

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利说明书

C07D513/06

A61K 31/55 C07D517/06

C07D223/16 C07D281/02

C07D243/14

/(C07D513/06,277:00,

223:00)(C07D513/06,

281:00,

[21] ZL 专利号 98807624.1

[45] 授权公告日 2003 年 10 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1122670C

[22] 申请日 1998.7.24 [21] 申请号 98807624.1

[30] 优先权

[32] 1997.7.28 [33] FR [31] 97/09556

[86] 国际申请 PCT/FR98/01638 1998.7.24

[87] 国际公布 WO99/05147 法 1999.2.4

[85] 进入国家阶段日期 2000.1.26

[71] 专利权人 罗纳-布朗克罗莱尔股份有限公司

地址 法国安东尼

[72] 发明人 J-C·哈迪 J·保奎莱尔

P·耐米希克 J-F·培罗耐尔

[56] 参考文献

US5008280 1991.04.16 C07D277/82

审查员 刘姝晶

[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 王杰

243:00)(C07D513/06,277:00,267:00)

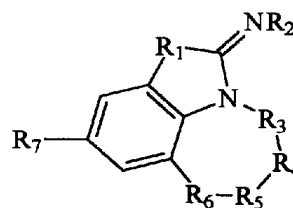
权利要求书 6 页 说明书 46 页

[54] 发明名称 噻唑苯并杂环化合物、其制备方法和含有它的药物

[57] 摘要

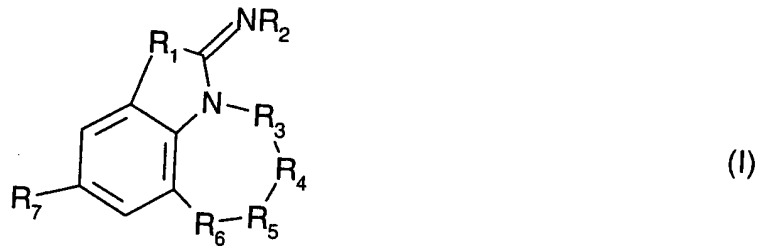
本发明涉及下式的化合物、其异构体、外消旋体、对映体、其盐和它们的制备方法以及含有它们的药物，式中 R<sub>1</sub>表示硫原子或硒原子，R<sub>2</sub>表示氢原子或烷基，-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>-表示下式的链：  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>8</sub>)-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Se-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Se-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(R<sub>9</sub>)-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>8</sub>)-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(alk)(alk')-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(alk)(alk')-SO-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(alk)(alk')-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、

-CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>10</sub>)-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>10</sub>)-SO-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>10</sub>)-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(R<sub>9</sub>)-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>-CO-N(R<sub>9</sub>)-CH<sub>2</sub>-，R<sub>7</sub>表示多氟烷基或多氟烷氧基，R<sub>8</sub>表示羟基，R<sub>9</sub>表示氢原子或烷基或苯基，R<sub>10</sub>表示烷基、-CH<sub>2</sub>OH、-COOalk、-COOH 或 -CONH<sub>2</sub>。



(I)

## 1. 通式 (I) 的化合物:



式中,

$R_1$  表示硫原子,

$R_2$  表示氢原子或烷基,

$-R_3-R_4-R_5-R_6-$  表示下式的链:  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{SO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{SO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ ,

$R_7$  表示多氟烷基或多氟烷氧基,

$R_8$  表示羟基,

$R_9$  表示氢原子或烷基或苄基,

$R_{10}$  表示烷基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{COOalk}$ 、 $-\text{COOH}$  或  $-\text{CONH}_2$ ,

alk 表示烷基,

alk' 表示烷基。

其中烷基和烷基部分为  $\text{C}_{1-6}$  直链或支链,

以及当其中具有一个或多个不对称中心时, 其异构体、外消旋体、对映体或它们与无机酸或有机酸形成的盐。

2. 权利要求 1 的通式 (I) 化合物, 其中  $R_7$  表示三氟甲氧基或三氟甲基, 以及当其中具有一个或多个不对称中心时, 其异构体、外消旋体、对映体或它们与无机酸或有机酸形成的盐。

3. 权利要求 1 的通式 (I) 化合物, 其中  $R_1$  表示硫原子,  $R_2$  表示氢原子,  $-R_3-R_4-R_5-R_6-$  表示下式的链:  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{SO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{SO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ ,  $R_7$  表示三氟甲氧基或三氟甲基,  $R_8$  表示羟基,  $R_9$  表示氢原子或烷基或苄基,  $R_{10}$  表示烷基,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOalk}$ 、 $-\text{COOH}$  或  $-\text{CONH}_2$ ,  $\text{alk}$  与  $\text{alk}'$  表示  $\text{C}_{1-6}$  直链或支链烷基, 以及当其中具有一个或多个不对称中心时, 其异构体、外消旋体、对映体或它们与无机酸或有机酸形成的盐。

4. 权利要求 1 的通式 (I) 化合物, 其中选自:

-2-亚氨基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氢-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1] 苯氮杂萆-7-醇,

-2-亚氨基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氢-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1] 苯氮杂萆,

-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5,6,7-四氢-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1] 苯氮杂萆,

-2-亚氨基-9-三氟甲氧基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5] 苯并硫氮杂萆-7,7-二氧化物,

-2-亚氨基-9-三氟甲氧基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5] 苯并硫氮杂萆-7-氧化物,

-2-亚氨基-9-三氟甲氧基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5] 苯硫氮杂萆,

-6-苄基-2-亚氨基-9-三氟甲氧基-6,7-二氢-4H-噻唑并[3,4,5-kj][1,4] 苯氮杂萆-5-酮,

-6-苄基-2-亚氨基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氢-4H-噻唑并[3,4,5-kj][1,4] 苯并二氮杂萆,

-2-亚氨基-9-三氟甲氧基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯硫氮杂萘,

-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯硫氮杂萘,

-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯硫氮杂萘-6,6-二氧化物,

-2-亚氨基-9-三氟甲基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯硫氮杂萘-7-氧化物,

-2-亚氨基-9-三氟甲基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯硫氮杂萘-6,6-二氧化物,

-2-亚氨基-9-三氟甲基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯硫氮杂萘,

-2-亚氨基-5-甲基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂萘,

-5-氨基甲酰基-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂萘,

-5,5-二甲基-2-亚氨基-9-三氟甲基-2H,4H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂萘,

-5-羟甲基-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂萘, 以及当其中具有一个或多个不对称中心时, 其异构体、外消旋体、对映体或它们与无机酸或有机酸形成的盐。

5. 权利要求1的通式(I)的化合物, 其中选自:

-(R,S)-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂萘-6-氧化物,

-(+)-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂萘-6-氧化物,

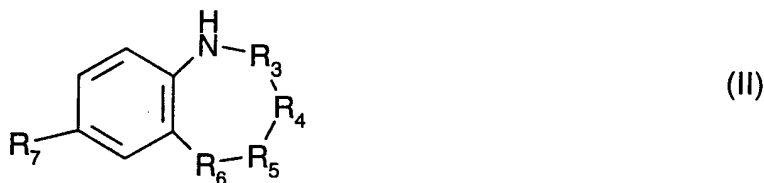
-(-)-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂萘-6-氧化物,

-(R, S)-2-亚氨基-5-甲基-9-三氟甲基-4, 5-二氢-2H, 7H-噻唑并[3, 4, 5-de][4, 1]苯并硫氮杂草,

-(+)-2-亚氨基-5-甲基-9-三氟甲基-4, 5-二氢-2H, 7H-噻唑并[3, 4, 5-de][4, 1]苯并硫氮杂草,

-(-)-2-亚氨基-5-甲基-9-三氟甲基-4, 5-二氢-2H, 7H-噻唑并[3, 4, 5-de][4, 1]苯并硫氮杂草或它们与有机酸或无机酸形成的盐。

6. 权利要求 1 的式 (I) 化合物的制备方法, 其中  $R_1$  表示硫原子,  $R_2$  表示氢原子,  $-R_3-R_4-R_5-R_6-$  表示下式的链:  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}_8$  表示羟基,  $\text{R}_9$  表示氢原子或烷基或苄基, 以及  $\text{R}_{10}$  表示烷基,  $-\text{COOalk}$  或 $-\text{CONH}_2$ ,  $\text{alk}$  与  $\text{alk}'$  表示  $\text{C}_{1-6}$  直链或支链烷基, 其特征在于使碱金属的硫氰酸盐与下式衍生物反应, 然后分离产物和任选地将其转化为盐:



其中,  $\text{R}_7$  与权利要求 1 的定义相同,  $-R_3-R_4-R_5-R_6-$  表示下式的链:  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}_8$  表示羟基,  $\text{R}_9$  表示氢原子或烷基或苄基, 以及  $\text{R}_{10}$  表示烷基,  $-\text{COOalk}$  或 $-\text{CONH}_2$ ,  $\text{alk}$  与  $\text{alk}'$  表示  $\text{C}_{1-6}$  直链或支链烷基。

