

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780039971.5

[51] Int. Cl.

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

[43] 公开日 2009年9月9日

[11] 公开号 CN 101528260A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 1/12 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

[22] 申请日 2007.10.26

[21] 申请号 200780039971.5

[30] 优先权

[32] 2006.10.26 [33] JP [31] 291374/2006

[32] 2006.12.6 [33] JP [31] 329436/2006

[86] 国际申请 PCT/JP2007/070881 2007.10.26

[87] 国际公布 WO2008/050853 日 2008.5.2

[85] 进入国家阶段日期 2009.4.27

[71] 申请人 协和发酵麒麟株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 山形强 柴田健志 西谷阳一

势子孝士 佐久间隆史

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司

代理人 樊卫民 郭国清

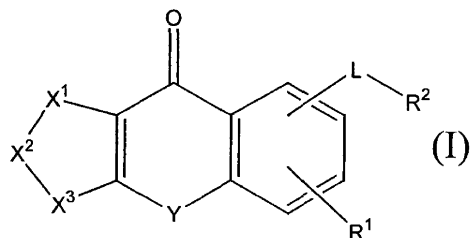
权利要求书 11 页 说明书 48 页 附图 2 页

[54] 发明名称

肠易激综合症治疗剂

[57] 摘要

提供含有具有腺苷吸收抑制作用的化合物作为有效成分的肠易激综合症治疗剂、含有式(I)所示的三环化合物或其药理学上可接受的盐作为有效成分的肠易激综合症治疗剂等。[式中, L 表示 -NHC(=O)- 等, R¹ 表示氢原子、卤素等, X¹-X²-X³ 表示 S-CR⁷=CR⁸ (式中, R⁷ 及 R⁸ 相同或不同, 表示氢原子、卤素、取代或未取代的低级烷基等), Y 表示 -CH₂SO₂-、-SO₂CH₂- 等, R² 表示取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的低级烷氧基、取代或未取代的芳基等]。

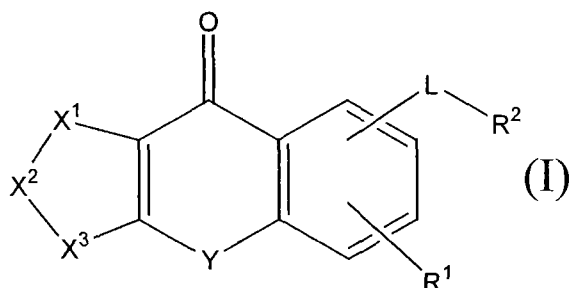


1. 一种肠易激综合症治疗剂，含有具有腺苷吸收抑制作用的化合物作为有效成分。

2. 一种止泻剂，含有具有腺苷吸收抑制作用的化合物作为有效成分。

3. 一种泻剂，含有具有腺苷吸收抑制作用的化合物作为有效成分。

4. 一种肠易激综合症治疗剂，含有式(I)所示的三环化合物或其药理学上可接受的盐作为有效成分，



式中，L 表示氧原子、硫原子、 $-N(R^9)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 或 $-C(=O)NH-$ ，其中， R^9 表示氢原子或者取代或未取代的低级烷基，

R^1 表示氢原子、卤素、取代或未取代的低级烷基或者取代或未取代的低级烷氧基，

$X^1-X^2-X^3$ 表示 $CR^5=CR^6-CR^7=CR^8$ 、 $N(O)_m=CR^6-CR^7=CR^8$ 、 $CR^5=CR^6-N(O)_m=CR^8$ 、 $CR^5=CR^6-CR^7=N(O)_m$ 、 $CR^5=CR^6-O$ 、 $CR^5=CR^6-S$ 、 $O-CR^7=CR^8$ 、 $S-CR^7=CR^8$ 或 $O-CR^7=N$ ，其中， R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 相同或不同，表示氢原子、卤素、羟基、硝基、氨基、单(低级烷基)取代氨基、二(低级烷基)取代氨基、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的低级烷氧基或者取代或未取代的低级烷酰基氨基，m 表示 0 或 1，

Y 表示 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SO-$ 、 $-CH_2SO_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SOCH_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ 或 $-OCH_2-$ ，其中，p 表示 0~2 的整数，

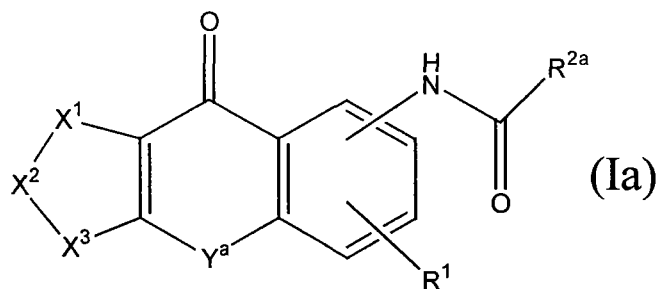
R^2 表示氢原子、氨基、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的低级烯基、取代或未取代的低级烷氧基、单(取代或未取代的低级烷基)取代氨基、二(取代或未取代的低级烷基)取代氨基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的芳烷基氨基、取代或未取代的芳氨基或者取代或未取代的杂环基。

5. 一种止泻剂，含有权利要求 4 所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

6. 一种泻剂，含有权利要求 4 所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

7. 一种腺苷吸收抑制剂，含有权利要求 4 所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

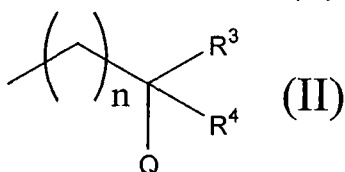
8. 一种肠易激综合症治疗剂，含有式(Ia)所示的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分，



式中， R^1 及 $X^1-X^2-X^3$ 各自与前述含义相同， Y^a 表示 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{OCH}_2-$ ，

当 Y^a 为 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 或 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 时， R^{2a} 表示氢原子、氨基、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的低级烯基、取代或未取代的低级烷氧基、单(取代或未取代的低级烷基)取代氨基、二(取代或未取代的低级烷基)取代氨基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的芳烷基氨基、取代或未取代的芳氨基、取代或未取代的脂环式杂环基或者取代或未取代的含氮杂环基，

当 Y^a 为 $-OCH_2-$ 时, R^{2a} 表示氢原子、氨基、三氟甲基、取代或未取代的低级烯基、取代或未取代的低级烷氧基、单(取代或未取代的低级烷基)取代氨基、二(取代或未取代的低级烷基)取代氨基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的芳烷基氨基、取代或未取代的芳氨基、取代或未取代的脂环式杂环基、取代或未取代的含氮杂环基或者式(II),



式中, n 为 0 或 1, R^3 及 R^4 可以相同或不同, 表示氢原子、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的芳烷基, 或者, R^3 及 R^4 也可以与邻接的碳原子一起形成环烷基, Q 表示卤素、氨基、羟基或者取代或未取代的低级烷氧基。

9. 如权利要求 8 所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, Y^a 为 $-CH_2SO_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SOCH_2-$ 或 $-SO_2CH_2-$ 。

10. 如权利要求 8 所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, Y^a 为 $-OCH_2-$ 。

11. 如权利要求 8~10 中任一项所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, R^1 为氢原子、卤素或者取代或未取代的低级烷氧基。

12. 如权利要求 8~10 中任一项所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, R^1 为氢原子。

13. 如权利要求 8、11 及 12 中任一项所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, Y^a 为 $-CH_2SO_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ 或 $-OCH_2-$ 。

14. 如权利要求 8、11 及 12 中任一项所述的肠易激综合症治疗剂,

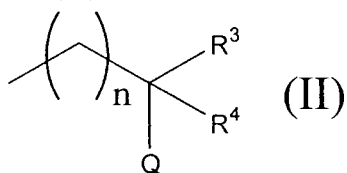
其中, Y^a 为 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 或 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 。

15. 如权利要求 8、11 及 12 中任一项所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, Y^a 为 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 。

16. 如权利要求 8~15 中任一项所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, $X^1-X^2-X^3$ 为 $\text{S}-\text{CR}^7=\text{CR}^8$, 式中, R^7 及 R^8 各自与前述含义相同。

17. 如权利要求 8~15 中任一项所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, $X^1-X^2-X^3$ 为 $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{CR}^7=\text{CR}^8$, 式中, R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自与前述含义相同。

18. 如权利要求 8~17 中任一项所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, R^{2a} 为式(II),

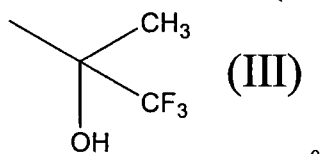


式中, n 、 R^3 、 R^4 及 Q 各自与前述含义相同。

19. 如权利要求 18 所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, n 为 0。

20. 如权利要求 19 所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, R^3 为甲基, R^4 为三氟甲基, Q 为羟基。

21. 如权利要求 8 所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, R^1 为氢原子, Y^a 为 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$, $X^1-X^2-X^3$ 为 $\text{S}-\text{CR}^7=\text{CR}^8$, 式中, R^7 及 R^8 各自与前述含义相同, R^{2a} 为式(III),

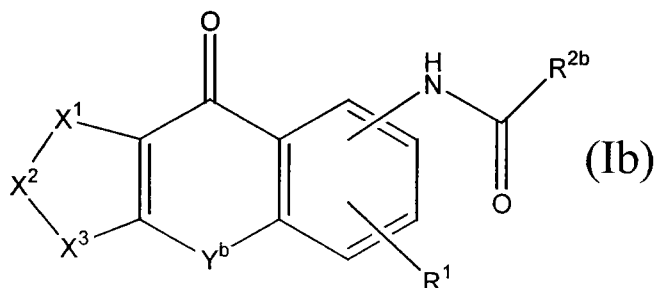


22. 一种止泻剂，含有权利要求 8~21 中任一项所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

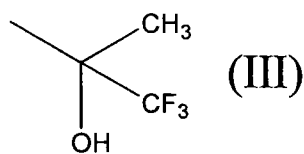
23. 一种泻剂，含有权利要求 8~21 中任一项所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

24. 一种腺苷吸收抑制剂，含有权利要求 8~21 中任一项所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

25. 一种肠易激综合症治疗剂，含有式(Ib)所示的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分，



式中， R^1 及 $X^1-X^2-X^3$ 各自与前述含义相同， Y^b 表示 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SO-$ 、 $-CH=CH-$ 或 $-(CH_2)_p-$ ，式中， p 与前述含义相同， R^{2b} 表示式 (III)，



26. 如权利要求 25 所述的肠易激综合症治疗剂，其中， $X^1-X^2-X^3$ 为 $CR^5=CR^6-CR^7=CR^8$ 或 $CR^5=CR^6-CR^7=N$ ，式中， R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自与前述含义相同。

27. 如权利要求 25 所述的肠易激综合症治疗剂，其中， $X^1-X^2-X^3$ 为 $CR^5=CR^6-O$ 或 $CR^5=CR^6-S$ ，式中， R^5 及 R^6 各自与前述含义相同。

28. 如权利要求 25 所述的肠易激综合症治疗剂，其中， $X^1-X^2-X^3$

为 $O-CR^7=CR^8$ 或 $S-CR^7=CR^8$ ，式中， R^7 及 R^8 各自与前述含义相同。

29. 如权利要求 25~28 中任一项所述的肠易激综合症治疗剂，其中， Y^b 为 $-CH_2O-$ 。

30. 如权利要求 25~28 中任一项所述的肠易激综合症治疗剂，其中， Y^b 为 $-(CH_2)_p-$ ，式中， p 与前述含义相同。

31. 如权利要求 30 所述的肠易激综合症治疗剂，其中， p 为 0。

32. 如权利要求 30 所述的肠易激综合症治疗剂，其中， p 为 2。

33. 如权利要求 25~28 中任一项所述的肠易激综合症治疗剂，其中， Y^b 为 $-CH=CH-$ 。

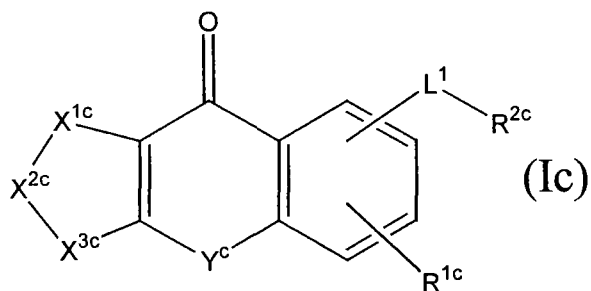
34. 如权利要求 25~28 中任一项所述的肠易激综合症治疗剂，其中， Y^b 为 $-CH_2S-$ 或 $-CH_2SO-$ 。

35. 一种止泻剂，含有权利要求 25~34 中任一项所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

36. 一种泻剂，含有权利要求 25~34 中任一项所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

37. 一种腺苷吸收抑制剂，含有权利要求 25~34 中任一项所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

