

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 98804964.3

[51] Int. Cl.

C07D 313/12 (2006.01)

C07D 333/06 (2006.01)

C07D 333/12 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/335 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 6 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1260220C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/435 (2006.01)

[22] 申请日 1998.4.15 [21] 申请号 98804964.3

[30] 优先权

[32] 1997. 4. 15 [33] JP [31] 97233/97

[86] 国际申请 PCT/JP1998/001713 1998.4.15

[87] 国际公布 WO1998/046587 日 1998.10.22

[85] 进入国家阶段日期 1999.11.9

[71] 专利权人 协和发酵工业株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 吉田诚 势子孝士 青野滋

高井春树 铃木公二 山形强

厚喜薰 唐泽启 熊泽利昭

审查员 陈俊霞

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 隗永良

权利要求书 4 页 说明书 60 页

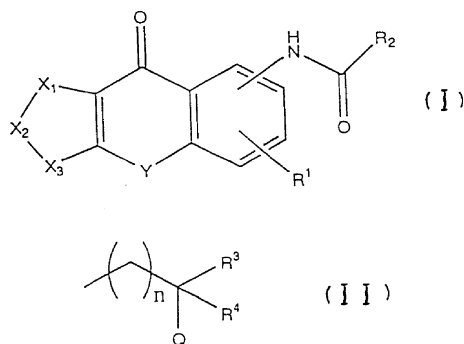
[54] 发明名称

三环类化合物

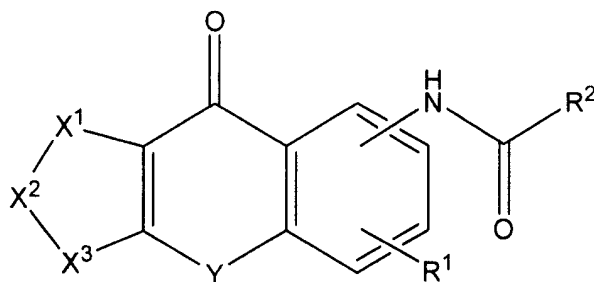
[57] 摘要

本发明提供了对尿频、尿失禁的治疗有用的通式(I)所示的三环类化合物或其药理学上允许的盐:

(式中 R^1 表示氢、取代或非取代的低级烷基等。
 $X^1 - X^2 - X^3$ 表示 $CR^5 = CR^6 - CR^7 = CR^8$ (式中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 相同或不同, 表示氢、取代或非取代的低级烷基、羟基、取代或非取代的低级烷氧基等)、 $N(O)_m = CR^5 - CR^6 = CR^7$ (式中 R^5 、 R^6 和 R^7 和上述相同, m 表示 0 或 1)、 $S - CR^7 = CR^8$ (式中 R^7 和 R^8 上述相同) 等。 R^2 表示氢、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的低级烷氧基、取代或非取代的 N-取代杂环基或(式中 n 为 0 或 1, R^3 和 R^4 相同或不同, 表示氢、取代或非取代的低级烷基或三氟甲基等, R^3 和 R^4 也可一起形成环烷基, Q 表示羟基或卤素) 等时, Y 表示 $-CH_2SO_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SOCH_2-$ 或 $-SO_2CH_2-$ 等)。



1. 通式 (I) 所示的三环类化合物或其药理学上允许的盐:



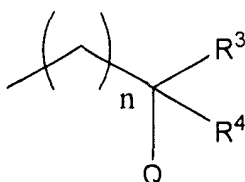
(I)

式 (I) 中 R^1 表示氢、可被取代基 A 取代的 C_1-C_6 的烷基、可被取代基 A 取代的 C_1-C_6 的烷氧基或卤素,

$X^1-X^2-X^3$ 表示 $CR^5=CR^6-CR^7=CR^8$, 该式中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 相同或不同, 表示氢、可被取代基 A 取代的 C_1-C_6 烷基、羟基、可被取代基 A 取代的 C_1-C_6 烷氧基、硝基、氨基、单 C_1-C_6 烷基取代氨基、二 C_1-C_6 烷基取代氨基、可被取代基 A 取代的 C_1-C_6 酰基氨基或卤素; $N(O)_m=CR^5-CR^6-CR^7$, 该式中 R^5 、 R^6 和 R^7 和上述相同, m 表示 0 或 1; $CR^5=CR^6-N(O)_m=CR^7$, 该式中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 m 和上述相同; $CR^5=CR^6-CR^7=N(O)_m$, 该式中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 m 和上述相同; $CR^5=CR^6-O$, 该式中 R^5 和 R^6 和上述相同; $CR^5=CR^6-S$, 该式中 R^5 和 R^6 和上述相同; $O-CR^7-CR^8$, 该式中 R^7 和 R^8 和上述相同; $S-CR^7=CR^8$, 该式中 R^7 和 R^8 上述相同或 $O-CR^7=N$, 该式中 R^7 和上述相同,

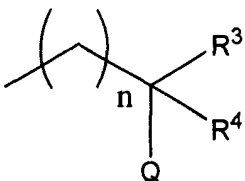
R^2 表示氢、可被取代基 A 取代的 C_1-C_6 烷基、可被取代基 A 取代的 C_2-C_6 链烯基、三氟甲基、可被取代基 A 取代的 C_1-C_6 烷氧基、氨基、可被取代基 A 取代的单 C_1-C_6 烷基取代氨基、可被取代基 A 取代的二 C_1-C_6 烷基取代氨基、可被取代基 B 取代的芳香基、可被取代基 B 取代的杂芳香基、可被取代基 B 取代的芳香烷基氨基、可被取代基 B 取代的芳香基氨基、可被取代基 C 取代的脂环式杂环基、可被取代基 C 取代

的 N-取代杂环基



上式中 n 为 0 或 1, R^3 和 R^4 相同或不同, 表示氢、可被取代基 A 取代的 C_1 - C_6 烷基、可被取代基 A 取代的 C_3 - C_8 环烷基、可被取代基 A 取代的芳基、可被取代基 B 取代的芳烷基或三氟甲基, R^3 和 R^4 也可一起形成 C_3 - C_8 环烷基, Q 表示羟基、可被取代基 A 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、氨基或卤素, 或者

R^2 表示氢、可被取代基 A 取代的 C_2 - C_6 链烯基、三氟甲基、可被取代基 A 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、氨基、可被取代基 A 取代的单 C_1 - C_6 烷基取代氨基、可被取代基 A 取代的二 C_1 - C_6 烷基取代氨基、可被取代基 B 取代的芳香基、可被取代基 B 取代的杂芳香基、可被取代基 B 取代的芳香烷基氨基、可被取代基 B 取代的芳香基氨基、可被取代基 C 取代的脂环式杂环基、可被取代基 C 取代的 N-取代杂环基



上式中 n 、 R^3 、 R^4 和 Q 和上述相同, 此时, Y 表示 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{OCH}_2-$; 或者

R^2 表示可被取代基 A 取代的 C_1 - C_6 烷基时, Y 表示 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 或 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$,

芳香基表示苯基或萘基,

杂芳香基表示吡啶基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、咪唑基、苯并咪唑基或噻唑基,

取代基 A 表示相同或不同的取代数为 1~3 的羟基、卤素、硝基、

氨基、单 C_1-C_6 烷基取代氨基、二 C_1-C_6 烷基取代氨基或 C_1-C_6 烷氧基，
取代基 B 表示相同或不同的取代数为 1~3 的 C_1-C_6 烷基、羟基、
氨基或卤素，

取代基 C 表示相同或不同的取代数 1~3 的 C_1-C_6 烷基、羟基或卤素。

2. 根据权利要求 1 记载的三环类化合物或其药理学上允许的盐，其中 R^1 为氢、可被取代基 A 取代的 C_1-C_6 烷氧基或卤素。

3. 根据权利要求 2 记载的三环类化合物或其药理学上允许的盐，其中 R^1 为氢。

4. 根据权利要求 1 记载的三环类化合物或其药理学上允许的盐，其中 Y 为 $-CH_2SO_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 。

5. 根据权利要求 4 记载的三环类化合物或其药理学上允许的盐，其中 Y 为 $-CH_2SO_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ 。

6. 根据权利要求 5 记载的三环类化合物或其药理学上允许的盐，其中 Y 为 $-CH_2SO_2-$ 。

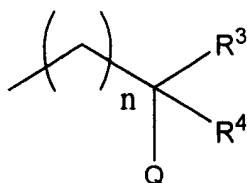
7. 根据权利要求 1 记载的三环类化合物或其药理学上允许的盐，其中 $X^1-X^2-X^3$ 为 $S-CR^7=CR^8$ ，式中 R^7 和 R^8 和上述意义相同。

8. 根据权利要求 7 记载的化合物或其药理学上允许的盐，其中 R^1 为氢、Y 为 $-CH_2SO_2-$ 。

9. 根据权利要求 1 记载的三环类化合物或其药理学上允许的盐，其中 $X^1-X^2-X^3$ 为 $CR^5=CR^6-CR^7=CR^8$ ，式中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 和上述意义相同。

10. 根据权利要求 9 记载的三环类化合物或其药理学上允许的盐，其中 R^1 为氢、Y 为 $-CH_2SO_2-$ 。

11. 根据权利要求 1~10 任一项记载的三环类化合物或其药理学上允许的盐，其中 R^2 为



式中 n 、 R^3 、 R^4 和 Q 和上述意义相同。

12. 根据权利要求 11 记载的三环类化合物或其药理学上允许的盐, 其中 n 为 0。

13. 根据权利要求 12 记载的三环类化合物或其药理学上允许的盐, 其中 R^3 为甲基、 R^4 为三氟甲基、 Q 为羟基。

14. 根据权利要求 1 记载的三环类化合物或其药理学上允许的盐, 其中 R^1 为氢、 Y 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 和 R^8 与上述意义相同、 R^3 为甲基、 R^4 为三氟甲基、 Q 为羟基。

15. 含有权利要求 1 记载的三环类化合物或其药理学上允许的盐的医药。

16. 5,5-二氧-9-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫䓬-10 酮或其药理学上允许的盐。

三环类化合物

技术范围

本发明涉及具有延长膀胱充满时排尿间隔的作用、对于治疗或改善因神经性膀胱和不稳定膀胱等的各种疾病或状态所致的尿频、尿失禁、尿意迫切感以及残尿感等有利的三环类化合物、或其药理学上允许的盐。

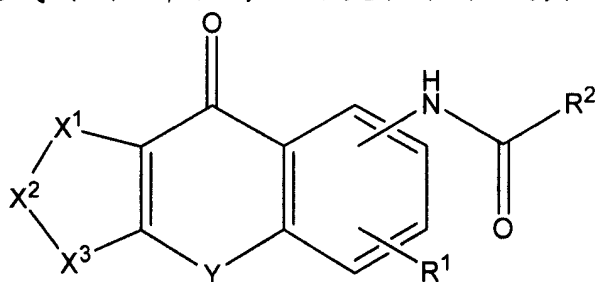
背景技术

对尿失禁治疗有用的 N-取代丙酰胺衍生物已在特开平 5-286915 号公报 (EP524781) 中公开。

发明的公开

本发明的目的在于提供作为尿频、尿失禁治疗药有用的新型三环类化合物。

本发明涉及通式 (I) 所示的三环类化合物或其药理学上允许的盐：



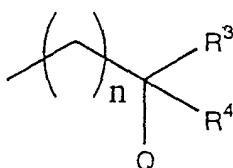
(I)

[式中 R^1 表示氢、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的低级烷氧基或卤素，

$X^1-X^2-X^3$ 表示 $CR^5=CR^6-CR^7=CR^8$ (式中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 相同或不同，表示氢、取代或非取代的低级烷基、羟基、取代或非取代的低级烷氧基、硝基、氨基、低级单烷基取代氨基、低级二烷基取代氨基、取代或非取代的低级酰基氨基或卤素)、 $N(O)_m=CR^5-$

$CR^6 = CR^7$ (式中 R^5 、 R^6 和 R^7 和上述相同, m 表示 0 或 1)、 $CR^5 = CR^6 - N(O)_m = CR^7$ (式中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 m 和上述相同)、 $CR^5 = CR^6 - CR^7 = N(O)_m$ (式中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 m 和上述相同)、 $CR^5 = CR^6 - O$ (式中 R^5 和 R^6 和上述相同)、 $CR^5 = CR^6 - S$ (式中 R^5 和 R^6 和上述相同)、 $O - CR^7 - CR^8$ (式中 R^7 和 R^8 和上述相同)、 $S - CR^7 = CR^8$ (式中 R^7 和 R^8 上述相同) 或 $O - CR^7 = N$ (式中 R^7 和上述相同),

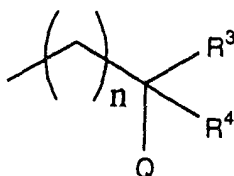
R^2 表示氢、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的低级链烯基、三氟甲基、取代或非取代的低级烷氧基、氨基、取代或非取代的低级单烷基取代氨基、取代或非取代的低级二烷基取代氨基、取代或非取代的芳基、取代或非取代的杂芳基、取代或非取代的芳香烷基氨基、取代或非取代的芳基氨基、取代或非取代的脂环式杂环基、取代或非取代的 N-取代杂环基或



(式中 n 为 0 或 1, R^3 和 R^4 相同或不同, 表示氢、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的环烷基、取代或非取代的芳香基、取代或非取代的芳香烷基或三氟甲基, R^3 和 R^4 也可一起形成环烷基, Q 表示羟基、取代或非取代的低级烷氧基、氨基或卤素) 时,

Y 表示 $-CH_2SO_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SOCH_2-$ 或 $-SO_2CH_2-$,