7. 权利要求 1 的通式 (I) 化合物的制备方法, 其中  $\text{R}_2$  表示烷基, 其特征在于将其中  $\text{R}_2$  表示氢原子的相应的通式 (I) 化合物烷基化, 然后

分离产物，任选地将其转化为盐。

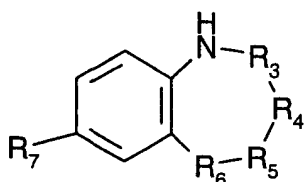
8. 权利要求 1 的通式 (I) 化合物，其中  $R_2$  表示氢原子或烷基、 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$  表示  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(R_8)-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(R_8)-$  的链， $R_8$  表示羟基，其特征在于将其中  $R_2$  表示氢原子或烷基、 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$  表示  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$  链的相应的通式 (I) 化合物还原，然后分离产物并任选地将其转化为盐。

9. 权利要求 1 的通式 (I) 化合物，其中  $R_2$  表示氢原子或烷基， $-R_3-R_4-R_5-R_6-$  表示下式的链： $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{SO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{SO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(R_{10})-\text{SO}-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2-\text{CH}(R_{10})-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$  的链，其特征在于将其中  $-R_3-R_4-R_5-R_6-$  表示下式的链： $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(R_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$  链的相应的通式 (I) 化合物氧化，然后分离产物并任选地将其转化为盐，其中  $\text{alk}$  与  $\text{alk}'$  表示  $\text{C}_{1-6}$  直链与支链烷基。

10. 权利要求 1 的通式 (I) 化合物，其中  $R_2$  表示氢原子或烷基、 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$  表示  $-\text{CH}_2-\text{CH}(R_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$  的链， $R_{10}$  表示  $-\text{COOH}$ ，其特征在于将其中  $R_2$  表示氢原子或烷基、 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$  表示  $-\text{CH}_2-\text{CH}(R_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ ，其中  $R_{10}$  表示  $-\text{COOalk}$  链并且  $\text{alk}$  表示  $\text{C}_{1-6}$  直链或支链烷基的相应的通式 (I) 化合物水解，然后分离产物并任选地将其转化为盐。

11. 含有权利要求 1~5 中任一项的至少一种化合物或其与无机酸或有机酸形成的药用盐作为活性成分的药物。

12. 下式化合物：



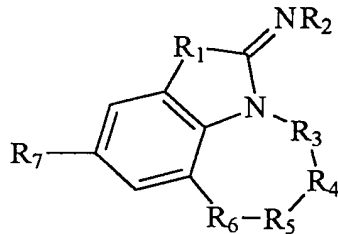
(II)

其中  $-R_3-R_4-R_5-R_6-$  表示下式的链： $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(R_8)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

$-O-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ ， $\text{R}_7$ 表示多氟烷基或多氟烷氧基， $\text{R}_8$ 表示羟基， $\text{R}_9$ 表示氢原子或烷基或苄基， $\text{R}_{10}$ 表示烷基， $-\text{COOalk}$ 或 $-\text{CONH}_2$ ， $\text{alk}$ 和 $\text{alk}'$ 表示烷基，在此条件下，烷基与烷基部分为 $\text{C}_{1-6}$ 直链或支链。

## 噻唑苯并杂环化合物、其制备方法和含有它的药物

本发明涉及下式化合物、其异构体、外消旋体、对映体、其盐、其制备方法和含有它的药物:



(I)

式中,

R<sub>1</sub>表示硫原子或硒原子,

R<sub>2</sub>表示氢原子或烷基,

-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>-表示下式的链: -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-,  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>8</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Se-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Se-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-  
CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-  
CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(R<sub>9</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>8</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-  
CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(alk)(alk')-S-CH<sub>2</sub>-,  
-CH<sub>2</sub>-C(alk)(alk')-SO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(alk)(alk')-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-  
CH(R<sub>10</sub>)-S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>10</sub>)-SO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>10</sub>)-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-  
CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(R<sub>9</sub>)-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>-CO-N(R<sub>9</sub>)-CH<sub>2</sub>-,

R<sub>7</sub>表示多氟烷基或多氟烷氧基,

R<sub>8</sub>表示羟基,

R<sub>9</sub>表示氢原子或烷基或苄基,

R<sub>10</sub>表示烷基、-CH<sub>2</sub>OH、-COOalk、-COOH或-CONH<sub>2</sub>,

alk表示烷基,

alk'表示烷基.

在前面和下面将引用的定义中,除非有相反的说明,烷基和烷基片段

为 C<sub>1-6</sub> 直链或支链。

在多氟烷基中可以举出三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2,2-四氟乙基、多氟乙基、多氟丙基、多氟丁基。

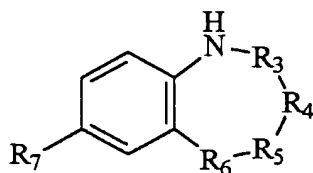
在多氟烷氧基中可以举出三氟甲氧基、多氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基、2,2,3,3,3-五氟丙氧基、多氟丙氧基、多氟丁氧基。

优选的多氟烷基和多氟烷氧基是三氟甲基、三氟甲氧基和五氟乙氧基。

本发明还涉及通式 (I) 化合物与无机酸或有机酸的加成盐。

含有一个或多个非对称中心的通式 (I) 化合物具有异构体的形式，这些异构体和混合物构成本发明的一部分。这些化合物的外消旋体和对映体也构成本发明的一部分。

其中 R<sub>1</sub> 表示硫原子或硒原子，R<sub>2</sub> 表示氢原子，-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>- 表示下式的链：-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>8</sub>)-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Se-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Se-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(R<sub>9</sub>)-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>8</sub>)-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(alk)(alk')-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>10</sub>)-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(R<sub>9</sub>)-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>-CO-N(R<sub>9</sub>)-CH<sub>2</sub>-，R<sub>8</sub> 表示羟基，R<sub>9</sub> 表示氢原子或烷基或苄基，以及 R<sub>10</sub> 表示烷基、-COOalk 或 -CONH<sub>2</sub> 的通式 (I) 化合物可以通过使碱金属的硫氰酸盐或碱金属的硒氰酸盐与下式的衍生物反应制备：



其中，R<sub>7</sub> 如通式 (I) 所定义，-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>- 表示下式的链：-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>8</sub>)-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Se-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Se-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

$\text{CH}_2\text{-N(R}_9\text{)-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(R}_8\text{)-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-C(alk)(alk')-S-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH(R}_{10}\text{)-S-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(R}_9\text{)-CH}_2\text{-}$ 或 $\text{-CH}_2\text{-CO-N(R}_9\text{)-CH}_2\text{-}$ ， $\text{R}_8$ 表示羟基， $\text{R}_9$ 表示氢原子或烷基或苄基，以及 $\text{R}_{10}$ 表示烷基、 $\text{-COOalk}$ 或 $\text{-CONH}_2$ ， $\text{alk}$ 和 $\text{alk}'$ 表示烷基。

此反应一般在溴、氯、氯化氨铜或氯化铜存在下，在有机溶剂如乙酸中，在 $15^\circ\text{C}$ 至反应介质的沸点之间进行。作为碱金属的硫氰酸盐或碱金属的硒氰酸盐，优选使用硫氰酸钾或硒氰酸钾。

式(II)化合物是新型的，也属于本发明的一部分。

其中 $\text{R}_2$ 表示烷基的通式(I)化合物由其中 $\text{R}_2$ 表示氢原子的相应的通式(I)化合物通过烷基化反应制备。

此烷基化反应用各种能够使亚胺官能团发生烷基化的方法来进行。优选在惰性有机溶剂如脂族醇类(含1~6个碳原子如乙醇、丙醇、丁醇)、酮类(如丙酮、甲乙酮)或二甲基甲酰胺中，在碱如碱金属碳酸盐(例如碳酸钾)存在下，在 $20^\circ\text{C}$ 至反应介质沸点之间的温度下，借助 $\text{Ra-X}$ 衍生物来操作，其中 $\text{Ra}$ 表示烷基， $\text{X}$ 表示活性基团，比如卤原子(优选氯、溴或碘)或甲苯磺酰氧基。

其中 $\text{R}_2$ 表示氢原子或烷基、 $\text{-R}_3\text{-R}_4\text{-R}_5\text{-R}_6\text{-}$ 表示通式为 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(R}_8\text{)-CH}_2\text{-}$ 或 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(R}_8\text{)-}$ 的链和 $\text{R}_8$ 表示羟基的通式(I)化合物也可以通过还原其中 $\text{R}_2$ 表示氢原子或烷基， $\text{-R}_3\text{-R}_4\text{-R}_5\text{-R}_6\text{-}$ 表示通式为 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-}$ 或 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$ 链的相应的通式(I)化合物而制备。

