干燥 (MgSO_4), 过滤并将溶剂蒸发。残余物以通过硅胶管柱层析技术 (溶析剂: CH_2Cl_2) 纯化。收集二纯馏份, 并将溶剂蒸发。将第一残余物 (7 克) 从轻石油精结晶。将沉淀滤出并干燥, 产生: 5.26 克 (1)。将第二残余物 (45 克) 从轻石油精结晶。将沉淀滤出并干燥, 产生: 40.5 克 (2)。总产量: 45.76 克或 62.9% 3, 4-二氢-9-碘-2H-1, 5-苯并 dioxepin-6-胺 (中间物 8-a)。

b) 将醋酸酐 (0.13 摩尔) 逐滴加至中间物 8a (0.127 摩尔) 存于 HOAc (450 毫升) 的混合物中, 于室温下搅拌。将反应混合物于室温下搅拌 30 分钟。将反应混合物倒出至水 (500 毫升) 中。将沉淀过滤, 以水洗涤, 然后干燥, 产生: 39.2 克或 92.7% 的 N-[3, 4-二氢-9-碘-2H-1, 5-苯并二氮杂革-6-基] 乙酰胺 (中间物 8-b)。

c) 将含中间物 8-b (0.116 摩尔), KOAc (20 克) 与炭上钨 (10%) (2 克, 作为催化剂) 存在于 CH_3OH (500 毫升) 中的混合物, 于 150°C 下于 4.9×10^6 帕的 CO 压力下搅拌 16 小时。将反应混合物冷却, 通过硅藻土过滤, 并将滤液蒸发。将残余物以水稀释, 然后以 CH_2Cl_2 萃取两次。将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并将溶剂蒸发。将残余物溶于醋酸中, 并将醋酸酐 (5 毫升) 加入。将混合物于室温下搅拌 10 分钟, 然后以水稀释并以 CH_2Cl_2 萃取两次。将分离的有机相以水, 以 NaOH (10% 水溶液), 再以水萃洗, 然后干燥 (MgSO_4), 过滤并将溶剂蒸发。将残余物悬浮于 DIPE 中, 滤出并干燥, 产生: 24 克或 78.1% 的 3, 4-二氢-9-乙酰胺基-2H-1, 5-苯并二氮杂革-6-羧酸甲酯 (中间物 8-c)。

d) 将中间物 8-c (0.10 摩尔) 与 N-溴琥珀酰亚胺 (0.11 摩尔) 存于 CH_3CN (250 毫升) 的混合物搅拌并回流 1 小时。将反应混合物冷却并倒出至水中。将此混合物以 CH_2Cl_2 萃取两次。将分离得的有机层以水萃洗, 干燥 (MgSO_4), 过滤并将溶剂蒸发。将残余物悬浮于 DIPE 中, 滤出并干燥, 产生 27.38 克 (91.3%) 的 8-氯-3, 4-二氢-9-

乙醯氨基-2H-1,5-苯并二氮杂革-6-羧酸甲酯(中间物8-d)。

e) 将中间物8-d(0.091摩尔)加至存于H₂O(500毫升)的KOH(0.91摩尔)中,将所成的混合物搅拌并回流3小时。将反应混合物冷却并以HCl(36%水溶液)酸化(pH=±4)。将沉淀滤出,以水洗涤,然后干燥,产生:21.53克(97.1%)的8-氯-3,4-二氢-9-乙醯氨基-2H-1,5-苯并二氮杂革-6-羧酸(中间物8-e)。

实施例 I-9

a) 将N-(2,3-二甲氧苯基)-乙醯胺(Eur. J. Med. Chem.(1988), 23, 6, pp 501-510)(0.91摩尔)与N-溴琥珀醯亚胺(0.91摩尔)存于CH₃CN(2000毫升)的混合物搅拌并回流1小时。将反应混合物冷却,倒出至水(2000毫升)中并以CH₂Cl₂萃取两次。将合并的有机层以水萃取,干燥(MgSO₄),过滤并将溶剂蒸发。将残余物从DIPE结晶。将沉淀滤出并干燥。产生93.8克N-(6-氯-2,3-二甲氧苯基)-乙醯胺(44.9%)(中间物9-a)。

b) 将中间物9-a(0.59摩尔)存于HCl(20%水溶液)(1500毫升)的溶液搅拌并回流2小时。将反应混合物冷却,以NaOH(50%水溶液)碱化并以CH₂Cl₂萃取两次。将合并的有机层以水萃取,干燥(MgSO₄),过滤并将溶剂蒸发,产生110克(100%)6-氯-2,3-二甲氧基苯胺(中间物9-b)。

c) 将中间物9-b(0.59摩尔)及CaCO₃(75克)存于CH₂Cl₂(600毫升)与CH₃OH(300毫升)的混合物于室温下搅拌。将二氯碘化N,N,N-三甲基苯甲铵(0.6摩尔)逐份加入,并将混合物搅拌并回流1小时。将混合物冷却并以水(1.5升)稀释。将有机层分离,且水层再以CH₂Cl₂萃取。将合并的有机层以水萃取,干燥(MgSO₄),过滤并将溶剂蒸发。将残余物(170克)以通过硅胶管柱层析技术(溶析剂:CH₃OH/H₂O 80/20)纯化。收集所希望的流份,并将溶剂蒸发,产生114.16克(61.7%)6-氯-4-碘-2,3-二甲氧基苯胺(中间物8-c)。

d) 将含中间物8-c(0.36摩尔),醋酸钾(45克)与炭上钨(10%)(2克)存在CH₃OH(450毫升)中的混合物,于125℃下于CO(4.9×10⁶帕的CO压力)下搅拌18小时。将反应混合物冷却并通过hyflow过滤。将滤液蒸发。将残余物以水稀释,并以CH₂Cl₂萃取三次。将合

并的有机层以水萃取，干燥 (MgSO_4)，过滤并将溶剂蒸发。残余物以通过硅胶管柱层析技术 (溶剂: CH_2Cl_2) 纯化。收集所希望的流份，并将溶剂蒸发，产生 67.1 克 (75.9%) 4-氨基-5-氯-2,3-二甲氧基苯甲酸甲酯 (中间物 8-d)。

- 5 e) 将中间物 8-d (0.27 摩尔) 与 KOH (2.7 摩尔) 存于 H_2O (1000 毫升) 的混合物，搅拌并回流 2 小时。将反应混合物冷却并以 HCl (36% 水溶液) 酸化，将所成的沉淀滤出，以水洗涤，然后干燥，产生: 53 克 (84.8%) 4-氨基-5-氯-2,3-二甲氧基苯甲酸 (中间物 8-e)。

