

[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 200410048274.4

[51] Int. Cl.

C07D 279/08 (2006.01)

C07D 285/24 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/54 (2006.01)

A61K 31/542 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年10月4日

[11] 授权公告号 CN 1277823C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.6.14

[21] 申请号 200410048274.4

[30] 优先权

[32] 2003.6.13 [33] FR [31] 0307118

[71] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 P·德索 A·科尔迪 P·莱塔热

审查员 王勤耕

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

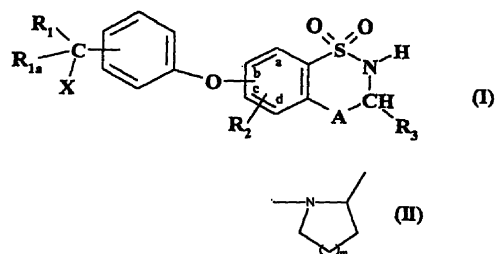
权利要求书 4 页 说明书 26 页

[54] 发明名称

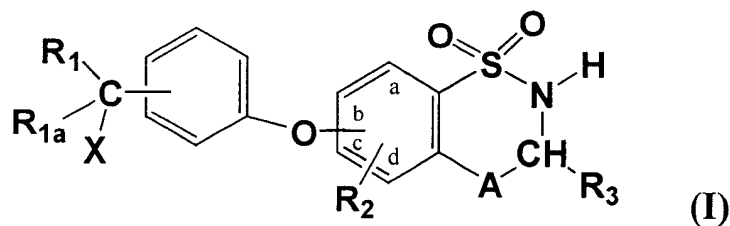
新的苯并噻嗪和苯并噻二嗪化合物，其制备方法以及包含所述化合物的药物组合物

[57] 摘要

式(I)的化合物、其异构体和其加成盐：其中： R_1 表示氢、卤素或烷基， R_{1a} 表示氢或烷基， R_2 表示氢、卤素或羟基，A表示 CR_4R_5 或 NR_4 ， R_3 表示氢原子、烷基或环烷基， R_4 表示氢原子或烷基，或A表示氮原子并和相邻的 $-CHR_3$ 基团形成环，其中，m表示1、2或3， R_5 表示氢或卤原子，X如说明书所定义。



1. 式(I)的化合物, 它们的对映异构体和非对映异构体, 以及它们与可药用酸或碱形成的加成盐:

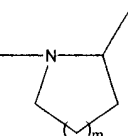


其中:

R_1 表示氢原子、卤原子或直链或支链(C_1-C_6)烷基,

R_{1a} 表示氢原子或直链或支链(C_1-C_6)烷基,

R_2 表示氢原子,

A 表示氮原子并和相邻的- CHR_3 -基团形成环 , 其中, m 表示 1、2

或 3,

X 表示 NR_6R_7 、 $S(O)_nR_8$ 或杂环基团, 其中:

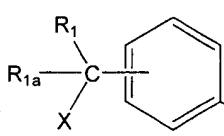
R_6 表示氢原子、直链或支链(C_1-C_6)烷基、 $S(O)_pR_9$ 或 COR_9 ,

R_7 表示氢原子或直链或支链(C_1-C_6)烷基,

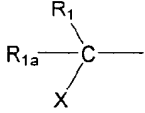
R_8 和 R_9 可以相同或不同, 表示氢原子; 直链或支链(C_1-C_6)烷基, 其任选地被一个或多个卤原子取代; 芳基- (C_1-C_6) 烷基, 其中的烷基部分为直链或支链的; 或是芳基,

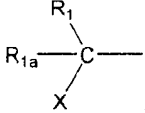
n 和 p 可以相同或不同, 表示 1 或 2, 并且

杂环基团表示咪唑、吡咯、四唑或噁二唑基团。

2. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中, 基团  是在携带它的苯基的 b 位。

3. 权利要求 1 或 2 的式(I)化合物, 其中, X 为 NR_6R_7 基团。

4. 权利要求 3 的式(I)化合物, 其中,  是在携带它的苯氧基环结构的间位。

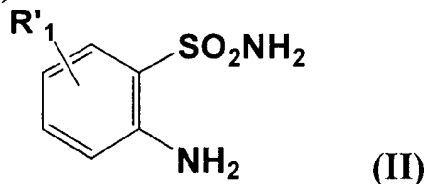
5. 权利要求 3 的式(I)化合物, 其中,  是在携带它的苯氧基环结构的对位。

6. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其是 {3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基} 甲胺, 和其加成盐。

7. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其是 N-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基} 甲磺酰胺, 和其加成盐。

8. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其是 N-{4-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基} 甲磺酰胺, 和其加成盐。

9. 权利要求 1 的式(I)化合物的制备方法, 其特征在于, 采用式(II)的化合物作为原料:

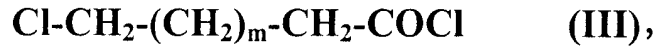


其中:

R'₁ 表示直链或支链(C₁-C₆)烷氧基,

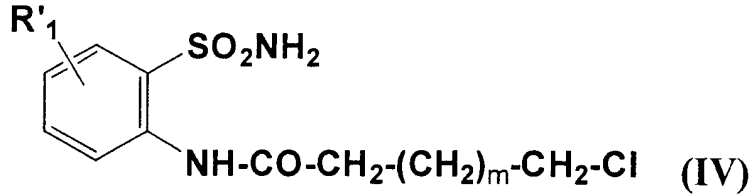
将该化合物

在碱存在下, 在四氢呋喃或乙腈介质中与式(III)的酰氯反应:



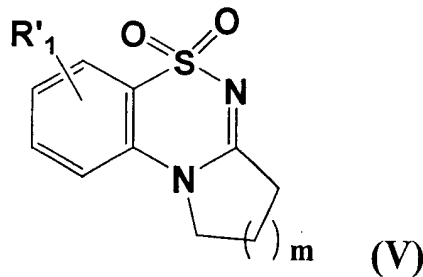
其中, m 如式(I)所定义,

获得式(IV)的化合物:



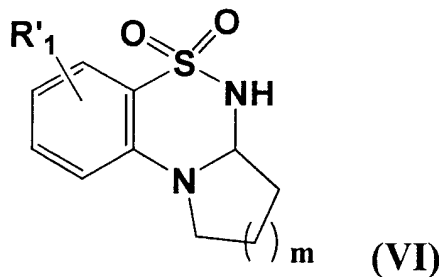
其中, R'_1 如前所定义,

然后, 将该化合物在碱性介质中进行环化, 获得式(V)的化合物:



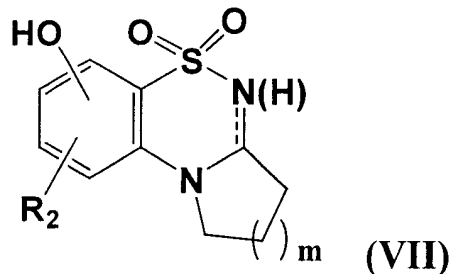
其中, R'_1 和 m 如前所定义,

将该化合物任选地在醇或二甲基甲酰胺介质中, 在硼氢化钠存在下进行还原, 获得式(VI)的化合物:



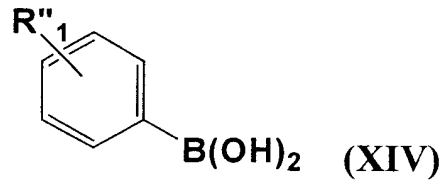
其中, R'_1 和 m 如前所定义,

将式(V)或(VI)的化合物用三溴化硼处理, 获得式(VII)的化合物:



其中, R_2 如式(I)所定义, m 如前所定义,

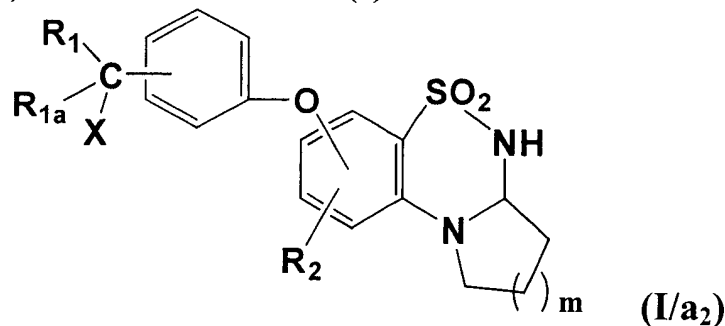
将式(VII)的化合物与式(XIV)的硼酸化合物反应:



其中， R''_1 表示氰基或如式(I)所定义的 $R_1R_{1a}XC$ -基团，

当 R''_1 表示氰基时，将基团 R''_1 转化成其中 X 表示式(I)所定义的 NR_6R_7 基团的式(I)所定义的 $R_1R_{1a}XC$ -基团，

由此获得式(I/a₂)的化合物，它是式(I)化合物的具体情况：



其中， R_1 、 R_{1a} 、 R_2 、 m 和 X 如式(I)所定义，

任选地采用常规纯化技术将式(I/a₂)的化合物纯化，任选地采用常规分离技术将其分离成其异构体，以及任选地采用可药用酸或碱将其转化成加成盐。

10. 药物组合物，其包含权利要求 1-8 任一项的化合物作为活性成分，并包含一种或多种惰性、无毒、可药用的赋形剂或载体。

11. 用作作为 AMPA 调节剂的药物的权利要求 10 的药物组合物，其包含权利要求 1-8 任一项的化合物作为活性成分。

新的苯并噻嗪和苯并噻二嗪化合物，
其制备方法以及包含所述化合物的药物组合物

技术领域

本发明涉及新的苯并噻嗪和苯并噻二嗪化合物，其制备方法以及包含所述化合物的药物组合物。

背景技术

人们已经认识到，兴奋性氨基酸，特别是谷氨酸在神经原可塑性的生理学过程以及学习和记忆的机理中起着重要的作用。病理生理学研究已清楚表明，谷氨酸能神经传递的缺陷与老年性痴呆的发展有着紧密的关系 (Neuroscience and Biobehavioral reviews, 1992, 16, 13-24; Progress in Neurobiology, 1992, 39, 517-545)。

此外，近年来的大量工作表明存在兴奋性氨基酸受体的亚型和其功能性相互作用 (Molecular Neuropharmacology, 1992, 2, 15-31)。

在这些受体中，AMPA(α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑-丙酸)受体似乎在很大程度上与生理学神经原兴奋性现象有关，特别是与记忆过程中的那些现象有关。例如，业已表明，学习与在海马中 AMPA 和其受体的结合的增加有关，而海马是大脑中对于记忆和认知过程所必需的一个区域。类似地，益智剂如缩氨酸近年来已被认同以正向方式调节神经原细胞的 AMPA 受体 (Journal of Neurochemistry, 1992, 58, 1199-1204)。

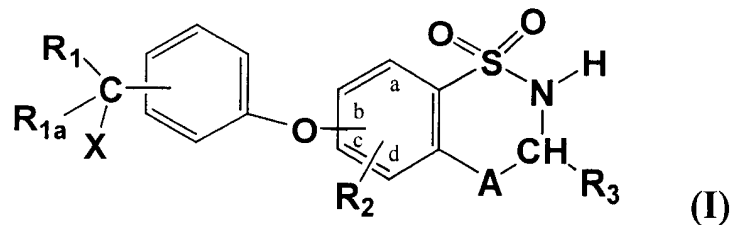
在文献中已报导了具有苯甲酰胺结构的化合物具有这种相同的作用机理，并可改善记忆行为 (Synapse, 1993, 15, 326-329)。特别是化合物 BA 74 是这些新的药理学试剂中最具活性的化合物。

最后，欧洲专利申请 EP 692 484 描述了一种苯并噻二嗪化合物，其具有对 AMPA 流的促进作用，专利申请 WO 99/42456 具体描述了作为 AMPA 受体调节剂的特定的苯并噻二嗪化合物。

发明内容

令人惊奇地，本发明所涉及的苯并噻嗪和苯并噻二嗪化合物不仅是新的，而且表现出对 AMPA 流的药理学活性明显优于在现有技术中描述的具有类似结构的化合物的活性。它们可用于治疗或预防与以下因素相关的记忆和认知障碍的 AMPA 调节剂：年龄、焦虑或抑郁综合征、进行性神经变性性疾病、老年性痴呆、皮克氏病、亨廷顿舞蹈病、精神分裂症、急性神经变性性疾病后遗症、局部缺血后遗症和癫痫后遗症。

更具体地，本发明涉及式(I)的化合物，它们的对映异构体和非对映异构体，以及它们与可药用酸或碱形成的加成盐：



其中：

R_1 表示氢原子、卤原子或直链或支链(C_1-C_6)烷基，

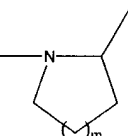
R_{1a} 表示氢原子或直链或支链(C_1-C_6)烷基，

R_2 表示氢原子、卤原子或羟基，

A 表示 CR_4R_5 或 NR_4 ，

R_3 表示氢原子、直链或支链(C_1-C_6)烷基或(C_3-C_7)环烷基，

R_4 表示氢原子或直链或支链(C_1-C_6)烷基，或

A 表示氮原子并和相邻的 $-CHR_3$ -基团形成环 ，其中，m 表示 1、2

或 3，

R_5 表示氢或卤原子，

X 表示 NR_6R_7 、 $S(O)_nR_8$ 或 OR'_8 基团或杂环基团，其中：

R_6 表示氢原子、直链或支链(C_1-C_6)烷基、 $S(O)_pR_9$ 、 COR_9 或 $P(O)OR_9OR_{10}$ ，

R_7 表示氢原子或直链或支链(C_1-C_6)烷基，

或 R_6 和 R_7 与携带它们的氮原子一起形成杂环，

R_8 、 R_9 和 R_{10} 可以相同或不同，表示氢原子；直链或支链(C_1-C_6)烷基，其任选地被一个或多个卤原子取代；芳基-(C_1-C_6)烷基，其中，烷基部分为直链或支链的；或是芳基，