R^2 表示氢、取代或非取代的低级链烯基、三氟甲基、取代或非取代的低级烷氧基、氨基、取代或非取代的低级单烷基取代氨基、取代或非取代的低级二烷基取代氨基、取代或非取代的芳香基、取代或非取代的杂芳香基、取代或非取代的芳香烷基氨基、取代或非取代的芳香基氨基、取代或非取代的脂环式杂环基、取代或非取代的 N-取代杂环基或



(式中 n 、 R^3 、 R^4 和 Q 和上述相同) 时, Y 表示 $-OCH_2-$]。

下面将通式 (I) 所示的化合物称为化合物 (I)。其它序号结构式的化合物类推。

对于通式 (I) 的各个基团的定义, 作为低级烷基, 是直链或支链的碳数 1~6 的烷基, 例如有甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基或 1, 2, 2-三甲基丙基等。卤素的意义是氟、氯、溴、碘等原子。低级烷氧基、低级单烷基取代氨基和低级二烷基取代氨基中的烷基部分和上述低级烷基的意义相同。作为低级酰基氨基中的低级酰基, 为碳数 1~6 的酰基, 例如有甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、2, 2-二甲基丙酰基等。作为烯基, 为直链或支链的碳数 2~6 的烯基, 例如有乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、甲基丙烯基、1-丁烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基等。作为芳香基, 包括苯基、萘基等, 作为杂环芳香基, 包括吡啶基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基等。作为芳香基烷基, 包括碳数 7~12 的苄基、苄乙基、萘基甲基等。作为脂环式杂环基, 例如有四氢呋喃基、四氢噻吩基、苯并二氢吡喃基等。N 取代的杂环基为其环内含有 1~2 个氮原子的杂环, 也可含有 O、S 等杂原子, 且可表示其环内的氮原子和相邻的羰基结合的杂环。作为氮取代的杂环基, 例如包括吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉代基、硫代吗啉代基、噁唑基等。作为环烷基, 包括碳数 3~8 的环烷基, 例如有环丙基、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、取代低级单烷基取代氨基、取代低级二烷基取代氨基、取代低级酰基氨基、取代低级烯基和取代环烷基中的取代基, 包括相同或不同、取代数目 1~3 的羟基、卤素、硝基、氨基、低级单烷基取代氨基、低级二烷基取代氨基、低级烷氧基等。卤素和上述意义相同。低级单烷基取代氨基、低级二烷基取代氨基、低级烷氧基中的烷基和上述低级烷基意义相同。

作为取代芳香基、取代杂环芳香基、取代芳香烷基、取代芳香烷基氨基、取代芳香基氨基的取代基，包括相同或不同、取代数目 1~3 的低级烷基、羟基、氨基、卤素等。低级烷基、卤素分别和上述低级烷基、卤素意义相同。

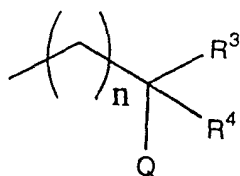
作为取代脂环式杂环基、取代的 N-取代杂环基的取代基，包括相同或不同、取代数目 1~3 的低级烷基、羟基、卤素等。低级烷基、卤素分别和上述低级烷基、卤素意义相同。

作为 R^1 的优选，为氢、取代或非取代的烷氧基、卤素，更优选的为氢。

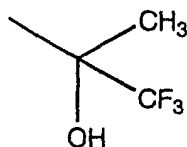
作为 Y 的优选，为 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ ，更优选的为 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 。

作为 $X^1-X^2-X^3$ 的优选，为 $\text{S}-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ （式中 R^7 和 R^8 的意义和上述相同）或 $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ （式中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 的意义和上述相同），更优选 $\text{S}-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ （式中 R^7 和 R^8 的意义和上述相同）。

作为 R^2 的优选，为



（式中 n 、 R^3 、 R^4 和 Q 的意义和上述相同），更优选

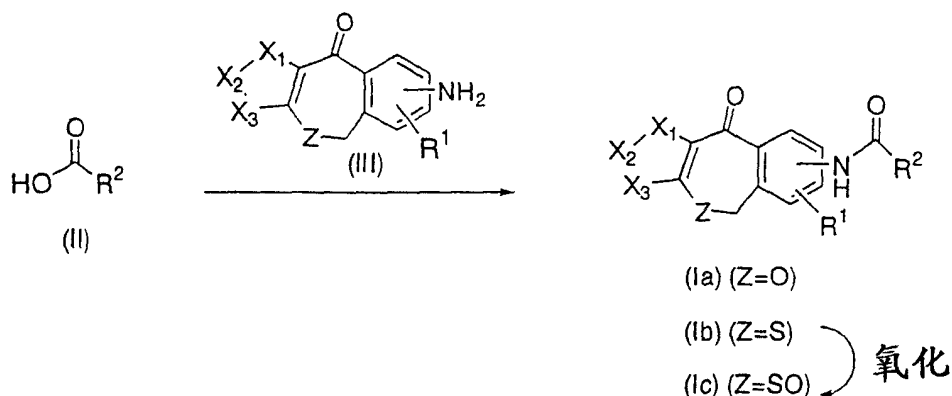


作为化合物 (I) 的药理学上允许的盐，可以是药理学上允许的酸加成盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐等无机酸盐，甲酸盐、醋酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、

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。

接着就化合物 (I) 的制造方法进行说明。

步骤 1: 化合物 (I) 中 Y 为 $-\text{OCH}_2-$ 的化合物 (Ia) 和 Y 为 $-\text{SCH}_2-$ 的化合物 (Ib) 可以按下面的反应步骤进行制造。



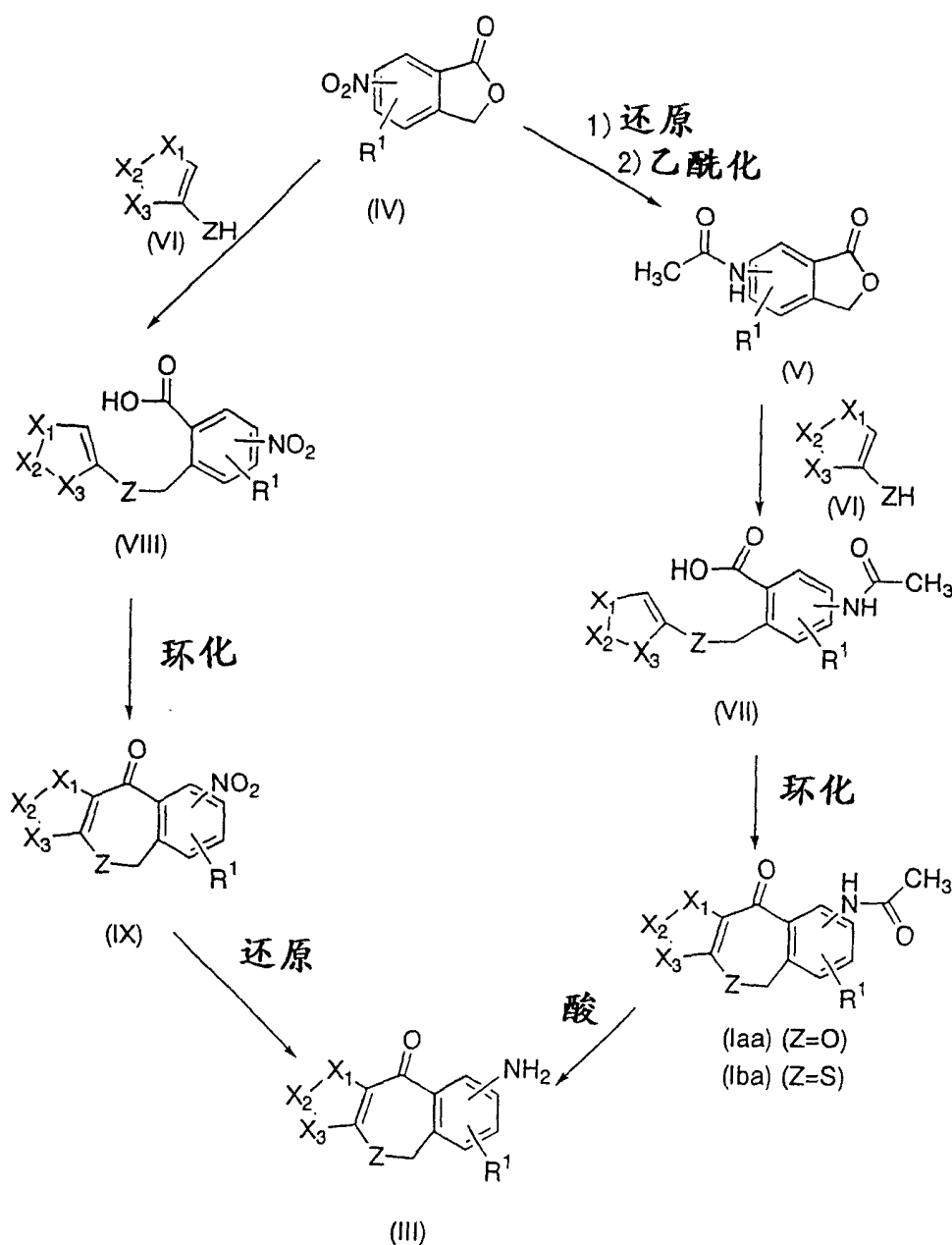
(式中 Z 表示 O 或 S, R^1 、 R^2 和 $\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3$ 的意义和上述相同。)

通过将化合物 (II) 在二氯甲烷、二氯乙烷、四氯乙烷、二甲基丙酰胺等惰性溶剂中、用当量的亚硫酸氯、草酰氯等卤化剂、在 $-20^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ 的温度下处理 5 分钟 ~ 12 小时后, 和化合物 (III) 在 $0^\circ\text{C} \sim$ 所用溶剂沸点的温度下反应 5 分钟 ~ 24 小时得到; 或者将市售的化合物 (II) 相应的酸酐或酰氯和化合物 (III) 在上述条件下进行反应, 可以得到化合物 (Ia) 和化合物 (Ib)。

化合物 (I) 中 Y 为 $-\text{SOCH}_2-$ 的化合物 (Ic) 可以通过将化合物 (I) 中 Y 为 $-\text{SCH}_2-$ 的化合物 (Ib) 在当量按周知方法制备的 3-氯过苯甲酸等氧化剂的存在下、在二氯甲烷、氯仿等溶剂中、在 $0^\circ\text{C} \sim$ 所用溶剂沸点的温度下处理 1 ~ 24 小时得到。

还有原料化合物 (II) 虽为市售品, 也可用化学会志 (J.Chem.Soc.) 第 2329 页 (1951 年) 记载的方法得到。此外, 原料化合物 (III) 可以按以下所示步骤 2 中记载的方法得到。

步骤 2: 化合物 (III) 可以按以下的反应步骤制得。



(式中 R^1 、 X^1 - X^2 - X^3 和 Z 分别和上述的意义相同。)

化合物 (V) 可以通过将市售的或有机化学杂志 (J. Org. Chem.)、52 卷、129 页 (1987 年)、合成通讯 (Syn. Commun.)、24 卷、1789 页 (1994 年) 等记载的方法所得的化合物 (IV) 的硝基在还原铁等还原剂的存在下、在甲醇、乙醇等溶剂的含水溶剂中、在室温至所用溶剂沸点的温度下处理 1~24 小时还原后所得的胺和乙酸酐、乙酰氯等乙酰化剂、在吡啶、三乙胺、二异丙基乙基胺等碱的存在下、在四氢呋喃、二氧六环、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二氯甲烷等惰性溶

剂中、在 0°C ~ 所用溶剂沸点的温度下反应 1~24 小时得到。

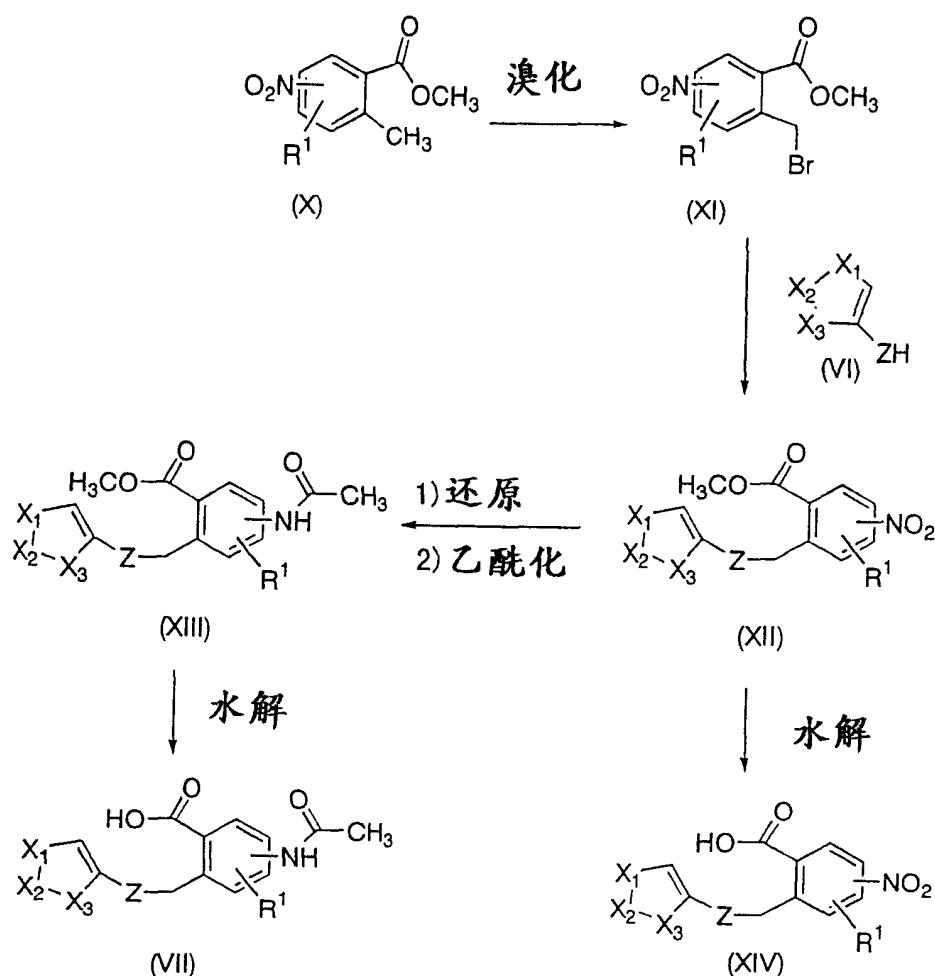
化合物 (VII) 可以通过将化合物 (V) 和从化合物 (VI) 制得的钠盐在无溶剂下加热、或在四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、甲苯、二甲苯等惰性溶剂中、在 0°C ~ 所用溶剂沸点的温度下反应 1~24 小时得到。