10 实施例 I-10

- 将 4-氨基-5-氯-2,3-二氢-2,2-二甲基-7-苯并呋喃羧酸 (0.3 摩尔) 与 1,1'-羰基二咪唑 (0.3 摩尔) 存于 CH_3CN (1000 毫升) 的混合物于室温下搅拌 1.5 小时。将溶剂蒸发。将残余物置于水与 CH_2Cl_2 之间进行分配。将有机层分离，干燥 (MgSO_4)，过滤并将溶剂
15 蒸发。将残余物悬浮于 DIPE 中，滤出并干燥 (真空, 50°C)，产生 50 克 (58%) 的 N-[4-氨基-5-氯-2,3-二氢-2,2-二甲基-7-苯并呋喃羰基] 1H-咪唑 (中间物 9-a)。

以相似方法亦制得:

- 20 N-[4-氨基-5-氯-2,3-二氢-7-苯并呋喃羰基] - 1H-咪唑 (中间物 9-b)

N-[8-氯-3,4-二氢-9-乙醚氨基-2H-1,5-苯并二氮杂萘-6-羰基] - 1H-咪唑 (中间物 9-c)

N-[4-氨基-5-氯-2,3-二甲氧基苄羰基] - 1H-咪唑 (中间物 9-d)

25

最终化合物制备

实施例 F-1

- 于 N_2 流下反应。将 NaH (60% 油性分散液) (0.013 摩尔) 加至 (±) -反-1-丁基-3-羟基-4-哌啶甲醇 (0.013 摩尔) 存于 THF (80
30 毫升) 的溶液中。将混合物搅拌并回流 3 小时，然后冷却 (溶液 I)。将 8-氨基-7-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-羧酸 (0.013 摩尔) 溶于乙腈 (80 毫升) 中。将 1,1'-羰基双-1H-咪唑 (0.015

摩尔)加入。将所成的反应混合物于室温下搅拌 2 小时。将溶剂蒸发。残余物溶于 THF (80 毫升)中 (= 溶液 II)。将溶液 (II) 倒入溶液 (I) 中, 并将所成的反应混合物于室温下搅拌 20 小时。将溶剂蒸发。将残余物置于水与 CH_2Cl_2 之间进行分配。将有机层分离, 干燥 (MgSO_4), 5 过滤并将溶剂蒸发。将残余物以通过硅胶管柱层析技术 (溶析剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 93/7) 纯化。收集所希望的流份, 并将溶剂蒸发, 将残余物溶于 2-丙醇中并转化成乙二酸盐 (1:1)。将混合物冷却至 0°C , 将所成的沉淀滤出并干燥 (真空, 60°C), 产生 1.5 克 (24%) 的 (±)-反-8-氨基-7-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-羧酸 (1-丁基-3-羟基-4-哌啶基) 甲酯 乙二酸盐 (1:1); 熔点 201.6°C (化合物 30)。

实施例 F-2

将 (±)-顺-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸 (3-羟基-4-哌啶基) 甲酯 (0.016 摩尔), 溴丁烷 (0.02 摩尔) 与 N,N-二乙基乙胺 (0.03 摩尔) 存于 N,N-二甲基甲酰胺 (80 毫升) 的混合物, 于 60°C 下搅拌 20 小时。将反应混合物冷却并将溶剂蒸发。将残余物以通过硅胶管柱层析技术 (溶析剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10) 纯化。收集纯流份, 并将溶剂蒸发。将残余物以通过硅胶管柱层析技术 (溶析剂: 20 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5) 纯化。收集纯流份, 并将溶剂蒸发。将残余物从 CH_3CN 结晶。将所成的沉淀滤出并干燥 (真空, 50°C), 产生 1.4 克 (24%) 的 (±)-顺-4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸 (1-丁基-3-羟基-4-哌啶基) 甲酯; 熔点 121.4°C (化合物 3)。

25 实施例 F-3

将 (±)-反-8-氨基-7-氯-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-羧酸 (1-丁基-3-羟基-4-哌啶基) 甲酯 乙二酸盐 (1:1) (0.0055 摩尔) 以通过 RP-18 的逆相管柱层析技术 (溶析剂: 0.5%, NH_4OAc 于 H_2O) / CH_3OH 35/65) 预纯化。然后以通过 Chiralcel OD 手性管柱层析技术 (溶析剂: 己烷/乙醇 85/15) 分离成其光学异构物 (解析作用)。收集两组所希望的流份, 并将其溶剂蒸发, 将各残余物 (分别地) 以通过硅胶管柱层析技术 (溶析剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 94/6) 纯化。

收集各对映异构物的纯流份，并将溶剂蒸发，得 0.540 克 (-) - 对映异构物与 0.330 克 (+) - 对映异构物。将包含 (-) - 对映异构物的油悬浮于 DIPE 中，滤出并干燥 (真空，40℃)，产生 0.49 克 ((-) - 反) - 8 - 氨基 - 7 - 氯 - 2, 3 - 二氢 - 1, 4 - 苯并二噁英 - 5 - 羧酸 (1 - 丁基 - 3 - 羟基 - 4 - 哌啶基) 甲酯 (化合物 32)； $[\alpha]_D^{20} = -31.12$ (浓度 = 4.89 毫克/5 毫升于 CH_3OH)。将包含 (+) - 对映异构物的油悬浮于 DIPE 中，滤出并干燥 (真空，40℃)，产生 0.3 克 ((+) - 反) - 8 - 氨基 - 7 - 氯 - 2, 3 - 二氢 - 1, 4 - 苯并二噁英 - 5 - 羧酸 (1 - 丁基 - 3 - 羟基 - 4 - 哌啶基) 甲酯 (化合物 33)； $[\alpha]_D^{20} = +31.31$ (浓度 = 5.27 毫克/5 毫升于 CH_3OH)。

实施例 F - 4

将化合物 37 (参见表 1) (0.0052 摩尔) 与 HCl (5 毫升) 存于 THF (52 毫升) 的混合物搅拌并回流一小时。将反应混合物冷却，以 NH_3 碱化并将溶剂蒸发。将残余物置于 NH_3 /水与 CH_2Cl_2 之间进行分配。将有机层分离，干燥 (MgSO_4)，过滤并将溶剂蒸发。将残余物于 DIPE 中研制，滤出，然后从 CH_3CN 结晶。将沉淀滤出并干燥，产生 0.75 克 (37.5 %) 的化合物 38 (参见表 1)。

20 实施例 F - 5

将中间物 6 - d (0.007 摩尔) 溶于 CH_3OH (70 毫升) 中。将环氧乙烷 (气体) 通入该溶液达 2 小时。将溶剂蒸发。将残余物以通过硅胶管柱层析技术 (溶析剂： CH_2Cl_2 / CH_3OH 90/10) 纯化。收集纯流份，并将溶剂蒸发，将残余物从 CH_3CN (0℃) 结晶。将沉淀滤出并干燥 (真空，50℃)，产生 0.85 克 (32 %) 的化合物 78 (参见表 5)。