38. 三环化合物或其在药理学上可接受的盐，由式(Ic)表示，



式中， L^1 表示氧原子或硫原子，

R^{1c} 表示氢原子或者取代或未取代的低级烷基，

$X^{1c}-X^{2c}-X^{3c}$ 表示 $O-CR^7=CR^8$ 或 $S-CR^7=CR^8$ ，式中， R^7 及 R^8 各自与前述含义相同，

Y^c 表示 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SO-$ 或 $-CH_2SO_2-$ ，

R^{2c} 表示取代或未取代的低级烷基。

39. 如权利要求 38 所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐，其中， R^{1c} 为氢原子， $X^{1c}-X^{2c}-X^{3c}$ 为 $S-CR^{7c}=CR^{8c}$ ，式中， R^{7c} 及 R^{8c} 相同或不同，表示氢原子或者取代或未取代的低级烷基， Y^c 为 $-CH_2SO_2-$ ， R^{2c} 为取代或未取代的苯基。

40. 一种药品，含有权利要求 38 或 39 所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

41. 一种肠易激综合症治疗剂，含有权利要求 38 或 39 所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

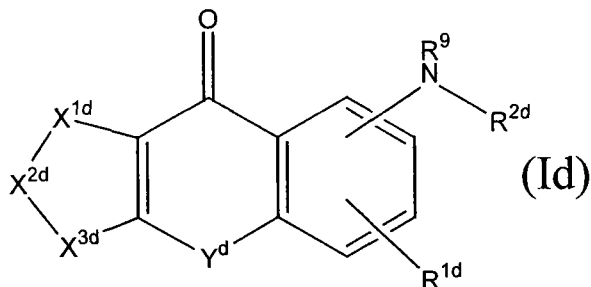
42. 一种止泻剂，含有权利要求 38 或 39 所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

43. 一种泻剂，含有权利要求 38 或 39 所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

44. 一种腺苷吸收抑制剂，含有权利要求 38 或 39 所述的三环化

合物或其药理学上可接受的盐作为有效成分。

45. 三环化合物或其药理学上可接受的盐，由式(Id)表示，



式中， R^9 与前述含义相同，

R^{1d} 表示氢原子或者取代或未取代的低级烷基，

$X^{1d}-X^{2d}-X^{3d}$ 表示 $O-CR^7=CR^8$ 或 $S-CR^7=CR^8$ ，式中， R^7 及 R^8 各自与前述含义相同，

Y^d 表示 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SO-$ 或 $-CH_2SO_2-$ ，

R^{2d} 表示取代或未取代的低级烷基或者取代或未取代的芳基。

46. 如权利要求 45 所述的三环化合物或其药理学上可接受的盐，其中， R^{1d} 为氢原子， $X^{1d}-X^{2d}-X^{3d}$ 为 $S-CR^{7d}=CR^{8d}$ ，式中， R^{7d} 及 R^{8d} 相同或不同，表示氢原子或者取代或未取代的低级烷基， Y^d 为 $-CH_2SO_2-$ ， R^9 为氢原子。

47. 如权利要求 46 所述的三环化合物或其药理学上可接受的盐，其中， R^{2d} 为取代或未取代的低级烷基。

48. 如权利要求 46 所述的三环化合物或其药理学上可接受的盐，其中， R^{2d} 为取代或未取代的芳基。

49. 一种药品，含有权利要求 45~48 中任一项所述的三环化合物或其药理学上可接受的盐作为有效成分。

50. 一种肠易激综合症治疗剂，含有权利要求 45~48 中任一项所

述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

51. 一种止泻剂，含有权利要求 45~48 中任一项所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

52. 一种泻剂，含有权利要求 45~48 中任一项所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

53. 一种腺苷吸收抑制剂，含有权利要求 45~48 中任一项所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

54. 一种治疗肠易激综合症的方法，包括施用有效量的具有腺苷吸收抑制作用的化合物的步骤。

55. 一种治疗腹泻的方法，包括施用有效量的具有腺苷吸收抑制作用的化合物的步骤。

56. 一种治疗便秘的方法，包括施用有效量的具有腺苷吸收抑制作用的化合物的步骤。

57. 一种治疗肠易激综合症的方法，包括施用有效量的权利要求 4、8~21 及 25~34 中任一项所述的三环化合物的步骤。

58. 一种治疗腹泻的方法，包括施用有效量的权利要求 4、8~21 及 25~34 中任一项所述的三环化合物的步骤。

59. 一种治疗便秘的方法，包括施用有效量的权利要求 4、8~21 及 25~34 中任一项所述的三环化合物的步骤。

60. 一种治疗肠易激综合症的方法，包括施用有效量的权利要求

38 或 39 所述的三环化合物的步骤。

61. 一种治疗腹泻的方法，包括施用有效量的权利要求 38 或 39 所述的三环化合物的步骤。

62. 一种治疗便秘的方法，包括施用有效量的权利要求 38 或 39 所述的三环化合物的步骤。

63. 一种治疗肠易激综合症的方法，包括施用有效量的权利要求 45~48 中任一项所述的三环化合物的步骤。

64. 一种治疗腹泻的方法，包括施用有效量的权利要求 45~48 中任一项所述的三环化合物的步骤。

65. 一种治疗便秘的方法，包括施用有效量的权利要求 45~48 中任一项所述的三环化合物的步骤。

66. 具有腺苷吸收抑制作用的化合物在制造肠易激综合症治疗剂中的应用。

67. 具有腺苷吸收抑制作用的化合物在制造止泻剂中的应用。

68. 具有腺苷吸收抑制作用的化合物在制造泻剂中的应用。

69. 权利要求 4、8~21 及 25~34 中任一项所述的三环化合物在制造肠易激综合症治疗剂中的应用。

70. 权利要求 4、8~21 及 25~34 中任一项所述的三环化合物在制造止泻剂中的应用。

71. 权利要求 4、8~21 及 25~34 中任一项所述的三环化合物在制造泻剂中的应用。

72. 权利要求 38 或 39 所述的三环化合物在制造肠易激综合症治疗剂中的应用。

73. 权利要求 38 或 39 所述的三环化合物在制造止泻剂中的应用。

74. 权利要求 38 或 39 所述的三环化合物在制造泻剂中的应用。

75. 权利要求 45~48 中任一项所述的三环化合物在制造肠易激综合症治疗剂中的应用。

76. 权利要求 45~48 中任一项所述的三环化合物在制造止泻剂中的应用。

77. 权利要求 45~48 中任一项所述的三环化合物在制造泻剂中的应用。

肠易激综合症治疗剂

技术领域

本发明涉及含有具有腺苷吸收抑制作用的化合物作为有效成分的肠易激综合症治疗剂、含有三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分的肠易激综合症治疗剂等。

背景技术

已知在缺血等氧供给低时或炎症时等引起细胞损伤的条件下，腺苷在血中或组织中浓度上升。作为腺苷受体，已知有 A₁ 受体、A_{2A} 受体、A_{2B} 受体、A₃ 受体，腺苷通过这些受体表现出如下各种生理作用：心搏徐缓、抑制脂肪分解、肾小球过滤量降低、镇痛、交感神经及副交感神经活性减少、神经的超极化、大脑基底核的感觉运动整合调节、抑制血小板凝集、抑制多核白细胞、舒张血管、防御缺血性损伤、刺激感觉神经活性、舒张血管平滑肌、舒张肠管平滑肌、抑制单核细胞及巨噬细胞功能、抑制细胞损伤等。由于腺苷受体存在于细胞膜中，因此为了表现出生理作用，细胞外腺苷浓度很重要。正常状态下，腺苷在细胞内通过 SAH 水解酶由 S-腺苷高半胱氨酸(S-adenosylhomocysteine: SAH)产生。另一方面，在缺血、外伤、应激、炎症等病理状态下，通过细胞外 5'-核苷酸酶由三磷酸腺苷(adenosine triphosphate: ATP)的代谢产物单磷酸腺苷(adenosine monophosphate: AMP)在细胞外产生腺苷。已知腺苷主要被存在于细胞内外的腺苷脱氨酶分解，但作为细胞外腺苷的消失途径，核苷转运体介导的细胞内吸收机制起到了重要作用。核苷转运体大致分为扩散型(equilibrative nucleoside transporter: ENT)和浓缩型(concentrative nucleoside transporter: CNT)2种，已知各自有 ENT-1、2及3、CNT-1、2及3三个亚型。在多数细胞中，ENT 表达，腺苷根据浓度梯度而在细胞内外移动。因此，在如疾病条件那样，在腺苷产生于细胞外的条件下，腺

苷通过 ENT 被吸收到细胞内。由于腺苷是通过存在于细胞外的受体起作用，因此所产生的腺苷的作用在短时间内消失，或者不能维持充分的腺苷浓度而作用减弱。通过全身的施用腺苷或腺苷激动剂，能够期待各种药理效果，但也同时可见不期望的效果。通过抑制 ENT 而具有腺苷吸收抑制作用的化合物，由于仅在细胞外腺苷产生亢进那样的病理组织中起作用，因此有能够成为对某种病理状态有用的预防/治疗剂的可能性(ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology)、第 495 卷、1 页(2004 年))。

另一方面，肠易激综合症(irritable bowel syndrome: IBS)虽然没有明显的肠器质性异常，但却是表现出与排便相关的腹部不适感或腹痛和通便异常的综合症，是功能性肠疾病之一。已知该病状的形成与消化道运动异常、消化道感觉异常、心理社会因素(压力)有关。症状为腹泻、腹痛、腹胀感、便秘等，根据主要症状的不同分为腹泻型、便秘型、腹泻便秘交替型。而且，作为精神状态，有时伴有焦虑、过敏、紧张、焦躁、抑郁等。消化器官功能高度受到神经调节，而且受体多样地存在，对于腹痛、腹泻、便秘等消化器官症状分别施用抗胆碱剂、止泻剂、泻剂，并且根据需要使用抗抑郁药、抗焦虑药。另外，作为腹泻型 IBS 治疗剂，已知有 5-羟色胺(5-HT₃)受体拮抗剂 alosetron HCl，但由于可见严重的胃肠损伤、特别是缺血性大肠炎(ischemic colitis)和严重的便秘，因此仅适用于重症女性患者。另外，作为便秘型 IBS 治疗剂，已知有 5-羟色胺(5-HT₄)受体激动剂 tegaserod maleate，但仅适用于女性患者。另外，作为腹泻型及便秘型 IBS 两者的治疗剂，已知有高吸水性聚合物聚卡波菲钙。但是，IBS 治疗的选择受到限制。因此目前正在寻求药效上没有性别差异的新型 IBS 治疗剂(レビユーズ・イン・ガストロエンテロロジカル・デイスオーダーズ (Reviews in Gastroenterological Disorders)、第 1 卷、第 1 号、2 页(2001 年); ブリテイッシュ・ジャーナル・オブ・クリニカル・ファーマコロジー (British Journal of Clinical Pharmacology)、第 56 卷、362 页(2003))。

已知以三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分的尿失禁治疗剂(参照专利文献 1 及 2)、膀胱过度活动治疗剂(参照专利文献 3)、膀胱感觉过敏治疗剂(参照专利文献 4)、伴随前列腺肥大症的膀胱刺激症状治疗剂(参照专利文献 5)、伴随脑血管障碍的膀胱过度活动治疗剂(参照专利文献 6)、瘙痒治疗剂(参照专利文献 7)、镇咳剂(参照专利文献 8)、疼痛治疗剂(参照专利文献 9)、支气管哮喘治疗剂(参照专利文献 10)。

专利文献 1: 国际公开第 97/14672 号小册子

专利文献 2: 国际公开第 98/46587 号小册子

专利文献 3: 国际公开第 02/078710 号小册子

专利文献 4: 国际公开第 02/078711 号小册子

专利文献 5: 国际公开第 02/078712 号小册子

专利文献 6: 国际公开第 2005/000293 号小册子

专利文献 7: 国际公开第 03/041704 号小册子

专利文献 8: 国际公开第 2004/087131 号小册子

专利文献 9: 国际公开第 2005/007154 号小册子

专利文献 10: 国际公开第 2005/011674 号小册子

发明内容

本发明的目的在于提供含有具有腺苷吸收抑制作用的化合物作为有效成分的肠易激综合症治疗剂、含有三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分的肠易激综合症治疗剂等。

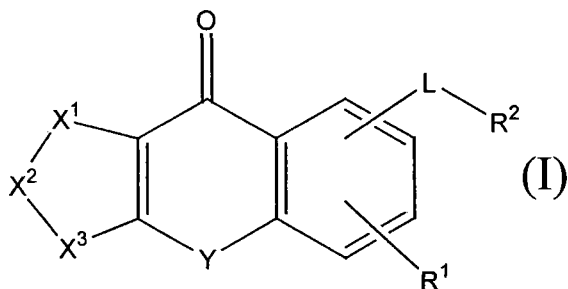
本发明涉及以下(1)~(77)。

(1) 一种肠易激综合症治疗剂, 含有具有腺苷吸收抑制作用的化合物作为有效成分。

(2) 一种止泻剂, 含有具有腺苷吸收抑制作用的化合物作为有效成分。

(3) 一种泻剂，含有具有腺苷吸收抑制作用的化合物作为有效成分。

(4) 一种肠易激综合症治疗剂，含有式(I)所示的三环化合物或其药理学上可接受的盐作为有效成分，



式中，L 表示氧原子、硫原子、 $-N(R^9)-$ (式中， R^9 表示氢原子或者取代或未取代的低级烷基)、 $-NHC(=O)-$ 或 $-C(=O)NH-$ ，