化合物 (I) 中 Y 为 $-\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{SCH}_2-$ 、且 R^2 为甲基的化合物 (Iaa) 和化合物 (Iba) 可以通过将化合物 (VII) 按周知的方法 (特开平 2-91040 (EP345747) 等)、在二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯乙烷、硝基苯、二硫化碳、邻二氯苯等惰性溶剂中、在 -15°C ~ 室温的温度下、用三氟乙酸酐处理制成对应的酸酐,接着不分离此酸酐,在相同的溶剂中在 0.1~1 当量的三氟化硼·二乙醚配合物、氯化铝、四氯化钛等路易斯酸或硫酸、三氟乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸等质子的存在下、在 0°C ~ 所用溶剂沸点的温度下闭环得到。

化合物 (III) 可以通过将化合物 (Iaa) 或化合物 (Iba) 在浓盐酸的存在下、在甲醇、乙醇等溶剂的含水溶剂中或无溶剂下进行加热回流得到。

此外,即使改变上述反应顺序也能够合成化合物 (III)。即,按照从化合物 (V) 得到化合物 (VII) 的方法,将化合物 (IV) 和从化合物 (VI) 制得的钠盐反应,可以制得化合物 (VIII)。按照从化合物 (VII) 制得化合物 (Iaa) 和化合物 (Iba) 的方法,将化合物 (VIII) 进行闭环反应,可以得到化合物 (IX)。按照还原化合物 (IV) 硝基的方法,将化合物 (IX) 的硝基还原,可以得到化合物 (III)。

步骤 3: 化合物 (VII) 可以按照下面的反应步骤制得。



(式中 R¹、X¹-X²-X³和 Z 分别和上述意义相同。)

化合物 (XI) 可以按周知的方法, 将 2-硝基-6-甲基苯甲酸乙酯等市售的对应原料 (X), 在偶氮二异丁腈 (AIBN) 等自由基发生剂和 N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 等溴化剂的存在下、在四氯化碳、1, 2-二氯乙烷等溶剂中、加热回流 1~24 小时而得到。

化合物 (XII) 可以通过将化合物 (XI) 和化合物 (VI)、在三乙胺、甲醇钠、碳酸钾等碱的存在下、在二氯甲烷、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基亚砷等惰性溶剂中、在 -20℃ ~ 所用溶剂沸点的温度下反应 1~24 小时而得到。

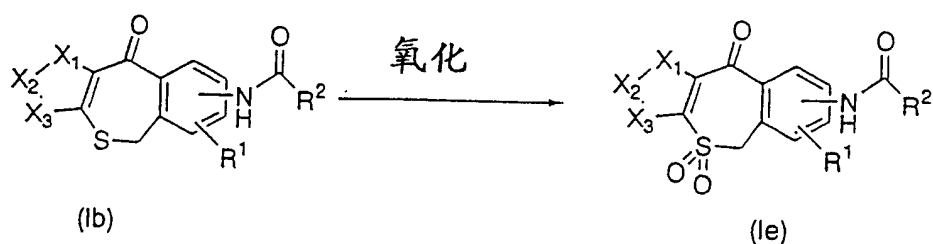
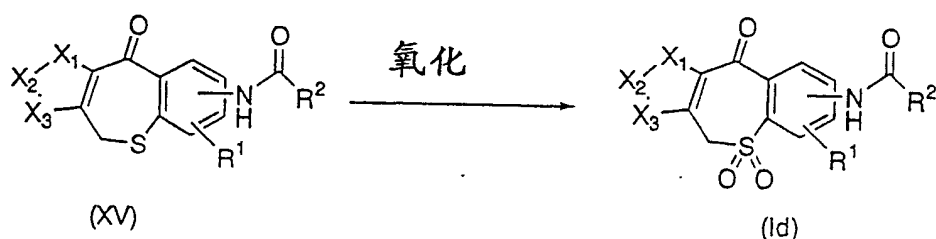
化合物 (XIII) 可以通过将化合物 (XII) 的硝基、在还原铁等还原剂的存在下、在甲醇、乙醇等溶剂的含水溶剂中、在室温至所用溶

剂沸点的温度下处理 1~24 小时、还原后, 所得的胺和乙酸酐、乙酰氯等乙酰化剂在吡啶、三乙胺、二异丙基胺等碱的存在下、在四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二氯甲烷等惰性溶剂中、在 0℃ ~ 所用溶剂沸点的温度下反应 1~24 小时而得到。

化合物 (VII) 可以通过将化合物 (XIII) 在氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等碱的存在下、在甲醇、乙醇、二氧六环、四氢呋喃等溶剂的含水溶剂中、在室温 ~ 所用溶剂沸点的温度下水解 5 分钟 ~ 24 小时而得到。

此外, 按照从化合物 (XIII) 得到化合物 (VII) 的方法, 处理化合物 (XII) 可以得到化合物 (XIV)。

步骤 4: 化合物 (I) 中 Y 为 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 或 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 的化合物 (Id) 或化合物 (Ie) 可以根据下述反应步骤进行制造。



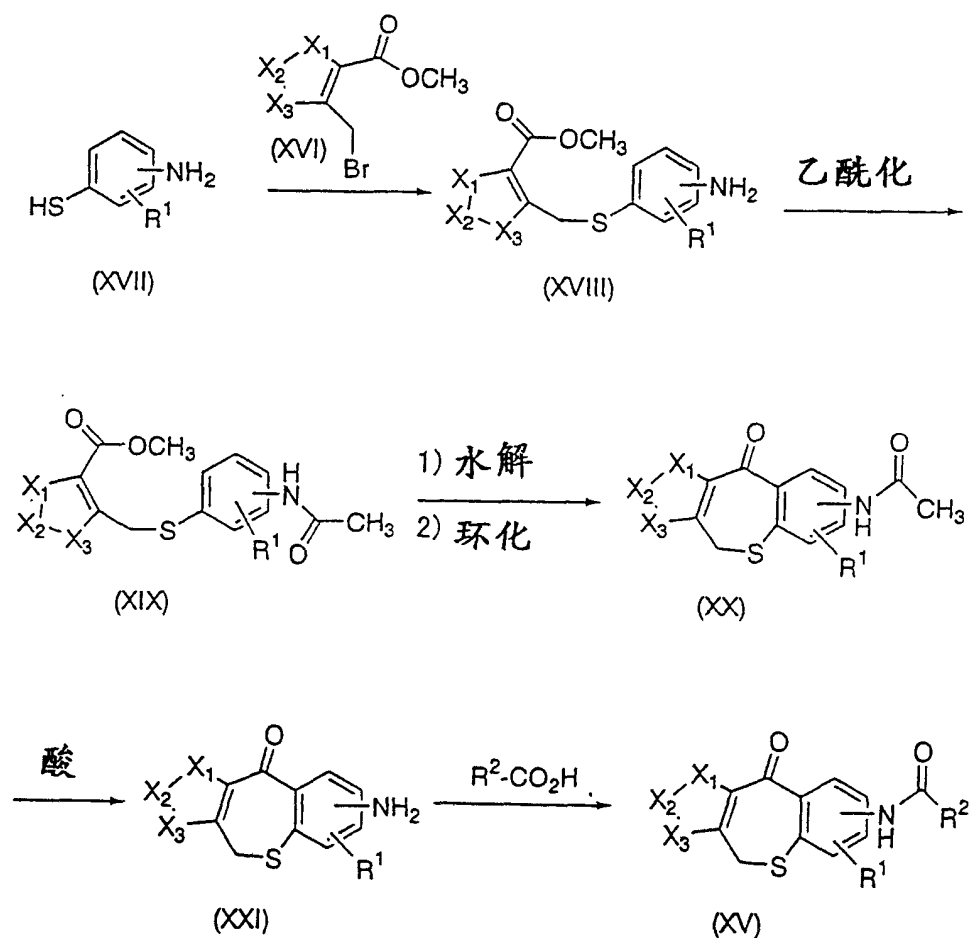
(式中 R^1 、 R^2 和 $\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3$ 分别和上述意义相同)

化合物 (Id) 或化合物 (Ie) 可以通过将化合物 (XV) 或化合物 (Ib) 在 2 当量以上的 3-氯过苯甲酸或单过氧邻苯二甲酸镁·6 水合物等氧化剂的存在下、在二氯甲烷、氯仿、1, 2-二氯乙烷、1, 1, 2, 2-四氯乙烷等惰性溶剂中、在 0℃ ~ 所用溶剂沸点的温度下处理 1~24 小时而得到。

在化合物 (XV) 或化合物 (Ib) 中 $\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3$ 为 $\text{N}=\text{CR}^5-\text{CR}^6$

$= CR^7$ (式中 R^5 、 R^6 和 R^7 和上述意义相同)、 $CR^5 = CR^6 - N = CR^7$ (式中 R^5 、 R^6 和 R^7 和上述意义相同)、 $CR^5 = CR^6 - CR^7 = N$ (式中 R^5 、 R^6 和 R^7 和上述意义相同) 时, 根据包括所用的氧化剂的当量、反应温度等的反应条件的各种变化, 能够合成化合物 (Id) 或化合物 (Ie) 中环内的氮原子被氧化的化合物, 即 $X^1 - X^2 - X^3$ 为 $NO = CR^5 - CR^6 = CR^7$ (式中 R^5 、 R^6 和 R^7 和上述意义相同)、 $CR^5 = CR^6 - NO = CR^7$ (式中 R^5 、 R^6 和 R^7 和上述意义相同)、 $CR^5 = CR^6 - CR^7 = NO$ (式中 R^5 、 R^6 和 R^7 和上述意义相同) 的化合物。

步骤 5: 化合物 (XV) 可以按以下反应步骤制得。



(式中 R^1 、 R^2 和 $X^1-X^2-X^3$ 分别和上述意义相同)

化合物 (XVI) 可以按照周知的方法将 2-甲基苯甲酸甲酯、2-甲基烟酸甲酯、3-甲基噻吩-2-羧酸甲酯等相应的原料、在偶氮二异丁腈 (AIBN) 等自由基生成剂和 N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 等溴化剂的存在下、在四氯化碳、1,2-二氯乙烷等溶剂中、加热回流 1~24 小时得到。

化合物 (XVIII) 可以通过将市售的 3-氨基硫代苯酚等氨基硫代苯酚衍生物 (XVII) 和上述化合物 (XVI) 在三乙胺、甲醇钠、碳酸钾等碱的存在下、在二氯甲烷、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基亚砷等惰性溶剂中、在 20℃ ~ 所用溶剂沸点的温度下反应 1~24 小时得到。

化合物 (XIX) 可以通过将化合物 (XVIII) 和乙酸酐、乙酰氯等乙酰化剂、在吡啶、三乙胺、二异丙基乙基胺等碱的存在下、在四氢呋喃、二氧六环、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二氯甲烷、二甲基亚砷等惰性溶剂中、在 -20℃ ~ 所用溶剂沸点的温度下反应 1~24 小时得到。

化合物 (XX) 可以通过将化合物 (XIX) 在氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等碱的存在下、在甲醇、乙醇、二氧六环、四氢呋喃等溶剂的含水溶剂中、从室温至所用溶剂的温度下水解 5 分钟~24 小时后, 所得的羧酸按照周知的方法 (特开平 2-91040 (EP345747) 等)、在二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯乙烷、硝基苯、二硫化碳、硝基甲烷、邻二氯苯等惰性溶剂中、在 -15℃ ~ 室温的温度下、用三氟乙酸酐处理制成酸酐、接着不分离此酸酐而在相同溶剂中、在 0.1~1 当量的三氟化硼·二乙醚配合物、氯化铝、四氯化钛等路易斯酸或多聚磷酸、硫酸、三氟乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸等质子酸的存在下、在 0℃ ~ 所用溶剂沸点的温度下闭环得到。

化合物 (XXI) 可以通过根据从步骤 2 的化合物 (Iaa) 和化合物 (Iba) 得到化合物 (III) 的方法处理化合物 (XX) 得到。

化合物 (XV) 可以通过使用化合物 (XXI)、按步骤 1 记载的方

法得到。此外， R^2 为氨基、取代或非取代的低级单烷基取代氨基、取代或非取代低级二烷基取代氨基、取代或非取代芳香烷基氨基、取代或非取代芳香基氨基、取代或非取代 N-取代杂环基时，可以根据药物化学杂志（J. Med. Chem）、39 卷、304 页（1996 年）等记载的方法，将化合物（XXI）在四氢呋喃等惰性溶剂中、在 $0^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ 的温度下用氯甲酸苯酯或氯甲酸对硝基苯酯形成相应的氨基甲酸盐后，在相同温度下和相应的胺反应合成目的化合物。