实施例 F - 6

将中间物 6 - d (0.007 摩尔) 与乙醛 (0.01 摩尔；于 THF 的溶液) 存在 THF (150 毫升) 中的混合物，于噻吩 (4 % 溶液，1 毫升) 存在下，以炭上铂 (1 克) 作为催化剂进行氢化。待 H_2 (1 当量) 吸收后，将催化剂滤除并将滤液蒸发。将残余物以通过硅胶管柱层析技术 (溶析剂： CH_2Cl_2 / ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$) 95/5) 纯化。收集纯流份，并将溶剂蒸

发, 将残余物从含少量 CH_3CN 的 DIPE 中结晶。将沉淀滤出并干燥 (真空, 40°C), 产生 1 克 (27%) 的化合物 79 (参见表 5)。

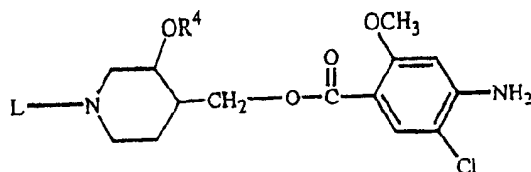
实施例 F-7

- 5 于高压釜 (CO-压力 = 50 千克) 中, 将含中间物 4-m (0.019 摩尔), 6-氯-2,3-二氢-8-碘-1,4-苯并二噁英-5-胺 (0.013 摩尔), 炭上钯 (1 克) 与 N,N-二乙基乙胺 (4 克) 存于 CH_3CN (100 毫升) 的混合物于 100°C 下加热 20 小时。将反应混合物冷却, 过滤并将滤液蒸发。将残余物置于水与 CH_2Cl_2 之间进行分配。将有机层分离, 干燥 (MgSO_4), 过滤并将溶剂蒸发。将残余物以通过硅胶管柱层析技术 (溶析剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5) 纯化。收集纯流份, 并将溶剂蒸发, 将残余物溶于 2-丙醇中并转化成乙二酸盐 (1:1)。将沉淀滤出并干燥 (真空, 40°C), 产生 2.5 克 (33%) 的化合物 108 (参见表 5)。将此流份以通过硅胶管柱层析技术 (溶析剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 15 95/5) 纯化。收集纯流份, 并将溶剂蒸发, 将残余物固化并于 2-丙醇中结晶成乙二酸盐。将沉淀滤出并干燥。产量: 1 克化合物 108 (参见表 5)。

实施例 F-8

- 20 将化合物 32 (0.0025 摩尔) 于 2-丙醇 (20 毫升) 中于室温下搅拌 15 分钟。将所成的悬浮液加热至完全溶解 (几乎于回流温度下)。将混合物冷却至室温。将存于 2-丙醇的 HCl (18 滴) 经 15 分钟逐滴加入, 并缓慢地形成沉淀。将反应混合物于室温下搅拌一小时。将沉淀滤出, 以 2-丙醇 (5 毫升) 洗涤, 然后干燥 (真空, 40°C)。将滤液以存于 2-丙醇的 HCl (21 滴) 与 2-丙醇 (30 毫升) 处理, 并重复上述反应程序。总产量为 1.5 克化合物 109 (参见表 5)。

表 F-1



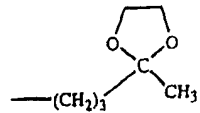
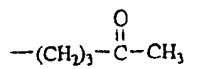
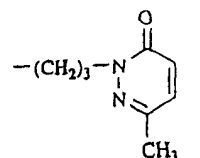
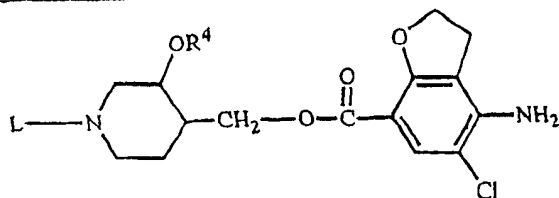
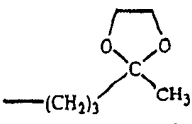
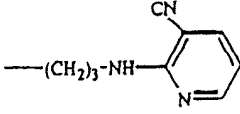
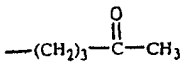
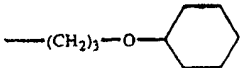
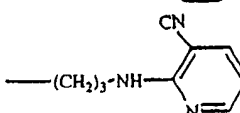
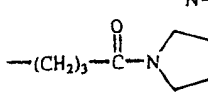
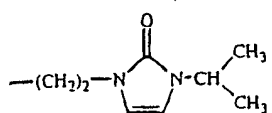
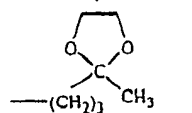
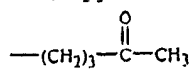
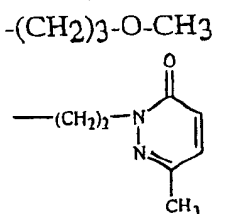
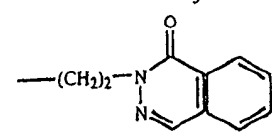
化合物号	实施例号	-L	OR ⁴	物理数据 mp. °C
1	F-2	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OCH ₃	107.9°C; 顺式
2	F-2	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OH	OCH ₃	130.4°C; 顺式
3	F-2	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	121.4°C; 顺式
4	F-2	-CH ₂ -CH ₃	OCH ₃	98.9°C; 顺式
5	F-1	-(CH ₂) ₃ -O-(4-氟苯基)	OCH ₃	72.5°C; 顺式
6	F-1	-(CH ₂) ₂ -NH-(3-甲基-2-吡嗪基)	OH	158.4°C; 顺式
7	F-1	-(CH ₂) ₂ -NH-(3-甲基-2-吡嗪基)	OCH ₃	172.2°C; 顺式
8	F-1	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	95.3°C; 反式
9	F-1	-(CH ₂) ₂ -NH-(3-甲基-2-吡嗪基)	OH	80-90°C; 反式
34	F-1	-(CH ₂) ₃ -CN	OH	129-130°C; 反式
35	F-1	-(CH ₂) ₃ -O-CH ₃	OH	117-118°C; 顺式
36	F-1	-(CH ₂) ₃ -O-(4-氟苯基)	OH	164-165°C; 反式
37	F-1		OH	119-120°C; 顺式
38	F-4		OH	118-119°C; 顺式
39	F-1	-CH ₂ -2-四氢呋喃基	OH	168-169°C; 反式
40	F-1		OH	140°C; 反式