R^1 表示氢原子、卤素、取代或未取代的低级烷基或者取代或未取代的低级烷氧基，

$X^1-X^2-X^3$ 表示 $CR^5=CR^6-CR^7=CR^8$ (式中， R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 相同或不同，表示氢原子、卤素、羟基、硝基、氨基、单(低级烷基)取代氨基、二(低级烷基)取代氨基、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的低级烷氧基或者取代或未取代的低级烷酰基氨基)、 $N(O)_m=CR^6-CR^7=CR^8$ (式中， R^6 、 R^7 及 R^8 各自与前述含义相同， m 表示 0 或 1)、 $CR^5=CR^6-N(O)_m=CR^8$ (式中， R^5 、 R^6 、 R^8 及 m 各自与前述含义相同)、 $CR^5=CR^6-CR^7=N(O)_m$ (式中， R^5 、 R^6 、 R^7 及 m 各自与前述含义相同)、 $CR^5=CR^6-O$ (式中， R^5 及 R^6 各自与前述含义相同)、 $CR^5=CR^6-S$ (式中， R^5 及 R^6 各自与前述含义相同)、 $O-CR^7=CR^8$ (式中， R^7 及 R^8 各自与前述含义相同)、 $S-CR^7=CR^8$ (式中， R^7 及 R^8 各自与前述含义相同) 或者 $O-CR^7=N$ (式中， R^7 与前述含义相同)，

Y 表示 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SO-$ 、 $-CH_2SO_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_p-$ (式中， p 表示 0~2 的整数)、 $-SCH_2-$ 、 $-SOCH_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ 或 $-OCH_2-$ ，

R^2 表示氢原子、氨基、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的低级烯基、取代或未取代的低级烷氧基、单(取代或未取代的低级烷

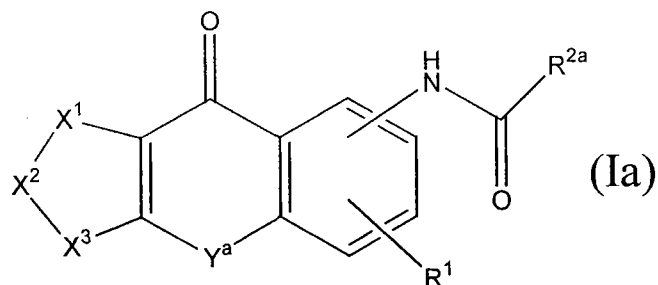
基)取代氨基、二(取代或未取代的低级烷基)取代氨基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的芳烷基氨基、取代或未取代的芳氨基或者取代或未取代的杂环基。

(5) 一种止泻剂，含有上述(4)所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

(6) 一种泻剂，含有上述(4)所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

(7) 一种腺苷吸收抑制剂，含有上述(4)所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

(8) 一种肠易激综合症治疗剂，含有式(Ia)所示的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分，

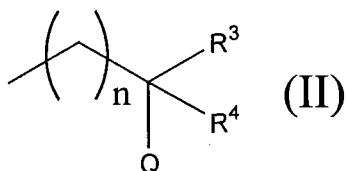


式中， R^1 及 X^1 - X^2 - X^3 各自与前述含义相同， Y^a 表示 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{OCH}_2-$ ，

当 Y^a 为 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 或 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 时， R^{2a} 表示氢原子、氨基、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的低级烯基、取代或未取代的低级烷氧基、单(取代或未取代的低级烷基)取代氨基、二(取代或未取代的低级烷基)取代氨基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的芳烷基氨基、取代或未取代的芳氨基、取代或未取代的脂环式杂环基或者取代或未取代的含氮杂环基，

当 Y^a 为 $-\text{OCH}_2-$ 时， R^{2a} 表示氢原子、氨基、三氟甲基、取代或未取代的低级烯基、取代或未取代的低级烷氧基、单(取代或未取代的低

级烷基)取代氨基、二(取代或未取代的低级烷基)取代氨基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的芳烷基氨基、取代或未取代的芳氨基、取代或未取代的脂环式杂环基、取代或未取代的含氮杂环基或者式(II),



式中, n 为 0 或 1, R^3 及 R^4 可以相同或不同, 表示氢原子、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的芳烷基, 或者, R^3 及 R^4 也可以与邻接的碳原子一起形成环烷基, Q 表示卤素、氨基、羟基、或者取代或未取代的低级烷氧基。

(9) 如上述(8)所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, Y^a 为 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 或 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 。

(10) 如上述(8)所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, Y^a 为 $-\text{OCH}_2-$ 。

(11) 如上述(8)~(10)中任一项所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, R^1 为氢原子、卤素或者取代或未取代的低级烷氧基。

(12) 如上述(8)~(10)中任一项所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, R^1 为氢原子。

(13) 如上述(8)、(11)及(12)中任一项所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, Y^a 为 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{OCH}_2-$ 。

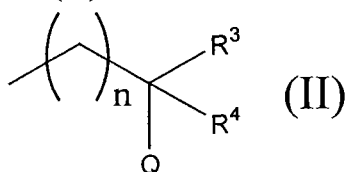
(14) 如上述(8)、(11)及(12)中任一项所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, Y^a 为 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 或 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 。

(15) 如上述(8)、(11)及(12)中任一项所述的肠易激综合症治疗剂，其中， Y^a 为 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 。

(16) 如上述(8)~(15)中任一项所述的肠易激综合症治疗剂，其中， $X^1-X^2-X^3$ 为 $\text{S}-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中， R^7 及 R^8 各自与前述含义相同)。

(17) 如上述(8)~(15)中任一项所述的肠易激综合症治疗剂，其中， $X^1-X^2-X^3$ 为 $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中， R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自与前述含义相同)。

(18) 如上述(8)~(17)中任一项所述的肠易激综合症治疗剂，其中， R^{2a} 为式(II)，

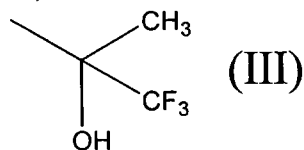


式中， n 、 R^3 、 R^4 及 Q 各自与前述含义相同。

(19) 如上述(18)所述的肠易激综合症治疗剂，其中， n 为 0。

(20) 如上述(19)所述的肠易激综合症治疗剂，其中， R^3 为甲基， R^4 为三氟甲基， Q 为羟基。

(21) 如上述(8)所述的肠易激综合症治疗剂，其中， R^1 为氢原子， Y^a 为 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ ， $X^1-X^2-X^3$ 为 $\text{S}-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中， R^7 及 R^8 各自与前述含义相同)， R^{2a} 为式(III)。

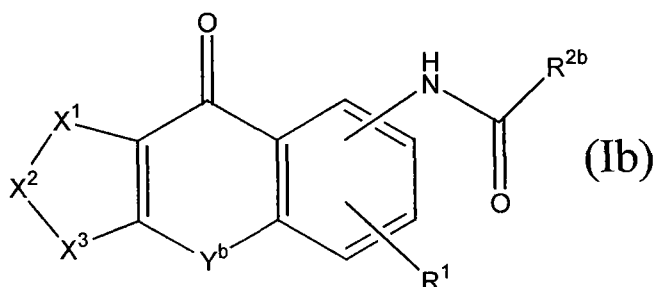


(22) 一种止泻剂，含上述(8)~(21)中任一项所述的三环化合物或其药理学上可接受的盐作为有效成分。

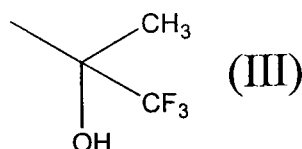
(23) 一种泻剂, 含有上述(8)~(21)中任一项所述的三环化合物或其
在药理学上可接受的盐作为有效成分。

(24) 一种腺苷吸收抑制剂, 含有上述(8)~(21)中任一项所述的三环
化合物或其药理学上可接受的盐作为有效成分。

(25) 一种肠易激综合症治疗剂, 含有式(Ib)所示的三环化合物或其
在药理学上可接受的盐作为有效成分,



式中, R^1 及 X^1 - X^2 - X^3 各自与前述含义相同, Y^b 表示 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_p-$ (式中, p 与前述含义相同), R^{2b} 表示式
(III)。



(26) 如上述(25)所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, X^1 - X^2 - X^3 为
 $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中, R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自与前述含义相同) 或
 $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{CR}^7=\text{N}$ (式中, R^5 、 R^6 及 R^7 各自与前述含义相同)。

(27) 如上述(25)所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, X^1 - X^2 - X^3 为
 $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{O}$ (式中, R^5 及 R^6 各自与前述含义相同) 或 $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{S}$ (式中,
 R^5 及 R^6 各自与前述含义相同)。

(28) 如上述(25)所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, X^1 - X^2 - X^3 为
 $\text{O}-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中, R^7 及 R^8 各自与前述含义相同) 或 $\text{S}-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中,

R^7 及 R^8 各自与前述含义相同)。

(29) 如上述(25)~(28)中任一项所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, Y^b 为 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 。

(30) 如上述(25)~(28)中任一项所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, Y^b 为 $-(\text{CH}_2)_p-$ (式中, p 与前述含义相同)。

(31) 如上述(30)所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, p 为 0。

(32) 如上述(30)所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, p 为 2。

(33) 如上述(25)~(28)中任一项所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, Y^b 为 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

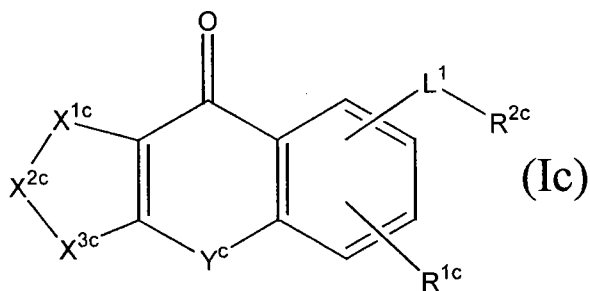
(34) 如上述(25)~(28)中任一项所述的肠易激综合症治疗剂, 其中, Y^b 为 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 。

(35) 一种止泻剂, 含有上述(25)~(34)中任一项所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

(36) 一种泻剂, 含有上述(25)~(34)中任一项所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

(37) 一种腺苷吸收抑制剂, 含有上述(25)~(34)中任一项所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

(38) 三环化合物或其在药理学上可接受的盐, 由式(Ic)表示,



式中， L^1 表示氧原子或硫原子，

R^{1c} 表示氢原子或者取代或未取代的低级烷基，

$X^{1c}-X^{2c}-X^{3c}$ 表示 $O-CR^7=CR^8$ (式中， R^7 及 R^8 各自与前述含义相同)或 $S-CR^7=CR^8$ (式中， R^7 及 R^8 各自与前述含义相同)，

Y^c 表示 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SO-$ 或 $-CH_2SO_2-$ ，

R^{2c} 表示取代或未取代的低级烷基。

(39) 如上述(38)所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐，其中， R^{1c} 为氢原子， $X^{1c}-X^{2c}-X^{3c}$ 为 $S-CR^{7c}=CR^{8c}$ (式中， R^{7c} 及 R^{8c} 相同或不同，表示氢原子或者取代或未取代的低级烷基)， Y^c 为 $-CH_2SO_2-$ ， R^{2c} 为取代或未取代的苄基。

(40) 一种药品，含有上述(38)或(39)所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

(41) 一种肠易激综合症治疗剂，含有上述(38)或(39)所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

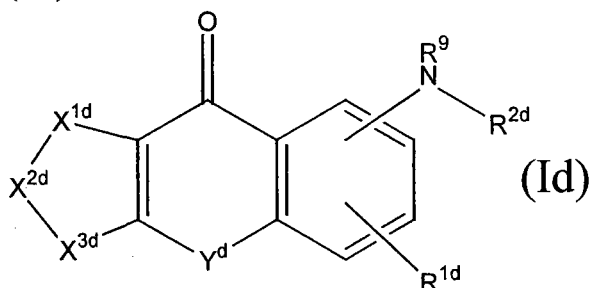
(42) 一种止泻剂，含有上述(38)或(39)所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

(43) 一种泻剂，含有上述(38)或(39)所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

(44) 一种腺苷吸收抑制剂，含有上述(38)或(39)所述的三环化合物

或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

(45) 三环化合物或其在药理学上可接受的盐，由式(Id)表示，



式中， R^9 与前述含义相同，

R^{1d} 表示氢原子或者取代或未取代的低级烷基，

$X^{1d}-X^{2d}-X^{3d}$ 表示 $O-CR^7=CR^8$ (式中， R^7 及 R^8 各自与前述含义相同) 或 $S-CR^7=CR^8$ (式中， R^7 及 R^8 各自与前述含义相同)，