上述各制造方法中的中间体和目的化合物可以用有机合成化学中常用的精制方法、例如过滤、萃取、洗净、干燥、浓缩、重结晶、各种层析等方法进行分离、精制。此外对于中间体可以不经特别的精制而直接用于下面的反应。

在化合物（I）中存在几何异构体、光学异构体等立体异构体，本发明包括这些异构体、包括全部可能的异构体及其混合物。

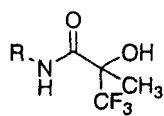
希望取得化合物（I）的盐时，以盐的形式得到化合物（I）时可以无需精制，此外如果得到游离型时，可以将化合物（I）溶剂或悬浊于适当的溶剂、加入酸形成盐后进行分离、精制。

此外，化合物（I）可能以水或各种溶剂加成物的形式存在，本发明包括这些加成物。

接着，化合物（I）的具体例子如表 1 至表 3 所示。

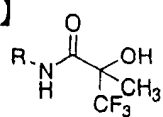
表 1 至表 3 中，“Compd. No.”表示化合物号，“enantiomer”表示非对映异构体，“position”表示位置。

【表1-1】



Compd. No.	R	Compd. No.	R
1-1		1-9	
1-2		1-10	
1-3		1-11	
1-4		1-12	
1-5		1-13	
1-6		1-14	
1-7		1-15	
1-8		1-16	

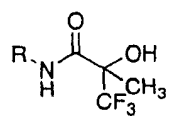
【表1-2】



Compd. No.	R	Compd. No.	R
1-17		1-25*	
1-18		1-26**	
1-19		1-27	
1-20		1-28	
1-21		1-29	
1-22		1-30	
1-23		1-31	
1-24		1-32	

*; (S)-enantiomer, **; (R)-enantiomer

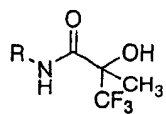
【表1-3】



Compd. No.	R	Compd. No.	R
1-33		1-41	
1-34		1-42	
1-35		1-43	
1-36		1-44	
1-37		1-45	
1-38		1-46*	
1-39		1-47*	
1-40		1-48	

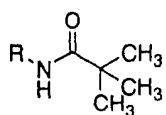
∴ (S)-enantiomer

【表1-4】



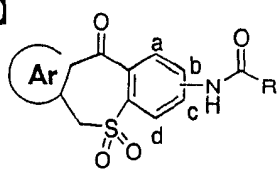
Compd. No.	R
1-49	
1-50	
1-51	
1-52	
1-53	
1-54	
1-55	

【表2-1】



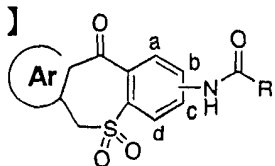
Compd. No.	R	Compd. No.	R
2-1		2-9	
2-2		2-10	
2-3		2-11	
2-4		2-12	
2-5			
2-6			
2-7			
2-8			

【表3-1】



Compd. No.	Ar	Position	R	Compd. No.	Ar	Position	R
3-1		a	-CH ₃	3-11		a	
3-2		a	-CH ₃	3-12		a	
3-3		c	-CH ₃	3-13		a	
3-4		a	-CF ₃	3-14		a	
3-5		c	-CF ₃	3-15		a	
3-6		a	-OCH ₂ CH ₃	3-16		a	
3-7		a	-CH ₂ OH	3-17		a	
3-8		a	-CH ₂ Cl	3-18		a	
3-9		a		3-19		a	
3-10		a		3-20		a	

【表3-2】



Compd. No.	Ar	Position	R	Compd. No.	Ar	Position	R
3-21		a		3-31		a	
3-22		a		3-32		a	
3-23		a					
3-24		a					
3-25		a					
3-26		a					
3-27		a					
3-28		a					
3-29		a					
3-30		d					

实施发明的最佳形式

接着就作为尿频、尿失禁治疗药的化合物(I)的作用进行详细的说明。 $[IC_{50}]$ 在下述记载的实验例1和2中、表示引起膀胱组织最大收缩舒张50%的实验化合物的浓度。

实施例1

将雄性 albino Hartley 豚鼠(350-550克)用戊巴比妥钠麻醉后放血致死。打开下方腹腔,确定膀胱的位置。确定位置后,除净其周围的结缔组织和脂肪组织。切除膀胱腹侧表面上的2根骨盆神经后,将膀胱从尿道的入口处取出。将膀胱现在K-H(krebs-Henseleit)缓冲液[组成(毫摩尔):氯化钠118,氯化钾4.7,硫酸镁1.2,磷酸二氢钾1.2,氯化钙2.5,碳酸氢钠25和D-葡萄糖11.1]中洗净后,置于泡在陪替氏培养皿中缓冲液的纱布上。切取膀胱的圆顶和三角部弃之。用剪刀纵向剪断背侧中央,将膀胱平置于纱布上。除去膀胱的粘膜。沿经度方向(垂直)剪断膀胱背侧部,得到6条宽约2.0毫米、长约10毫米的长条。

分别将各个条的一端固定于塑料支持棒,固定于20毫升组织浴(K-H缓冲液)中,将浴液加温至37℃,通入5%二氧化碳和95%氧气的混合气。溶液的pH调成大约7.4。长条的另一端用缝合线接在张力换能器上(force-displacement transducer;日本光电TB-611T)。将换能器连接在多导仪(日本光电AP-621G)上,在记录器(YOKOGAWA型3066)上记录张力变化。多导仪以0.5克/厘米标定。

将组织在没有前负荷的情况下在缓冲液中孵育15分钟后,为其加上1小时的张力。所加的前负荷张力为1.5克,将其舒张至1克。每隔15分钟对组织进行清洗,在清洗立即前调节张力至1.5克,组织的张力调节为1克的稳定状态。平衡后,加入50毫摩/升氯化钾(浴液的总浓度),10分钟后洗净组织。每隔30分钟加入氯化钾,10分钟后洗净,反复使用氯化钾使氯化钾所致的收缩强度达到恒定。确认应用了氯化钾的组织恒定收缩、洗净后舒张至稳定状态时,再次加入50毫摩/升氯化钾。组织达到稳定状态,得到基线后,以半对数单位增加的累积法应用实验化合物。各浓度的作用时间为30分钟。化合物的作用以激动剂诱发张力的最大舒张%来表示。

结果如表4所示。

更进一步,记载了实验例1中改变氯化钾浓度的实验例。

实验例 2

按实验例 1 相同的方法制成离体膀胱标本，测定标本的张力。将组织的张力调节至 1 克的稳定状态，应用 15 毫摩/升的氯化钾。确认出现氯化钾所致节律性收缩，洗净组织，再次应用 15 毫摩/升的氯化钾，出现节律性收缩一定后，以半对数单位增加的累积法应用实验化合物。各浓度的作用时间为 30 分钟。化合物的作用以激动剂诱发张力的最大舒张 % 来表示。

结果如表 4 所示。

表 4

化合物 序号	IC ₅₀ (μ M) KCl (15 mmol/L)	IC ₅₀ (μ M) KCl (50 mmol/L)
1-1	2.6	>10
1-2	5.1	>10
1-3	6.3	>10
1-4	3.2	4.5
1-5	4.0	8.7
1-7	>10	N.T.
1-8	7.5	N.T.
1-9	>10	N.T.
1-14	>10	N.T.
1-19	4.3	N.T.
1-22	6.5	N.T.
1-24	>10	N.T.
1-25	2.6	10.5
1-26	6.6	6.3
1-28	>10	N.T.
1-29	2.4	N.T.
1-33	0.7	N.T.
1-35	2.5	N.T.
3-5	8.3	8.7
3-9	>10	N.T.
3-12	>10	N.T.
3-14	>10	N.T.

N.T. = 未测定

此外，本发明化合物的有效性以用于评价排尿间隔的延长作用的下述记载的实验方法进行确证。

实验例 3

雄性 SD 系大鼠 (200 - 300 克) 用戊巴比妥钠 50 毫克/千克腹腔内给药麻醉。将大鼠的腹部、大腿部和头的后背部的毛剃除，用 70% 乙醇消毒。为对股动脉进行插管，将其大腿部切开，露出股动脉。将充填有添加了肝素 (1000 单位/毫升) 的生理盐水的导管插入动脉 2~3 厘米，将其先端置于腹部大动脉位置。导管的末端在颈背部露出体外，密封并固定于皮肤。插入膀胱导管时，参考 Yaksh 等的方法 [美国生理学杂志 (Am. J. Physiol.)、251 卷、R1177 - 1185 (1986 年)]，植入导管。切开中腹部露出膀胱。切开膀胱的圆顶，作一个很小的开口部。往膀胱内插入充有生理食盐水的导管，用丝线结扎固定。导管的另一端用套针通过皮下在颈背部露出体外。密封露出的导管端固定于皮肤。缝合腹部肌肉和皮肤，使实验动物从麻醉中恢复。

手术 24~28 小时后称量大鼠，关入霍尔曼笼 (夏目制作所)，在半拘束状态下进行实验。动脉导管连接血压测定用压力换能器 (日本光电 DX-300)。用 PES0 管和 3 通活塞将膀胱导管连接于生理盐水注入用泵和压力换能器。开始经膀胱注入生理盐水 (0.05 毫升/分钟)，且在实验期间中持续。用日本光电多导仪记录血压、心率和膀胱内压力的变化。平衡至被检动物的排尿类型一定 (约 60~120 分钟)。在这个时间点记录各实验参数的基础值，对于大鼠以用量 1 毫克/千克 (体重) 的给药量强制经口给予实验化合物 (0.3% 羧甲基纤维素 - 生理盐水)。化合物对于实验参数的效果在给药后 5 小时观察。作为对照药，使用クロマカリム。化合物给药后每 1 小时至 5 小时后的收缩间隔、全身血压和心率，以给药前值为 100 表示成相对值。

结果如表 5 和表 6 所示。

表 5

化合物序号	给药量 (mg/kg)	时间 (h)	收缩间隔 (%)
1-1	1	0	100±0
		1	138±15
		2	166±16
		3	170±6
		4	181±16
		5	203±21
1-2	1	0	100±0
		1	116±8
		2	136±5
		3	149±9
		4	143±5
		5	139±6
1-3	1	0	100±0
		1	123±15
		2	135±11
		3	144±10
		4	160±19
		5	160±16
1-7	1	0	100±0
		1	116±9
		2	138±12
		3	156±17
		4	155±16
		5	155±17
1-9	1	0	100±0
		1	129±23
		2	123±10
		3	143±12
		4	135±16
		5	130±5
1-19	1	0	100±0
		1	114±9
		2	139±7
		3	136±11
		4	145±6
		5	167±15
1-24	1	0	100±0
		1	140±11
		2	121±17
		3	160±19
		4	169±25
		5	169±25

化合物序号	给药量 (mg/kg)	时间 (h)	收缩间隔 (%)
1-25	0.1	0	100±0
		1	108±9
		2	140±9
		3	140±12
		4	148±13
		5	163±17
1-26	0.1	0	100±0
		1	118±8
		2	137±7
		3	145±7
		4	152±8
		5	168±7
1-28	1	0	100±0
		1	127±10
		2	139±7
		3	133±6
		4	140±3
		5	145±3
1-33	1	0	100±0
		1	124±15
		2	137±15
		3	137±4
		4	142±10
		5	148±21
1-35	1	0	100±0
		1	115±2
		2	133±12
		3	131±15
		4	152±4
		5	148±3
3-5	1	0	100±0
		1	131±12
		2	152±4
		3	145±18
		4	157±13
		5	158±4
3-9	1	0	100±0
		1	122±7
		2	128±16
		3	129±18
		4	150±19
		5	160±21

3-12	1	0	100±0
		1	118±18
		2	153±20
		3	152±17
		4	161±26
		5	165±19

表 6

化合物序号	给药量 (mg/kg)	时间 (h)	收缩间隔 (%)	血压 (%)	心率 (%)
1-1	10	0	100±0	100±0	100±0
		1	124±4	97±5	97±4
		2	139±9	96±5	101±4
		3	154±14	94±4	100±3
		4	176±13	94±3	100±3
		5	190±15	93±3	100±3
1-25	10	0	100±0	100±0	100±0
		1	133±15	96±3	111±5
		2	128±10	93±1	109±5
		3	149±19	95±2	110±4
		4	180±22	93±1	107±6
		5	183±14	95±1	104±7
1-25	3	0	100±0	100±0	100±0
		1	129±8	96±1	105±4
		2	125±14	94±2	105±4
		3	143±22	93±2	104±3
		4	165±22	93±2	99±2
		5	161±13	94±2	98±2
クロマカリム	1	0	100	100	100
		1	124	46	98
		2	133	52	100
		3	142	54	98
		4	133	60	99
		5	133	64	99

化合物(I)可以制成例如片剂、胶囊剂、糖浆剂等常用的剂型,以口服、或者肌肉内注射、静脉内注射、点滴、栓剂等的直肠内给药等非口服给药的方式给药。其口服或非口服给药的剂型的制剂化可以按通常所知的方法,例如可以还有各种赋形剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、等张化剂、乳化剂等。

作为所使用的制剂载体,例如有水、注射用蒸馏水、生理盐水、葡萄糖、果糖、蔗糖、甘露醇、乳糖、淀粉、纤维素、甲基纤维素、スルホキシ甲基纤维素、羟丙基纤维素、褐藻酸、滑石、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸氢钙、硬脂酸镁、尿素、硅树脂、脱水山梨糖酐脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯等。

化合物(I)的有效量和给药次数因给药形式、患者的年龄、体重、所治疗症状的性质或重症度等的不同而不同,但通常的给药量,在口服时为每个成人 0.01 毫克~1 克,优选 0.05~50 毫克,一天一次至数次。在静脉给药等非口服口服时,每个成人 0.001~100 毫克,优选 0.01~10 毫克,一天一次至数次。但是,此给药量因上述各种条件的变化而变化。

下面就参考例和实施例说明本发明的形式。

参考例和实施例所用的质子核磁共振波谱(NMR)的峰位置从四甲基硅烷在低场侧以百万分之一单位(ppm)表示。峰的性状如下表示。

s: 单峰、d: 双峰、t: 三重峰、q: 四重峰、m: 多重峰、br: 宽峰。

参考例 1

3-(3-氨基苯基硫甲基)噻吩-2-羧酸甲酯

在冰冷却下,往 3-氨基硫代苯酚(2.3g, 18.7mmol)和三乙胺(3.12ml, 22.4mmol)的二氯甲烷(30ml)溶液中缓慢加入 3-溴甲基噻吩-2-羧酸甲酯(6.24g, 22.4mmol),搅拌 30 分钟。反应结束后,往反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗净,用无水硫酸镁干燥。滤去干燥剂,将有机层减压浓缩,所得油状物用硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=7/1)进行精制,

得到油状的 3-(3-氨基苯基硫甲基)噻吩-2-羧酸甲酯(4.82g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.63 (br, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 6.49 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 6.64 (s, 1H), 6.71 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.02 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.05 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J=5.3$ Hz).