表 F-2



化合物号	实施例号	-L	OR ⁴	物理数据 mp. °C
10	F-1	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	152.6°C; 顺式
11	F-1	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OCH ₃	112.4°C; 顺式
12	F-1	-CH ₂ -CH ₃	OCH ₃	145.1°C; 顺式
13	F-1	-(CH ₂) ₃ -O-(4-氟苯基)	OCH ₃	168.4°C; 顺式

化合物号	实施例号	-L	OR ⁴	物理数据 mp. °C
14	F-1	-CH ₂ -(2 - 四氢呋喃)	OCH ₃	144.6°C; (COOH) ₂ ; 顺式
15	F-1	-(CH ₂) ₂ -NH-(3 - 甲基 - 2 - 吡嗪基)	OCH ₃	195.0°C; 顺式
16	F-1	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	82.1°C; 反式
41	F-1	-CH ₂ -(2 - 四氢呋喃基)	OH	顺式
42	F-1		OH	顺式
43	F-1		OH	顺式
44	F-4		OH	124°C; 顺式
45	F-1		OH	±117°C; 顺式
46	F-1		OH	148°C; 顺式
47	F-1		OH	152°C; 顺式
48	F-1		OH	顺式
49	F-1	-(CH ₂) ₃ -O-CH ₃	OH	98°C; 反式
50	F-1	-CH ₂ -(2 - 四氢呋喃基)	OH	136-137°C; 反式
51	F-1		OH	110°C; 反式
52	F-4		OH	103°C; 反式
53	F-1	-(CH ₂) ₃ -O-CH ₃	OH	139°C, 顺式
54	F-1		OH	139-140°C, 顺式
55	F-1		OH	109-110°C, 顺式
56	F-2	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OH	OH	123-124°C, 反式
57	F-1	-(CH ₂) ₃ -CN	OH	135-136°C, 顺式
58	F-1	-(CH ₂) ₃ -CN	OH	114-115°C, 反式

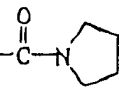
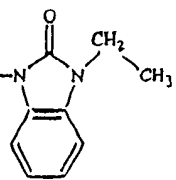
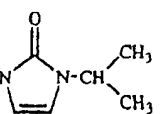
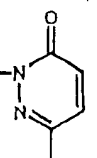
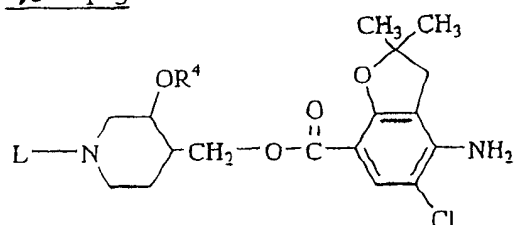
化合物号	实施例号	-L	OR ⁴	物理数据 mp. °C
59	F-2	$-(\text{CH}_2)_2\text{-O-}(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$	OH	99-100°C, 顺式
60	F-1	$-(\text{CH}_2)_3\text{-C(=O)-N}$ 	OH	±190°C; 反式
61	F-1	$-(\text{CH}_2)_3\text{-N}$ 	OH	160-165°C, 反式
62	F-1	$-(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ 	OH	反式
63	F-1	$-(\text{CH}_2)_3\text{-C(=O)-OCH}_3$	OH	75-78°C, 顺式
64	F-1	$-(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ 	OH	分解; 反式

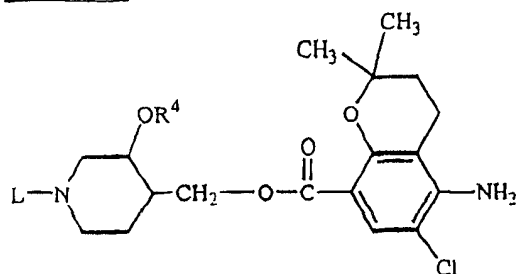
表 F-3



化合物号	实施例号	-L	OR ⁴	物理数据 mp. °C
17	F-2	$-\text{CH}_2\text{-CH}_3$	OCH ₃	61.0°C; cis; 1/2 H ₂ O
18	F-1	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$	OH	140.1°C; 顺式
19	F-1	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$	OCH ₃	102.1°C; 顺式
20	F-1	$-(\text{CH}_2)_3\text{-O-(4-氟苯基)}$	OCH ₃	123.0°C; 顺式
21	F-1	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$	OH	77.2°C; 反式
22	F-1	$-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-(3-甲基-2-吡嗪基)}$	OH	194.4°C; 顺式
23	F-1	$-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-(3-甲基-2-吡嗪基)}$	OH	反式
65	F-2	$-\text{CH}_2\text{-(2-四氢呋喃基)}$	OH	顺式

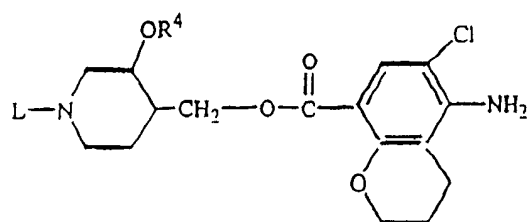
化合物号	实施例号	-L	OR ⁴	物理数据 mp. °C
66	F-2		OH	顺式
184	F-4		OH	顺式
67	F-1		OH	±139°C; 顺式
68	F-1		OH	顺式
69	F-1		OH	138°C; 顺式
70	F-1		OH	158°C; 顺式
71	F-1	-(CH ₂) ₃ -CN	OH	162-163°C, 反式
72	F-1	-(CH ₂) ₃ -O-CH ₃	OH	117-118°C, 反式
73	F-1		OH	199-200°C, 反式
74	F-2	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OH	OH	99-100°C, 反式
75	F-1		OH	156°C, 顺式

表 F-4



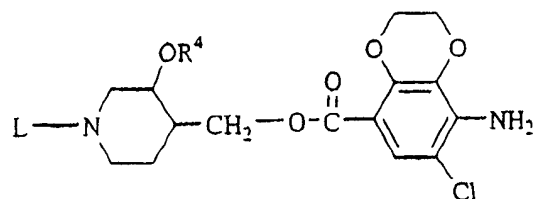
化合物号	实施例号	-L	OR ⁴	物理数据 mp. °C
24	F-1	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OCH ₃	101.1°C; 顺式
25	F-1	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	185.1°C; 顺式