Y^d 表示 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SO-$ 或 $-CH_2SO_2-$ ，

R^{2d} 表示取代或未取代的低级烷基或者取代或未取代的芳基。

(46) 如上述(45)所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐，其中， R^{1d} 为氢原子， $X^{1d}-X^{2d}-X^{3d}$ 为 $S-CR^{7d}=CR^{8d}$ (式中， R^{7d} 及 R^{8d} 相同或不同，表示氢原子或者取代或未取代的低级烷基)， Y^d 为 $-CH_2SO_2-$ ， R^9 为氢原子。

(47) 如上述(46)所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐，其中， R^{2d} 为取代或未取代的低级烷基。

(48) 如上述(46)所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐，其中， R^{2d} 为取代或未取代的芳基。

(49) 一种药品，含有上述(45)~(48)中任一项所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

(50) 一种肠易激综合症治疗剂，含有上述(45)~(48)中任一项所述

的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

(51) 一种止泻剂，含有上述(45)~(48)中任一项所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

(52) 一种泻剂，含有上述(45)~(48)中任一项所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

(53) 一种腺苷吸收抑制剂，含有上述(45)~(48)中任一项所述的三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分。

(54) 一种治疗肠易激综合症的方法，包括施用有效量的具有腺苷吸收抑制作用的化合物的步骤。

(55) 一种治疗腹泻的方法，包括施用有效量的具有腺苷吸收抑制作用的化合物的步骤。

(56) 一种治疗便秘的方法，包括施用有效量的具有腺苷吸收抑制作用的化合物的步骤。

(57) 一种治疗肠易激综合症的方法，包括施用有效量的上述(4)、(8)~(21)及(25)~(34)中任一项所述的三环化合物的步骤。

(58) 一种治疗腹泻的方法，包括施用有效量的上述(4)、(8)~(21)及(25)~(34)中任一项所述的三环化合物的步骤。

(59) 一种治疗便秘的方法，包括施用有效量的上述(4)、(8)~(21)及(25)~(34)中任一项所述的三环化合物的步骤。

(60) 一种治疗肠易激综合症的方法，包括施用有效量的上述(38)

或(39)所述的三环化合物的步骤。

(61) 一种治疗腹泻的方法，包括施用有效量的上述(38)或(39)所述的三环化合物的步骤。

(62) 一种治疗便秘的方法，包括施用有效量的上述(38)或(39)所述的三环化合物的步骤。

(63) 一种治疗肠易激综合症的方法，包括施用有效量的上述(45)~(48)中任一项所述的三环化合物的步骤。

(64) 一种治疗腹泻的方法，包括施用有效量的上述(45)~(48)中任一项所述的三环化合物的步骤。

(65) 一种治疗便秘的方法，包括施用有效量的上述(45)~(48)中任一项所述的三环化合物的步骤。

(66) 具有腺苷吸收抑制作用的化合物在制造肠易激综合症治疗剂中的应用。

(67) 具有腺苷吸收抑制作用的化合物在制造止泻剂中的应用。

(68) 具有腺苷吸收抑制作用的化合物在制造泻剂中的应用。

(69) 上述(4)、(8)~(21)及(25)~(34)中任一项所述的三环化合物在制造肠易激综合症治疗剂中的应用。

(70) 上述(4)、(8)~(21)及(25)~(34)中任一项所述的三环化合物在制造止泻剂中的应用。

(71) 上述(4)、(8)~(21)及(25)~(34)中任一项所述的三环化合物在制造泻剂中的应用。

(72) 上述(38)或(39)所述的三环化合物在制造肠易激综合症治疗剂中的应用。

(73) 上述(38)或(39)所述的三环化合物在制造止泻剂中的应用。

(74) 上述(38)或(39)所述的三环化合物在制造泻剂中的应用。

(75) 上述(45)~(48)中任一项所述的三环化合物在制造肠易激综合症治疗剂中的应用。

(76) 上述(45)~(48)中任一项所述的三环化合物在制造止泻剂中的应用。

(77) 上述(45)~(48)中任一项所述的三环化合物在制造泻剂中的应用。

发明效果

根据本发明，能够提供含有具有腺苷吸收抑制作用的化合物作为有效成分的肠易激综合症治疗剂、含有三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分的肠易激综合症治疗剂等。

附图说明

图1是示出试验例3的各给药组中洛哌丁胺给药后0~8小时的排便量(g)的图。纵轴表示大便干燥重量(g)。A: 正常组、B: 对照组、C: 化合物1-1 0.001mg/kg 给药组、D: 化合物1-1 0.01mg/kg 给药组、E: 化合物1-1 0.1mg/kg 给药组、F: 化合物1-1 1mg/kg 给药组、***: P<0.001 vs. 正常组、†: P<0.05 vs. 对照组、††: P<0.01 vs. 对照组

图 2 是示出试验例 4 的各给药组中疼痛相关行为的次数的图。纵轴表示疼痛相关行为的次数(次)、横轴表示时间(分钟)。○：正常组、●：对照组、△：化合物 1-1 3 mg/kg 给药组、▲：化合物 1-1 10 mg/kg 给药组、□：化合物 1-1 30 mg/kg 给药组、*：P<0.05 vs. 正常组、**：P<0.01 vs. 正常组、***：P<0.001 vs. 正常组、†：P<0.05 vs. 对照组

具体实施方式

以下，将由式(I)表示的化合物称为化合物(I)。对于由其他式编号表示的化合物采用同样的方式。

在式(I)的各基团的定义中，作为低级烷基，可以列举例如直链或支链的碳原子数 1~8 的烷基，更具体而言，可以列举甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、1,2,2-三甲基丙基、庚基、辛基等。

卤素是指氟、氯、溴、碘各原子。

低级烷氧基、单(低级烷基)取代氨基及二(低级烷基)取代氨基中的低级烷基部分与上述低级烷基含义相同。

作为低级烷酰基氨基中的低级烷酰基，可以列举例如碳原子数 1~6 的烷酰基，更具体而言，可以列举甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、2,2-二甲基丙酰基、己酰基等。

作为低级烯基，可以列举例如直链或支链的碳原子数 2~6 的烯基，更具体而言，可以列举乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、甲基丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、戊烯基、己烯基等。

作为芳基及芳基氨基的芳基部分，可以列举例如苯基、萘基等，作为杂芳基，可以列举例如吡啶基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、咪唑

基、苯并咪唑基、噻唑基等。

作为芳烷基氨基的芳烷基部分，可以列举例如碳原子数 7~12 的芳烷基，更具体而言，可以列举苜基、苯乙基、萘甲基等。

作为杂环基，可以列举例如脂环式杂环基、含氮杂环基等。作为脂环式杂环基，可以列举例如四氢糠基、四氢噻吩基、苯并二氢吡喃基等。含氮杂环基例如为在其环内含有 1~2 个氮原子的杂环基，还可以含有氧、硫等杂原子，可以列举例如吡咯烷基、2-甲基哌啶基 (pipercolinyl)、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噁唑基等。

作为取代低级烷基、取代低级烷氧基、单(取代低级烷基)取代氨基、二(取代低级烷基)取代氨基、取代低级烷酰基氨基及取代低级烯基中的取代基，相同或者不同，可以列举取代数为 1 到可能的取代数(优选为 1~6，更加优选为 1~4)的例如卤素、羟基、硝基、氨基、单(低级烷基)取代氨基、二(低级烷基)取代氨基、环烷基、取代环烷基[该取代环烷基中的取代基相同或不同，可以列举例如取代数为 1~3 的卤素、羟基、硝基、氨基、单(低级烷基)取代氨基、二(低级烷基)取代氨基、低级烷氧基等]、芳基、取代芳基(该取代芳基中的取代基与后述取代芳基中的取代基含义相同)、芳烷基、取代芳烷基(该取代芳烷基中的取代基与后述取代芳烷基中的取代基含义相同)、低级烷氧基、取代低级烷氧基[该取代低级烷氧基中的取代基相同或不同，可以列举例如取代数为 1~3 的卤素、羟基、硝基、氨基、单(低级烷基)取代氨基、二(低级烷基)取代氨基、低级烷氧基等]、低级烷氧羰基、取代低级烷氧羰基[该取代低级烷氧羰基中的取代基相同或不同，可以列举例如取代数为 1~3 的卤素、羟基、硝基、氨基、单(低级烷基)取代氨基、二(低级烷基)取代氨基、低级烷氧基等]等。而且，在上述取代低级烷基中，该低级烷基中的同一碳原子上可以具有 2 个取代基，并且所述 2 个取代基与所述碳原子一起形成脂肪族环。另外，取代低级烷基为取代甲基或取代乙基时，其取代基也可以相同或不同，可以为例如取代数 1~3 的低级烷基

或取代低级烷基[该取代低级烷基中的取代基相同或不同，可以列举例如取代数为 1~3 的卤素、羟基、硝基、氨基、单(低级烷基)取代氨基、二(低级烷基)取代氨基、低级烷氧基等]。

这里，卤素与前述含义相同，低级烷基、单(低级烷基)取代氨基、二(低级烷基)取代氨基、低级烷氧羰基及低级烷氧基中的低级烷基部分与前述低级烷基含义相同，芳基与前述含义相同。作为环烷基及脂肪族环的环状烷基部分，可以列举例如碳原子数 3~8 的环状烷基，更具体而言，可以列举环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。作为芳烷基，可以列举例如碳原子数 7~12 的芳烷基，更具体而言，可以列举苄基、苯乙基、萘甲基等。

取代芳基、取代杂芳基、取代芳烷基氨基及取代芳基氨基中的取代基相同或不同，可以列举例如取代数 1~3 的卤素、羟基、氨基、低级烷基等。

其中，卤素及低级烷基各自与前述含义相同。

在式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)的各基团的定义中，作为低级烷基，可以列举例如直链或支链的碳原子数 1~6 的烷基，更加具体而言可以列举甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、1,2,2-三甲基丙基等。

卤素是指氟、氯、溴、碘各原子。

低级烷氧基、单(低级烷基)取代氨基及二(低级烷基)取代氨基中的低级烷基部分与前述低级烷基含义相同。

作为低级烯基，可以列举例如直链或支链的碳原子数 2~6 的烯基，更具体而言，可以列举乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、甲基丙烯基、1-

丁烯基、2-丁烯基、戊烯基、己烯基等。

作为芳基及芳基氨基的芳基部分，包括例如苯基、萘基等，作为杂芳基，可以列举例如吡啶基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基等。

作为芳烷基及芳烷基氨基的芳烷基部分，可以列举例如碳原子数7~12的芳烷基，更具体而言，可以列举苄基、苯乙基、萘甲基等。

作为脂环式杂环基，可以列举例如四氢糠基、四氢噻吩基、苯并二氢吡喃基等。含氮杂环基例如为在其环内含有1~2个氮原子的杂环基，还可以含有氧、硫等杂原子，并且表示与其环内的氮原子邻接的羰基结合的杂环基，可以列举例如吡咯烷基、2-甲基哌啶基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噁唑基等。

作为环状烷基，可以列举例如碳原子3~8的环状烷基，更具体而言，可以列举环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

作为取代低级烷基、取代低级烷氧基、单(取代低级烷基)取代氨基、二(取代低级烷基)取代氨基、取代低级烯基及取代低级环烷基中的取代基，相同或者不同，可以列举例如取代数为1~3的卤素、羟基、硝基、氨基、单(低级烷基)取代氨基、二(低级烷基)取代氨基、低级烷氧基、取代低级烷氧基[该取代低级烷氧基中的取代基相同或不同，可以列举例如取代数为1~3的卤素、羟基、硝基、氨基、单(低级烷基)取代氨基、二(低级烷基)取代氨基、低级烷氧基等]、低级烷氧羰基、取代低级烷氧羰基[该取代低级烷氧羰基中的取代基相同或不同，可以列举例如取代数为1~3的卤素、羟基、硝基、氨基、单(低级烷基)取代氨基、二(低级烷基)取代氨基、低级烷氧基等]等。

另外，当取代低级烷基为取代甲基或取代乙基时，该取代基也可

以相同或不同，可以为例如取代数 1~3 的低级烷基、取代低级烷基[该取代低级烷基中的取代基相同或不同，可以列举例如取代数为 1~3 的卤素、羟基、硝基、氨基、单(低级烷基)取代氨基、二(低级烷基)取代氨基、低级烷氧基等]、环状烷基、取代环状烷基[该取代环状烷基中的取代基相同或不同，可以列举例如取代数为 1~3 的卤素、羟基、硝基、氨基、单(低级烷基)取代氨基、二(低级烷基)取代氨基、低级烷氧基等]、芳基、取代芳基[该取代芳基中的取代基相同或不同，可以列举例如取代数为 1~3 的卤素、羟基、硝基、氨基、单(低级烷基)取代氨基、二(低级烷基)取代氨基、低级烷氧基等]、芳烷基、取代芳烷基[该取代芳烷基中的取代基相同或不同，可以列举例如取代数为 1~3 的卤素、羟基、硝基、氨基、单(低级烷基)取代氨基、二(低级烷基)取代氨基、低级烷氧基等]等。而且，取代甲基或取代乙基的甲基或乙基中的同一碳原子上可以具有 2 个取代基，并且所述 2 个取代基与所述碳原子一起形成脂肪族环。