参考例 2

3-(3-乙酰胺基苯基硫甲基)噻吩-2-羧酸甲酯

将参考例 1 所得的胺(4.81g, 17.3mmol)溶于二氯甲烷(50 毫升), 在冰冷却下往其中加入三乙胺(2.87ml, 20.7mmol)和无水乙酸(1.78ml, 19.0mmol), 搅拌 2 小时。反应结束后, 往反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗净, 用无水硫酸镁干燥。滤去干燥剂, 将有机层减压浓缩, 点滴 3-(3-乙酰胺基苯基硫甲基)噻吩-2-羧酸甲酯(5.25g, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 7.02 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.17 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.36 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.58 (br, 1H).

参考例 3

3-(3-乙酰胺基苯基硫甲基)噻吩-2-羧酸

将参考例 2 所得的甲酯(5.25g, 17.2mmol)溶于甲醇(30 毫升), 加入 2mol/L 氢氧化钠水溶液(30 毫升), 在 60℃下搅拌 1 小时。浓缩反应液后, 用 1mol/L 盐酸调 pH 至 3, 滤取析出的白色固体。所得白色固体用水充分洗净, 干燥, 得到 3-(3-乙酰胺基苯基硫甲基)噻吩-2-羧酸(4.06g, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.03 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 6.96 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.11 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.19 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.63 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 9.93 (br, 1H).

参考例 4

9-乙酰胺基-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮[化合物 A]

7-乙酰胺基-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮[化合物 B]

将参考例 3 所得的羧酸 (3.0g, 9.9mmol) 悬浊于二氯甲烷 (30 毫升), 在冰冷却下往其中导入三氟乙酸酐 (2.24ml, 15.9mmol), 在室温下搅拌 2 小时。将反应液再此用冰冷却后, 加入三氟化硼·二乙醚配合物 (0.5 当量), 在室温下搅拌过夜。反应结束后, 二氯甲烷层依次用水、5% 碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗净, 用无水硫酸镁干燥。滤去干燥剂后, 将有机层减压浓缩, 所得油状物用硅胶柱层析 (氯仿/甲醇 = 100/1) 进行精制, 分别得到 9-乙酰胺基-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮[化合物 A] (0.74g, 28%) 和 7-乙酰胺基-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮[化合物 B] (1.03g, 37%)。

[化合物 A] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.18 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.96 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 9.98 (br, 1H).

[化合物 B] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.09 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 7.15 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 7.95 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 10.34 (br, 1H).

参考例 5

9-氨基-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮

将参考例 4 所得的 9-乙酰胺基-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (0.74g, 2.5mmol) 在甲醇 (15 毫升) 和浓盐酸 (15 毫升) 的混合溶剂中加热回流 1 小时。将反应液注入饱和碳酸氢钠水溶液中, 用乙酸乙酯 (25 毫升) 提取。有机层用饱和食盐水洗净, 用无水硫酸镁干燥。将干燥剂滤去后, 将有机层减压浓缩, 得到黄色固

体的 9-氨基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫草-10-酮(0.6g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (s, 2H), 5.70 (br, 1H), 6.63 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 6.95 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.10 (t, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J=5.0$ Hz).

参考例 6

7-氨基-4,10-二氢噻吩[3,2-c][1]苯并硫草-10-酮

用参考例所得的 7-乙酰胺基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫草-10-酮代替 9-乙酰胺基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫草-10-酮,根据和参考例 5 几乎相同的方法,得到白色固体的 7-氨基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫草-10-酮(收率 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.98 (s, 2H), 4.16 (br, 2H), 6.63 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 6.77 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J=8.6$ Hz).

参考例 7

9-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫草-10-酮

将 3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酸(0.79g, 5.0mmol)溶于二甲基乙酰胺(10 毫升),在 -15°C 下加入亚硫酸氯(0.36ml, 5.0mmol),在 $-15\sim -5^\circ\text{C}$ 下搅拌 1 小时。往此反应液中加入参考例 5 所得的 9-氨基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫草-10-酮(0.62g, 2.5mmol),在室温下搅拌过夜。将反应液减压浓缩,所得油状残渣溶于乙酸乙酯(50 毫升),有机层依次用 5% 碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗净,用无水硫酸镁干燥。滤去干燥剂后,将有机层减压浓缩,所得油状的残渣用硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯 = 5/1)进行精制,再进一步用己烷研磨,得到 9-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫草-10-酮(0.60g,

63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.72 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.22 (br, 1H), 6.97 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.43 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 8.29 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 10.62 (br, 1H).

参考例 8

5-乙酰胺基酞酮

将 5-氨基酞酮 (10g, 67.05mmol) 溶于四氢呋喃 (100 毫升), 加入三乙胺 (18.64ml, 134mmol), 在冰冷却下滴入乙酸酐 (12.61ml, 134mmol)。在室温下搅拌 3 小时后, 往反应液中加入 5% 碳酸氢钠水溶液, 滤取析出的白色固体。所得固体用水洗净数次, 干燥, 得到 5-乙酰胺基酞酮 (12.45g, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.09 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 7.54 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 8.20 (s, 1H), 10.25 (br, 1H).

参考例 9

3-乙酰胺基-6-(4-甲氧基苯氧基甲基)苯甲酸

将 4-甲氧基苯酚 (1.95g, 15.7mmol) 和 28% 甲醇钠 (15.7mmol) 在甲醇 (30 毫升) 中、室温下反应 30 分钟, 反应结束后, 馏去溶剂, 得到苯酚钠。将所得苯酚钠和参考例 8 所得的 5-乙酰胺基酞酮 (3.0g, 15.7mmol) 在二甲苯 (30 毫升) 中加热回流 14 小时进行反应。将反应液注入水中, 用乙醚 (30 毫升) 洗净 2 次。水层用 1mol/L 盐酸调 pH 至 3, 滤取析出的固体, 得到 3-乙酰胺基-6-(4-甲氧基苯氧基甲基)苯甲酸 (2.49g, 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.06 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.83 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 6.86 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.17 (s, 1H), 10.10 (br, 1H), 12.96 (br, 1H).

参考例 10

9-乙酰胺基-2-甲氧基-6,11-二氢二苯并[b,e]氧杂七环-11-酮
用参考例 9 所得 3-乙酰胺基-6-(4-甲氧基苯氧基甲基)苯

甲酸代替 3- (3- 乙酰胺基苯基硫甲基) - 2- 羧酸, 按照参考例 4 相同的方法, 得到 9- 乙酰胺基- 2- 甲氧基- 6, 11- 二氢二苯并[b, e]氧杂七环- 11- 酮 (收率 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.98 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.10 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.61 (br, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=8.3$ Hz).

参考例 11

9- 氨基- 2- 甲氧基- 6, 11- 二氢二苯并[b, e]氧杂七环- 11- 酮

将参考例 10 所得的 9- 乙酰胺基- 2- 甲氧基- 6, 11- 二氢二苯并[b, e]氧杂七环- 11- 酮 (0.93g, 3.1mmol) 在浓盐酸 (15 毫升) 和甲醇 (15 毫升) 的混合溶剂中加热回流 1 小时。反应结束后, 按参考例 5 相同方法, 得到 9- 氨基- 2- 甲氧基- 6, 11- 二氢二苯并[b, e]氧杂七环- 11- 酮 (收率 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.85 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.30 (br, 2H), 6.63 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 6.77 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.10 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.66 (s, 1H).

参考例 12

(S) - 3, 3, 3- 三氟- 2- 羟基- 2- 甲基丙酸

在 0℃ 下往 3, 3, 3- 三氟- 2- 羟基- 2- 甲基丙酸 (13.0g, 82.3mmol) 的乙醇溶液 (60 毫升) 中滴入 (S) - (-) - 1- 苯乙胺 (9.97g, 82.3mmol), 在室温下搅拌 1 小时。然后减压浓缩, 得到白色结晶的盐。将此盐用 10% 丁醇/甲苯溶液 (60 毫升) 重结晶, 反复 6 次, 得到 S 体的 3, 3, 3- 三氟- 2- 羟基- 2- 甲基丙酸的苯乙胺盐 {(S, S) 盐} (3.85g, 13.8mmol, 97% e.e.)。其光学纯度由 $^1\text{H-NMR}$ 确定。将所得的 {(S, S)} 盐溶于 2mol/L 盐酸, 加入乙醚, 在室温下搅拌 1 小时。有机层依次用水、饱和食盐水洗净, 用无水硫酸镁干燥。滤去干燥剂后, 将有机层减压浓缩, 得到白色结晶的 (S) - 3, 3, 3- 三氟- 2- 羟基- 2- 甲基丙酸 (2.13g, 13.5mmol, 回收 32% S 体)。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (s, 3H)

参考例 13

(R) - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 羟基 - 2 - 甲基丙酸

用 (R) - (-) - 1 - 苯乙胺代替 (S) - (-) - 1 - 苯乙胺, 按参考例 12 相同的方法, 得到 (R) - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 羟基 - 2 - 甲基丙酸。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (s, 3H)

参考例 14

(S) - 9 - (3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 羟基 - 2 - 甲基丙酰氨基) - 4, 10 - 二氢噻吩并[3, 2 - c][1]苯并硫草 - 10 - 酮

用参考例 5 所得的 9 - 氨基 - 4, 10 - 二氢噻吩并[3, 2 - c][1]苯并硫草 - 10 - 酮 (0.56g, 2.26mmol) 和参考例 12 所得的 (S) - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 羟基 - 2 - 甲基丙酸 (0.72g, 4.52mmol), 按参考例 7 相同方法, 得到 (S) - 9 - (3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 羟基 - 2 - 甲基丙酰氨基) - 4, 10 - 二氢噻吩并[3, 2 - c][1]苯并硫草 - 10 - 酮 (0.87g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.16 (br, 1H), 6.98 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 7.43 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 10.72 (br, 1H).

参考例 15

(R) - 9 - (3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 羟基 - 2 - 甲基丙酰氨基) - 4, 10 - 二氢噻吩并[3, 2 - c][1]苯并硫草 - 10 - 酮

用参考例 5 所得的 9 - 氨基 - 4, 10 - 二氢噻吩并[3, 2 - c][1]苯并硫草 - 10 - 酮 (0.37g, 1.49mmol) 和参考例 13 所得的 (R) - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 羟基 - 2 - 甲基丙酸 (0.47g, 2.97mmol), 按参考例 7 相同方法, 得到 (R) - 9 - (3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 羟基 - 2 - 甲基丙酰氨基) - 4, 10 - 二氢噻吩并[3, 2 - c][1]苯并硫草 - 10 - 酮 (0.57g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.16 (br, 1H), 6.97 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.43 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.62 (d, 1H,

$J=5.0$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 10.72 (br. 1H).

参考例 16

2- (3- 甲氧基苯基硫甲基) - 6- 硝基苯甲酸甲酯

在冰冷却下往 3- 甲氧基硫代苯酚 (0.54g, 0.48mmol) 和三乙胺 (0.42ml, 0.59mmol) 的二氯甲烷 (30 毫升) 溶液中缓慢加入 2- 溴甲基- 6- 硝基苯甲酸甲酯 (1.45g, 5.3mmol), 搅拌 3 小时。反应结束后, 往反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗净, 用无水硫酸镁干燥。滤去干燥剂后, 将有机层减压浓缩, 所得油状物用硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯 = 7/1) 进行精制, 得到 2- (3- 甲氧基苯基硫甲基) - 6- 硝基苯甲酸甲酯 (1.29g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.74 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 6.76 (ddd, 1H, $J=7.9$ Hz, 2.0 Hz, 1.0 Hz), 6.80 (t, 1H, $J=2.0$ Hz), 6.86 (ddd, 1H, $J=7.9$ Hz, 2.0 Hz, 1.0 Hz), 7.17 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.56 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 1.0 Hz), 7.97 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 1.0 Hz).