此反应用各种可以使酮转变为醇的方法进行。一般是在醇类如甲醇或乙醇中，在 $0\sim 25^\circ\text{C}$ 的温度下，借助于硼氢化钠来进行操作。

可以通过氧化其中 $\text{-R}_3\text{-R}_4\text{-R}_5\text{-R}_6\text{-}$ 表示通式为 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-C(alk)(alk')-S-CH}_2\text{-}$ 或 $\text{-CH}_2\text{-CH(R}_{10}\text{)-S-CH}_2\text{-}$ 的链的相应的通式(I)化合物来制备其中 $\text{R}_2$ 表示氢原子或烷基，而 $\text{-R}_3\text{-R}_4\text{-R}_5\text{-R}_6\text{-}$ 表示通式为 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-C(alk)(alk')-SO-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-C(alk)(alk')-SO}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH(R}_{10}\text{)-SO-CH}_2\text{-}$ 或 $\text{-CH}_2\text{-CH(R}_{10}\text{)-SO}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 的链的通式(I)化合物。

按照含硫衍生物氧化的已知方法, 比如 M. Hudlicky 在《有机化学中的氧化反应》ACS, Monograph, 186, 252 ~ 263 (1990) 中叙述的方法进行此氧化反应。比如, 在 0~25℃ 的温度下, 通过有机过酸或该酸的盐(过羧酸或过磺酸, 特别是过苯甲酸、3-氯过苯甲酸、4-硝基过苯甲酸、过乙酸、三氟过乙酸、过甲酸、单过苯二甲酸等) 或无机过酸或该酸的盐(比如过碘酸或过硫酸) 在惰性溶剂如含氯溶剂(比如氯仿、二氯甲烷) 中进行操作。也可以在 0~20℃ 的温度下, 在惰性溶剂如低级脂族醇、水或这些溶剂的混合物中使用过氧化氢或过碘酸盐(比如过碘酸钠)。还可以在接近 25 的温度下, 在低级脂族醇或水-醇混合物中, 在四异丙酸钛或 oxone<sup>®</sup> (过一硫酸钾) 存在下借助于叔丁基过氧化氢进行操作。

可以通过还原其中  $R_2$  表示氢原子或烷基,  $-R_3-R_4-R_5-R_6-$  表示通式为  $CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$  链, 而  $R_{10}$  表示  $-COOalk$  的相应通式 (I) 化合物来制备其中  $R_2$  表示氢原子或烷基, 而  $-R_3-R_4-R_5-R_6-$  表示通式为  $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$  链, 而  $R_{10}$  表示  $-CH_2OH$  的通式 (I) 化合物。

通过各种可以由相应的酯得到醇的已知方法进行此反应。优选在反应介质沸点下, 在如乙醇的醇类中, 借助于硼氢化钠进行操作。

可以通过水解其中  $R_2$  表示氢原子或烷基,  $-R_3-R_4-R_5-R_6-$  表示通式为  $CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$  链, 而  $R_{10}$  表示  $-COOalk$  的相应通式 (I) 化合物来制备其中  $R_2$  表示氢原子或烷基, 而  $-R_3-R_4-R_5-R_6-$  表示通式为  $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$  链, 而  $R_{10}$  表示  $-COOH$  的通式 (I) 化合物。

通过各种可以由酯得到相应的酸的已知方法进行此反应。一般在 15℃ 至反应介质沸点的温度下, 在如醇类(比如甲醇、乙醇) 的惰性溶剂中, 借助于碱金属氢氧化物(如氢氧化钠) 进行操作。

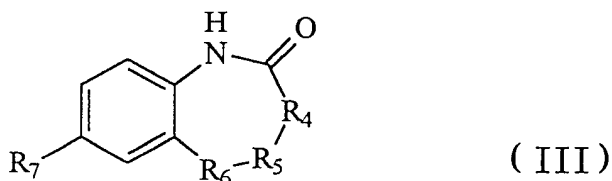
通过 1,4-二卤代丁烷与其胺官能团被保护的 4-多氟烷基苯胺或 4-多氟烷氧基苯胺的 lithien 反应, 然后将 NH 去除保护, 可以得到其中  $-R_3-R_4-R_5-R_6-$  表示通式为  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$  链, 而  $R_7$  表示多氟烷基或多氟烷氧基的通式 (II) 化合物。

一般在 -78℃ 的温度下, 在四氢呋喃中进行此反应。优选将胺官能团保护为氨基甲酸叔丁酯的形式, 在此情况下, 在接近 20℃ 的温度下, 在

如含氯溶剂（比如氯仿、二氯甲烷）的惰性有机溶剂中，借助于三氟乙酸进行去除保护反应。优选使用 1-氯-4-碘丁烷。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 的温度下，在四氢呋喃中，通过在戊烷中的叔丁基锂与其胺官能团被保护的 4-多氟烷基苯胺或 4-多氟烷氧基苯胺反应而得到 lithien。

4-多氟烷基苯胺或 4-多氟烷氧基苯胺是商品，或者用在《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 29, 1 (1964) 和专利 US3, 920, 444、US2, 436, 100、DE2, 606, 982、EP205821 和 EP546391 中叙述的方法得到。

通过还原下式衍生物可以得到其中 $-\text{R}_3-\text{R}_4-\text{R}_5-\text{R}_6-$ 表示通式为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ 的链，而 $\text{R}_{10}$ 表示烷基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ 的通式 (II) 化合物：



其中 $\text{R}_7$ 具有和通式 (I) 相同的定义， $-\text{R}_4-\text{R}_5-\text{R}_6-$ 表示通式为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ 的链，而其中 $\text{R}_{10}$ 表示烷基、 $-\text{CH}_2-\text{Se}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ ，其中 $\text{R}_9$ 具有与通式 (I) 相同的定义。

一般在接近 $20^{\circ}\text{C}$ 的温度下，在惰性有机溶剂如四氢呋喃中，借助于如四氢铝酸锂的还原剂，或者在反应介质沸点下，在惰性溶剂如甲苯中，借助于硼烷-二甲基硫醚配合物进行此反应。

通过如下通式衍生物的环化可以得到其中 $-\text{R}_4-\text{R}_5-\text{R}_6-$ 表示通式为 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ 的链，而其中 $\text{R}_{10}$ 表示烷基或 $-\text{CH}_2-\text{Se}-\text{CH}_2-$ 的通式 (III) 衍生物：



其中氨基官能团视具体情况而定被保护，而 Rb 表示硫原子、Rc、Rd 和 Re 各表示氢原子或烷基，R<sub>7</sub> 与通式 ( I ) 具有相同的定义，或者是 Rb 表示硒原子、Rc 和 Rd 各表示氢原子，而 Re 表示烷基。

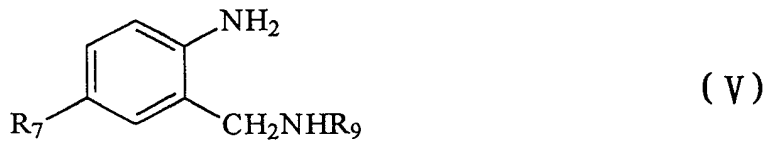
氨基官能团优选被保护为氨基甲酸叔丁酯的形式。当 Re 表示烷基时，一般在接近 20℃ 的温度下，在惰性有机溶剂如含氯溶剂（比如氯仿、二氯甲烷）中，借助于三氟乙酸进行环化反应，或者是在反应介质沸点的温度，在甲苯中，借助于对甲苯磺酸进行环化反应。当 Re 表示氢原子时，优选通过在反应介质沸点的温度下加热，在二甲苯中进行环化反应。

可以在大约 -70℃ 至接近 20℃ 的温度下，在四氢呋喃中，通过硫或硒的反应，然后与其中 Hal 表示卤原子，Rc 和 Rd 具有与前面其氨基优选以氨基甲酸叔丁基酯形式被保护的 2-甲基-4-多氟烷基苯胺或 2-甲基-4-多氟烷氧基苯胺的 lithien 相同定义的 Hal-CRcRd-COOalk 衍生物反应得到其中 Re 表示烷基的通式 ( IV ) 衍生物。可以通过在大约 -70 的温度下，在四氢呋喃中，通过叔丁基锂与其氨基被保护的 2-甲基-4-多氟烷基苯胺或 2-甲基-4-多氟烷氧基苯胺反应得到其氨基被保护的 2-甲基-4-多氟烷基苯胺或 2-甲基-4-多氟烷氧基苯胺的 lithien。可以通过水解其中 Re 表示烷基的相应通式 ( IV ) 衍生物得到其中 Re 表示氢原子的通式 ( IV ) 衍生物。一般在 15℃ ~ 反应介质沸点的温度下，在乙醇中，借助氢氧化钠进行此水解反应。

可以通过在大约 -70℃ ~ 大约 20℃ 的温度下，在四氢呋喃中，使碘代甲烷与其氨基被保护的 4-多氟烷基苯胺或 4-多氟烷氧基苯胺的 lithien 反应得到其氨基被保护的 2-甲基-4-多氟烷基苯胺或 2-甲基-4-多氟烷氧基苯胺。

可以通过氯乙酰氯与下式苯胺反应和分离两种衍生物，得到其中 -R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>- 表示通式为 -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>9</sub>)-CH<sub>2</sub>- 链的通式 ( III ) 衍生物和其中 -R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-