这里，卤素、环烷基、芳基及芳烷基各自与前述含义相同，低级烷基、单(低级烷基)取代氨基、二(低级烷基)取代氨基、低级烷氧羰基及低级烷氧基中的低级烷基部分与前述低级烷基含义相同，脂肪族环的环烷基部分与前述环烷基含义相同。

取代芳基、取代杂芳基、取代芳烷基、取代苄基、取代芳烷基氨基及取代芳基氨基中的取代基相同或不同，可以列举例如取代数 1~3 的卤素、羟基、氨基、低级烷基等。

其中，卤素及低级烷基各自与前述含义相同。

取代脂环式杂环基及取代含氮杂环基中的取代基相同或不同，可以列举例如取代数 1~3 的卤素、羟基、低级烷基等。

其中，卤素及低级烷基各自与前述含义相同。

作为化合物(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)的药学上可接受的盐，可以列举药学上可接受的酸加成盐，可以列举例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐等无机酸盐；甲酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、乙醛酸盐、天冬氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐等有机酸盐。

本发明中使用的三环化合物能够根据上述出版物中公开的方法或与之相似的方法进行制造，能够通过有机合成化学中常用的提纯法、例如中和、过滤、萃取、洗涤、干燥、浓缩、重结晶、各种色谱等进行分离、提纯。

希望得到本发明中使用的三环化合物的盐时，该三环化合物以盐的形式得到时，可以直接进行提纯，另外，在以游离碱的形式得到时，可以将该游离碱溶解或混悬到适当的溶剂中，然后加入酸使其形成盐。

另外，本发明中使用的三环化合物中具有可能存在旋光异构体的化合物，所有可能的立体异构体及它们的混合物均能够用作本发明的肠易激综合症治疗剂或腺苷吸收抑制剂的有效成分。

而且，本发明中使用的三环化合物或其在药学上可接受的盐，有时以与水或各种溶剂的加合物的形式存在，这些加合物也能够用作本发明的肠易激综合症治疗剂或腺苷吸收抑制剂的有效成分。

本发明的腺苷吸收抑制剂在作为如下用途时有用：例如缺血性疾病(例如缺血性心脏病、缺血性脑血管疾病、脊髓损伤等)、伴随器官移植的免疫反应、癫痫、血栓症、心率失常、失眠、疼痛、炎性疾病(例如肾小球肾炎、急性胰腺炎、风湿性关节炎、炎性肠病、浮肿等)、IBS、视神经障碍、糖尿病、病毒性疾病、肿瘤、高血压、雷尔氏综合症、

痉挛、创伤、睡眠呼吸暂停综合症、脑外伤、帕金森氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化症、亨廷顿病等的治疗剂、抗癌剂的作用增强剂、生发剂、脂肪分解剂等。

作为具有腺苷吸收抑制作用的化合物，已知有例如 Dilazep、Draflazine、KF24345、Dipyridamole、S6-(4-nitrobenzyl)mercaptapurine riboside (Nitrobenzyl thioinosine)、Lidoflazine、Mioflazine、Solufazine、R75231、Nimodipine、Diazepam、Clonazepam、Midazolam、Propentofylline、Cilostazol 等(ヨーロッパアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(European Journal of Pharmacology)、第 495 卷、1 页(2004 年))。

作为本发明中使用的三环化合物，可以列举例如表 1~6 中记载的化合物。表中，Me 及 Et 分别表示甲基及乙基。

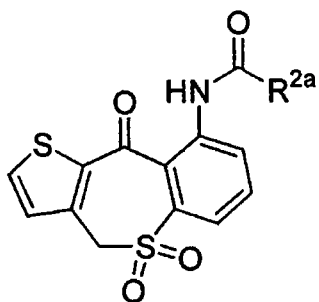


表1

化合物编号	R ^{2a}	化合物编号	R ^{2a}
1-1		1-7	
1-2		1-8	
1-3		1-9	
1-4		1-10	
1-5		1-11	
1-6			

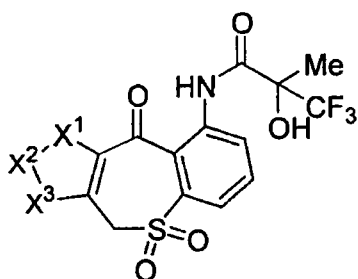


表2

化合物编号		化合物编号	
2-1		2-4	
2-2		2-5	
2-3		2-6	

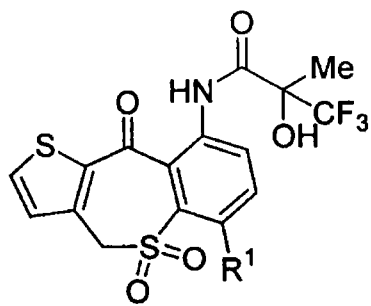
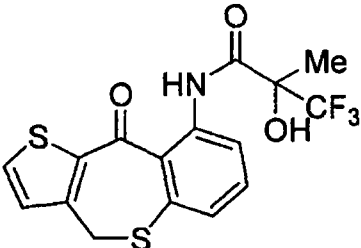


表3

化合物编号	R ¹
3-1	F
3-2	Cl
3-3	Br
3-4	Me

表4

化合物编号	结构式
4	

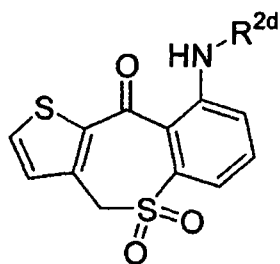
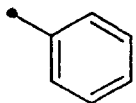
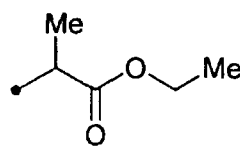
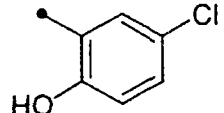
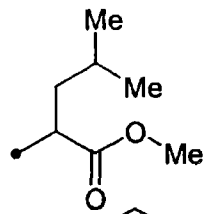
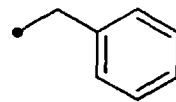
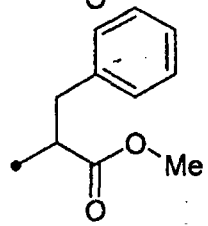
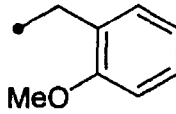
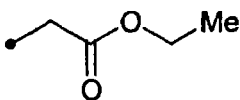


表5

化合物编号	R ^{2d}	化合物编号	R ^{2d}
5-1		5-6	
5-2		5-7	
5-3		5-8	
5-4			
5-5			

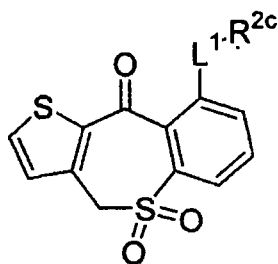


表6

化合物编号	L¹-R²ᶜ
6-1	
6-2	

接下来以试验例对本发明中使用的化合物的药理作用进行说明。

试验例 1: HEK293 细胞中的腺苷吸收抑制作用

根据 Leung 等的方法(バイオケミカル・ファーマコロジー (Biochemical Pharmacology)、70 卷、355-362 页(2005 年))进行试验。将 HEK293 细胞(ATCC、注册编号 CRL-1537)在含有 10%胎牛血清的 Dulbecco's modified Eagle's 培养基(Invitrogen 公司制)中,使用多聚-L-赖氨酸包被的 10cm 平皿(旭テクノグラス公司制)在 CO₂ 培养箱中进行传代培养。将细胞接种到包被了多聚-L-赖氨酸的 24 孔板(旭テクノグラス公司制)中,培养至汇合。使用 0.5mL 的无 Na⁺缓冲液(140 mmol/L N-甲基-D-葡萄糖、5 mmol/L HEPES [4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸]、5 mmol/L KH₂PO₄、11 mmol/L CaCl₂、1 mmol/L MgCl₂、10 mmol/L 葡萄糖, pH 7.4)将孔中的细胞洗涤 2 次,向各个孔中分别添加 0.2mL 的溶解各化合物后终浓度为 50nmol/L 及 500nmol/L 的无 Na⁺缓冲液(n=2)。室温下孵育 15 分钟后,向各孔中分别添加 0.2mL 的含有 100nmol/L 的 [³H]腺苷(GE ヘルステアバイオサイエンス公司制)和 50 nmol/L 及 500nmol/L 的各化合物的无 Na⁺缓冲液。经过 1 分钟后,用吸引器除去反应液,用 0.5mL 的冰冷 PBS(phosphate-buffered saline)洗涤 2 次。向各孔中加入 0.5mL 含有 5%Triton X-100 的 PBS,用刮刀将细胞刮下后,

通过在 20G 的注射针中通过 10 次进行匀浆，转移至加入了 4mL 的クリアゾル(clear sol)(ナカライテスク公司制)的闪烁管中。然后，用 0.5mL 含有 5%Triton X-100 的 PBS 洗涤孔，并加入到同样的闪烁管中。充分搅拌后通过液体闪烁计数器(アロカ公司、LSC-3500)测定放射活性。以百分数表示以对照的吸收量作为 100%时的相对值。

结果示出于表 7-1 及 7-2。

表 7-1

试验化合物	吸收量 (%)	
	50 nmol/L	500 nmol/L
1-1	68	29
1-2	39	17
1-4	73	34
1-5	90	55
1-6	89	68
1-7	74	35
1-8	79	44
1-9	62	26
1-10	94	63
1-11	82	46
2-1	82	49
2-2	86	56
2-4	72	34
2-5	75	44
3-1	96	63
3-4	71	41

表 7-2

试验化合物	吸收量 (%)	
	50 nmol/L	500 nmol/L
5-1	91	60
5-2	80	44
5-3	63	30
5-4	72	42
5-5	98	68
5-6	80	50
5-7	67	30
5-8	92	69
6-1	75	39
6-2	94	73

由以上结果可知，化合物(I)具有腺苷吸收抑制作用。

另外，如以下表 8 所示，可知 HEK293 细胞中的腺苷吸收，被仅抑制 ENT-1 的浓度(100nmol/L)(ザ・ジャーナル・オブ・バイオリジカル・ケミストリー、第 275 卷、第 12 号、8375-8381 页(2000 年))的硝基苄基硫代次黄嘌呤核苷(Nitrobenzyl-thioinosine)几乎完全抑制。因此，认为化合物(I)的腺苷吸收抑制作用主要是由 ENT-1 抑制作用引起的。

表 8

试验化合物	吸收量(%)	
	100nmol/L	500nmol/L
Nitrobenzyl-thioinosine	8	4

试验例 2: 对束缚应激诱发排便的作用

实验根据 Kishibayashi 等的方法(ジヤパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Japanese Journal of Pharmacology)、第 63 卷、第 4 号、495-502 页(1993 年))进行。

实验中使用雄性 Wistar 系大鼠 6~7 周龄(日本チャールスリバー提供)。大鼠在室温 19~25℃、湿度 30~70%、每天 12 小时照明(上午 7 时~下午 7 时)的饲养室中,每 5~7 只装入金属笼,使其自由摄取市售的固体饲料与水来进行饲养。

通过乙醚轻度麻醉大鼠,用带子将胸部和前肢卷起,施加轻度应激。测定应激负荷后 1 小时的大便湿重。各药液在束缚应激负荷 1 小时前口服给予。另外,将试验化合物用 0.5w/v%甲基纤维素 400cP 水溶液混悬至 2mg/mL 的浓度,以 5mL/kg 的容量口服给药(给药量 10mg/kg)。对照给予 0.5w/v%甲基纤维素 400cP 水溶液。另外,大鼠各组使用 10 只。分别口服给药 300、100、10 及 300mg/kg 现有的腺苷吸收抑制剂 Dilazep、Draflazine、KF24345 及 Dipyridamole(ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(European Journal of Pharmacology)、第 495 卷、1 页(2004 年))。以 0.1mg/kg 施用申请中的 5-羟色胺(5-HT₃)受体拮抗剂 YM060(ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス(The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)、第 259 卷、第 2 号、815-819 页(1991 年); アステラス制药株式会社、在线、互联网<URL : <http://www.astellas.com/jp/company/news/2006/pdf/060131.pdf>>)。结果显示出于表 9。

表 9-1

试验化合物	大便湿重(g)		
正常	0.14	±	0.07
对照	1.71	±	0.25

表 9-2

试验化合物	大便湿重(g)		
对照	1.38	±	0.12
化合物 1-1	0.27	±	0.06
化合物 2-3	0.45	±	0.14
化合物 2-5	0.37	±	0.19