参考例 17

2- (3- 甲氧基苯基硫甲基) - 6- 硝基苯甲酸

将参考例 16 所得的 2- (3- 甲氧基苯基硫甲基) - 6- 硝基苯甲酸甲酯 (0.96g, 2.88mmol) 溶于甲醇 (10 毫升), 加入 4mol/L 氢氧化钠水溶液 (10 毫升), 加热回流 2 小时。反应后, 将反应液浓缩, 用 1mol/L 盐酸水溶液调节 pH 至 3, 得到析出的白色固体 2- (3- 甲氧基苯基硫甲基) - 6- 硝基苯甲酸 (0.85g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.71 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.75-6.80 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 2H), 7.20 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.59 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 14.01 (br, 1H).

参考例 18

3- 甲氧基 - 10- 硝基 - 6, 11- 二氢二苯并[b, e]硫革 - 11- 酮

将参考例 17 所得的 2- (3- 甲氧基苯基硫苯基) - 6- 硝基苯甲酸 (0.92g, 2.88mmol) 悬浊于二氯甲烷 (30 毫升), 加入无水三氯乙

酸酐 (0.81g, 5.76mmol), 在室温下搅拌 2 小时。将反应液用冰冷却, 加入三氯化硼·乙醚 (0.13ml, 1.06mmol), 反应 1 小时。反应结束后, 往反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗净, 用无水硫酸镁干燥。滤去干燥剂后, 将有机层减压浓缩, 所得油状物用硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯 = 6/1) 进行精制, 得到 3-甲氧基-10-硝基-6, 11-二氢二苯并[b, e]硫草-11-酮 (0.40g, 46%)。

¹ H-NMR (CDCl₃) δ : 3.84 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 6.75 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.91 (dd, 1H, J=8.9 Hz, 2.0 Hz), 7.50–7.54 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H, J=5.9 Hz, 3.6 Hz), 7.98 (d, 1H, J=8.9 Hz).

实施例 1-1

5, 5-二氧-9-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 1-1)

将参考例 7 所得的 9-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (0.3g, 0.77mmol) 溶于二氯甲烷 (30 毫升), 在冰冷却下加入 3-氯过苯甲酸 (0.67g, 3.5 当量), 在室温下搅拌 3 小时。反应结束后, 反应液依次用 5% 亚硫酸钠水溶液、5% 碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗净, 用无水硫酸镁干燥。滤去干燥剂后, 将有机层减压浓缩, 所得油状残渣用硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯 = 3/1) 进行精制, 再进一步用异丙基醚研磨, 得到化合物 1-1 (0.21g, 64%)。

¹ H-NMR (CDCl₃) δ : 1.74 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 7.03 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.74 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.76 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.97–8.03 (m, 2H), 8.67 (d, 1H, J=8.3 Hz), 10.80 (br, 1H).

在下面的实施例 1-2 至实施例 1-24、实施例 1-26 至实施例 1-47、实施例 1-53 至实施例 1-55、实施例 2-1 至实施例 2-12 和实施例 3-1 至实施例 3-32 中, 除了用相应的三环类苯并硫草衍生物代替 9-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮以外, 以实施例 1-1 相同方

法得到目的化合物, 在实施例 1-51、1-52、2-10 中, 除了用相应的三环类苯并硫革衍生物代替 1-50 的原料 3-甲氧基-10-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫革-11-酮外, 以实施例 1-50 相同方法得到目的化合物。

实施例 1-2

5, 5-二氧-7-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫革-10-酮(化合物 1-2)(收率 68 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.62 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 7.24 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.57 (br, 1H), 8.03-8.09 (m, 2H), 8.26 (d, 1H, J=7.9 Hz), 8.73 (s, 1H), 10.81 (br, 1H).

实施例 1-3

5, 5-二氧-1-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢苯并[b,e]硫革-11-酮(化合物 1-3)(收率 90 %)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.74 (s, 3H), 4.04 (br, 1H), 4.81 (s, 2H), 7.48-7.63 (m, 2H), 7.71 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.90 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.05 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.46 (d, 1H, J=8.1 Hz), 9.76 (br, 1H).

实施例 1-4

5, 5-二氧-1-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢苯并[b,e]硫革-11-酮(化合物 1-4)(收率 88 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.62 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 7.50-7.66 (m, 3H), 7.91 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.96 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.22 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.65 (s, 1H), 10.69 (br, 1H).

实施例 1-5

9, 9-二氧-5-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 3-c][1]苯并硫革-4-酮(化合物 1-5)(收率 70 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.54 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 7.33 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.59 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.72 (br, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H), 8.15 (d, 1H, J=7.1 Hz), 10.61 (br, 1H).

实施例 1-6

9, 9-二氧-7-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[2, 3-c][1]苯并硫草-4-酮 (化合物 1-6) (收率 72%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.61 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.97 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.69 (s, 1H), 10.80 (br, 1H).

实施例 1-7

9, 9-二氧-5-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢呋喃并[2, 3-c][1]苯并硫草-4-酮 (化合物 1-7) (收率 80%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.58 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.83 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.83-7.93 (m, 2H), 8.42 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 10.88 (br, 1H).

实施例 1-8

9, 9-二氧-7-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢呋喃并[2, 3-c][1]苯并硫草-4-酮 (化合物 1-8) (收率 73%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.62 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 6.96 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.82 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.27 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.76 (s, 1H), 10.78 (br, 1H).

实施例 1-9

5, 5-二氧-8-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 1-9) (收率 67%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.61 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.24 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.55 (br, 1H), 8.03 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 8.29 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.3 Hz), 8.51 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 10.67 (br, 1H).

实施例 1-10

5, 5-二氧-6-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 1-10 收率 80

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.57 (s, 3H), 3.93 (br, 1H), 4.83 (s, 2H), 7.00 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.66-7.79 (m, 3H), 8.91 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 1.3 Hz), 11.41 (br, 1H).

实施例 1-11

5, 5-二氧-9-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢呋喃并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 1-11) (收率 89%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.57 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.79-7.97 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=4.5 Hz), 11.11 (br, 1H).

实施例 1-12

5, 5-二氧-8-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢呋喃并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 1-12) (收率 53%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.61 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 6.80 (d, 1H, J=1.7 Hz), 7.54 (br, 1H), 8.05 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.12 (d, 1H, J=8.6 Hz), 8.29 (d, 1H, J=8.6 Hz), 8.53 (s, 1H), 10.67 (br, 1H).

实施例 1-13

5, 5-二氧-7-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢呋喃并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 1-13) (收率 87%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.63 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.78 (d, 1H, J=1.7 Hz), 7.46 (br, 1H), 8.02 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.28 (dd, 1H, J=8.4 Hz, 2.2 Hz), 8.76 (d, 1H, J=2.2 Hz), 10.72 (br, 1H).

实施例 1-14

10, 10-二氧-6-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)

- 5, 11 - 二氢[1]苯并硫萆并[3, 4 - b]吡啶 - 5 - 酮 (化合物 1 - 14) (收率 55 %)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.51 (s, 3H), 5.38 (d, 1H, $J = 18.2$ Hz), 5.45 (d, 1H, $J = 18.2$ Hz), 7.55-7.67 (m, 2H), 7.75-7.93 (m, 3H), 8.10 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, 1.3 Hz), 8.78 (dd, 1H, $J = 4.6$ Hz, 1.3 Hz), 10.60 (br, 1H).

实施例 1 - 15

10, 10 - 二氧 - 7 - (3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 羟基 - 2 - 甲基丙酰氨基) - 5, 11 - 二氢[1]苯并硫萆并[3, 4 - b]吡啶 - 5 - 酮 (化合物 1 - 15) (收率 40 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, 4.6 Hz), 8.04-8.12 (m, 3H), 8.46 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, 1.6 Hz), 8.76 (dd, 1H, $J = 4.6$ Hz, 1.6 Hz), 9.47 (br, 1H).

实施例 1 - 16

10, 10 - 二氧 - 8 - (3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 羟基 - 2 - 甲基丙酰氨基) - 5, 11 - 二氢[1]苯并硫萆并[3, 4 - b]吡啶 - 5 - 酮 (化合物 1 - 16) (收率 48 %)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.61 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, 4.9 Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 8.24 (dd, 1H, $J = 8.6$ Hz, 2.1 Hz), 8.36 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, 1.6 Hz), 8.65 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.80 (dd, 1H, $J = 4.9$ Hz, 1.6 Hz), 10.79 (br, 1H).

实施例 1 - 17

6, 6 - 二氧 - 10 - (3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 羟基 - 2 - 甲基丙酰氨基) - 5, 11 - 二氢[1]苯并硫萆并[4, 3 - b]吡啶 - 11 - 酮 (化合物 1 - 17) (收率 62 %)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.60 (s, 3H), 5.44 (s, 2H), 7.73 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, 4.6 Hz), 7.85 (s, 1H), 7.86-7.96 (m, 3H), 8.24 (dd, 1H, $J = 6.6$ Hz, 3.0 Hz), 8.81 (dd, 1H, $J = 4.6$ Hz, 1.6 Hz), 10.40 (br, 1H).

实施例 1 - 18

10, 10 - 二氧 - 6 - (3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 羟基 - 2 - 甲基丙酰氨基)

- 5, 11-二氢[1]苯并硫草并[3, 4-c]吡啶-5-酮 (化合物 1-18)
(收率 39%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 7.76 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.94 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, 1.0 Hz), 8.40 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, 1.0 Hz), 8.60 (s, 1H), 8.79 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 9.76 (br, 1H).

实施例 1-19

5, 5-二氧-7-氟-1-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮 (化合物 1-19) (收率 89%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.53 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.53-7.64 (m, 3H), 7.72 (br, 1H), 7.79-7.86 (m, 2H), 7.99 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 10.40 (br, 1H).

实施例 1-20

5, 5-二氧-7-氟-3-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮 (化合物 1-20) (收率 88%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.59 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.50-7.61 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.60 (s, 1H).

实施例 1-21

5, 5-二氧-9-氟-1-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮 (化合物 1-21) (收率 100%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.51 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.43-7.58 (m, 3H), 7.64 (br, 1H), 7.80-7.91 (m, 3H), 10.56 (br, 1H).

实施例 1-22

5, 5-二氧-9-氟-3-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮 (化合物 1-22) (收率

72%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.53 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.47–7.61 (m, 3H), 7.92 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 8.14 (dd, 1H, $J=8.7$ Hz, 2.3Hz), 8.57 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 10.72 (br, 1H).

实施例 1-23

5, 5-二氧-8-甲基-1-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮(化合物 1-23) (收率 77%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.90 (brs, 1H), 4.76 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.70 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.46 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 9.77 (br, 1H)

实施例 1-24

5, 5-二氧-8-甲氧基-1-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮(化合物 1-24) (收率 46%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 6.70 (d, 2H, $J=2.3$ Hz), 7.00 (dd, 1H, $J=8.3$ Hz, 2.3 Hz), 7.70 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 8.12 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 8.47 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 9.82 (br, 1H)

实施例 1-25

(S) - (+) - 5, 5-二氧-9-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮(化合物 1-25)

将参考例 14 所得的 (S) - 9-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (1.07g, 2.26mmol) 溶于二氯甲烷 (40 毫升), 在冰冷却下加入 3-氯过苯甲酸 (1.95g, 3.5 当量), 在室温下搅拌 3 小时。反应结束后, 反应液依次用 5% 亚硫酸钠水溶液、5% 碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗

净，用无水硫酸镁干燥。滤去干燥剂，有机层减压浓缩，所得油状残渣用硅胶柱层析（己烷/乙酸乙酯 = 3/1）进行精制，再进一步用异丙基醚研磨，得到化合物 1-25（0.71g, 75%）。

熔点：254 - 256℃

$[\alpha]_D^{20} +32.2^\circ$ (c=0.10, CH₃OH)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.57 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.78 (br, 1H), 7.83-7.91 (m, 2H), 8.05 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.41 (d, 1H, J=7.2 Hz), 10.88 (br, 1H).

实施例 1-26

(R) - (-) - 5, 5-二氧-9-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮（化合物 1-26）（收率 76%）

熔点：254 - 256℃

$[\alpha]_D^{20} -38.2^\circ$ (c=0.10, CH₃OH)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.56 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.18 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.79 (br, 1H), 7.83-7.91 (m, 2H), 8.07 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.39 (d, 1H, J=7.0 Hz), 10.87 (br, 1H).

实施例 1-27

5, 5-二氧-8-羟基-1-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢苯并[b,e]硫草-11-酮（化合物 1-27）（收率 36%）

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.54 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.76 (d, 1H, J=2.0 Hz), 6.91 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.77-7.83 (m, 4H), 8.19 (dd, 1H, J=5.6 Hz, 3.3 Hz), 10.25 (brs, 1H)

实施例 1-28

5, 5-二氧-6-甲氧基-9-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮（化合物 1-28）（收率 79%）

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.55 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.11 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 7.68 (br, 1H), 7.95 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 8.17 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 10.18 (br, 1H).

实施例 1-29

5, 5-二氧-6-甲基-9-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 1-29) (收率 88%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.56 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.12 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.75 (br, 1H), 7.97 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 8.20 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 10.37 (br, 1H).

实施例 1-30

8-氯-5, 5-二氧-7-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 1-30) (收率 65%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81 (s, 3H), 3.75 (br, 1H), 4.73 (s, 2H), 7.06 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 8.23 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.46 (br, 1H).

实施例 1-31

5, 5-二氧-8-甲基-9-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 1-31) (收率 84%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.55 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.99 (d, 1H, $J=17.8$ Hz), 5.08 (d, 1H, $J=17.8$ Hz), 7.12 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.38 (br, 1H), 7.70 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 9.92 (br, 1H).

实施例 1-32

5, 5-二氧-8-甲基-7-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 1-32) (收率 96%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.64 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.23 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.71 (br, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 8.43 (s, 1H), 9.89 (br, 1H).