R'_8 表示直链或支链(C_1-C_6)烷基或直链或支链(C_1-C_6)酰基，

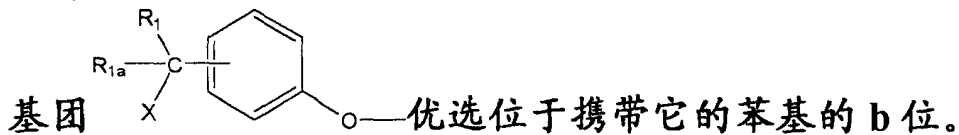
n 和 p 可以相同或不同，表示 1 或 2。

应当理解：

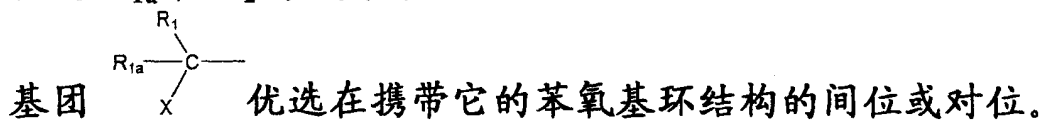
- 杂环基团是指单环或二环，芳族或非芳族基团，其包含 1 至 4 个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子，任选地被选自下述的一个或多个相同或不同的基团取代：卤素、直链或支链(C_1-C_6)烷基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基、直链或支链(C_1-C_6)多卤代烷基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基-羰基、氧代、硫代、羧基、直链或支链(C_1-C_6)酰基、直链或支链(C_1-C_6)多卤代烷氧基、羟基、氰基、硝基、氨基(任选地被一个或多个直链或支链(C_1-C_6)烷基取代)、氨基磺酰基(任选地被一个或多个直链或支链(C_1-C_6)烷基取代)和(C_1-C_6)烷基磺酰基氨基，
- 芳基是指单环芳族基团或其中至少有一个环是芳环的二环基团，任选地被一个或多个相同或不同的基团取代，所述基团选自卤素、直链或支链(C_1-C_6)烷基(任选地被一个或多个羟基取代)、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基、直链或支链(C_1-C_6)多卤代烷基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基-羰基、氧代、硫代、直链或支链(C_1-C_6)烷硫基、羧基、直链或支链(C_1-C_6)酰基、直链或支链(C_1-C_6)多卤代烷氧基、羟基、氰基、硝基、氨基(任选地被一个或多个直链或支链(C_1-C_6)烷基或直链或支链(C_1-C_6)酰基取代)、氨基羰基(任选地被一个或多个直链或支链(C_1-C_6)烷基取代)、氨基磺酰基(任选地被一个或多个直链或支链(C_1-C_6)烷基取代)、单-或二-((C_1-C_6)烷基磺酰基)氨基、单-或二-(三氟甲基磺酰基)氨基、 $PO(OR_a)(OR_b)$ (其中， R_a 和 R_b 可以相同或不同，表示氢原子或直链或支链(C_1-C_6)烷基)、苄氧基和苯基(任选地被选自下述的一个或多个相同或不同的基团取代：卤素、直链或支链(C_1-C_6)烷基、直链或支链(C_1-C_6)多卤代烷基、羟基和直链或支链(C_1-C_6)烷氧基)。

在所述可药用酸中，可提及但不限于：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、抗坏血酸、甲磺酸、樟脑酸等。

在所述可药用碱中，可提及但不限于：氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、叔丁胺等。

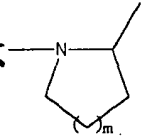


优选 R_{1a} 和 R_2 为氢原子。



X 优选表示 NR_6R_7 或 $S(O)_nR_8$ 或杂环基团。

更具体地，基团 X 优选为 NR_6R_7 基团，其中， R_6 表示氢原子或 $S(O)_pR_9$ 且 R_7 表示氢原子，例如，基团 $NHSO_2Me$ 、 $NHSO_2iPr$ 、 $NHSO_2CF_3$ 、 NH_2 。

本发明优选的化合物为如下化合物：其中，A 表示氮原子并和相邻的 $-CHR_3$ -基团形成环 ，其中，m 表示 1、2 或 3，优选 1。

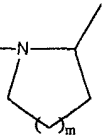
本发明优选的化合物为：

{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}甲胺，

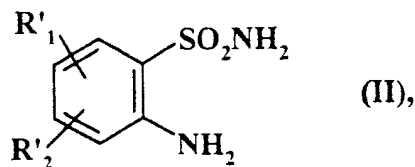
N-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)-氧基]苄基}甲磺酰胺，

N-{4-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)-氧基]苄基}甲磺酰胺。

本发明也涉及式(I)化合物的制备方法。

式(I)化合物的制备方法，其中，A 表示 NR_4 或 A 表示氮原子并和相邻的 CHR_3 形成环 ，其中，m 表示 1、2 或 3，

其特征在于，采用式(II)的化合物作为原料：



其中:

R'_1 表示直链或支链(C_1-C_6)烷氧基,

R'_2 表示氢原子、卤原子或直链或支链(C_1-C_6)烷氧基,

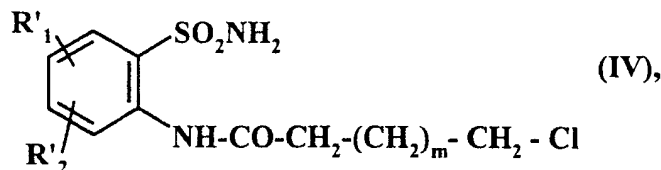
将该化合物

(a) 在碱存在下, 在四氢呋喃或乙腈介质中与式(III)的酰氯反应::



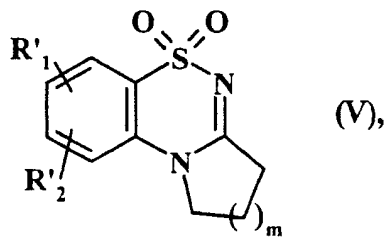
其中, m 如式(I)所定义,

获得式(IV)的化合物:



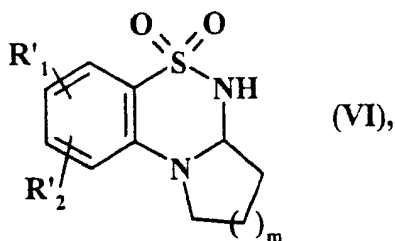
其中, R'_1 和 R'_2 如前所定义,

然后, 将该化合物在碱性介质中进行环化, 获得式(V)的化合物:



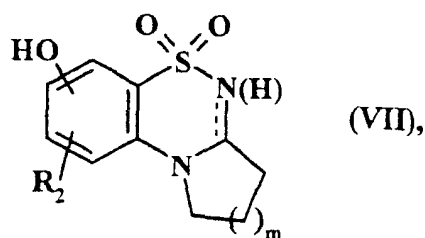
其中, R'_1 、 R'_2 和 m 如前所定义,

将该化合物任选地在醇或二甲基甲酰胺介质中, 在硼氢化钠存在下进行还原, 获得式(VI)的化合物:



其中, R'_1 、 R'_2 和 m 如前所定义,

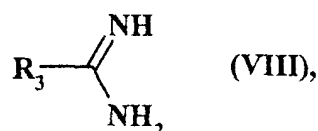
将式(V)或(VI)的化合物用三溴化硼处理, 获得式(VII)的化合物:



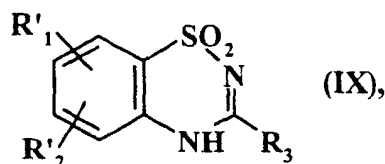
其中, R_2 如式(I)所定义, m 如前所定义,

(b) 或者如下所述进行环化:

* 在式(VIII)的脒的存在下环化:



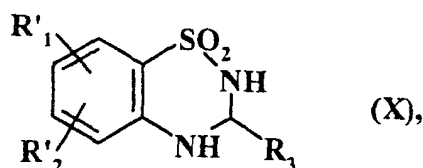
其中, R_3 如式(I)所定义, 获得式(IX)的化合物:



其中, R'_1 、 R'_2 和 R_3 如前所定义,

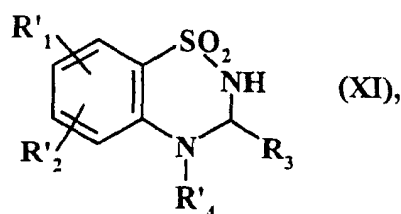
将该化合物:

● 采用金属氢化物还原, 获得式(X)的化合物:



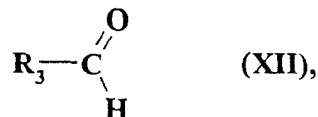
其中, R'_1 、 R'_2 和 R_3 如前所定义,

● 或者在烷基化试剂 R'_4-X 存在下采用强碱进行烷基化, 其中, R'_4 表示直链或支链(C_1-C_6)烷基且 X 表示卤原子, 然后还原获得式(XI)的化合物:



其中, R'_1 、 R'_2 、 R_3 和 R'_4 如前所定义,

*在式(XII)的醛的存在下环化:

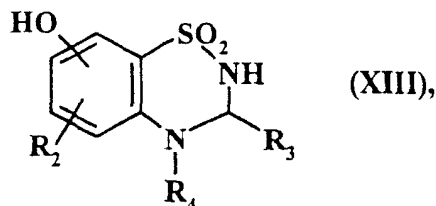


其中, R_3 如式(I)所定义,

获得如前所定义的式(X)的化合物,

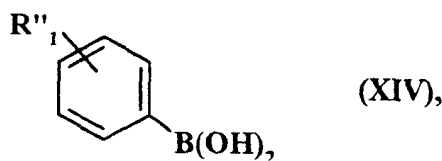
其中, 在式(X)或(XI)的化合物中,

将基团 R'_1 , 以及, 当基团 R'_2 表示直链或支链(C_1 - C_6)烷氧基时, 基团 R'_2 转化成羟基, 获得式(XIII)的化合物:



其中, R_2 、 R_3 和 R_4 如式(I)所定义,

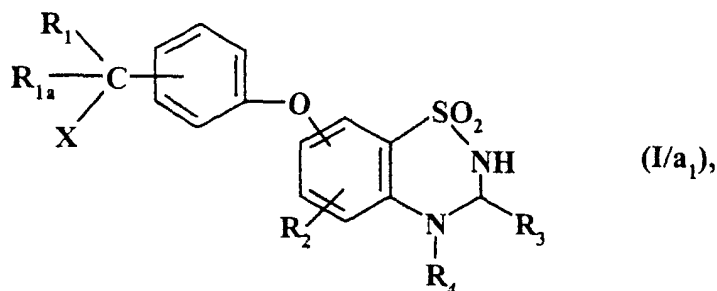
将式(VII)或(XIII)的化合物与式(XIV)的硼酸化合物反应:



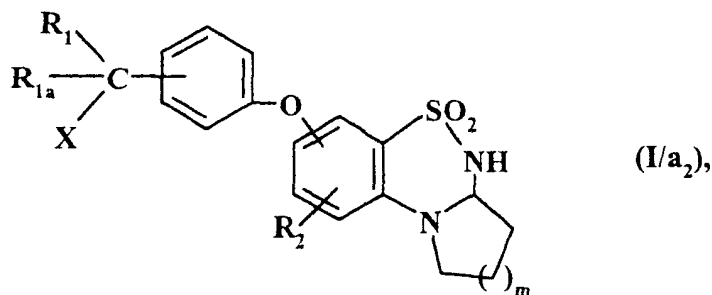
其中, R''_1 表示氰基或如式(I)所定义的 $R_1R_{1a}XC$ -基团,

(当其表示氰基时, 在任选地将基团 R''_1 转化成式(I)定义的 NR_6R_7 基团后),

获得式(I/a₁)或(I/a₂)的化合物, 它们是式(I)化合物的具体情况:



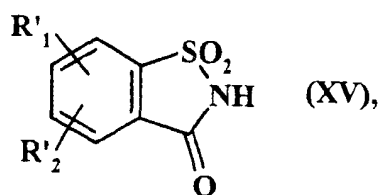
其中, R_1 、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 X 如式(I)所定义,



其中, R_1 、 R_{1a} 、 R_2 、 m 和 X 如式(I)所定义,

如果需要的话, 采用常规纯化技术将式(I/a₁)和(I/a₂)的化合物纯化, 如果需要的话, 采用常规分离技术将其分离成其异构体, 以及如果需要的话, 采用可药用酸或碱将其转化成加成盐。

A 表示 CR_4R_5 基团的式(I)化合物的制备方法, 其特征在于, 采用式(XV)的化合物作为原料:

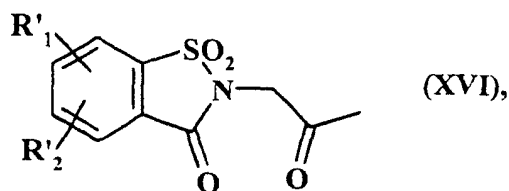


其中:

R'_1 表示直链或支链(C_1 - C_6)烷氧基,

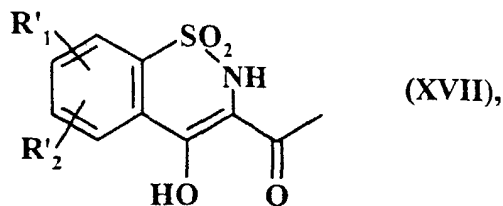
R'_2 表示氢原子、卤原子或直链或支链(C_1 - C_6)烷氧基,

将其在二甲基甲酰胺存在下用氯代丙酮处理, 获得式(XVI)的化合物:



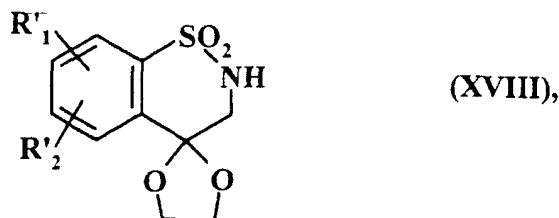
其中 R'_1 和 R'_2 如前所定义,

在碱性介质中, 使其进行重排, 获得式(XVII)的化合物:



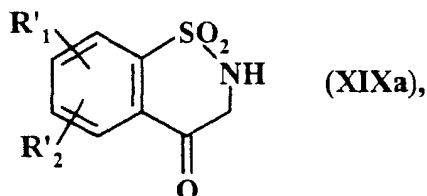
其中, R'_1 和 R'_2 如前所定义,

将其在苯介质中, 在过量的乙二醇和催化量的对甲苯磺酸存在下进行加热回流以脱乙酰化, 获得式(XVIII)的化合物:



其中, R'_1 和 R'_2 如前所定义,

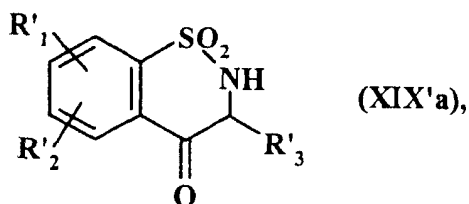
将其在酸性介质中进行水解, 获得式(XIXa)的化合物:



其中, R'_1 和 R'_2 如前所定义,

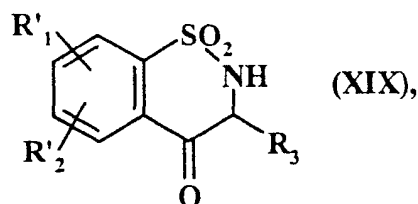
根据所需的基团 R_3 的性质, 将其氮原子任选地用保护基保护, 然后, 在用强碱处理后, 用式 R'_3 -P 的化合物处理,

其中, R'_3 表示直链或支链(C_1 - C_6)烷基或(C_3 - C_7)-环烷基且 P 表示离去基团, 在对氮原子脱保护后, 获得式(XIX'a)的化合物:



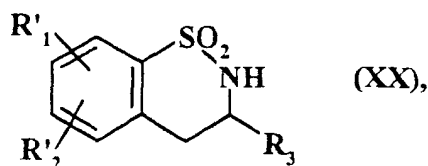
其中, R'_1 、 R'_2 和 R'_3 如前所定义,

其中, 用式(XIX)表示的式(XIXa)或(XIX'a)的化合物:



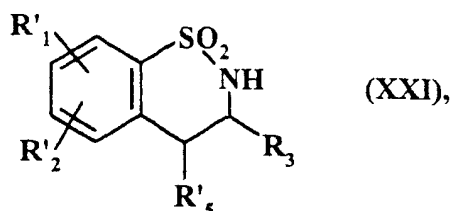
其中, R'_1 和 R'_2 如前所定义且 R_3 如式(I)所定义:

--或者进行催化还原，获得式(XX)的化合物：



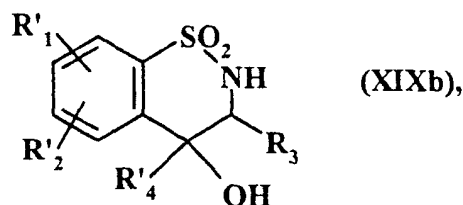
其中， R'_1 和 R'_2 如前所定义，

--或者通过用氢化物处理而转化成醇，其羟基通过用适当的试剂处理而转化成卤原子，获得式(XXI)的化合物：



其中， R'_1 、 R'_2 和 R_3 如前所定义且 R'_5 表示卤原子，

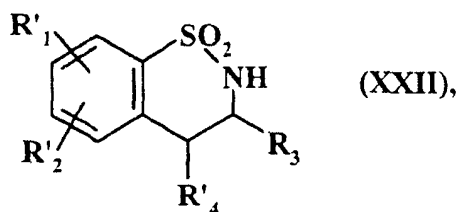
--或者用有机镁化合物 R'_4MgBr 处理，其中， R'_4 表示直链或支链(C_1-C_6)烷基，获得式(XIXb)的化合物：



其中， R'_1 、 R'_2 、 R_3 和 R'_4 如前所定义，

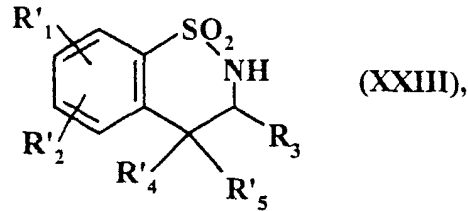
将式(XIXb)的化合物

--或者进行催化还原，获得式(XXII)的化合物：



其中， R'_1 、 R'_2 、 R_3 和 R'_4 如前所定义，

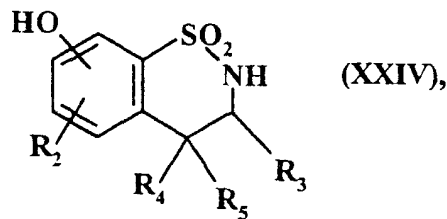
--或者将其羟基用适宜的试剂处理而转化成卤原子, 获得式(XXIII)的化合物:



其中, R'_1 、 R'_2 、 R_3 和 R'_4 如前所定义且 R'_5 表示卤原子,

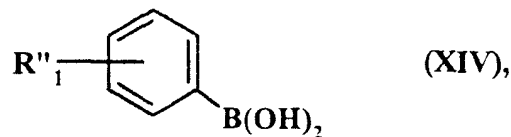
其中, 在式(XX)至(XXIII)的化合物中,

将基团 R'_1 , 以及, 当基团 R'_2 表示直链或支链(C_1 - C_6)烷氧基时, 基团 R'_2 转化成羟基, 获得式(XXIV)的化合物:



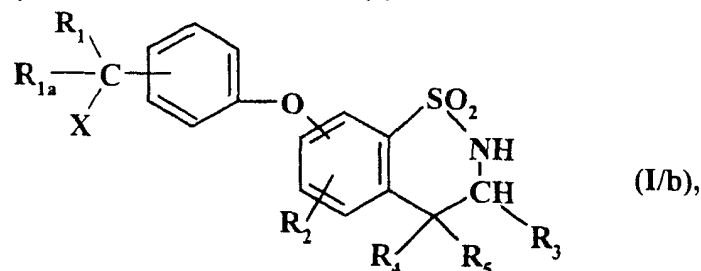
其中, R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如式(I)所定义,

将式(XXIV)的化合物与式(XIV)的硼酸化合物反应:



其中, R''_1 表示氰基或如式(I)所定义的 $R_1R_{1a}XC$ -基团,

(当其表示氰基时, 在选择性地将基团 R''_1 转化成式(I)定义的 NR_6R_7 基团后), 获得式(I/b)的化合物, 其为式(I)化合物的具体情况:



其中, R_1 、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 X 如式(I)所定义,

如果需要的话,采用常规纯化技术将式(I/b)的化合物纯化,如果需要的话,采用常规分离技术将其分离成其异构体,以及如果需要的话,采用可药用酸或碱将其转化成加成盐。

本发明也涉及药物组合物,其包含式(I)的化合物作为活性成分,并包含一种或多种惰性、无毒、可药用的赋形剂或载体。在本发明的药物组合物中,可具体提及那些适于口服、非肠道(静脉内或皮下)或经鼻给药的药物组合物,片剂或糖衣丸、舌下片剂、明胶胶囊、锭剂、栓剂、霜剂、软膏剂、皮肤凝胶、注射制剂、可饮用悬浮液等。

有用的剂量可根据疾病的性质和严重程度、给药途径以及患者的年龄和体重而改变,其范围为 1-500mg/天,单次或分多次给药。

下述实施例用于说明本发明,但不以任何方式限制本发明的范围。

所采用的原料均为公知的产品,或者可按照公知的制备方法制备。

在实施例中所述的化合物的结构式按照常规光谱技术(红外、NMR、质谱等)确定。

实施例

实施例 1: {3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}甲胺盐酸盐

步骤 A: 2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-醇 5,5-二氧化物

将 BBr₃ (68.75mmol) 的 25ml 二氯甲烷滴加至冷却至 0°C 的 27.5mmol 7-甲氧基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物的 350ml 二氯甲烷溶液中。在室温下搅拌 24 小时。将反应混合物倒入冰和水的混合物中,将悬浮液搅拌 30 分钟。滤出沉淀物,用水冲洗几次,抽滤并真空干燥获得目的产物。

熔点: > 300°C

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	50.41	4.23	11.76	13.46
实测值	50.00	4.19	11.28	13.41

步骤 B: 3-[(5,5-二氧化物-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)-氧基]苄腈

将含有 7.06mmol 上述步骤获得的产物、3-氧基苯基硼酸(11.02mmol)、醋酸铜(II) (11.02mmol)、吡啶(22.0mmol)和约 500mg 4Å 分子筛的 200ml 二氯甲烷悬浮液搅拌 24 小时。将反应混合物 100ml 二氯甲烷稀释, 将悬浮液过滤。将滤液浓缩, 然后直接置于硅胶柱上, 用二氯甲烷/甲醇 95/5 体系洗脱。合并包含目的产物的级分并蒸发, 将残余物加入少量乙醚中。滤除固体后, 回收目的产物, 为白色粉末。

熔点: 229-233°C

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	60.17	3.86	12.38	9.45
实测值	59.42	3.96	12.29	9.63

步骤 C: {3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}甲胺盐酸盐

分小份将 112mg (2.95mmol) 的 LiAlH_4 加至 0.58mmol 上述步骤的产物的 20ml 无水 THF 溶液中, 将混合物在室温下搅拌 1 小时。依次滴加入 1.5ml 异丙醇和 1.5ml 饱和 NaCl 水溶液使过量的氢化物水解。滤除铝盐, 将滤液蒸发至干。将残余物进行硅胶柱色谱处理, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{氨水}$ 95/5/0.5 的混合物洗脱。在蒸发包含胺的馏分后, 将饼状物加入 HCl 的乙醚溶液中。将溶液蒸发至干并将残余物溶解于少量异丙醇中。目的产物结晶出来, 通过过滤回收。

熔点: 145°C

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%	Cl%
计算值	53.47	5.28	11.00	8.40	9.28
实测值	53.09	5.34	10.65	8.30	9.30

实施例 2: N-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}甲磺酰胺

将溶于 2ml CH₂Cl₂ 中的甲磺酸酐(0.20mmol)滴加至冰浴中冷却的实施例 1 获得的化合物(0.136mmol)的 10ml CH₂Cl₂ 溶液中, 该溶液中还包含 0.34mmol Et₃N。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应溶液用水洗涤, 然后用饱和 NaCl 洗涤和用 MgSO₄ 干燥。真空蒸发后, 将残余物在乙醚中研制形成固体, 过滤后获得标题化合物。

熔点: 183-190°C

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	51.06	5.00	9.92	15.14
实测值	51.09	5.33	9.58	15.55

按照实施例 1 或 2 所述的方法采用适宜的原料制备下述实施例的化合物。

实施例 3: N-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}乙酰胺

熔点: 58°C

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	58.90	5.46	10.85	8.28
实测值	58.51	5.73	10.36	7.82

实施例 4: N-(1-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}乙基)乙酰胺

实施例 5: N-(1-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}-1-氟乙基)乙酰胺

实施例 6: 3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基异丙基砒

实施例 7: 1-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}乙基异丙基砒

实施例 8: 1-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}-1-氟乙基异丙基砒

实施例 9: N-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}(三氟)甲磺酰胺

熔点: 104-113°C

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	45.28	3.80	8.80	13.43
实测值	46.20	3.87	8.58	13.84

实施例 10: N-(1-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}乙基)(三氟)甲磺酰胺

实施例 11: N-(1-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}-1-氟乙基)(三氟)甲磺酰胺

实施例 12: N-(3-{(5,5-二氧代-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基}苄基)-N-甲基苯甲酰胺

实施例 13: N-(1-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}乙基)-N-甲基苯甲酰胺

实施例 14: N-(1-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}-1-氟乙基)-N-甲基苯甲酰胺

实施例 15: 7-{[3-(1H-咪唑-4-基)甲基]苄氧基}-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

实施例 16: 7-{3-[1-(1H-咪唑-4-基)乙基]苄氧基}-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

实施例 17: 7-{3-[1-氟-1-(1H-咪唑-4-基)乙基]苄氧基}-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

实施例 18: N-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}丙-2-磺酰胺

熔点: 112-118°C

元素微量分析:

	C	H	N	S
理论值%	53.20	5.58	9.31	14.20
实验值%	53.36	5.80	9.24	14.52

实施例 19: 7-[3-(1H-吡咯-1-基甲基)苄氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

将 200mg (0.58mmol) 实施例 1 获得的产物(游离胺)和 105 μ l (0.81mmol) 2,5-二甲氧基四氢呋喃加至 2.5ml 水、0.95ml AcOH 和 2.85ml 1,2-二氯乙烷的二相混合物中。将混合物在 80°C 下搅拌 2 小时, 降至室温并用 CH₂Cl₂

萃取。将有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤并用 MgSO₄ 干燥, 将目的产物进行硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/庚烷 75/25)。

熔点: 150-152°C

元素微量分析:

	C	H	N	S
理论值%	63.78	5.35	10.63	8.11
实验值%	63.65	5.28	10.38	8.41

实施例 20: 1-{4-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}甲胺盐酸盐

采用实施例 1 的方法, 在步骤 B 中用 4-氰基苯基硼酸异构体代替 3-氰基苯基硼酸。

熔点: 165-172°C

元素微量分析:

	C	H	N	S	Cl
理论值%	53.47	5.28	11.00	8.40	9.28
实验值%	54.08	5.16	10.46	8.25	9.42

实施例 21: N-{4-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}甲磺酰胺

采用实施例 2 的方法, 用实施例 20 中获得的化合物作为原料。

熔点: 104-110°C

元素微量分析:

	C	H	N	S
理论值%	51.05	5.00	9.92	15.14
实验值%	51.24	5.45	9.17	14.94

通过手性色谱技术, 在 Chiralpak AD®柱上分离实施例 21 的 2 种对映异构体, 洗脱液: CH₃CN/iPrOH/DEA 1000/2/1。按照它们在上述条件下洗脱的顺序在实施例 22 和 23 中列出两种对映异构体, 。

实施例 22: N-{4-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}甲磺酰胺, 对映异构体 1

元素微量分析:

	C	H	N	S
理论值%	51.05	5.00	9.92	15.14
实验值%	50.48	5.08	9.63	15.53

实施例 23: N-{4-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}甲磺酰胺, 对映异构体 2

元素微量分析:

	C	H	N	S
理论值%	51.05	5.00	9.92	15.14
实验值%	50.77	5.06	9.70	15.47

实施例 24: N-{4-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}乙酰胺

按照实施例 2 的方法, 用乙酰氯代替甲磺酸酐, 采用实施例 20 中获得的胺作为原料。

熔点: 158-161°C

元素微量分析:

	C	H	N	S
理论值%	58.90	5.46	10.85	8.28
实验值%	58.85	5.69	10.65	8.51

实施例 25: N-{4-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}-2,2,2-三氟乙酰胺

按照实施例 2 的方法,用三氟乙酸酐代替甲磺酸酐,采用实施例 20 中获得的胺作为原料。

熔点: 136-138°C

元素微量分析:

	C	H	N	S
理论值%	51.70	4.11	9.52	7.26
实验值%	51.84	4.24	9.36	7.48

实施例 26: N-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}-4-氟苯甲酰胺

按照实施例 2 的方法,用 4-氟苯甲酰氯代替甲磺酸酐,采用实施例 20 中获得的胺作为原料。

熔点: 104-108°C

元素微量分析:

	C	H	N	S
理论值%	61.66	4.74	8.99	6.86
实验值%	61.41	4.81	8.72	6.66

实施例 27: 7-[4-(1H-四唑-5-基甲基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

步骤 A: {4-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}乙腈

将 1.15g (4.77mmol) 2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-醇 5,5-二氧化物、1.00g (6.21mmol) [4-(氟基甲基)苄基]-硼酸、1.3g (7.15mmol)醋酸铜(II)、1.16ml (14.31mmol)吡啶和约 500mg 4Å 分子筛在 200ml 二氯甲烷中的悬浮液搅拌过夜。加入 100ml 二氯甲烷稀释反应混合

物，将悬浮液过滤。将滤液浓缩，然后直接置于硅胶柱上，用二氯甲烷/甲醇 99/1 体系洗脱。合并包含目的产物的级分并蒸发，将残余物加入少量乙醚中。滤除固体后，获得标题化合物，为米色粉末。

熔点: 156-158°C

步骤 B: 7-[4-(1H-四唑-5-基甲基)苯氧基]-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

将 300mg (0.844mmol) 步骤 A 获得的产物、164mg (2.53mmol) 叠氮化钠和 113mg (2.11mmol) NH_4Cl 在 3ml DMF 中的悬浮液在 110°C 下搅拌 24 小时。将反应混合物降至室温并倒入 20ml 1N HCl 中。萃取(AcOEt)，干燥(MgSO_4)并蒸发至干。将残余物用 Et_2O 研制并滤出沉淀物，获得标题化合物。

熔点: 209-212°C

元素微量分析:

	C	H	N	S
理论值%	54.26	4.55	21.09	8.05
实验值%	54.18	4.44	20.67	8.05

实施例 28: 3-{4-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-硫酮

步骤 A: 2-{4-[(5,5-二氧化物-2,3-二氢-1H 吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}-N'-羟基乙亚胺酸酰胺(ethanimidamide)

将 2.51ml(18.0mmol)三乙胺加至 1.25 g(18.0mmol)羟基胺盐酸盐的 4ml DMSO 溶液中。将悬浮液搅拌 10 分钟。滤出沉淀物并将滤液浓缩。将实施例 27 步骤 A 的产物 992mg(3.00mmol)加至滤液中，再将溶液在 75°C 搅拌 1 小时 30 分钟。将溶液降至室温，用水使反应混合物沉淀。滤出沉淀物，得到标题化合物。

步骤 B: 3-{4-[(5,5-二氧化物-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-硫酮

将 348mg (1.95mmol) 1,1'-硫羰基二咪唑, 然后是 530 μ l (3.516mmol) DBU 加至步骤 A 获得的产物(330mg, 0.85mmol)的 8ml CH₃CN 悬浮液中。将反应溶液在室温下搅拌过夜。加入 20ml 1N HCl; 萃取(CH₂Cl₂), 洗涤(饱和 NaCl), 干燥(MgSO₄)并蒸发至干。获得标题化合物, 为黄色蜡状物, 其可以粗品形态用于下一步骤。

步骤 C: 3-{4-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-硫酮

在 NaBH₄ (77mg, 2.03mmol)存在下, 将步骤 B 获得的产物(290mg, 0.68mmol)在乙醇(12ml)中在室温下搅拌 1 小时。加入 10ml 1N HCl 并进行萃取(CH₂Cl₂)。将标题化合物通过硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH 99/1)。

熔点: 124-126°C

元素微量分析:

	C	H	N	S
理论值%	53.01	4.21	13.01	14.90
实验值%	53.05	4.37	12.32	15.20

实施例 29: N-(1-{4-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}乙基)甲磺酰胺

步骤 A: 1-{4-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}乙酮

将 3.0 g(12.48mmol) 2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-醇 5,5-二氧化物、3.18g (18.73mmol)的(4-乙酰基苄基)硼酸、3.42g (18.82mmol)醋酸铜(II), 3.03ml (37.15mmol)吡啶和约 500mg 4Å 分子筛在 150ml 二氯甲烷中的悬浮液搅拌过夜。加入 100ml 二氯甲烷稀释反应混合物, 将悬浮液过滤。将滤液浓缩, 然后直接置于硅胶柱上, 用 CH₂Cl₂/丙酮

99/1 体系洗脱。合并包含目的产物的级分并蒸发，并将残余物加入乙醚中。滤除固体后，回收标题化合物，为白色粉末。

熔点: 152-154°C

步骤 B: (1-{4-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}乙基)胺

将 1.65ml (5.63mmol) 异丙醇钛(IV) 滴加至 1.0g (2.80mmol) 步骤 A 获得的产物在 5ml 7N 氨/甲醇的溶液中。在室温下搅拌过夜，加入 424mg (11.20mmol) NaBH₄，继续搅拌 2 小时。加入水(2-3ml)使反应混合物沉淀；滤出白色沉淀。将滤液另外放置。将沉淀物悬浮于 AcOEt 中，再搅拌 30 分钟，过滤。将滤液与第一次的滤液合并并重复用 AcOEt 萃取。合并有机相，洗涤(饱和 NaCl)，干燥(MgSO₄)并真空蒸发，获得标题化合物。

步骤 C: N-(1-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}乙基)甲磺酰胺

按照实施例 2 的方法，采用如上步骤 B 的产物作为原料。

熔点: 122-127°C

元素微量分析:

	C	H	N	S
理论值%	52.16	5.30	9.60	14.66
实验值%	51.93	5.81	9.32	14.59

实施例 30: N-(1-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}乙基)甲磺酰胺

进行实施例 29 的步骤 A、B 和 C 的步骤，用(3-乙酰基苯基)硼酸代替步骤 A 中的(4-乙酰基苯基)-硼酸。

熔点: 83-84°C

元素微量分析:

	C	H	N	S
理论值%	52.16	5.30	9.60	14.66
实验值%	52.03	5.28	9.20	14.81

实施例 31: N-{4-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}-N-甲基甲磺酰胺

将 5.74mg (3.37mmol) 2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-醇 5,5-二氧化物、926mg (4.04mmol) (4-[[甲基(甲基磺酰基)氨基]甲基]苄基)硼酸、920mg (5.06 mmol)醋酸铜(II)、817 μ l (10.10mmol)吡啶和约 4g 4Å 分子筛在 50ml CH₂Cl₂ 中的悬浮液搅拌过夜。将反应混合物过滤,用 CH₂Cl₂/MeOH(1/1)冲洗。将滤液浓缩,然后直接置于硅胶柱上,用 CH₂Cl₂/MeOH 95/5 体系洗脱。合并包含目的产物的级分并蒸发,将残余物加入乙醚中。滤除固体后,回收标题化合物,为白色粉末。

熔点: 142-144°C

元素微量分析:

	C	H	N	S
理论值%	52.16	5.30	9.60	14.66
实验值%	51.99	5.55	9.43	14.86

实施例 32: {3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}二甲胺

步骤 A: 3-[(5,5-二氧化物-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯甲酸甲酯

按照实施例 1 步骤 B 的方法,采用实施例 1 步骤 A 获得的化合物和 [3-(甲氧基羰基)苄基]硼酸作为原料。

熔点: 211-214°C

元素微量分析:

	C	H	N	S
理论值%	58.06	4.33	7.52	8.61
实验值%	57.70	4.54	7.29	8.37

步骤 B: 3-[3-(氨基磺酰基)4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯氧基]苯甲酸

将步骤 A 获得的产物(1.1 g, 2.55mmol)在 18ml 1N NaOH 中的悬浮液在 95°C 下加热直至获得溶液。将溶液降至室温, 用 1N HCl 酸化并进行萃取(CH₂Cl₂)。合并有机相, 洗涤(饱和 NaCl), 干燥(MgSO₄)并蒸发。将残余物用 Et₂O 研制; 沉淀出标题化合物, 通过过滤回收。

步骤 C: 3-[(2,3-二氢-5,5-二氧化物-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)-氧基]苯甲酸

将步骤 B 获得的产物(850mg, 2.26mmol)在 25ml THF 中的悬浮液在 675 μl(4.52mmol) DBU 存在下回流 1 小时。将其降至室温, 用 1N HCl 酸化, 滤出相应于标题化合物的白色沉淀。

元素微量分析:

	C	H	N	S
理论值%	56.98	3.94	7.82	8.95
实验值%	57.15	4.13	7.68	9.16

步骤 D: 3-[(5,5-二氧化物-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)-氧基]-N,N-二甲基苯甲酰胺:

向步骤 C 获得的产物(1.40 g, 3.91mmol)的 20ml CH₂Cl₂ 悬浮液中滴加 2 滴 DMF, 然后滴加用 2ml CH₂Cl₂ 稀释的 684 μl (7.81mmol) 草酰氯。在室温下搅拌 2 小时 30 分钟; 蒸发至干; 将残余物加入 15ml CH₂Cl₂ 中; 加入 1.1ml (7.81mmol) Et₃N, 然后加入 2.94ml (5.87mmol) 2M 二甲胺的 THF 溶液。在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物用 0.5N HCl 酸化并进行萃取(CH₂Cl₂)。合并有机相, 洗涤(饱和 NaCl), 干燥(MgSO₄)并蒸发。将残余物用 Et₂O 研制; 沉淀出标题化合物和过滤回收。

元素微量分析:

	C	H	N	S
理论值%	59.21	4.97	10.90	8.32
实验值%	59.23	5.09	10.47	7.97

步骤 E: {3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}二甲胺

将 3.72ml(3.72mmol) 1M LiAlH₄ 的 THF 溶液滴加至 577mg (1.49mmol) 步骤 D 的产物的 20ml THF 悬浮液中。反应混合物逐渐形成溶液, 将其在室温下搅拌 3 小时。过量的氢化物通过滴加水进行水解, 直至气体释放停止。将悬浮液搅拌 10 分钟, 加入 20ml 水, 用 AcOEt 萃取。合并有机相, 洗涤(饱和 NaCl), 干燥(MgSO₄)并蒸发, 将残余物进行硅胶色谱处理(CH₂Cl₂/MeOH 95/5), 获得标题化合物。

熔点: 122°C

元素微量分析:

	C	H	N	S
理论值%	61.10	6.21	11.25	8.59
实验值%	61.32	6.19	11.06	8.52

本发明产物的药理学研究

在非洲蟾蜍卵母细胞中由 AMPA 诱导的兴奋性电流研究

a-方法:

mRNA 由雄性 Wistar 大鼠的小脑皮层制备, 采用硫氰酸胍盐/苯酚/氯仿法。通过在低-dT 纤维素上进行色谱处理而分离出多(A⁺)mRNA, 并以 50ng/卵母细胞的水平注射。在 18°C 下将卵母细胞培养 2-3 天以使受体表达, 然后在 8-10°C 下贮藏。

通过使用双电极的“电压钳(voltage-clamp)”法, 第三电极置于用作参比的浴中, 在 20-24°C 下于 OR2 介质中在 Plexiglass®室中对电生理学进行记录(J. Exp. Zool., 1973, 184, 321-334)。

经培养介质应用所有化合物，在应用结束时测量电流。AMPA 的使用浓度为 $10\mu\text{M}$ 。对于每一个研究的化合物，测定产生两倍(EC2X)或五倍(EC5X)于仅由 AMPA 诱导的电流强度(5-50 nA)的浓度。

b-结果:

本发明的化合物在很大程度上加强了 AMPA 的兴奋性作用，它们的活性明显优于对比的化合物。实施例 1 的化合物的 EC2X 为 $3.5\mu\text{M}$, EC5X 为 $9.2\mu\text{M}$, 实施例 2 的化合物的 EC2X 为 $0.35\mu\text{M}$, EC5X 为 $2.6\mu\text{M}$, 实施例 21 的化合物的 EC2X 为 $0.1\mu\text{M}$, EC5X 为 $0.56\mu\text{M}$ 。

药物组合物

制备 1000 片片剂的配方，每片包含 100mg 的 N-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}甲磺酰胺(实施例 2)

N-{3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苄基}甲磺酰胺(实施例 2)	100 g
羟基丙基纤维素	2 g
小麦淀粉	10 g
乳糖	100 g
硬脂酸镁	3 g
滑石	3g