表 9-3

试验化合物	大便湿重(g)		
对照	1.66	±	0.19
化合物 1-2	0.78	±	0.25
化合物 1-4	0.44	±	0.19
化合物 1-5	0.97	±	0.16

表 9-4

试验化合物	大便湿重(g)		
对照	1.40	±	0.07
化合物 1-6	0.31	±	0.06
化合物 1-7	0.59	±	0.12
化合物 1-8	0.66	±	0.12

表 9-5

试验化合物	大便湿重(g)		
对照	1.44	±	0.18
化合物 1-9	0.39	±	0.18
化合物 2-2	0.53	±	0.12
化合物 2-4	0.39	±	0.16

表 9-6

试验化合物	大便湿重(g)		
对照	1.28	±	0.07
化合物 2-6	0.28	±	0.06
化合物 3-1	0.41	±	0.16
化合物 3-3	0.81	±	0.22

表 9-7

试验化合物	大便湿重(g)		
对照	1.71	±	0.25
化合物 3-2	0.53	±	0.14
化合物 3-4	0.67	±	0.19
正常	0.14	±	0.07

表 9-8

试验化合物	大便湿重(g)		
对照	1.35	±	0.17
化合物 5-1	0.36	±	0.16
化合物 5-2	0.46	±	0.18
化合物 5-3	0.41	±	0.17

表 9-9

试验化合物	大便湿重(g)		
对照	1.51	±	0.17
Dilazep 300 mg/kg	0.84	±	0.17

表 9-10

试验化合物	大便湿重(g)		
对照	1.06	±	0.11
Draflazine 100 mg/kg	0.43	±	0.13
KF24345 10 mg/kg	0.48	±	0.14

表 9-11

试验化合物	大便湿重(g)		
对照	1.24	±	0.23
Dipyridamole 300 mg/kg	0.59	±	0.15
YM060 0.1 mg/kg	0.43	±	0.11

由以上结果表明，化合物(I)改善了束缚应激诱发排便。该结果提示，化合物(I)改善了腹泻型 IBS 患者的排便症状。

试验例 3：对洛哌丁胺诱发便秘的作用

根据以下的方法，评价本发明化合物的治疗便秘作用。使用化合物 1-1 作为试验化合物。

IBS 患者肠道运动亢进，表现出伴随腹痛的痉挛性便秘症状。已知痉挛性便秘由施用吗啡、洛哌丁胺等阿片而诱发，作为便秘型 IBS 的模型使用阿片诱发便秘(ザ・ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(The Japanese Journal of Pharmacology)、第 86 卷、第 3 号、281-288 页(2001 年); ザ・ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(The Japanese Journal of Pharmacology)、第 89 卷、第 2 号、133-141 页(2002 年))。

向化合物 1-1 中加入 0.5w/v% 甲基纤维素 400(MC、和光纯药工业)，用混合机(TTM-1，柴田科学)轻轻混合。然后，通过使用超声清洗器(Sine Sonic UA100、日立国际电气エンジニアリング)进行超声处理(1 分钟)，

再次通过混合机进行混合而使其混悬，制备浓度 0.2mg/mL 的混悬液。通过使用 0.5w/v%MC 进一步稀释该混悬液，制备 0.02、0.002 及 0.0002mg/mL 浓度的溶液。

向盐酸洛哌丁胺(以下称为洛哌丁胺；Sigma-Aldrich)中加入蒸馏水，利用磁力搅拌器进行混合，制备 1mg/mL 的溶液。以 5mL/kg 的容量口服给药该溶液。

试验使用雄性 SD 系大鼠(日本チャールス・リバー)来进行。有报道称该大鼠由于洛哌丁胺而排便量减少(ザ・ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(The Japanese Journal of Pharmacology)、第 89 卷、第 2 号、133-141 页(2002 年))。购入 6 周龄的该大鼠，驯化 1 周以上后，使用 7 周龄的大鼠。大鼠在室温 19~25℃、湿度 30~70%、每天 12 小时照明(上午 7 时~下午 7 时)的饲养室中，每 5、6 只装入金属笼，使其自由摄取市售的固体饲料(F-2、船桥农场)与水。采集大便时，将每 1 只装入用于单独饲养的金属笼中，在绝食下使其自由饮水。试验中表面上未见异常，使用试验的前一天及当天未见腹泻(肛门周围无污垢)的个体。

试验前一天，为了用于个体识别，在大鼠的尾巴上编号，并测定体重。同时确认肛门周围的污垢和大便的性状。试验当天的早上，口服给药 0.5w/v%MC 或化合物 1-1。给药 1 小时后口服给药洛哌丁胺。对正常组口服给药蒸馏水。所有给药液均使用注射筒及导管进行强制口服给药。给药洛哌丁胺或蒸馏水后，将大鼠转移至单独饲养用笼中，开始采集大便。给药洛哌丁胺或蒸馏水 8 小时后采集大便。使用干燥机(SH42、ヤマト科学)干燥(100℃、6 小时)采集到的大便后，通过电子天平(AB54, Mettler-Toledo)测定重量。

组构成(各组 n=15)如下：

正常组：0.5w/v%MC 5mL/kg+蒸馏水 5mL/kg

对照组：0.5w/v%MC 5mL/kg+洛哌丁胺 5mL/kg

化合物 1-1 0.001mg/kg 组：化合物 1-1 0.001mg/kg+洛哌丁胺
5mg/kg

化合物 1-1 0.01mg/kg 组：化合物 1-1 0.01mg/kg+洛哌丁胺 5mg/kg

化合物 1-1 0.1mg/kg 组：化合物 1-1 0.1mg/kg+洛哌丁胺 5mg/kg

化合物 1-1 1mg/kg 组：化合物 1-1 1mg/kg+洛哌丁胺 5mg/kg。

排便量使用干燥重量，以 0~8 小时的排便量作为测定参数。将大便采集入事先测定了重量的称量袋(铝箔)中，通过用包含称量袋的总重量减去称量袋重量进行计算。

统计学分析使用统计分析软件 SAS(Release 9.1.3, SAS Institute Inc.)来进行。比较正常组与对照组之间的排便量时，进行 F 检验。在 F 检验时未见显著性差异的情况下进行 Student's t-test，在 F 检验时认为有显著性差异的情况下进行 Aspin-Welch test。

比较对照组与化合物 1-1 给药组时，进行 Bartlett test。在 Bartlett test 时未见显著性差异的情况下，用单因素方差分析确认了显著性差异后进行 Dunnett test。在 Bartlett test 时确认有显著性差异的情况下，进行 Kruskal-Wallis test。判断 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

洛哌丁胺给药后 0~8 小时的排便量示出于图 1。对照组的排便量与正常组相比明显地表现出低值。

化合物 1-1 在 0.01、0.1 及 1mg/kg 的用量下显著抑制了洛哌丁胺给药后的排便量减少。

由以上的结果表明，化合物 1-1 抑制了洛哌丁胺诱发便秘。该结果提示，化合物(I)改善了便秘型 IBS 患者的排便症状。

试验例 4：对辣椒素诱发内脏痛模型的作用

有报道称将辣椒素施用于结肠内时引起内脏痛(ペイン(Pain)、第 92 卷、第 3 号、335-342 页(2001 年))。

将化合物 1-1 在 0.5w/v%MC 中使用玛瑙研钵制成混悬液。

将辣椒素(Sigma-Aldrich)溶解到含有 10%乙醇(关东化学)及 10%聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单油酸酯(吐温 80、和光纯药工业)的生理盐水中再来使用。以 10mL/kg 的容量口服给药试验化合物，对对照组给予等量的 MC。

购入体重 27~29g 的 ddY 系雄性小鼠(日本エスエルシー)用于实验。检疫、驯化 2 天以上后，使用体重增加顺利且外观上未见异常的个体。动物在室温 19~25℃、湿度 30~70%、每天 12 小时照明(上午 7 时~下午 7 时)的饲养室中，使其自由摄取市售的固体饲料(F-2、船桥农场)与水来饲养。

口服给药(p. o.)化合物 1-1 或 0.5w/v%MC 后，放入笼中放置。30 分钟后，向每只小鼠距肛门 4cm 的结肠内给予 50 μ L 的 0.1%的辣椒素或溶剂。将各只小鼠放入丙烯酸树脂笼(长 8 cm \times 宽 8 cm \times 高 15cm)，用摄像机(索尼)摄影 1 小时。摄影结束后，每 5 分钟测定作为辣椒素诱发内脏痛的指标的以下 4 个行为。将 60 分钟的累计结果总结为图表。

- (1) 舔舐腹部行为
- (2) 伸展
- (3) 压向腹部地板
- (4) 腹部的强烈收缩

1 组设为 10 只，全部结果以平均值 \pm 标准差来表示。统计学分析使用统计分析软件 SAS(Release 8.2, SAS Institute Inc, Cary, NC, USA)来进行。对照组与化合物给药组之间的比较在用方差套合分析确认有

无显著性差异后，通过 Bartlett test 检验方差的齐性。在方差齐的情况下进行单因素方差分析，在确认有显著性差异的情况下进行 Dunnett test。在方差不齐的情况下进行 Kruskal-Wallis test，在确认有显著性差异的情况下使用 Steel test 进行检验。判断 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

结果示出于图 2。在 0.1%辣椒素 50 μ L 结肠内给药组(对照组)中，与溶剂给药组(正常组)相比，疼痛相关行为增加。化合物 1-1 在 3 及 30mg/kg、p. o.下抑制疼痛相关行为。

由以上结果表明，化合物 1-1 对辣椒素诱发内脏痛有效。该结果提示，化合物(I)对 IBS 患者的腹痛治疗有效。

由试验例 1 可知，化合物(I)具有腺苷吸收抑制作用。而且，由试验例 2 可知化合物(I)具有减少应激诱发排便的作用，由试验例 3 可知化合物(I)具有抑制便秘作用，由试验例 4 可知化合物(I)对治疗腹痛有效，这些结果提示，化合物(I)作为 IBS 治疗剂有用。而且提示具有腺苷吸收抑制作用的化合物与 5-HT₃ 受体拮抗剂同样地作为肠易激综合症治疗剂有用。

试验例 5：急性毒性试验

1 组使用 3 只雄性 dd 系小鼠(体重 20 \pm 1g)，口服或腹腔内给药试验化合物。观察给药后第 7 天的死亡状况，求出最小致死量(MLD)。

结果试验化合物的 MLD 在口服给药时 >1000mg/kg。

化合物(I)或其在药理学上可接受的盐能够直接或以各种制剂形态使用。本发明的制剂组合物能够通过使作为活性成分的有效量的化合物(I)或其在药理学上可接受的盐与药理学上可接受的载体均匀混合来制造。这些药剂组合物优选为例如适用于口服或非口服(包括静脉内)等给药的单位服用形态。

在制备口服形态的组合物中，可以使用任何有用的药理学上可接受的载体。例如混悬剂及糖浆剂那样的口服液体制备物能够使用水、蔗糖、山梨醇、果糖等糖类、聚乙二醇、丙二醇等二醇类、芝麻油、橄榄油、大豆油等油类、对羟基苯甲酸酯类等防腐剂、草莓香料、薄荷等香料类等来制造。胶囊剂、片剂、散剂、颗粒剂等能够使用乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇等赋形剂、淀粉、海藻酸钠等崩解剂、硬脂酸镁、滑石粉等润滑剂、聚乙烯醇、羟丙纤维素、明胶等粘合剂、脂肪酸酯等表面活性剂、甘油等增塑剂来制造。片剂及胶囊剂由于容易给药的原因是最有用的单位口服给药剂。制造片剂或胶囊剂时可以使用固体制剂载体。

而且，注射剂能够使用例如由蒸馏水、盐溶液、葡萄糖溶液或盐水与葡萄糖溶液的混合物组成的载体来制备。此时，根据常法使用适当的助剂，制备溶液、混悬液或分散液。

化合物(I)或其在药理学上可接受的盐能够以上述制剂形态口服或作为注射剂等非口服给药，其有效用量及给药次数根据给药方式、患者的年龄、体重、症状等而不同，但适当的为 1~900mg/60kg/天，优选为 1~200 mg/60kg/天。

以下，通过参考例及实施例对本发明的方式进行说明，但本发明并不限于它们。

以下的化合物与 WO98/46587 记载的各化合物为相同的化合物，其合成也根据 WO98/46587 记载的方法进行。

化合物 1-1: WO98/46587 记载的化合物 1-25

化合物 1-2: WO98/46587 记载的化合物 3-19

化合物 1-3: WO98/46587 记载的化合物 3-12

化合物 1-5: WO98/46587 记载的化合物 2-1
化合物 1-6: WO98/46587 记载的化合物 3-6
化合物 1-7: WO98/46587 记载的化合物 3-24
化合物 1-8: WO98/46587 记载的化合物 3-22
化合物 2-1: WO98/46587 记载的化合物 1-5
化合物 2-2: WO98/46587 记载的化合物 1-7
化合物 2-3: WO98/46587 记载的化合物 1-11
化合物 2-4: WO98/46587 记载的化合物 1-3
化合物 2-5: WO98/46587 记载的化合物 1-24
化合物 2-6: WO98/46587 记载的化合物 1-19
化合物 3-1: WO98/46587 记载的化合物 1-35
化合物 3-2: WO98/46587 记载的化合物 1-33
化合物 3-4: WO98/46587 记载的化合物 1-29
化合物 4 根据 WO98/46587 的参考例 14 或 15 合成。