实施例 1-33

6-氯-5,5-二氧-9-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫草-10-酮(化合物 1-33) (收率 90%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.55 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.14 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.80 (br, 1H), 7.82 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 10.43 (br, 1H).

实施例 1-34

5,5-二氧-8-甲氧基-7-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4,10-二氢噻吩并[3,2-c]苯并硫草-10-酮(化合物 1-34) (收率 26%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.63 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 7.25 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 7.68 (br, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 9.02 (s, 1H), 9.78 (br, 1H).

实施例 1-35

5,5-二氧-6-氟-9-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫草-10-酮(化合物 1-35) (收率 76%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.58 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 7.15 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.57 (t, 1H, $J=9.6$ Hz), 7.67 (br, 1H), 7.93 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 8.37 (dd, 1H, $J=9.6$ Hz, 4.3 Hz), 10.50 (br, 1H).

实施例 1-36

8-氨基-5,5-二氧-1-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6,11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮(化合物 1-36) (收率 75%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.55 (s, 3H), 5.00-5.15 (m, 2H), 6.35-6.45 (m, 3H),

6.63(dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.70-7.83 (m, 4H), 8.33 (dd, 1H, J=6.6 Hz, 3.3 Hz), 10.29(br, 1H).

实施例 1-37

8-乙基氨基-5,5-二氧-1-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6,11-二氢二苯并[b,e]硫革-11-酮(化合物 1-37)
(收率 25%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29(t, 3H, J=7.3 Hz), 1.72(s, 3H), 3.25(q, 2H, J=7.3Hz), 4.21(br, 1H), 4.67(s, 1H), 6.35(d, 1H, J=2.0 Hz), 6.67(dd, 1H, J=8.9 Hz, 2.0 Hz), 7.65(t, 1H, J=8.2 Hz), 7.87(dd, 1H, J=8.2 Hz, 1.0 Hz), 8.04(d, 1H, J=8.9 Hz), 8.46(dd, 1H, J=8.2 Hz, 1.0 Hz), 10.03(br, 1H).

实施例 1-38

8-乙酰胺基-5,5-二氧-1-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6,11-二氢二苯并[b,e]硫革-11-酮(化合物 1-38)
(收率 62%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.54(s, 3H), 2.09(s, 3H), 5.29(s, 2H), 7.57(d, 1H, J=2.0 Hz), 7.76-7.90(m, 5H), 8.05-8.15(m, 1H), 10.30(br, 1H), 10.39(br, 1H).

实施例 1-39

8-(2,2-二甲基丙酰氨基)-5,5-二氧-1-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6,11-二氢二苯并[b,e]硫革-11-酮(化合物 1-39)
(收率 98%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32(s, 9H), 1.72(s, 3H), 4.75(s, 2H), 7.39(dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.57(br, 1H), 7.69(t, 1H, J=8.3 Hz), 7.76(s, 1H), 7.89(d, 1H, J=8.3 Hz), 8.02(d, 1H, J=8.6 Hz), 8.45(d, 1H, J=8.3 Hz), 9.82(br, 1H).

实施例 1-40

5,5-二氧-7-甲氧基-1-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6,11-二氢二苯并[b,e]硫革-11-酮(化合物 1-40)
(收率 99%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.03 (br, 1H), 4.72 (s, 2H),

7.13 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.45 (t, 1H, J=8.3 Hz), 7.57 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.68 (t, 1H, J=8.3 Hz), 7.88 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.46 (d, 1H, J=8.3 Hz), 9.69 (br, 1H).

实施例 1-41

5, 5-二氧-7-甲氧基-3-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮(化合物 1-41)(收率 88%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.72 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 7.11 (dd, 1H, J=8.3 Hz, 1.6 Hz), 7.39-7.50 (m, 2H), 7.90 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.11 (dd, 1H, J=8.3 Hz, 1.6 Hz), 8.20 (d, 1H, J=1.6 Hz), 9.27 (br, 1H).

实施例 1-42

5, 5-二氧-7-异丙氧基-1-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮(化合物 1-42)(收率 96%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.36 (d, 6H, J=6.0 Hz), 1.72 (s, 3H), 4.16 (br, 1H), 4.71 (s, 2H), 7.11 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.42 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.54 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.68 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.87 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.46 (d, 1H, J=8.1 Hz), 9.69 (br, 1H).

实施例 1-43

5, 5-二氧-7-异丙氧基-3-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮(化合物 1-43)(收率 92%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.36 (d, 6H, J=6.3 Hz), 1.70 (s, 3H), 4.59-4.67 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 7.11 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.37-7.48 (m, 2H), 7.86 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.05 (dd, 1H, J=8.3, 2.0 Hz), 8.22 (d, 1H, J=2.0 Hz), 9.28 (br, 1H).

实施例 1-44

5, 5-二氧-10-甲氧基-3-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮(化合物 1-44)(收率 75%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.61(s, 3H), 3.78(s, 3H), 5.08(s, 2H), 7.08(d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.13(d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.45-7.50(m, 2H), 7.78(d, 1H, $J=7.9$ Hz), 8.18(d, 1H, $J=7.9$ Hz), 8.58(s, 1H), 10.62(br, 1H).

实施例 1-45

8, 10-二甲氧基-5, 5-二氧-1-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮(化合物 1-45)(收率 53%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.61 (d, 1H, $J=15.8$ Hz), 4.75 (d, 1H, $J=15.8$ Hz), 6.44 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 6.45 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 7.69 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.80 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 1.0 Hz), 8.68 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 1.0 Hz), 10.50 (br, 1H).

实施例 1-46

(S)-5, 5-二氧-2-硝基-9-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮(化合物 1-46)(收率 35%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.52 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.88-7.96 (m, 2H), 7.97-8.04 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 10.90 (br, 1H).

实施例 1-47

(S)-5, 5-二氧-3-硝基-9-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮(化合物 1-47)(收率 43%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.52 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.83-7.94 (m, 2H), 7.99-8.07 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.79 (br, 1H).

实施例 1-48

2-甲氧基-9-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢二苯并[b,e]氧杂七环-11-酮(化合物 1-48)

将 3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酸(0.73g, 4.63mmol)溶于二甲基乙酰胺(8 毫升), 在 -15°C 下加入亚硫酸氯(0.36ml,

4.63mmol), 在 $-15 \sim -5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 小时。往此反应液中加入参考例 11 所得的 9-氨基-2-甲氧基-6, 11-二氢苯并[b,e]氧杂七环-11-酮 (0.59g, 2.32mmol), 在室温下搅拌过夜。将反应液减压浓缩, 所得油状残渣溶于乙酸乙酯 (25 毫升), 有机层依次用 5% 碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗净, 用无水硫酸镁干燥。滤去干燥剂后, 将有机层减压浓缩, 所得油状物用硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯 = 3/1) 进行精制, 再进一步用异丙基醚研磨, 得到化合物 1-48 (收率 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.17 (br, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.98 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.11 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.65 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 8.61 (br, 1H).

实施例 1-49

3-甲氧基-10-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮 (化合物 1-49)

将参考例 18 所得的 3-甲氧基-10-硝基-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮 (0.36g, 1.2mmol) 在含水乙醇 (20 毫升) 中、还原铁 (0.36g) 和三氯化铁 (40 毫克) 的存在下加热回流 2 小时。反应结束后, 将反应液趁热过滤, 将滤液减压蒸馏, 得到粗制的 10-氨基-3-甲氧基-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮 (1.2mmol)。将其不精制直接使用, 和实施例 1-48 一样, 在二甲基乙酰胺 (10 毫升) 中、加入 3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酸 (0.38g, 2.39mmol) 和亚硫酸氯 (0.36ml, 2.39mmol) 制成的酸氯化物, 在室温下搅拌 6 小时。反应后, 按实施例 1-48 的方法得到进行精制, 得到化合物 1-49 (0.32g, 收率 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.97 (d, 1H, $J=14.2$ Hz), 4.04 (d, 1H, $J=14.2$ Hz), 4.23 (br, 1H), 6.77 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 6.81 (dd, 1H, $J=8.9, 2.3$ Hz), 7.08 (dd, 1H, $J=7.9, 0.7$ Hz), 7.46 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 8.16 (dd, 1H, $J=7.9, 0.7$ Hz), 8.18 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 9.76 (br, 1H).

实施例 1-50

5, 5-二氧-3-甲氧基-10-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢苯并[b,e]硫草-11-酮(化合物 1-50)

使用实施例 1-49 所得的 3-甲氧基-10-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮(0.28g, 0.68mmol), 按实施例 1-1 的方法, 得到化合物 1-50(0.32g, 收率 99%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.52 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 7.33-7.45 (m, 3H), 7.58 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 10.25 (br, 1H).

实施例 1-51

5, 5-二氧-9-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮(化合物 1-51)(收率 61%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.58 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.44 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.82-8.01 (m, 5H), 8.39 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 10.31 (br, 1H).

实施例 1-52

5, 5-二氧-7-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮(化合物 1-52)(收率 61%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.73 (s, 3H), 4.04 (br, 1H), 4.77 (s, 2H), 7.23 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.58 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.73 (dt, 1H, J = 7.6 Hz, 1.3 Hz), 7.81 (dt, 1H, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz), 7.87 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz), 8.07 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, 1.3 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 9.93 (br, 1H).

实施例 1-53

8-(3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-1, 10, 10-三氧-5, 11-二氢[1]苯并硫草并[3, 4-b]吡啶-5-酮(化合物 1-53)(收率 18%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.60 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 6.6 Hz), 7.84 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 1.0 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.26 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 8.63 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.65 (dd, 1H, J = 6.6 Hz, 1.0 Hz), 10.81 (br, 1H).

实施例 1-54

6- (3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-2, 10, 10-三氧-5, 11-二氢[1]苯并硫草并[3, 4-c]吡啶-5-酮 (化合物 1-54)
(收率 18%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.51 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.61 (br, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.80-7.87 (m, 3H), 8.35 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.38 (dd, 1H, J = 6.9 Hz, 1.6 Hz), 10.72 (br, 1H).

实施例 1-55

10, 10-二氧-9- (3, 3, 3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-5, 11-二氢[1]苯并硫草并[3, 4-b]吡啶-5-酮 (化合物 1-55)
(收率 5%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.78 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 5.83 (br, 1H), 7.41 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 1.0 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, 4.9 Hz), 7.74 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 8.46 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, 1.6 Hz), 8.73 (dd, 1H, J = 4.9 Hz, 1.6 Hz), 8.97 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 1.0 Hz), 11.61 (br, 1H).

实施例 2-1

9- (2, 2-二甲基丙酰氨基)-5, 5-二氧-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 2-1) (收率 91%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.32 (s, 9H), 4.65 (s, 2H), 7.02 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.69 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.65 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 10.18 (br, 1H).

实施例 2-2

7- (2, 2-二甲基丙酰氨基)-5, 5-二氧-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 2-2) (收率 96%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.27 (s, 9H), 5.26 (s, 2H), 7.24 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.27 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, 2.1 Hz), 8.52 (s, 1H), 9.98 (br, 1H).

实施例 2-3

9- (2, 2-二甲基丙酰氨基)-5, 5-二氧-8-甲基-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 2-3) (收率 94%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.20 (s, 9H), 2.31 (s, 3 H), 5.05 (s, 2H), 7.10 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 9.92 (br, 1H).

实施例 2-4

8-氯-9-(2,2-二甲基丙酰氨基)-5,5-二氧-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫草-10-酮(化合物2-4)(收率99%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (s, 9H), 4.67 (s, 2H), 6.99 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.96 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.24 (br, 1H).

实施例 2-5

8-氯-7-(2,2-二甲基丙酰氨基)-5,5-二氧-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫草-10-酮(化合物2-5)(收率99%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (s, 9H), 4.71 (s, 2H), 7.05 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 8.21 (s, 1H), 8.30 (br, 1H) 9.35 (s, 1H).

实施例 2-6

9-(2,2-二甲基丙酰氨基)-5,5-二氧-6-甲基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫草-10-酮(化合物2-6)(收率98%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.30 (s, 9H), 2.77 (s, 3 H), 4.64 (s, 2H), 6.97 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 8.37 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 9.50 (br, 1H).

实施例 2-7

9-(2,2-二甲基丙酰氨基)-5,5-二氧-6-甲氧基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫草-10-酮(化合物2-7)(收率99%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.29 (s, 9H), 3.99 (s, 3 H), 4.69 (s, 2H), 6.97 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 8.39 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 9.37 (br, 1H).

实施例 2-8

3- (2, 2-二甲基丙酰氨基) - 5, 5-二氧 - 10-甲氧基 - 6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草 - 11-酮 (化合物 2-8) (收率 89%)

¹ H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.25 (s, 9H), 3.77 (s, 3 H), 5.12 (s, 2H), 7.10 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.13 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.48 (t, 1H, J=8.2 Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.16 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 2.0 Hz), 8.37 (d, 1H, J=2.0 Hz), 9.82 (br, 1H).

实施例 2-9

1- (2, 2-二甲基丙酰氨基) - 5, 5-二氧 - 7-甲氧基 - 6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草 - 11-酮 (化合物 2-9) (收率 90%)

¹ H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.30 (s, 9H), 3.89 (s, 3 H), 4.70 (s, 2H), 7.12 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.45 (t, 1H, J=8.2 Hz), 7.57 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 1.0 Hz), 7.63 (t, 1H, J=8.2 Hz), 7.79 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 1.0 Hz), 8.47 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 1.0 Hz), 9.02 (br, 1H).