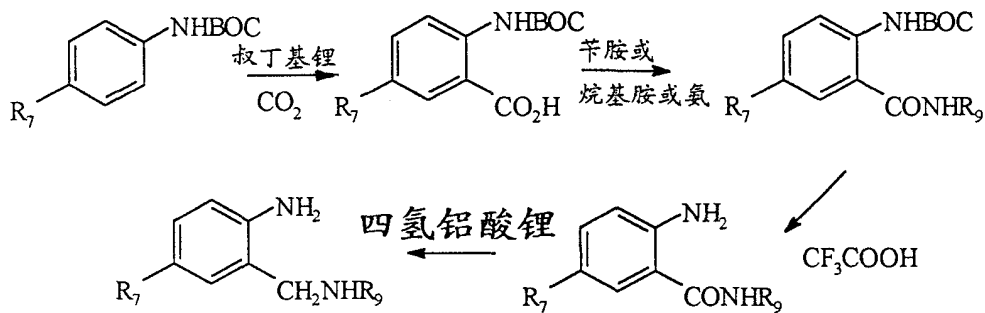
$R_5-R_6$ -表示通式为 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ 的通式 (II) 衍生物。



其中  $R_7$  和  $R_9$  具有与通式 (I) 相同的定义。

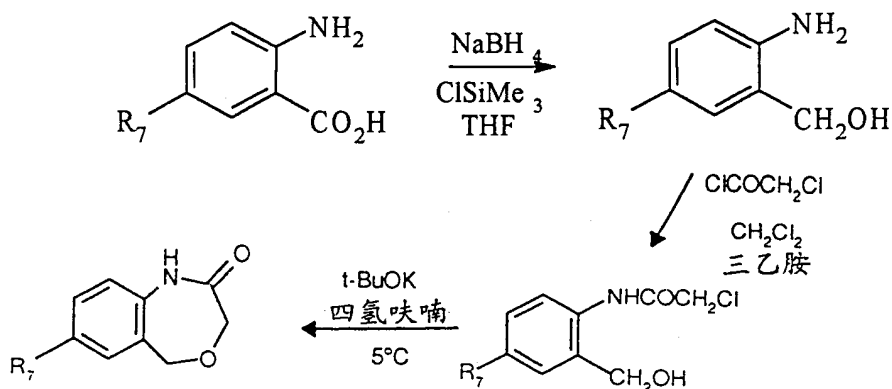
一般在接近  $20^\circ\text{C}$  的温度下, 在碳酸氢钠存在下, 在如醚类 (比如乙醚) 的惰性有机溶剂中进行此反应。

按照如下的反应式得到通式 (V) 的苯胺:



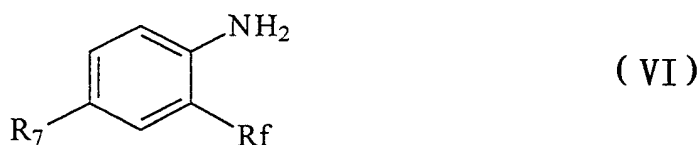
式中,  $R_7$  和  $R_9$  具有与通式 (I) 相同的定义, BOC 表示叔丁氧羰基。操作条件如在实施例 8 中更详细地确定。

应用或修正 E. Testa 和 L. Fontanella 在 *II Farmaco*, 1965, 20, 323 ~ 335 中叙述的方法, 按照如下反应式可以得到其中  $-R_4-R_5-R_6-$  表示  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$  的通式 (III) 衍生物:



式中  $R_7$  具有与通式 (I) 相同的定义, Me 表示甲基, Be 表示丁基。

应用或修正实施例所述与 X. Huang 在《合成》851 ~ 852 (1984)、W. C. Lumma 等人在《医药化学杂志》24, 93 ~ 101 (1981) 和 E. J. Jacobsen 等人在《医药化学杂志》39, 158 ~ 175 (1996) 中叙述的方法, 由下式衍生物可以得到其中  $-R_4-R_5-R_6-$  表示通式为  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$  的通式 (III) 衍生物:

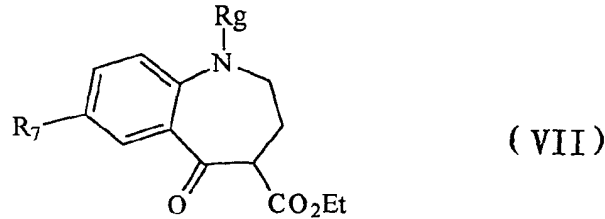


其中  $R_f$  表示基团 OH、SH、SeH 或  $\text{NH}(\text{R}_9)$ , 而  $R_7$  和  $R_9$  具有与通式 (I) 相同的定义。

采用或修改 R. Belcher 等人在《化学协会杂志》3846 (1954)、B. L. Mylary 在《医药化学杂志》34, 108 ~ 122 (1991)、D. W. Combs 等人在《医药化学杂志》35, 172 ~ 176 (1992)、W. C. Lumma 等人在《医药化学杂志》24, 93 ~ 101 (1981) 和 A. V. Zeiger 等人在《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 42, (3), 542 (1977) 中叙述的方法可以得到通式 (VI) 的衍生物。

通过下式衍生物脱羧然后去除保护可以得到其中  $-R_3-R_4-R_5-R_6-$  表示-

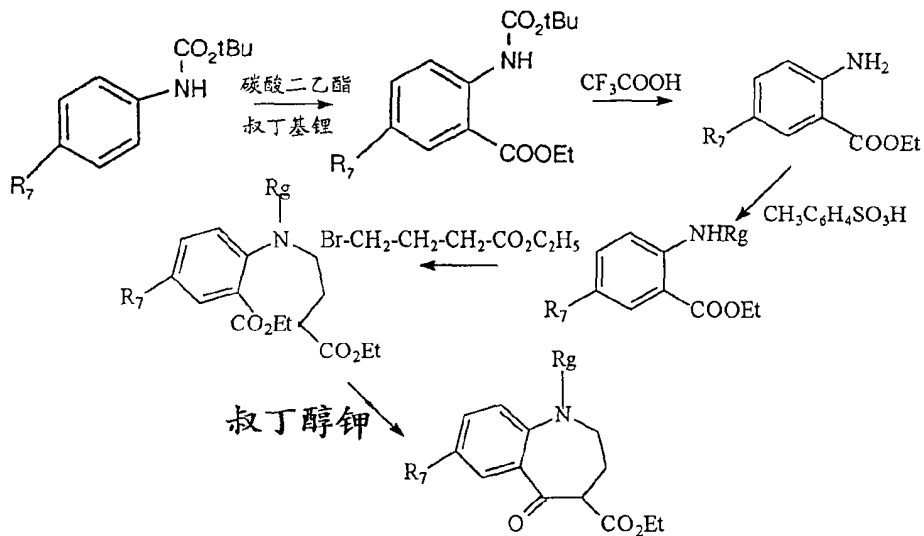
$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$ 的通式 (III) 衍生物:



其中  $R_7$  具有与通式 (I) 相同的定义,  $R_e$  表示对甲苯磺酰基, Et 表示乙基。

一般是在反应介质沸点的温度下, 在醋酸中, 借助于盐酸进行此反应。一般在接近  $20^\circ\text{C}$  的温度下, 在四氢呋喃和甲醇混合物中, 借助于镁屑进行去除保护。

按照下面的反应式可以得到通式 (VII) 的衍生物:



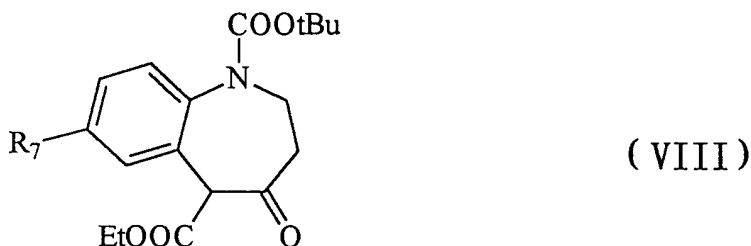
式中  $R_7$  具有与通式 (I) 相同的定义,  $R_g$  表示对甲苯磺酰基, Et 表示乙基, 而 tBu 表示叔丁基。在实施例 1 中更详细地定义了操作条件。

通过还原其中  $R_2$  表示氢原子或烷基,  $-R_3-R_4-R_5-R_6-$  表示  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-}$  或  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$  的相应的通式 (II) 衍生物可以得到其中-

$R_3-R_4-R_5-R_6$ -表示  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(R_8)-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(R_8)-\text{CH}_2-$ 以及  $R_8$  表示羟基的通式 (II) 衍生物。

用可以将酮转化为醇的各种方法进行此反应。一般在  $0 \sim 25^\circ\text{C}$  的温度下, 在如甲醇或乙醇的醇类中, 借助于硼氢化钠进行此操作。