参考例 1: 5,5-二氧化-9-(2-乙基-2-羟基丁酰基氨基)-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(化合物 1-4)

步骤 1: 9-(叔丁氧羰基氨基)-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮

向 9-氨基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(WO98/46587)(20g)的四氢呋喃(THF)(40mL)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(35.3g), 回流下搅拌约 16 小时。再次加入二碳酸二叔丁酯(17.7g), 回流下搅拌约 24 小时。将反应混合物冷却至室温, 加入硅胶, 并进行减压浓缩。通过硅胶色谱(己烷/乙酸乙酯=10/1)提纯残渣。向所得粗结晶中加入己烷, 于室温下搅拌后, 过滤并用己烷洗涤, 然后减压下使其干燥, 得到标题化合物(26.75g)。

步骤 2: 9-(叔丁氧羰基氨基)-5,5-二氧化-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮

将步骤 1 中得到的 9-(叔丁氧羰基氨基)-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]

苯并硫杂卓-10-酮(26.68g)的乙酸乙酯(534mL)溶液冰浴冷却至 5℃，保持在 10℃ 以下的同时缓缓加入间氯过氧苯甲酸(66.26g)。冰浴冷却下搅拌 5 分钟，然后在室温下搅拌约 24 小时。冰浴冷却下向反应混合物中滴入 1mol/L 亚硫酸钠水溶液(940mL)。将混合物在冰浴冷却下搅拌 40 分钟、室温下搅拌约 17 小时后，加入乙酸乙酯(300mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)进行萃取。将水层再用乙酸乙酯(300mL)萃取 2 次后，合并有机层，依次以饱和碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水进行洗涤，用无水硫酸钠进行干燥后，减压浓缩。使残渣溶解于丙酮，加入硅胶并在减压下蒸馏除去溶剂。通过硅胶色谱(己烷/乙酸乙酯=2/1)提纯残渣，向所得粗结晶中加入异丙醚并在室温下进行搅拌。过滤得到结晶并用异丙醚洗涤后，在减压下使其干燥，得到标题化合物(27.74g)。

步骤 3: 9-氨基-5,5-二氧代-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮

在氮气流下，将三氟乙酸(227mL)冰浴冷却至-7℃，缓缓加入步骤 2 中得到的 9-(叔丁氧羰基氨基)-5,5-二氧代-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(27.68g)，在-7℃~0℃下搅拌约 3 小时。将反应混合物注入冰水(1L)中，在室温下进行搅拌，加入 10mol/L 氢氧化钠水溶液调节至 pH=10 后，加入乙酸乙酯、丙酮进行萃取。将有机层依次以水、饱和食盐水进行洗涤，并用无水硫酸钠进行干燥后，减压浓缩。向所得粗结晶中加入丙酮(590mL)，在回流下使其溶解后，在回流下缓缓加入水(590mL)，使结晶析出。冷却至室温后，冰浴冷却下搅拌 3 小时，过滤得到结晶并用水洗涤后，在减压下使其干燥，得到标题化合物的粗结晶(18.54g)。将该粗结晶由丙酮重结晶，得到标题化合物。

步骤 4: 化合物 1-4

将 2-乙基-2-羟基丁酸(44.1g、334mmol)溶解到二甲基乙酰胺(DMA)(416mL)中，在-13℃下加入氯化亚砷(22.3mL、306mmol)，并在该温度下搅拌 1 小时。在该温度下，加入步骤 3 中得到的 9-氨基-5,5-二氧代-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(20.7g、74.2mmol)，

在室温下搅拌整夜。再次加入与上述同样制备的酰氯，在室温下搅拌整夜。向反应混合物中滴入水(416mL)(1.5 小时)，在 0℃下搅拌 2.5 小时。过滤得到析出的固体，用 70%的乙醇水溶液(100mL)进行洗涤，由此得到化合物 1-4(27.8g、95.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ) δ : 0.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.46-1.78 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.80-7.88 (m, 2H), 8.09 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 7.2, 2.6$ Hz, 1H), 10.6 (br, 1H).

ESI-MS m/z 392 (M-H) $^-$

参考例 2: 5,5-二氧化-9-[5-甲基吡唑-3-基羰基]氨基]-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(化合物 1-9)

步骤 1: 5-甲基吡唑-3-羧酸

将 5-甲基吡唑-3-羧酸甲酯(1.00g、6.49mmol)溶解于甲醇(6.5mL)，在室温下加入 3.5mol/L 氢氧化钠水溶液(6.5mL)，搅拌 1.5 小时。向反应混合物中加入水，用乙醚进行洗涤，并加入 1mol/L 盐酸调节 pH 为 1 后，用乙酸乙酯进行萃取。将有机层用水及饱和食盐水进行洗涤，并用无水硫酸镁进行干燥后，减压浓缩。将得到的白色结晶用乙醚进行洗涤，得到标题化合物(0.25g, 31%)。

步骤 2: 9-[5-甲基吡唑-3-基羰基]氨基]-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮

将步骤 1 中得到的 5-甲基吡唑-3-羧酸(0.13g、1.03mmol)溶解于 DMA(5mL)中，在冰-甲醇浴上加入氯化亚砷(0.07mL、0.96mmol)，搅拌 1 小时。然后，在该温度下加入溶解至 DMA 中的 9-氨基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(WO98/46587)(120mg、0.52mmol)，室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液，并搅拌后，加入 1mol/L 盐酸。将反应混合物用乙酸乙酯进行萃取，将有机层用水及饱和食盐水进行洗涤，并用硫酸镁干燥后，进行减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷=2/1)进行提纯，得到标题化合物

(103mg、55.6%)。

步骤 3: 化合物 1-9

将步骤 2 中得到的 9-[(5-甲基吡唑-3-基羰基)氨基]-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(87.8mg、0.25mmol)溶解于乙酸乙酯(10mL), 室温下加入间氯过氧苯甲酸(170mg、0.985mmol), 搅拌整夜。向反应混合物中加入硫代硫酸钠水溶液, 室温下搅拌后, 用乙酸乙酯进行萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、水及饱和食盐水进行洗涤, 并用无水硫酸镁进行干燥后, 减压浓缩。将残渣用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷=2/1)进行提纯, 得到化合物 1-9(51.3g、36.8%)。

ESI-MS m/z 386 (M-H)⁻

以下的化合物能够使用各自对应的羧酸及胺根据参考例 2 的步骤 2 及步骤 3 进行合成。

5,5-二氧代-9-(2,2-二甲基-3-氧代丁酰基氨基)-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(化合物 1-10): ESI-MS m/z : 390 (M-H)⁻

5,5-二氧代-9-(2-羟基-3,3,3-三氟丙酰基氨基)-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(化合物 1-11): ESI-MS m/z 404 (M-H)⁻

6-溴-5,5-二氧代-9-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰基氨基)-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(化合物 3-3)

实施例 1

5,5-二氧代-9-苯基氨基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(化合物 5-1)

步骤 1: 9-苯基氨基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮

将 9-氨基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(WO98/46587)(200mg、0.81mmol)及苯基硼酸(0.4g、3.3mmol)溶解至二氯甲烷(5mL)中, 加入乙酸铜(0.44g、2.4mmol)及三乙胺(0.5mL), 室温下搅拌整夜。再次加入乙酸铜(0.29g、1.6mmol)及三乙胺(0.23mL), 室

温下搅拌 4.5 小时。减压浓缩反应混合物，将残渣用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷=1/4)进行提纯，得到标题化合物(236mg、90%)。

步骤 2: 化合物 5-1

使用步骤 1 中得到的 9-苯基氨基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮，根据参考例 2 的步骤 3 得到化合物 5-1。

ESI-MS m/z 356 (M-H)⁻

实施例 2

9-(5-氯-2-羟基苯基氨基)-5,5-二氧代-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(化合物 5-2)

步骤 1: 9-[(5-氯-2-甲氧基甲基氧代)苯基氨基]-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮

在氩气氛下，向甲苯(6mL)加入碳酸铯(0.73 g、2.2 mmol)、双(二苄基乙酰)钡(46 mg、0.080 mmol)、2,2'-双(二苯膦)-1,1'-联萘(75 mg、0.12 mmol)、9-氨基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(WO98/46587)(474 mg、1.92 mmol)及 5-氯-2-(甲氧基甲基氧代)溴苯(400 mg、1.60 mmol)，110℃下搅拌 4 小时。加入碳酸铯(0.52 g、1.60 mmol)及 5-氯-2-(甲氧基甲基氧代)溴苯(400 mg、1.60 mmol)，110℃下搅拌整夜。减压浓缩反应混合物，残渣用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷=1/4)进行提纯，得到标题化合物(313mg、47%)。

步骤 2: 9-[(5-氯-2-羟基苯基氨基)-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮

将步骤 1 中得到的 9-[(5-氯-2-甲氧基甲基氧代)苯基氨基]-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(244mg、0.58mmol)溶解到 THF(2mL)中，加入 1mol/L 盐酸(2mL)，70℃下搅拌整夜。向反应混合物中加入水，用乙酸乙酯进行萃取。用水及饱和食盐水洗涤有机层，并用无水硫酸镁进行干燥后，减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷=1/4)提纯，得到标题化合物(187mg、86.3%)。

步骤 3: 化合物 5-2

使用步骤 2 中得到的 9-[(5-氯-2-羟基苯基氨基)-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮, 根据参考例 2 的步骤 3 得到化合物 5-2。

ESI-MS m/z 404 (M-H)⁻

实施例 3

9-苄基氨基-5,5-二氧化代-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(化合物 5-3)

步骤 1: 9-氟-5,5-二氧化代-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮

将 9-氟-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(日本特开 2000-053580)(5.0g、20.0mmol)溶解于乙腈(200mL)及水(100mL)中, 加入单过硫酸氢钾复盐(オキシソ(注册商标))(61.5g、100mmol), 60°C 下搅拌整夜。将该混合物冷却至室温, 加入 1mol/L 硫代硫酸钠水溶液(100mL)并在室温下搅拌 30 分钟, 然后用乙酸乙酯进行萃取。将有机层用水及饱和食盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥, 然后进行减压浓缩。将所得固体用乙醇洗涤, 得到标题化合物(4.43g、78%)。

步骤 2: 化合物 5-3

向步骤 1 中得到的 9-氟-5,5-二氧化代-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(150mg、0.530mmol)中加入苄胺(1.5mL), 在室温下搅拌 4.5 小时。向反应混合物中加入 1mol/L 盐酸, 并用乙酸乙酯进行萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥, 然后压缩浓缩。将残渣用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷=3/10)提纯后, 使之在异丙醚中结晶, 得到化合物 5-3(174mg、88.7%)。

ESI-MS m/z 370 (M+H)⁺

化合物 5-4 使用 2-甲氧基苄胺并根据实施例 3 的步骤 2 来合成。

5,5-二氧代-9-(2-甲氧基苄胺)-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(化合物 5-4): ESI-MS m/z 400 (M+H)⁺

实施例 4

5,5-二氧代-9-乙氧基羰基甲基氨基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(化合物 5-5)

步骤 1: 9-乙氧基羰基甲基氨基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮

将 9-氟-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(日本特开 2000-053580)(100mg、0.39mmol)溶解至 1-甲基-2-吡咯烷酮(3mL), 加入甘氨酸乙酯盐酸盐(540mg、3.87mmol)及三乙胺(1.1mL), 在 80℃下搅拌 3 小时、90℃下搅拌 2.5 小时。然后加入三乙胺(1.1mL), 在 110℃下搅拌整夜。加入甘氨酸乙酯盐酸盐(540mg、3.87mmol)及三乙胺(1.1mL), 在 110℃下搅拌整夜。向反应混合物中加入水, 用乙酸乙酯进行萃取。有机层用水及饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷=1/5)进行提纯, 得到标题化合物(63.7mg、49.0%)。

步骤 2: 化合物 5-5

将步骤 1 中得到的 9-乙氧基羰基甲基氨基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(54.7mg、0.16mmol)溶解至乙腈(4mL)及水(2mL), 加入オキソソ(注册商标)(0.49g、0.80mmol), 50℃下搅拌 1 小时。向反应混合物中加入硫代硫酸钠, 用乙酸乙酯进行萃取。将有机层用水及饱和食盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥后, 减压浓缩。残渣用分取薄层色谱(preparative layer chromatography)进行提纯, 得到化合物 5-5(37.5mg、64.1%)。