实施例 2-10

8- (2, 2-二甲基丙酰氨基) - 5, 5-二氧 - 1-氟 - 6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草 - 11-酮 (化合物 2-10) (收率 99%)

¹ H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.30 (s, 9H), 4.68 (s, 2H), 7.34-7.47 (m, 2H), 7.65 (ddd, 1H, J=8.3 Hz, 8.3 Hz, 5.0 Hz), 7.72-7.84 (m, 3H), 8.02 (d, 1H, J=8.6Hz).

实施例 2-11

6-氟 - 9- (2, 2-二甲基丙酰氨基) - 5, 5-二氧 - 4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草 - 10-酮 (化合物 2-11) (收率 85%)

¹ H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (s, 9H), 4.72 (s, 2H), 6.99 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.60 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.48 (d, 1H, J=9.0 Hz), 9.60 (br, 1H).

实施例 2-12

9- (2, 2-二甲基丙酰氨基) - 5, 5-二氧 - 6-氟 - 4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草 - 10-酮 (化合物 2-12) (收率 78%)

¹ H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (s, 9H), 4.77 (s, 2H), 7.01 (d, 1H, J=5.1 Hz),

7.36 (dd, 1H, $J=9.9$ Hz, 9.6 Hz), 7.68 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 8.51 (dd, 1H, $J=9.6$ Hz, 4.6 Hz), 9.60 (br, 1H).

实施例 3-1

9-乙酰胺基-5,5-二氧-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 3-1) (收率 91%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.02 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.78-7.87 (m, 2H), 7.96 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 10.20 (br, 1H).

实施例 3-2

1-乙酰胺基-5,5-二氧-7-氟-6,11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮 (化合物 3-2) (收率 89%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.98 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.46-7.68 (m, 4H), 7.73-7.85 (m, 2H), 10.27 (br, 1H).

实施例 3-3

3-乙酰胺基-5,5-二氧-7-氟-6,11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮 (化合物 3-3) (收率 75%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.98 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.87-8.02 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 10.67 (br, 1H).

实施例 3-4

5,5-二氧-9-三氟乙酰胺基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 3-4) (收率 65%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.65 (s, 2H), 7.02 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.91 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 1.2 Hz), 8.66 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 1.2 Hz), 10.19 (br, 1H).

实施例 3-5

5,5-二氧-7-三氟乙酰胺基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并

硫葑-10-酮(化合物3-5)(收率64%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 5.30 (s, 2H), 7.25 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 8.09 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 8.13 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 8.25 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 8.52 (s, 1H), 11.95 (br, 1H).

实施例3-6**5,5-二氧-9-乙氧基羰基氨基-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫葑-10-酮(化合物3-6)(收率69%)**

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.21 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 4.07 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 5.18 (s, 2H), 7.15 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.33-7.93 (m, 3H), 8.02 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 9.71 (br, 1H).

实施例3-7**5,5-二氧-9-(2-羟基乙酰胺基)-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫葑-10-酮(化合物3-7)(收率83%)**

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.00 (d, 1H, $J=5.6$ Hz), 5.17 (s, 2H), 6.20 (t, 1H, $J=5.6$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.79-7.90 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 8.66 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 1.6 Hz), 10.67 (br, 1H).

实施例3-8**5,5-二氧-9-(2-氯乙酰胺基)-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫葑-10-酮(化合物3-8)(收率88%)**

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.29 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.16 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.82 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.91 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 1.3 Hz), 7.99 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 8.06 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 1.3 Hz), 10.54 (br, 1H).

实施例3-9**5,5-二氧-9-(2-四氢呋喃甲酰氨基)-4,10-二氢噻吩并[3,2-c][1]苯并硫葑-10-酮(化合物3-9)(收率86%)**

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.80-2.05 (m, 3H), 2.15-2.28 (m, 1H), 3.92 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 6.9 Hz), 4.05 (dd, 1H, $J=12.8$ Hz, 6.9 Hz), 4.44 (dd, 1H, $J=8.4$ Hz, 4.4 Hz), 5.16 (d, 1H, $J=17.8$ Hz), 5.24 (d, 1H, $J=17.8$ Hz), 7.18 (d, 1H,

$J=5.0$ Hz), 7.80–7.85 (m, 2H), 8.05 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 8.40 (d, 1H, $J=9.5$ Hz), 10.49 (br, 1H) .

实施例 3-10

5, 5-二氧-9-(3-四氢呋喃甲酰基氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 3-10) (收率 89%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.00–2.08 (m, 2H), 3.09–3.20 (m, 1H), 3.65–3.75 (m, 3H), 3.90 (t, 1H, $J=8.2$ Hz), 5.14 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.70 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 1.7 Hz), 7.78 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.86 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 1.7 Hz), 7.95 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 10.37 (br, 1H) .

实施例 3-11

9-(2-溴-2-甲基丙酰氨基)-5, 5-二氧-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 3-11) (收率 93%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.96 (s, 6H), 5.18 (s, 2H), 7.17 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.84 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.90 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 1.7 Hz), 8.00 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 10.43 (br, 1H) .

实施例 3-12

5, 5-二氧-9-(2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 3-12) (收率 72%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.32 (s, 6H), 5.21 (s, 2H), 6.04 (br, 1H), 7.18 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.82–7.84 (m, 2H), 8.51 (d, 1H, $J=9.5$ Hz), 10.71 (br, 1H) .

实施例 3-13

5, 5-二氧-1-(2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-8-甲氧基-6, 11-二氢二苯并[b,e]硫草-11-酮 (化合物 3-13) (收率 88%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.29 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 7.14 (dd, 1H, $J=8.9$ Hz, 2.6 Hz), 7.70–7.80 (m, 2H), 7.90 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 8.28 (dd, 1H, $J=7.6$ Hz, 1.7 Hz), 10.06 (br, 1H) .

实施例 3-14

5, 5-二氧-9-(2-羟基-2-甲基丁酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮(化合物3-14)(收率58%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.78 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.31 (s, 3H), 1.51 (dt, 1H, $J=14.2$ Hz, 7.3 Hz), 1.71 (dt, 1H, $J=14.3$ Hz, 7.3 Hz), 5.21 (s, 2H), 5.85 (br, 1H), 7.18 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.80-7.87 (m, 2H), 8.06 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 8.51 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 10.69 (br, 1H).

实施例3-15

5, 5-二氧-9-(1-羟基环丙基羧基氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮(化合物3-15)(收率41%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.00-1.08 (m, 2H), 1.11-1.18 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.82 (br, 1H), 7.19 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.82-7.88 (m, 2H), 8.05 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 8.57 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 10.71 (br, 1H).

实施例3-16

5, 5-二氧-9-(2-羟基-3-甲基丁酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮(化合物3-16)(收率99%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.77 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 0.97 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.98-2.05 (m, 1H), 3.91 (br, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.12 (br, 1H), 7.18 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.78-7.83 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 8.56 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 10.61 (br, 1H).

实施例3-17

9-(2-环己基-2-羟基乙酰胺基)-5, 5-二氧-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮(化合物3-17)(收率97%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15-1.50 (m, 5H), 1.65-1.85 (m, 5H), 2.98-3.18 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 7.01 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.65-7.74 (m, 2H), 7.93 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 10.61 (br, 1H).

实施例3-18

5, 5-二氧-9-(3-羟基-4, 4, 4-三氟-3-甲基丁酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮(化合物3-18)(收率99%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.41 (s, 3H), 2.54 (d, 1H, $J=14.3$ Hz), 2.70 (d, 1H, $J=14.3$ Hz), 5.19 (s, 2H), 6.41 (br, 1H), 7.15 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.78–7.87 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.8 Hz), 8.02 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 10.31 (br, 1H).

实施例 3-19

5, 5-二氧-9-(3-羟基-4, 4, 4-三氟-3-三氟甲基丁酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 3-19) (收率 80%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.02 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.16 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.81 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.93 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 1.3 Hz), 7.96 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 8.35 (br, 1H), 10.52 (br, 1H).

实施例 3-20

9-(2-氨基-2-甲基丙酰基氨基)-5, 5-二氧-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 3-20) (收率 75%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.43 (s, 6H), 4.63 (s, 2H), 7.01 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.65–7.72 (m, 2H), 7.91 (dd, 1H, $J=7.7$ Hz, 1.2 Hz), 8.67 (dd, 1H, $J=7.7$ Hz, 1.2 Hz), 11.50 (br, 1H).

实施例 3-21

5, 5-二氧-9-(2-呋喃甲酰基氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 3-21) (收率 76%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 5.20 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz), 7.17 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 7.85 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J=1.0$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 10.74 (br, 1H).

实施例 3-22

5, 5-二氧-9-(3-呋喃甲酰基氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 3-22) (收率 83%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 5.17 (s, 2H), 6.89 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.80–7.98 (m, 4H), 8.32 (s, 1H), 10.44 (br, 1H).

实施例 3-23

5, 5-二氧-9-(2-羟基-2-苯基乙酰胺基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮(化合物 3-23) (收率 67%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 5.12 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 5.18 (d, 1H, $J=18.3$ Hz), 5.28 (d, 1H, $J=18.3$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.24-7.35 (m, 3H), 7.43 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.82-7.87 (m, 2H), 8.12 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 8.44 (dd, 1H, $J=9.2$ Hz, 3.6 Hz), 10.78 (br, 1H).

实施例 3-24

9-(5-氯-2-羟基苯甲酰基氨基)-5, 5-二氧-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮(化合物 3-24) (收率 81%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 5.21 (s, 2H), 6.04 (br, 1H), 7.18 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.82-7.84 (m, 2H), 8.51 (d, 1H, $J=9.5$ Hz), 10.71 (br, 1H).

实施例 3-25

5, 5-二氧-9-(3-羟基-2-吡啶基-羧基氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮(化合物 3-25) (收率 84%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.68 (s, 2H), 7.02 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.36 (dd, 1H, $J=8.3$ Hz, 1.3 Hz), 7.45 (dd, 1H, $J=8.3$ Hz, 4.3 Hz), 7.70 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.77 (t, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.01 (dd, 1H, $J=8.3$ Hz, 1.5 Hz), 8.32 (dd, 1H, $J=4.3$ Hz, 1.3 Hz), 8.79 (dd, 1H, $J=8.3$ Hz, 1.5 Hz), 11.48 (br, 1H), 11.96 (br, 1H).

实施例 3-26

9-(3, 3-二甲基脲基)-5, 5-二氧-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮(化合物 3-26) (收率 77%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.93 (s, 6H), 5.20 (s, 2H), 7.14 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 7.69-7.78 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 8.08 (dd, 1H, $J=7.6$ Hz, 2.3 Hz), 9.23 (br, 1H).

实施例 3-27

5, 5-二氧-9-(4-吗啉代羰基氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 3-27) (收率 65%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.40 (t, 4H, J=4.5 Hz), 3.64 (t, 4H, J=4.5 Hz), 5.17 (s, 2H), 7.12 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.99 (d, 1H, J=5.0 Hz), 9.28 (br, 1H).

实施例 3-28

5, 5-二氧-9-(3-(1, 2, 2-三甲基丙基)脲基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 3-28) (收率 32%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.89 (s, 9H), 1.03 (d, 3H, J=6.6 Hz), 3.53-3.61 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 7.14 (br, 1H), 7.15 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.63 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.90 (d, 1H, J=5.2 Hz), 8.32 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 1.7 Hz).

实施例 3-29

5, 5-二氧-9-(3-(2-羟基乙基)-3-甲基脲基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 3-29) (收率 38%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.15 (s, 3H), 3.58 (t, 2H, J=5.0 Hz), 3.85 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.65 (s, 2H), 7.01 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.65 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.70 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.85 (d, 1H, J=7.9 Hz), 8.55 (d, 1H, J=7.9 Hz), 9.83 (br, 1H).

实施例 3-30

5, 5-二氧-6-(叔丁氧基羰基氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 3-30) (收率 73%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54 (s, 9H), 4.79 (s, 2H), 6.98 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.47 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.61-7.67 (m, 2H), 8.69 (d, 1H, J=8.0 Hz), 9.82 (br, 1H).

实施例 3-31

5, 5-二氧-9-(2-乙基-2-羟基丁酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 3-31) (收率 64%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.80 (t, 6H, $J=7.6$ Hz), 1.47-1.61 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.52 (br, 1H), 7.17 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.01 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 8.52 (dd, 1H, $J=8.3$ Hz, 2.3 Hz), 10.66 (br, 1H).

实施例 3-32

5, 5-二氧-9-(3-甲氧基丙酰氨基)-4, 10-二氢噻吩并[3, 2-c][1]苯并硫草-10-酮 (化合物 3-32) (收率 94%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.68 (t, 2H, $J=5.6$ Hz), 3.51 (s, 3H), 3.71 (t, 2H, $J=5.6$ Hz), 4.64 (s, 2H), 7.01 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.68 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 8.65 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 10.20 (br, 1H).

制剂例 1 (片剂)

按通常方法制成下述组成的片剂。

化合物 1-25	5 毫克
乳糖	60 毫克
马铃薯淀粉	30 毫克
聚乙烯醇	2 毫克
硬脂酸镁	1 毫克
焦油色素	微量

制剂例 2 (散剂)

按通常方法制成下述组成的散剂。

化合物 1-1	5 毫克
乳糖	280 毫克

制剂例 3 (糖浆剂)

按通常方法制成下述组成的糖浆剂。

化合物 1-25	5 毫克
精制蔗糖	40 克
对羟基苯甲酸乙酯	40 毫克
对羟基苯甲酸丙酯	10 毫克
草莓风味剂	0.1 毫升

加入水至总量为 100 毫升。

产业上的利用可能性

本发明能够提供作为尿频、尿失禁治疗药有用的新型三环类化合物。