表 F-4-双

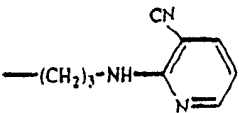
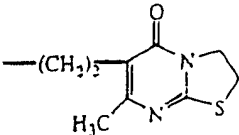
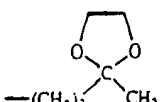
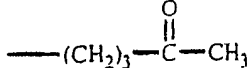
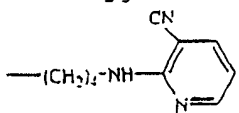
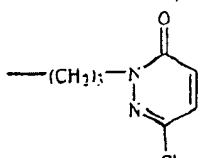
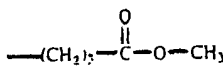
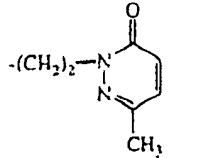
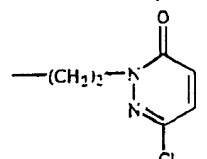


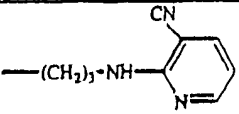
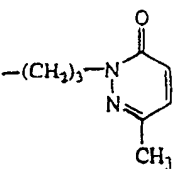
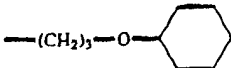
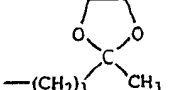
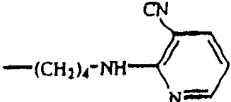
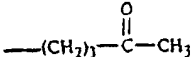
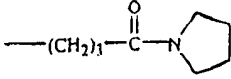
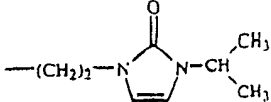
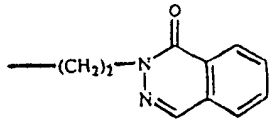
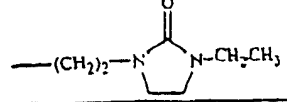
化合物号	实施例号	-L	OR ⁴	物理数据 mp. °C
76	F-1		OH	169-170°C, 反式
77	F-4		OH	199-200°C, 反式

表 F-5



化合物号	实施例号	-L	OR ⁴	物理数据 mp. °C
26	F-1	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OCH ₃	197.8°C; 顺式
27	F-1	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	100°C; 顺式
28	F-1	-(CH ₂) ₂ -NH-(3-甲基-2-吡嗪基)	OH	176.6°C; 顺式
29	F-1	-(CH ₂) ₂ -NH-(3-甲基-2-吡嗪基)	OCH ₃	184.7°C; 顺式
30	F-1	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	201.6°C; 反式 , (COOH) ₂
31	F-1	-(CH ₂) ₂ -NH-(3-甲基-2-吡嗪基)	OH	反式
32	F-3	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	106°C; A-反式
33	F-3	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	106°C; B-反式
78	F-5	-(CH ₂) ₂ -OH	OH	反式

化合物号	实施例号	-L	OR ⁴	物理数据 mp. °C
79	F-6	-CH ₂ -CH ₃	OH	130°C; 反式
80	F-2	-(CH ₂) ₃ -CN	OH	168°C; 反式
81	F-6	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	OH	148°C; 反式
82	F-2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-氟苯基)	OH	158°C; 反式
83	F-1		OH	135°C; 反式
84	F-2	-CH ₂ -(2-四氢呋喃基)	OH	反式
85	F-2		OH	±142°C; 反式
86	F-2	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OH	OH	120°C; 反式
87	F-1	-(CH ₂) ₃ -O-CH(CH ₃) ₂	OH	180°C; 反式
88	F-2		OH	170°C; 反式
89	F-2	-(CH ₂) ₂ -(2-四氢呋喃基)	OH	±130°C; 反式
90	F-5		OH	200°C; 反式
91	F-1		OH	反式
92	F-2		OH	±138°C; 反式
93	F-1		OH	138°C; 反式
94	F-2	-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	OH	98°C; E-反式
95	F-1	-CH ₂ -(2-四氢呋喃基)	OH	±119°C; 顺式
96	F-2		OH	170°C; 反式
97	F-2		OH	140°C; 反式

化合物号	实施例号	-L	OR ⁴	物理数据 mp, °C
98	F-1		OH	顺式
99	F-1	-(CH ₂) ₃ -O-CH ₃	OH	反式
100	F-2		OH	160°C; 反式
101	F-1	CH ₂ 烷丙基	OH	反式
102	F-1		OH	顺式
103	F-1		OH	112°C; 顺式
104	F-2		OH	116°C; 顺式
105	F-5		OH	75°C; 顺式
106	F-2		OH	176°C; 反式
107	F-1		OH	顺式
108	F-7	-(CH ₂) ₂ -NH-SO ₂ -CH ₃	OH	反式
109	F-8	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	A - 反式, HCl
110	F-8	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	A - 反式, HBr
111	F-8	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	A-反式, 反丁烯二酸盐
112	F-8	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	A - 反式, 硝酸盐
113	F-8	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	A - 反式, 顺丁烯二酸盐(S)
114	F-8	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	A - 反式, 硬脂酸盐
115	F-8	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	A - 反式, 磷酸盐
116	F-1	-(CH ₂) ₃ -O-CH ₃	OH	117-118°C, 顺式
117	F-1		OH	169-170°C, 反式
118	F-1		OH	189-190°C, 反式

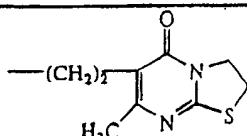
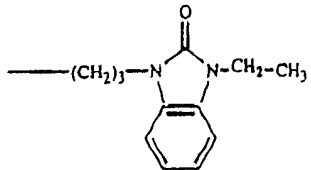
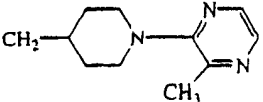
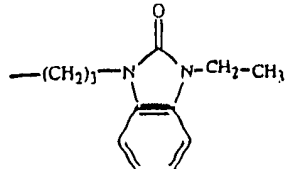
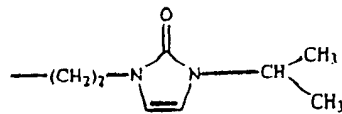
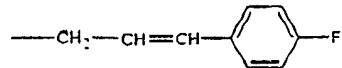
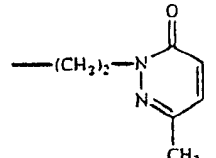
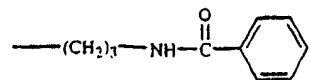
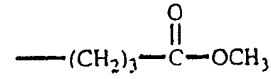
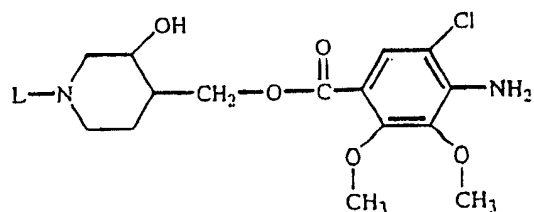
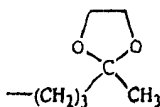
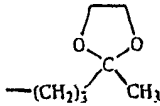
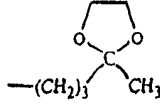
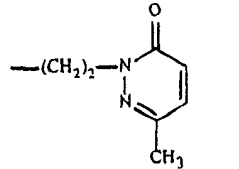
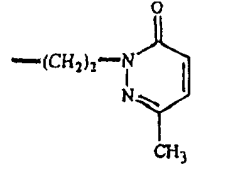
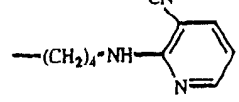
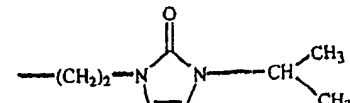
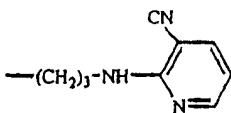
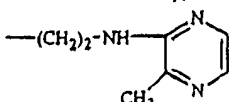
化合物号	实施例号	-L	OR ⁴	物理数据 mp. °C
119	F-1		OH	169-170°C, 顺式
120	F-1	-(CH ₂) ₃ -CN	OH	179-180°C, 顺式
121	F-1	-(CH ₂) ₃ -CH(4-氟苯基) 2	OH	149-150°C, 反式
122	F-1		OH	147-148°C, 反式
123	F-1		OH	反式
124	F-1		OH	165-167°C, 顺式
125	F-1		OH	200-201°C, 反式
126	F-2	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OH	OH	180°C, 顺式
127	F-1		OH	151°C, E-反式
128	F-1		OH	180°C, 顺式
129	F-7		OH	141°C, 反式
130	F-1		OH	163-164, 顺式