ESI-MS m/z 366 (M+H)⁺

实施例 5

5,5-二氧代-9-[1-(乙氧基羰基)乙基氨基]-4,10-二氢噻吩并

[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(化合物 5-6)

将实施例 3 的步骤 1 中得到的 9-氟-5,5-二氧化-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(250mg、0.890mmol)溶解至 1-甲基-2-吡咯烷酮(8mL), 加入 DL-丙氨酸乙酯盐酸盐(4.0g、26mmol)及三乙胺(5.0mL), 在 50℃下搅拌整夜。向反应混合物中加入水及 1mol/L 盐酸, 用乙酸乙酯进行萃取。有机层用水及饱和食盐水进行洗涤, 并用无水硫酸镁干燥后, 减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷=1/2)进行提纯, 得到化合物 5-6(159mg、51.4%)。

ESI-MS m/z 380 (M+H)⁺

以下的化合物使用对应的胺根据实施例 5 来合成。

5,5-二氧化-9-{[1-(甲氧基羰基)-3-甲基丁基]氨基} -4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(化合物 5-7): ESI-MS m/z 408 (M+H)⁺

5,5-二氧化-9-{[1-(甲氧基羰基)-2-苯基乙基]氨基} -4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(化合物 5-8): ESI-MS m/z 442 (M+H)⁺

实施例 6

9-苄基硫代-5,5-二氧化-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(化合物 6-1)

将叔丁醇钾(48mg、0.43mmol)混悬至 THF(2.0mL)中, 冰浴冷却下滴入苄硫醇(0.05mL、0.43mmol)的 THF(1.0mL)溶液, 然后在冰浴下搅拌 30 分钟。向该混合物中加入实施例 3 的步骤 1 中得到的 9-氟-5,5-二氧化-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(100mg、0.35mmol)的 THF(1.0mL)溶液, 室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥后, 减压浓缩。将得到的固体用 2-丙醇洗涤, 得到化合物 6-1(74mg、45%)。

ESI-MS m/z 387 (M+H)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 4.13 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 5H), 7.55 (t, J =

7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

ESI-MS m/z 387 (M+H)⁺

实施例 7

9-苄基氧代-5,5-二氧化代-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(化合物 6-2)

步骤 1: 2-二甲基硫代氨甲酰氧基-6-甲氧基苯甲酸甲酯

将 2-羟基-6-甲氧基苯甲酸甲酯(16.9g、89.2mmol)溶解至 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(150mL), 加入二甲基硫代氨甲酰氯(16.3g、132mmol)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(18.5g、165mmol), 室温下搅拌整夜。向混合物中加入水, 并用乙酸乙酯进行萃取。将有机层用水及饱和食盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥, 然后进行减压浓缩。将残渣用硅胶柱色谱进行提纯, 得到标题化合物(20.7g、86%)。

步骤 2: 2-二甲基硫代氨甲酰硫基-6-甲氧基苯甲酸甲酯

向步骤 1 中得到的 2-二甲基硫代氨甲酰氧基-6-甲氧基苯甲酸甲酯(20.0g、74.3mmol)中加入苯醚(30mL), 在 220°C 下搅拌 30 分钟。将混合物用硅胶柱色谱进行提纯, 得到标题化合物(20.0g、定量)。

步骤 3: 2-二甲氧基-6-(噻吩-3-基甲基硫基)苯甲酸甲酯

将步骤 2 中得到的 2-二甲基硫代氨甲酰硫基-6-甲氧基苯甲酸甲酯(20.0g、74.3mmol)溶解至甲醇(300mL), 加入 28% 甲醇钠/甲醇溶液(43g、223mmol), 室温下搅拌 2 小时。冰浴冷却混合物, 加入 3-氯甲基噻吩(15.3g、127mmol)的甲醇(30mL)溶液, 在 0°C 下搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液, 过滤得到析出的固体, 用水、正己烷洗涤固体, 由此得到标题化合物(19.5g、89%)。

步骤 4: 2-甲氧基-6-(噻吩-3-基甲基硫基)苯甲酸锂

将步骤 3 中得到的 2-二甲氧基-6-(噻吩-3-基甲基硫基)苯甲酸甲酯

(19.5g、66.2mmol)溶解至甲醇(300mL)中，加入 1mol/L 氢氧化钾(306mL、306mmol)，室温下搅拌 48 小时。向反应混合物中加入水，过滤得到析出的固体，得到标题化合物(18.0g、97%)。

步骤 5: 9-甲氧基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮

将步骤 4 中得到的 2-甲氧基-6-(噻吩-3-基甲基硫基)苯甲酸锂(18.0g、64.3mmol)混悬至二氯甲烷(300mL)中，0℃下加入三氟乙酸酐(10.0mL、70.7mmol)，室温下搅拌整夜。向混合物中加入 1mol/L 盐酸，用二氯甲烷进行萃取。有机层用水及饱和食盐水洗涤，并用无水硫酸镁干燥，然后减压浓缩。将残渣用硅胶柱色谱进行提纯，得到标题化合物(15.2g、90%)。

步骤 6: 9-羟基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮

向步骤 5 中得到的 9-甲氧基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(15.2g、57.8mmol)中，加入乙酸(150mL)、氢溴酸(100mL)，加热回流 24 小时。将反应物冷却至室温后，减压浓缩，然后向残渣中加入水，并用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水进行洗涤，并用无水硫酸镁干燥后，减压浓缩。将残渣用硅胶柱色谱进行提纯，得到标题化合物(12.9g、90%)。

步骤 7: 9-羟基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-5,5,10-三酮

将步骤 6 中得到的 9-羟基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓-10-酮(1.0g、4.03mmol)溶解至乙腈(100mL)及水(50mL)中，加入オキシソ(注册商标)(9.90g、16.1mmol)，在 60℃下搅拌 3 小时。向反应混合物中加入硫代硫酸钠水溶液，室温下搅拌后，用乙酸乙酯进行萃取。将有机层用水及饱和食盐水洗涤，并用无水硫酸镁干燥后，减压浓缩。将得到的固体用丙酮洗涤，得到标题化合物(0.79g、74%)。

步骤 8: 化合物 6-2

将步骤 7 中得到的 9-羟基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫杂卓

-5,5,10-三酮(0.1g、0.357mmol)溶解至 DMF(2mL)中，加入碳酸钾(0.1g、0.714mmol)及溴化苄(0.047mL、0.428mmol)，室温下搅拌整夜。向反应混合物中加入水，用乙酸乙酯进行萃取。有机层用饱和食盐水进行洗涤，并用无水硫酸镁干燥后，减压浓缩。得到的固体用硅胶柱色谱进行提纯，得到化合物 6-2(0.042g、32%)。

ESI-MS m/z 371 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 4.68 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.12 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.23-7.43 (m, 6H), 7.69-7.73 (m, 2H), 8.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H).

ESI-MS m/z 371 (M+H)⁺

实施例 8

制剂例 1：片剂

根据常法制备由以下组成形成的片剂。

根据常法混合化合物 1-1 250g、甘露醇 1598.5g、羧甲基淀粉钠 100g、轻质无水硅酸 10g、硬脂酸镁 40g 及黄色三氧化二铁 1.5g。使用该混合物，使用具有直径 8mm 的冲头的压片机(菊水公司制 Purepress Correct-12 型)进行压片，得到片剂(每片含有活性成分 25mg)。处方示出于表 10。

表 10

处方	化合物 1-1	25mg
	甘露醇	159.85mg
	羧甲基淀粉钠	10mg
	轻质无水硅酸	1mg
	硬脂酸镁	4mg
	黄色三氧化二铁	0.15mg
		200mg

实施例 9

制剂例 2: 注射剂

根据常法制备由以下组成形成的注射剂。

将 1g 化合物 1-1 及 D-甘露醇 5g 添加至注射用蒸馏水中并混合，再加入盐酸及氢氧化钠水溶液，调节 pH 至 6 后，用注射用蒸馏水使总量为 1000mL。将所得混合液无菌地填充入玻璃瓶中，每个玻璃瓶 2mL，得到注射剂(每瓶含有活性成分 2mg)。处方示出于表 11。

表 11

处方	化合物 1-1	2mg
	D-甘露醇	10mg
	盐酸	适量
	氢氧化钠水溶液	适量
	注射用蒸馏水	适量
		2.00mL

产业上的利用可能性

根据本发明，能够提供含有具有腺苷吸收抑制作用的化合物作为有效成分的肠易激综合症治疗剂、含有三环化合物或其在药理学上可接受的盐作为有效成分的肠易激综合症治疗剂等。

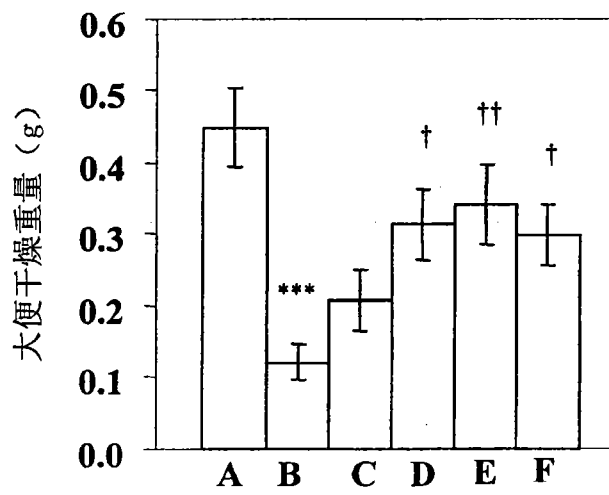


图1

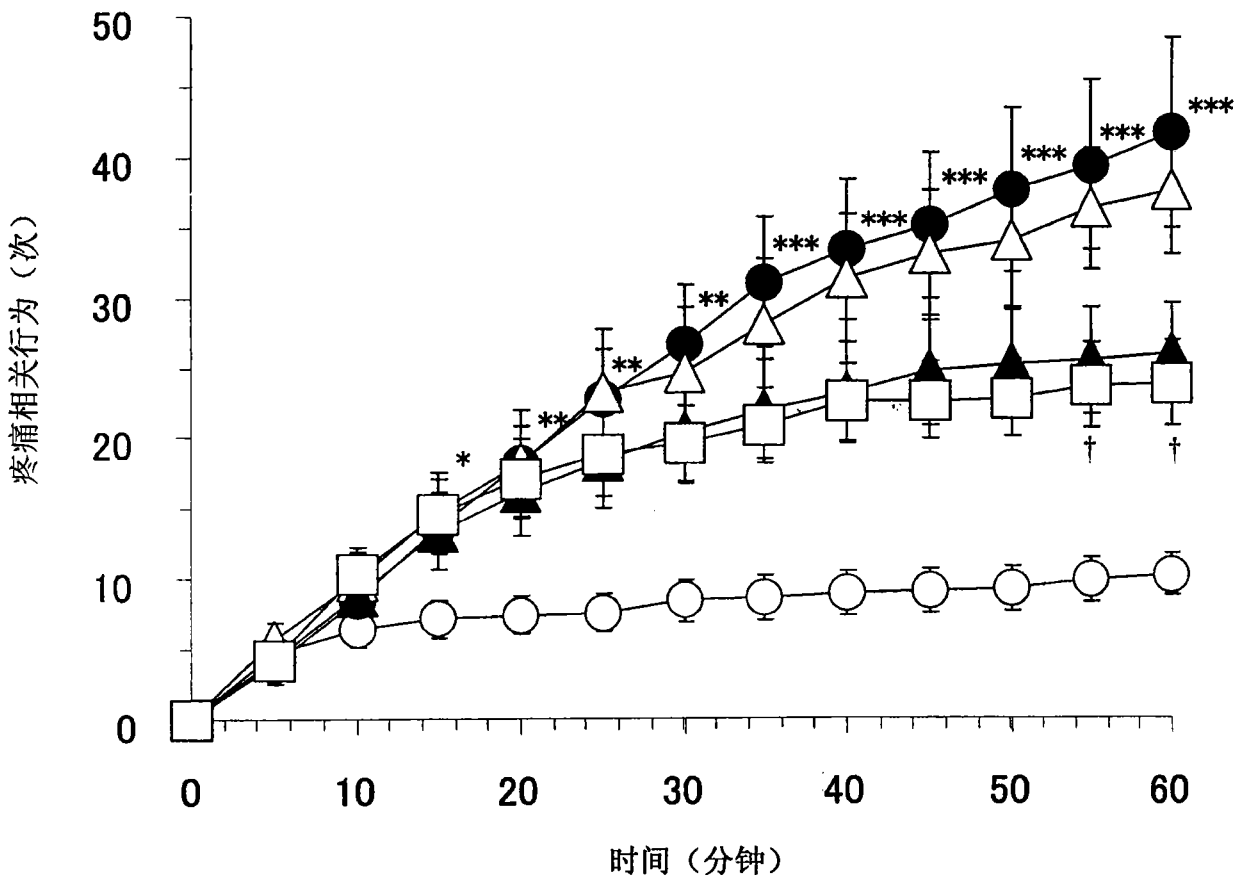


图2