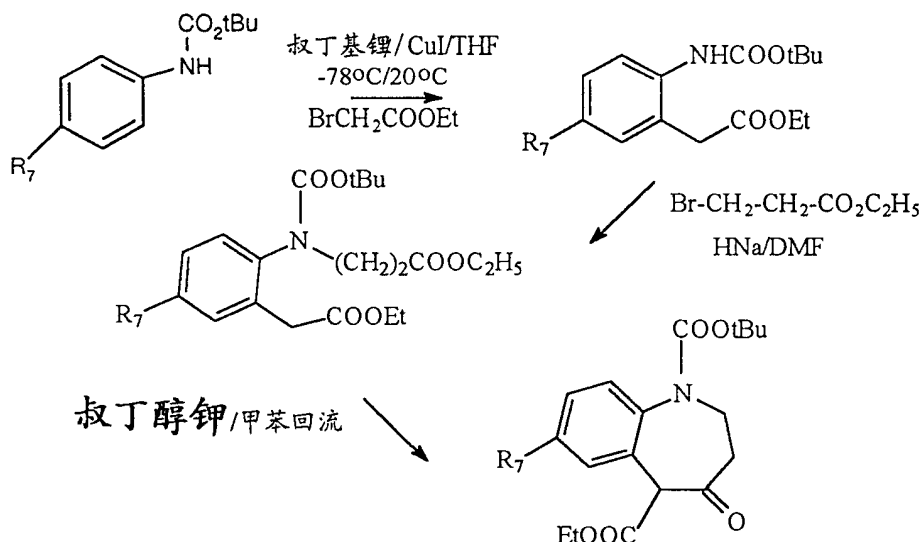
通过下式 (VIII) 衍生物脱羧-去除保护可以得到其中 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表示  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 的通式 (II) 衍生物:



其中  $R_7$  具有与在通式 (I) 中相同的定义, tBu 表示叔丁基, 而 Et 表示乙基。

一般在反应介质沸点, 在乙酸中, 借助于盐酸进行此反应。

按照如下的反应式可以得到通式 (VIII) 衍生物:



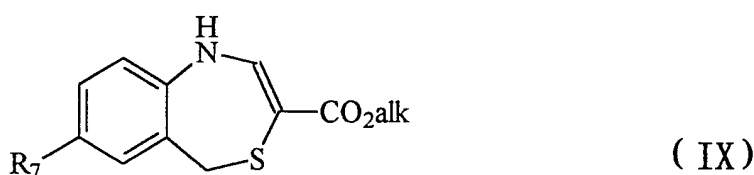
式中  $R_7$  具有与通式 (I) 相同的定义, Et 表示乙基, 而 tBu 表示叔丁基。

通过氨与其中 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表示基团 $-\text{CH}_2-\text{CH}(R_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ , 其中  $R_{10}$

表示基团  $\text{COOalk}$  的通式 (II) 衍生物反应可以得到其中  $-\text{R}_3-\text{R}_4-\text{R}_5-\text{R}_6-$  表示基团  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ , 其中  $\text{R}_{10}$  表示基团  $-\text{CONH}_2$  的通式 (II) 衍生物。

一般在接近  $20^\circ\text{C}$  的温度下, 在惰性溶剂如醇类 (比如乙醇) 中进行此反应。

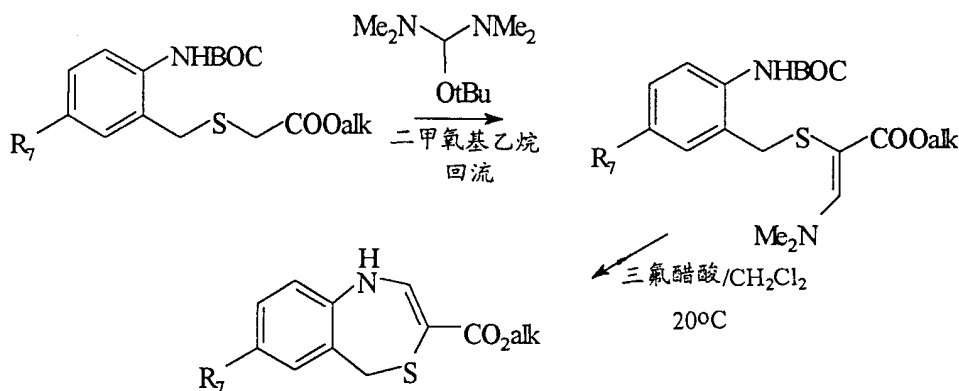
通过还原下式衍生物可以得到其中  $-\text{R}_3-\text{R}_4-\text{R}_5-\text{R}_6-$  表示  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ , 其中  $\text{R}_{10}$  表示  $-\text{COOalk}$  的通式 (II) 衍生物:



式中  $\text{R}_7$  具有与通式 (I) 相同的定义。

优选在  $40^\circ\text{C}$ , 在如  $\text{C}_{1-6}$  脂族醇 (比如甲醇) 的惰性溶剂中, 借助于镁进行此反应。

按照如下反应式可以得到通式 (IX) 的衍生物:



式中  $\text{R}_7$  具有与通式 (I) 相同的定义,  $\text{alk}$  表示烷基,  $\text{BOC}$  表示叔丁氧羰基。

本领域技术专业人员都明白, 为了实施本发明上述方法, 需要引入氨基官能团的保护基团, 以免发生副反应。特别是按照 T. W. Greene 在《有

机合成中的保护基团》A卷, Wiley Interscience 出版社(1981)、或者 Mc Omie 在《有机化学中的保护基团》, Plenum 出版社(1973)中叙述的方法操作。比如可以用甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、烯丙氧羰基、乙烯基氧羰基、三氯乙氧羰基、三氯乙酰基、三氟乙酰基、氯乙酰基、三苯甲基、二苯甲基、苄基、烯丙基、甲酰基、乙酰基、苄氧羰基或其取代的衍生物, 或者呈氨基甲酸叔丁酯或甲酯的形式来保护氨基官能团, 然后在四氢呋喃中借助于三氟乙酸或盐酸进行再生, 或者将其保护成为氨基甲酸苄酯的形式, 然后在实施本发明方法后通过加氢再生。

按照传统的物理方法(比如蒸发、萃取、蒸馏、色谱、结晶)或化学方法(比如形成盐)来处理前述各种方法得到的反应混合物。

通过由手性前体合成, 或者通过外消旋体拆分比如通过在手性固定相(*S,S*) Whelck-01<sup>®</sup>, Chiracel OJ<sup>®</sup>或按照 W. H. Pirkle 等人在《非对称合成》(Asymmetric Synthesis), 卷 1, 科学院出版社(1983)中叙述的手性柱子上进行色谱分离可以得到含有至少一个非对称点的通式(I)化合物的对映体。

通过在有机溶剂如醇类、酮类、醚类或含氯溶剂中与无机酸或有机酸反应可以任选地将呈自由碱形式的通式(I)化合物转化为与这些酸的加合盐。

作为可药用盐的例子, 可以举出与无机酸或有机酸的加合盐, 比如醋酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、富马酸盐、马来酸盐、草酸盐、甲磺酸盐、羟乙磺酸盐、茶叶碱乙酸盐、水杨酸盐、亚甲基-二- $\beta$ -氧萘酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐和磷酸盐。

通式(I)的化合物表现出有意义的药物性能。这些化合物是抗惊厥剂, 而且干扰谷氨酸传递, 因此可用于治疗或预防各种由脑血管意外引起的局部缺血(如灶性或普遍性局部缺血), 比如血栓塞性和出血性中风、心脏停跳、动脉低血压、心脏外科手术、血管手术或肺部手术或者严重低血糖。它们还可以用来治疗由于围生期或由于溺水、高压或由于脑-脊椎损害而产生的缺氧现象。这些化合物也可以用来治疗或预防神经变性疾病、亨廷顿舞蹈病、早老性痴呆和其它痴呆症、肌萎缩性侧索硬

化或其它运动神经原疾病、橄榄体脑桥小脑萎缩和震颤麻痹症。这些化合物也可以用来针对癫痫和/或惊厥发作,用于治疗大脑或脊柱外伤、与内耳退化有关的外伤[见 R. Pujol 等人《神经报道》(Neuroreport), 3, 299~302 (1992)]、或视网膜外伤[见 J. L. Monsinger 等人《实验神经病学》(Exp. Neurol), 113, 10~17 (1991)]、耳鸣、焦虑[见 Kehne 等人《欧洲药理学杂志》(Eur. J. Pharmacol.), 193, 283 (1991)]、抑郁症[见 Trullas 等人《欧洲药理学杂志》, 185, 1 (1990)]、精神分裂症[见 Reynolds《TIPS》, 13, 116 (1992)]、图雷特综合症、肝脑病变、睡眠障碍、缺乏注意力的障碍、由于止痛药[见 Dickenson 等人《神经科学通讯》(Neurosci. Letters), 121, 263 (1991)]、消炎药[见 Sluta 等人《神经科学通讯》, 149, 99~102 (1993)]、抗厌食药[见 Sorrels 等人《脑的研究》(Brain Res.), 572, 265 (1992)]、抗偏头痛药、止吐药造成的激素状态紊乱(HG 或 HL 分泌过度、皮质甾酮分泌过度),以及治疗由于神经毒或其它 NMDA 或 AMPA 受体激动剂物质引起的中毒,以及与病毒性疾病有关的神经紊乱,如脑膜炎和病毒性脑炎、爱滋病[见 Lipton 等人《神经原》(Neuron), 7, 111 (1991)]、狂犬病、麻疹和破伤风[见 Bagetta 等人《英国药理学杂志》(Br. J. Pharmacol), 101, 776 (1990)]。这些化合物还可以用来预防、耐受和依赖戒毒、戒酒的症状、用于抑制对鸦片、巴比妥药物、苯丙胺和苯并二氮杂革的上瘾和依赖。它们还可以用于治疗与线粒体畸形有关的缺陷,比如线粒体肌病、勒伯尔氏综合症、伟尼克脑病、雷特综合症、高胱氨酸血、高脯氨酸血、羧基丁氨酸尿、铅中毒脑病(慢性铅中毒)和亚硫酸盐氧化酶缺乏。