表 F-6

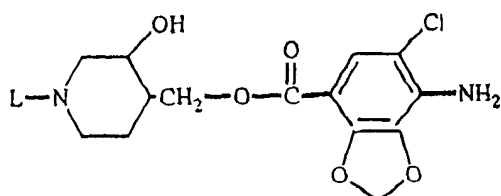


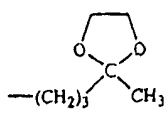
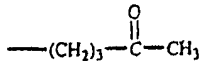
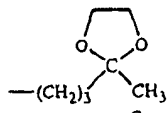
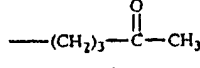
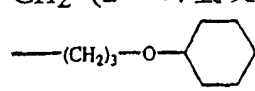
化合物号	实施例号	-L	OR ⁴	物理数据 mp. in °C
131	F-1	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	OH	110°C; 反式
132	F-8		OH	148°C; $\frac{1}{2}\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ (*), 反式
133	F-1		OH	反式
134	F-4	$-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	OH	190°C; 反式
135	F-1	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	OH	184°C; 顺式
136	F-1		OH	158°C; 顺式
137	F-4	$-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	OH	170°C; 顺式
185	F-1	$-\text{CH}_2-(2-\text{四氢呋喃基})$	OH	顺式
138	F-1	$-\text{CH}_2-(2-\text{四氢呋喃基})$	OH	193-194°C, 反式
139	F-1	$-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_{11}$	OH	160-161°C, 顺式
140	F-1		OH	150-151°C, 反式
141	F-1		OH	127-128°C, 顺式
142	F-1		OH	153-154°C, 顺式
143	F-1	$-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_3$	OH	179-180°C, 反式
144	F-2	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$	OH	136-137°C, 顺式
145	F-2	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$	OH	159-160°C, 反式
146	F-1		OH	130°C, 顺式

化合物号	实施例号	-L	OR ⁴	物理数据 mp. in °C
147	F-1		OH	105°C, 顺式
148	F-2		OH	反式

(*) $\frac{1}{2}$ C₄H₄O₄·C₃H₈O 意指 (E) - 2 - 丁烯二酸盐 (2:1), 2 - 丙醇

表 F-7



化合物号	实施例号	-L	OR ⁴	物理数据 mp. in °C
149	F-1	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	102°C; 反式
150	F-1		OH	118°C; 反式
151	F-4		OH	148°C; 反式
152	F-1	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	100°C; 顺式
153	F-1		OH	119-120°C, 顺式
154	F-4		OH	97-98°C, 顺式
155	F-1	-CH ₂ - (2 - 四氢呋喃基)	OH	119-120°C, 顺式
156	F-1	-CH ₂ - (2 - 四氢呋喃基)	OH	205°C; 反式
157	F-1		OH	89-90°C, 顺式
158	F-1	-(CH ₂) ₃ -O-CH ₃	OH	152°C, 顺式
159	F-1	-(CH ₂) ₃ -CN	OH	158°C, 顺式

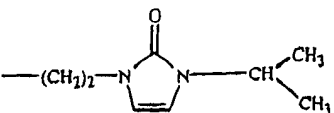
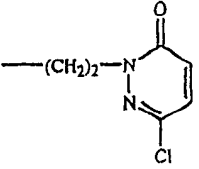
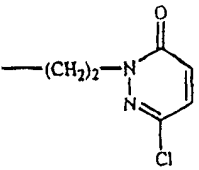
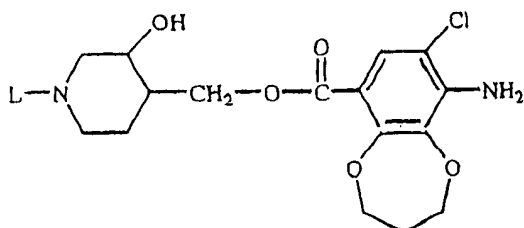
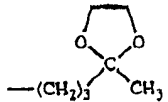
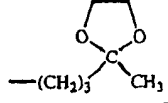
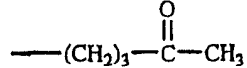
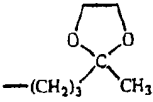
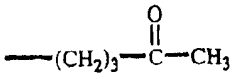
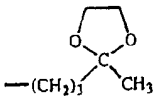
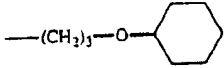
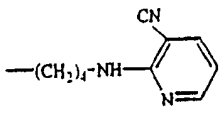
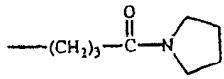
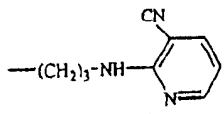
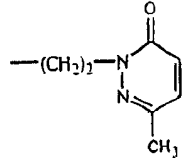
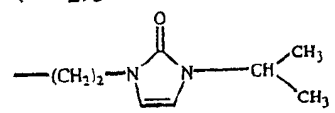
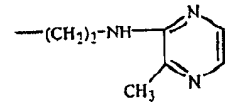
化合物号	实施例号	-L	OR ⁴	物理数据 mp. in °C
160	F-1		OH	164°C, 顺式
161	F-1		OH	190°C, 反式
162	F-1		OH	200°C, 顺式
163	F-1	-(CH ₂) ₃ -O-CH ₃	OH	176°C, 反式
164	F-2	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OH	OH	126°C, 反式

表 F-8



化合物号	实施例号	-L	OR ⁴	物理数据 mp. in °C
165	F-1	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	153°C; 反式
166	F-1		OH	反式
167	F-8		OH	½ C ₄ H ₄ O ₄ (*), 反式
168	F-4		OH	182°C; 反式
169	F-1	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	OH	98°C; 顺式

化合物号	实施例号	-L	OR ⁴	物理数据 mp. in °C
170	F-1	-CH ₂ -(2 - 四氢呋喃基)	OH	166°C; 反式
171	F-1	-CH ₂ -(2 - 四氢呋喃基)	OH	137°C; 顺式
172	F-8		OH	C ₂ H ₂ O ₄ (**), 顺式
173	F-4		OH	104°C; 顺式
174	F-1		OH	166°C; 顺式
175	F-1		OH	±158°C; 顺式
176	F-1		OH	134°C; 顺式
177	F-1		OH	115-116°C, 顺式
178	F-1		OH	138°C, 顺式
179	F-1		OH	124-125°C, 反式
180	F-1	-(CH ₂) ₃ -O-CH ₃	OH	118-119°C, 反式
181	F-1		OH	191°C, 顺式
182	F-6	-(CH ₂) ₂ -OH	OH	150°C, 反式
183	F-1		OH	反式

(*) $\frac{1}{2}$ C₄H₄O₄ 意指 (E) - 2 - 丁烯二酸盐 (2:1)

(**) C₂H₂O₄ 意指 乙二酸盐 (1:1)

药理学实施例 P-1:

有意识狗的胃肠能动性

- 5 于移植前先校正应变仪力传感器(许尔克(Schuurkes)等人, 1978)。
将雌性小猎犬, 体重 7-17 千克, 于麻醉且无菌预防措施下植入等量

力传感器。于中线剖腹手术后，将4个传导器缝合于胃或十二指肠（为测量幽门的能动性）的浆膜面上。为研究胃、小肠与幽门室—整体的能动性，将传导器置于窦（距离幽门4厘米），于幽门及十二指肠（距离幽门4与8公分）上。电线通过刺穿肩胛骨之间置于左侧肋骨上的皮下导管引导。将连接器接合至引导电线，并以帆布套保护。令狗经历至少二周的恢复期。实验于经 ± 20 小时断食期后开始，于该期间可自由地取用水。于实验期间，狗可于其笼中自由活动。将笼子设于具有仅单一方向透光的玻璃的特殊房间内，即观察员能看见狗，而狗无法看见观察员。经由此系统，可观察狗的行为变化，并决定异常的事件。将得自传导器的讯息，通过小型传讯箱以数位化形式传达（于5Hz下取样）。将此箱置于狗所穿的外套中。通过位于各笼上方的扩音器接收讯号，并将其传达至中央电脑系统（5Hz速率）。其可侦测8只狗一天24小时的能动性（每只狗4个通道）。

装有应变仪力传导器的狗是于消化间阶段的静止期喂食，即移动运动复合（MMC）通过后30分钟（第III期）。该餐包含75克狗食。

于喂食两小时后，以经口服施予溶剂或测试化合物（体积 ≤ 5 毫升，通过口至胃导管于吞服前和随后送入2.5毫升水）。于药剂施用后，接着幽门的能动性测试至少10小时。

窦、幽门与十二指肠于30分钟内的平均收缩振幅，经计算后表示为于移动运动复合（MMC）期间平均最大收缩的百分率。药物对施药后一小时的收缩振幅的影响，表示为药物施用前30分钟时的振幅的百分率。将此等影响与对相同狗于相同时期内溶剂施药后的影响相比较。

亦评估总体的增进作用。

25 表 P-1

化合物 30 对窦、幽门、十二指肠及总体的影响

ΔA 意指窦平均收缩振幅的增加（以 %MMC 表示）。

ΔP 意指幽门平均收缩振幅的增加（以 %MMC 表示）。

ΔD 意指十二指肠平均收缩振幅的增加（以 %MMC 表示）。

剂量 (毫克/千克 P. O.)	振幅的变化 (以 %MMC 表示)			总体的改进
	ΔA	ΔP	ΔD	
0.00031	5	21	9	3/4
0.00125	9	29	13	3/4
0.005	13	35	13	4/6
0.02	12	34	12	5/6
0.08	24	37	13	4/6
0.31	11	30	11	4/6

药理学实施例 P-2:

- 于有意识狗中通过施药理达咪定 (lidamidine) 而延迟的无热量液体测试进餐的胃排空

训练雌性小猎犬，体重 7-14 千克，能安静站立于巴夫洛夫框架中。将其于一般麻醉与无菌预防措施下植入胃套管。于中线剖腹手术后，沿纵轴方向于胃大弯与胃小弯之间，Latarjet 氏神经上方 2 厘米处切开胃壁。将套管以双层细线缝合方式固定于胃壁，并经由刺穿季肋的左象限处伸出。令狗经历至少二周的恢复期。实验于经 24 小时断食期后开始，于该期间水可无限制取用。于实验开始时，将套管打开以去除残留之胃液或食物。

将胃以 40 至 50 毫升微温的水清洗。将测试化合物以 I. V. (体积 ≤ 3 毫升，经由头静脉)，S. C. (体积 ≤ 3 毫升) 或 P. O. (体积为 1 毫升/千克体重，经由装有充于套管内腔的装置的套管以胃内施药；于注入测试化合物后，将 5 毫升 NaCl 0.9% 注入，以纠正注射系统内的死空间) 等方式投药。于施用测试化合物或其溶剂后，立即以皮下施予 0.63 毫克/千克的理达咪定 (lidamidine)。待 30 分钟后，将套管打开以测定存在胃中液体的量，接着迅速地将液体再导入。然后通过套管施予测试餐料。此测试餐料包含 250 毫升含有以葡萄糖 (5 克/升) 作为标记的蒸馏水。将套管持续关闭 30 分钟，其后将胃内容物从胃内流出，以测量其总体积 ($t=30$ 分钟)。为进行稍后的分析，采样 1 毫升胃内容物，随后迅速地将其余体积再导入胃中。以 30 分钟间隔，重复此程序 4 次 ($t=60、90、120、150$ 分钟)。于日立 (Hitachi) 717 自动分析仪

上，以己糖激酶方法（Schmidt, 1961）测量于 1 毫升胃内容物样本中的葡萄糖浓度。此等数据用于决定于每 30 分钟后（当作剩余体积餐料本身的测量）仍残留在胃内的葡萄糖的绝对量，而与酸分泌作用无关。