按照最大电休克法测定这些化合物对小白鼠的抗抽搐活性。对小白鼠 CD1 通过静脉输入在盐水介质中的待测试化合物, 10min 后用电极进行电击(75mA, 时间 0.04 秒)。在正常情况下, 此电击使没有服药的小白鼠产生强抽搐, 特征是四肢伸展开。如果没有发生强抽搐, 就认为该动物受到了保护。在此试验中, 通式(I)化合物表现出的  $ED_{50}$  等于或低于 4mg/kg。

按照 I. P. Lapin 在《神经传导杂志》(J. Neural. Transmission),

54, 229 ~ 238 (1982) 中所推荐的技术测定这些化合物作为抗谷氨酸盐药, 对于谷氨酸盐引起的抽搐的治疗活性, 即用 R. Chermat 和 P. Simon 在《药理学杂志》(J. Pharmacol) (巴黎), 6, 489 ~ 492 (1975) 中推荐的技术通过脑室内途径注入谷氨酸盐。其  $ED_{50}$  低于 10mg/kg。

通式 (I) 化合物的毒性很小。对小白鼠其静脉内给药的  $LD_{50}$  低于 15mg/kg。

为了进行医用, 可以使用原样的通式 (I) 化合物, 或者使用其可药用盐的形式, 即在使用剂量下是无毒的。

其中  $R_7$  表示三氟甲氧基或三氟甲基的通式 (I) 化合物是特别优选的。

优选的通式 (I) 化合物是其中  $R_1$  表示硫原子、 $R_2$  表示氢原子、而  $R_3-R_4-R_5-R_6$  表示通式为  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_8)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-Se-$ 、 $-CH_2-CH_2-Se-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-SO-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-SO_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-N(R_9)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH(R_8)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-SO-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(alk)(alk')-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-N(R_9)-CH_2-$  或  $-CH_2-CO-N(R_9)-CH_2-$  的链、 $R_7$  表示三氟甲基或三氟甲氧基、 $R_8$  表示羟基、 $R_9$  表示氢原子或烷基或苄基而  $R_{10}$  表示烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-COOalk$ 、 $-COOH$  或  $-CONH_2$ , 而且  $alk$  表示烷基、 $alk'$  表示烷基的化合物、其异构体、外消旋体、对映体及盐。

如下的通式 (I) 化合物是更特别地令人感兴趣的:

—2-亚氨基-9-三氟甲氧基-4, 5, 6, 7-四氢-2H-噻唑并 [5, 4, 3-jk] [1] 苯氮杂草-7-醇,

—2-亚氨基-9-三氟甲氧基-4, 5, 6, 7-四氢-2H-噻唑并 [5, 4, 3-jk] [1] 苯氮杂草,

—2-亚氨基-9-三氟甲基-4, 5, 6, 7-四氢-2H-噻唑并 [5, 4, 3-jk] [1] 苯氮杂草,

—2-亚氨基-9-三氟甲氧基-5, 6-二氢-2H, 4H-噻唑并 [3, 4, 5-ef] [1, 5] 苯并硫氮杂草-7, 7-二氧化物,

- 2-亚氨基-9-三氟甲氧基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5] 苯并硫氮杂草-7-氧化物,
- 2-亚氨基-9-三氟甲氧基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5] 苯硫氮杂草,
- 6-苄基-2-亚氨基-9-三氟甲氧基-6,7-二氢-4H-噻唑并[3,4,5-kj][1,4] 苯并二氮杂草-5-酮,
- 6-苄基-2-亚氨基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氢-2H-噻唑并[3,4,5-kj][1,4] 苯并二氮杂草,
- 2-亚氨基-9-三氟甲氧基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1] 苯并硫氮杂草,
- 2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1] 苯硫氮杂草,
- 2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1] 苯硫氮杂草-6,6-二氧化物,
- 2-亚氨基-9-三氟甲基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5] 苯硫氮杂草-7-氧化物,
- 2-亚氨基-9-三氟甲基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5] 苯硫氮杂草-6,6-二氧化物,
- 2-亚氨基-9-三氟甲基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5] 苯硫氮杂草,
- 2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5,6,7-四氢-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1] 苯氮杂草-7-醇,
- 2-亚氨基-9-三氟甲氧基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1] 苯硫氮杂草-6,6-二氧化物,
- 2-亚氨基-9-三氟甲氧基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1] 苯硫氮杂草-6-氧化物,
- 6-苄基-2-亚氨基-9-三氟甲基-6,7-二氢-4H-噻唑并[3,4,5-kj][1,4] 苯并二氮杂草-5-酮,
- 6-苄基-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5,6,7-四氢-2H-噻唑并[3,4,5-

kj][1,4]苯并二氮杂草,

—2-亚氨基-5-甲基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂草,

—5-氨基甲酰基-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂草,

—5,5-二甲基-2-亚氨基-9-三氟甲基-2H,4H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂草,

—5-羟甲基-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂草,以及它们的异构体、外消旋体、对映体和盐。

更特别优选的是下面的化合物:

—(R,S)-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂草-6-氧化物,

—(+)-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂草-6-氧化物,

—(-)-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂草-6-氧化物,

—(R,S)-2-亚氨基-5-甲基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂草,

—(+)-2-亚氨基-5-甲基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂草,

—(-)-2-亚氨基-5-甲基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂草和它们的盐。

下面的实施例说明而不限制本发明。

### 实施例 1

在接近 20℃ 的温度下,在 10 分钟内向 1.7g 硫氰酸钾和 1.9g (R,S)-7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂草-5-醇在 30mL 醋酸中的溶液里,滴加在 10mL 醋酸中稀释的 1.2g 溴。在相同温度下搅拌反应混合物 20 小时,倒在冰上,用 20%氨溶液碱化,用 100mL 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相,用 100mL 蒸馏水洗涤,用硫酸镁干燥,在 40℃ 减压(2kPa)浓

缩至干。在硅胶上用乙酸乙酯洗脱将残渣(0.4g)进行色谱提纯。在4mL异丙醚和石油醚混合物(50-50体积)中溶解分离的产物,得到0.15g乳状固体(R,S)-2-亚氨基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氢-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1]苯并氮杂萘-7-醇,熔点167℃[分析 $C_{12}H_{11}F_3N_2O_2S$ , %计算C: 47.37; H: 3.64; F: 18.73; N: 9.21; O: 10.52; S: 10.54; %实测C: 47.6; H: 3.5; F: 18.4; N: 9.1; S: 10.6]。

可以按下面的方式制备(R,S)-7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂萘-5-醇:在接近20℃的温度下,向3.6g(R,S)-1-(甲苯-4-磺酰基)-7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂萘-5-醇在30mL四氢呋喃和40mL甲醇的溶液里加入1.08g镁屑。在同样温度下搅拌反应混合物24小时,倒入蒸馏水中,形成凝胶体,用乙酸乙酯溶解,过滤然后用40mL乙醚洗涤三次。用硫酸镁干燥如此得到的淡黄色滤液,然后在50℃减压蒸发,如此得到乳脂固态的1.9g(R,S)-7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂萘-5-醇,熔点110℃。

可以按照如下的方式制备(R,S)-1-(甲苯-4-磺酰基)-7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂萘-5-醇:向3.7g1-(甲苯-4-磺酰基)-7-三氟甲氧基-2,3-二氢-1H,4H-[1]苯氮杂萘-5-酮在40mL乙醇的溶液里分批加入0.7g硼氢化钠,在接近20℃的温度下搅拌2小时。在通常的处理之后,得到淡褐色固体状3g(R,S)-1-(甲苯-4-磺酰基)-7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂萘-5-醇,熔点160℃。

可以按照如下的方式制备1-(甲苯-4-磺酰基)-7-三氟甲氧基-2,3-二氢-1H,4H-[1]苯氮杂萘-5-酮:向2.2g5-氧代-1-(甲苯-4-磺酰基)-7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂萘-4-羧酸乙酯在20mL醋酸的溶液里加入5mL盐酸。观察到形成了白色沉淀,在回流下保持反应混合物4小时。在减压下浓缩至干,用300mL乙醚溶解得到的黄色油状物,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。在倾析之后用50mL蒸馏水和饱和氯化钠溶液洗涤2次,用硫酸镁干燥有机相,过滤和在60℃减压(2.2kPa)浓缩至干。如此得到1.58g淡褐色固体状1-(甲苯-4-磺酰基)-7-三氟甲氧基-2,3-二氢-1H,4H-[1]苯氮杂萘-5-酮,熔点96℃。

可以按照如下的方式制备 5-氧代-1-(甲苯-4-磺酰基)-7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂萘-4-羧酸乙酯: 在氩气气氛下, 向 275mL 加热至回流的无水甲苯中加入 9.97g 叔丁醇钾, 然后滴加 23g 2-[(3-乙氧羰基丙基)-(甲苯-4-磺酰基)氨基]-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯在 300mL 无水甲苯中的溶液。在结束滴加后加热 1 小时。在冷却之后加入 90mL 1N 盐酸溶液, 用蒸馏水溶解, 在倾析之后用饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 用硫酸镁干燥, 过滤和在 60℃ 减压 (2.2kPa) 浓缩至干。将得到的残渣溶解于 100mL 沸腾的环己烷中, 在冷却之后过滤分离出现的沉淀, 在 40℃ 下减压 (70Pa) 干燥。如此得到 10.75g 淡褐色粉末状 5-氧代-1-(甲苯-4-磺酰基)-7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂萘-4-羧酸乙酯, 熔点 97℃。

可以按照如下的方式制备 2-[(3-乙氧羰基丙基)-(甲苯-4-磺酰基)氨基]-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯: 在 80℃ 下加热 5.5g 2-[(3-乙氧羰基丙基)-(甲苯-4-磺酰基)氨基]-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯、5.6g 碳酸钾、3.18g 4-溴丁酸乙酯在 30mL 二甲基甲酰胺中的混合物 17 小时。在 60℃ 下减压 (2.2kPa) 浓缩至干。将得到的棕色油状物溶解于乙酸乙酯中, 用蒸馏水、然后用饱和氯化钠溶液洗涤该溶液, 用硫酸镁干燥, 然后在 50℃ 下减压 (2.2kPa) 浓缩至干。如此得到 5.7g 黄色油状 2-[(3-乙氧羰基丙基)-(甲苯-4-磺酰基)氨基]-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯 [在 DMSO-d<sub>6</sub> 中 <sup>1</sup>H 的核磁共振波谱, T=300°K, (δ 单位 ppm) (300MHz): 1.10 (3H, t, J=6Hz, CH<sub>3</sub>), 1.30 (3H, t, J=6Hz, CH<sub>3</sub>), 1.65 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.40 (5H, m, COCH<sub>2</sub> 和 PhCH<sub>3</sub>), 3.45 和 3.70 (各 1H, m, NCH<sub>2</sub>), 4.00 (2H, q, J=6Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.25 (2H, q, J=6Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.05 (1H, d, J=8Hz, 芳烃 CH), 7.40 (4H, s, 甲苯磺酰基 4CH), 7.65 (1H, dd, J=8 和 2Hz, 芳烃 CH), 7.70 (1H, d, J=2Hz, 芳烃 CH)]。

可以按照如下方式制备 2-(甲苯-4-磺酰基)氨基]-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯: 在接近 20℃ 的温度和搅拌下, 向 17.5g 2-氨基-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯在 70g 吡啶的溶液里加入 16.1g 甲苯-4-磺酰氯。搅拌 24 小时以后, 在 60℃ 下减压 (2.2kPa) 浓缩至干。将得到的棕色油状物溶解于乙酸乙酯, 用盐酸溶液 (2N)、蒸馏水和饱和氯化钠溶液相继洗涤该溶液,

然后用硫酸镁干燥，在 50℃ 下减压（2.2kPa）浓缩至干。用石油醚溶解得到的橙色油状物，得到 27.8g 白色粉末状 2-(甲苯-4-磺酰基)氨基]-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯，熔点 76℃。

可以按照如下的方式制备 2-氨基-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯：向 21g 2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯在 150mL 二氯甲烷中的溶液里加入 55mL 三氟乙酸。在接近 20 的温度下 4 小时以后，将得到的黑色溶液浓缩至干。用碳酸氢钠稀溶液处理残渣并用石油醚萃取。用蒸馏水洗涤有机相直至中性 pH 值为止，用硫酸镁干燥，在 50℃ 下减压（2.2kPa）浓缩至干。如此得到 14g 棕色油状 2-氨基-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯[在 DMSO-d<sub>6</sub> 中 <sup>1</sup>H 的核磁共振波谱，T=300° K，δ 单位 ppm(300MHz)：1.30(3H, t, J=6Hz, CH<sub>3</sub>), 4.30(2H, q, J=6Hz, OCH<sub>2</sub>), 6.85(2H, s, NH<sub>2</sub>), 6.87(1H, d, J=8Hz 芳烃 CH), 7.30(1H, dd, J=8 和 2Hz, 芳烃 CH), 7.55(1H, d, J=2Hz, 芳烃 CH)]。

可以按照如下方式制备 2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯：在 1 小时内，向 34.5g 保持在 -78℃ 氩气下的 4-三氟甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯在 430mL 无水四氢呋喃的溶液里倾入 200mL 叔丁基锂的 1.5M 戊烷溶液。让其升至大约 -20℃ 的温度，在搅拌下放置 2.5 小时。重新将反应介质冷却到 -78℃，一次倾入 75mL 碳酸二乙酯。在接近 20℃ 的温度下 16 小时以后，加入 100mL 饱和氯化铵水溶液和 250mL 乙醚。倾析以后重新用 200mL 乙醚萃取水相两次。合并有机萃取液用蒸馏水和饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩至干。将得到的红色油状物溶解于石油醚中，用硅胶过滤溶液同时用石油醚洗涤。将滤液浓缩至干，得到红色油状物，然后结晶。在 50mL 己烷中进行重结晶以后，得到 21.5g 乳脂状固体 2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯，熔点 82℃。

可以按照如下的方式制备 4-三氟甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯：在 0℃ 下在 10 分钟内，在 32.75g 4-三氟甲氧基苯胺在 150mL 无水四氢呋喃的溶液里倾入 47g 二碳酸二叔丁酯在 100mL 无水四氢呋喃中的溶液。在 80 下搅拌反应介质 3 小时，然后浓缩至干。得到白色的结晶产物，将其重新溶解于 300mL 乙酸乙酯中。用蒸馏水洗涤该溶液三次，用硫酸镁干燥并

浓缩至干。通过在石油醚中研制，过滤和在 20℃ 下减压（70Pa）干燥，得到 35.5g 白色固体状 4-三氟甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯，熔点 110℃。

### 实施例 2

如同实施例 1 操作，但是原料是 0.7g 溴在 5mL 醋酸中的溶液、1g 7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂草和 1.46g 硫氰酸钾在 15mL 醋酸中的溶液。分离粘稠的橙色油状物，在硅胶上用乙酸乙酯和石油醚混合物（70-30 体积）洗脱进行色谱提纯。得到黄色油状物，将其溶解于异丙醚中，在其中加入 0.45mL 盐酸异丙醇溶液（大约 5N）。过滤形成的白色沉淀，然后在 40℃ 下真空（70Pa）干燥。如此得到 0.52g 白色固态 2-亚氨基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氢-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1]苯并氮杂草盐酸盐，熔点 270℃（伴随分解）[分析  $C_{12}H_{12}ClF_3N_2OS$ ，%计算 C: 44.38; H: 3.72; Cl: 10.92; F: 17.55; N: 8.63; O: 4.93; S: 9.87; %实测 C: 44.3; H: 3.5; Cl: 10.9; F: 17.7; N: 9.1]。

可以按照如下的方式制备 7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂草：在 2.3g 7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂草-1-羧酸叔丁酯在 25mL 二氯甲烷的溶液里加入 5mL 三氟乙酸。在接近 20℃ 的温度下 1 小时以后，将得到的红色溶液减压浓缩至干。用碳酸氢钠稀溶液处理残渣，再用乙醚萃取。先用蒸馏水，然后用饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，在 50℃ 下减压（2.2kPa）浓缩至干。如此得到 1.3g 棕色油状物，将其在硅胶上用石油醚和二氯甲烷的混合物（70-30 体积）洗脱进行色谱提纯。在减压蒸发以后，分离 1.14g 膏状 7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂草，直接用在下一步骤[在 DMSO-d<sub>6</sub> 中 <sup>1</sup>H 的核磁共振波谱，T=300°K，δ 单位 ppm (300MHz): 在 1.50 和 1.70 之间 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>), 2.60 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>), 2.90 (2H, m, NCH<sub>2</sub>), 5.40 (1H, s, NH), 6.80 和 7.00 之间 (3H, m, 3 芳烃 CH)]。

可以按照如下方式制备 7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂草-1-羧酸叔丁酯：在 1 小时内，向在氩气气氛中保持在 -78℃ 的 5.54g 4-三氟甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯在 60mL 无水四氢呋喃的溶液里加入 32mL 叔丁基锂在戊烷中的 1.5M 溶液。然后在接近 -20℃ 的温度下搅拌反应混