- 使用权重的非线性回归分析使曲线与测量点（葡萄糖对时间）相符。胃排空作用以排空 70 % 餐料所需的时间（ $t_{70\%}$ ）量化表示。对照组排空时间经计算为相同狗经过 5 次溶剂实验的平均 $t_{70\%}$ 。延迟胃排空促进作用（ Δt ）经计算为 $t_{70\% \text{ 化合物}}$ 与 $t_{70\% \text{ 溶剂}}$ 的差值（Schuurkes 等人, 1992）。

表 P-2

- 10 以化合物 30 加速有意识狗中借理达咪定（lidamidine）延迟的液体餐料的胃排空作用

剂量（毫克/千克）	加速作用，以 $\Delta T/T$ 表示
0.00016	+ 0.16
0.00063	- 0.26
0.0025	- 0.46
0.01	- 0.60
0.04	- 0.67

表 P-3

- 以 0.0025 毫克/千克剂量测量下列化合物加速有意识狗中借理达咪定（lidamidine）延迟的液体餐料的胃排空作用

化合物号	$\Delta T/T$
3	-0.01
10	-0.22
16	-0.54
21	-0.25
27	-0.12
30	-0.55
31	-0.31
32	-0.54
34	-0.77
35	-0.28
41	-0.45
42	-0.25
43	-0.17
44	-0.43
46	-0.04
47	-0.26
48	-0.39
49	-0.58
50	-0.73
51	-0.49
52	-0.49
54	-0.05
56	-0.31
65	-0.23
66	-0.14
68	-0.32
71	-0.20
73	-0.72
76	-0.59

77	-0.43
78	-0.25
79	-0.40
80	-0.39
81	-0.41
83	-0.22
84	-0.38
85	-0.11
86	-0.51
87	-0.38
88	-0.53
89	-0.25
90	-0.46
91	-0.34
92	-0.44
93	-0.41
94	-0.55
95	-0.13
96	-0.48
97	-0.35
98	-0.30
99	-0.71
100	-0.50
101	-0.45
102	-0.01
103	-0.13
104	-0.29
105	-0.23
106	-0.39
107	0.24

108	-0.49
126	-0.15
127	-0.25
132	-0.06
134	-0.45
135	-0.17
138	-0.35
139	-0.25
140	-0.39
141	-0.12
143	-0.37
151	-0.52
152	-0.15
153	-0.40
154	-0.21
156	-0.36
158	-0.34
159	-0.09
165	-0.14
167	-0.15
169	-0.18
170	-0.25
172	-0.17
181	-0.08
182	-0.40
184	-0.20
185	-0.23

表 P-4

以 0.0025 毫克/千克剂量测量下列中间物加速有意识狗中借理达咪定 (lidamidine) 延迟的液体餐料的胃排空作用

5

中间物号数	$\Delta T/T$
6-j	-0.18
6-k	-0.49
6-l	-0.75
6-m	-0.30
7-a	-0.32

组合物实施例

用下列制剂举例说明根据本发明适合给温血动物全身或局部投药的呈单位剂量形式的代表性医药组合物。

- 10 用于这些实施例中的“活性成分”(A.1.)指式(I)化合物,其N-氧化物形式,医药上可接受的酸或碱加成盐类或立体化学异构形式。

实施例 C-1: 口服溶液

- 15 将 9 克 4-羟基苯甲酸甲酯与 1 克 4-羟基苯甲酸丙酯溶于 4 升沸腾的纯水中。于 3 升此溶液中首先溶入 10 克 2,3-二羟基丁二酸,其后再溶入 20 克 A.1.。将后来形成的溶液与先前剩余的溶液合并,并将 12 升 1,2,3-丙三醇及 3 升葡萄糖醇 70% 溶液加入。将 40 克糖精钠溶于 0.5 升水中,并将 2 毫升覆盆子精与 2 毫升醋栗精加入。将后来形成的溶液与先前的溶液组合,将水加入使体积达 20 升,而得每茶匙容
20 量(5 毫升)包含 5 毫克活性成份的口服溶液。将所形成的溶液充填于适宜容器中。

实施例 C-2: 胶囊

- 25 将 20 克 A.1., 6 克月桂基硫酸钠, 56 克乳糖, 0.8 克胶态二氧化硅, 与 1.2 克硬脂酸镁共同剧烈搅拌。接着将所成混合物填充至 1000 个适宜硬明胶胶囊中, 各包含 20 毫克 A.1.。

实施例 C-3: 经薄膜包衣的片剂

片剂核心的制备

- 将含 100 克 A.1., 570 克乳糖与 200 克淀粉的混合物充分混合, 然后以 5 克十二基硫酸钠与 10 克聚乙烯吡咯烷酮溶于 200 毫升水的溶液湿化。将湿粉末混合物过筛, 干燥并再次过筛。然后将 100 克微晶纤维素及 15 克氢化植物油加入。将全部充分混合并压成片剂, 得到 10,000 片各含 10 毫克活性成分的片剂。

10 包衣层

- 往 5 克乙基纤维素溶于 150 毫升二氯甲烷溶液中, 加入 10 克甲基纤维素溶于 75 毫升变性酒精的溶液。然后将 75 毫升二氯甲烷与 2.5 毫升 1,2,3-丙三醇加入。将 10 克聚乙二醇融化并溶于 75 毫升二氯甲烷中。将后来的溶液加至先前溶液中, 再将 2.5 克硬脂酸镁, 5 克聚乙烯吡咯烷酮与 30 毫升浓缩的色素悬浮液加入, 并将全部均质化。将片剂核心置于包被装置中, 以由此得到的混合物包被。

实施例 C-4: 可注射溶液

- 将 1.8 克 4-羟基苯甲酸甲酯与 0.2 克 4-羟基苯甲酸丙酯溶于约 0.5 升沸腾注射用水中。等冷却至约 50℃后, 将 4 克乳酸, 0.05 克丙二醇与 4 克 A.1.加入, 同时搅拌。将溶液冷却至 RT, 并补充注射用水使体积达 1 升, 得到包含 4 毫克/毫升 A.1.的溶液。将该溶液以过滤法灭菌, 并充填于灭菌容器中。

25 实施例 C-5: 栓剂

- 将 3 克 A.1.溶于 3 克 2,3-二羟基丁二酸溶于 25 毫升聚乙二醇 400 的溶液中。将 12 克界面活性剂与 300 克三甘油酯共同融化。将后来的混合物与先前的溶液充分混合。于 37-38℃温度下, 将此混合物倒入制模中, 而形成 100 个各含有 30 毫克/毫升 A.1.的栓剂。