合物 2.5 小时。重新将其冷却到 $-78^{\circ}\text{C}$ ，在 15 分钟内滴加 2.65mL 1-氯-4-碘丁烷。让反应混合物升温并在沸腾下保持 5 小时。在冷却之后，加入 50mL 饱和氯化铵水溶液，用总量 200mL 的乙醚萃取三次。合并有机萃取液，用蒸馏水和氯化钠饱和水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，然后减压浓缩至干。在硅胶上用石油醚和二氯甲烷混合物（50-50 体积）洗脱将得到的油状物（6.65g）进行色谱提纯。如此得到 2.3g 黄色油状 7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂萘-1-羧酸叔丁酯[在 DMSO- $d_6$  中  $^1\text{H}$  的核磁共振波谱， $T=393^{\circ}\text{K}$ ， $\delta$  单位 ppm (200MHz): 在 1.65 和 1.90 之间(4H, m,  $2\text{CH}_2$ ), 2.70(2H, m,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.50(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 7.05 和 7.35 之间(3H, m, 3 芳烃 CH)]。

### 实施例 3

如实施例 1 操作，但是原料是 2.38g 溴在 5mL 醋酸中的溶液、3.2g 7-三氟甲基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂萘和 5g 硫氰酸钾在 35mL 醋酸中的溶液。分离棕黄色油状物，在硅胶上用乙酸乙酯洗脱对其进行色谱提纯。得到黄色油状物，将其溶解于 15mL 异丙醚中，在其中加入 1mL 1.94N 甲磺酸的异丙醇溶液。过滤出形成的白色沉淀，然后在  $50^{\circ}\text{C}$  真空 (70Pa) 干燥。如此得到 0.7g 白色固体状 2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5,6,7-四氢-2H-噻唑并 [5,4,3-jk][1] 苯并氮杂萘甲磺酸盐，熔点  $226^{\circ}\text{C}$  [分析  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ，%计算 C: 42.38; H: 4.1; F: 15.2; N: 7.5; O: 13.3; S: 17.41; %实测 C: 42.4; H: 3.9; F: 15.2; N: 7.5; S: 17.4]。

可以如实施例 2 制备 7-三氟甲基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂萘，但是原料是 7-三氟甲基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂萘-1-羧酸叔丁酯在 50mL 二氯甲烷和 5mL 三氟醋酸中的溶液。如此得到 3.3g 红色油状的 7-三氟甲基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂萘，直接被用于下一步骤[在 DMSO- $d_6$  中  $^1\text{H}$  的核磁共振波谱， $T=300^{\circ}\text{K}$ ， $\delta$  单位 ppm (300MHz): 在 1.65 和 1.90 之间(4H, m,  $2\text{CH}_2$ ), 2.75(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.00(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 5.90(1H, 宽 s, NH), 6.90(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , 芳烃 CH), 7.28(1H, dd,  $J=2$  和  $8\text{Hz}$ , 芳烃 CH), 7.33(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ , 芳烃 CH)]。

可以如实施例 2 制备 7-三氟甲基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂萘-1-

羧酸叔丁酯，但是原料是 26.1g 4-三氟甲基苯基氨基甲酸叔丁酯在 300mL 无水四氢呋喃中的溶液、160mL 1.5M 的叔丁基锂溶液和 24g 1-氯-4-碘丁烷。得到棕色油状物，在硅胶上用石油醚和二氯甲烷混合物（70-30 体积）洗脱将其进行色谱提纯。如此得到 16.2g 暗绿色油状 7-三氟甲基-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯氮杂萘-1-羧酸叔丁酯，直接被用于下一步骤。

#### 实施例 4

在接近 20℃ 的温度下和在 15 分钟内，在 1g 2-亚氨基-9-三氟甲氧基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并硫氮杂萘在 20mL 二氯甲烷的溶液中滴加 1.55g 3-氯过苯甲酸（纯度 80%）在 10mL 二氯甲烷中的溶液，然后在相同温度下搅拌混合物 24 小时。随后加入 100mL 1M 碳酸氢钠水溶液并在同样温度下搅拌 1 小时。在分离两相以后，用 50mL 二氯甲烷萃取有机相两次，合并的有机萃取液用硫酸镁干燥并减压（2kPa）浓缩至干。在氮气压力（150kPa）下，在直径 2cm 的柱子中所含的 30g 20~45 μm 硅胶上用乙酸乙酯洗脱对得到的 1.4g 产物进行色谱提纯。将得到的产物（300mg）溶解于 35mL 无水乙醇中，加入 69 μL 甲磺酸。在接近 20℃ 的温度下搅拌 1 小时以后，将溶液减压（2kPa）浓缩至干。将得到的产物悬浮在异丙醇中，过滤分离，用异丙醇和异丙醚洗涤，减压干燥。如此得到 0.21g 白色固体状 2-亚氨基-9-三氟甲氧基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并硫氮杂萘的 7,7-二氧化物的甲磺酸盐，熔点高于 260℃ [分析  $C_{12}H_{13}F_3N_2O_6S_3$ ，%计算 C: 33.17; H: 3.02; F: 13.12; N: 6.45; O: 22.10; S: 22.14; %实测 C: 33.20; H: 2.71; F: 12.7; N: 6.30; S: 22.1]。

#### 实施例 5

在接近 0℃ 的温度下，在 15 分钟内，在 1g 2-亚氨基-9-三氟甲氧基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并硫氮杂萘在 30mL 二氯甲烷的溶液里滴加 770mg 3-氯过苯甲酸（纯度 80%）在 5mL 二氯甲烷中的溶液，然后在相同温度下搅拌混合物 1 小时。然后加入 35mL 1M 碳酸氢钠水溶液，在 20℃ 下搅拌 1 小时。两相分离以后，用 15mL 二氯甲烷萃取水相，用硫酸镁干燥合并的有机萃取液，减压（2kPa）浓缩至干。将得到的产物悬

浮在 20ml 异丙醚中，过滤分离，用异丙醚洗涤并减压干燥。将得到的产物 (716mg) 溶解于 70ml 无水乙醇中，过滤溶液，然后加入 160  $\mu$  L 甲磺酸。在接近 20 $^{\circ}$ C 的温度下搅拌 1 小时以后，将溶液减压 (2kPa) 浓缩至干。将得到的产物悬浮在异丙醇中，过滤分离，用异丙醇和异丙醚洗涤并减压干燥。如此得到 0.70g 乳脂固体状 2-亚氨基-9-三氟甲氧基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并 [3,4,5-ef] [1,5] 苯并硫氮杂萘-7-氧化物的甲磺酸盐，熔点高于 260 $^{\circ}$ C [分析  $C_{12}H_{13}F_3N_2O_5S_3$ , %计算 C: 34.45; H: 3.13; F: 13.62; N: 6.69; O: 19.12; S: 22.99; %实测 C: 34.44; H: 2.86; F: 13.37; N: 6.68; S: 22.8]。

### 实施例 6

如实施例 1 操作，但是原料是在 5mL 醋酸中的 0.4mL 溴、2g 8-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-[1,5] 苯硫氮杂萘和 1.71g 在 24mL 醋酸中的硫氰酸钾。在氮气压力 (150kPa) 下，在直径 2.5cm 柱子中内含的 40g 20~45  $\mu$ m 硅胶上，用乙酸乙酯和环己烷混合物 (50-50 体积) 洗脱，将得到的粗产物进行色谱提纯。在总共得到的 1.5g 产物中，将 0.5g 溶解于 80mL 乙醇中，向其中加入 0.117mL 甲磺酸。在 20 $^{\circ}$ C 下搅拌 16 小时以后，将溶液减压 (2kPa) 浓缩至干。将得到的产物悬浮在 20mL 异丙醚中，过滤分离，用异丙醚洗涤，在 20 $^{\circ}$ C 下减压 (2kPa) 干燥。如此得到 0.56g 米色固体状 2-亚氨基-9-三氟甲氧基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并 [3,4,5-ef] [1,5] 苯并硫氮杂萘的甲磺酸盐，熔点高于 260 $^{\circ}$ C [分析  $C_{12}H_{13}F_3N_2O_4S_3$ , %计算 C: 35.82; H: 3.26; F: 14.16; N: 6.96; O: 15.9; S: 23.9; %实测 C: 35.8; H: 3.0; F: 14.3; N: 7.00; S: 23.8]。

可以按照如下的方式制备 8-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-[1,5] 苯硫氮杂萘：在保持在 5 $^{\circ}$ C 氮气下的 21.4mL 大约 0.5M 四氢铝酸锂的四氢吡喃溶液里，在 15 分钟内滴加 2.5g 8-三氟甲氧基-2,3-二氢-5H-[1,5] 苯硫氮杂萘-4-酮在 25mL 四氢吡喃中的溶液。然后在 20 $^{\circ}$ C 下搅拌反应混合物 2 小时，相继加入 500mL 蒸馏水、100mL 乙酸乙酯和 100mL 饱和氯化钠溶液。在倾析以后，用 50mL 乙酸乙酯萃取水相 3 次。合并有机萃取液，用硫酸镁干燥，减压 (2kPa) 浓缩至干。如此得到 2g 黄色油状物 8-三氟甲氧基

-2, 3, 4, 5-四氢-[1, 5]苯硫氮杂萘 [在 DMSO-d<sub>6</sub> 中 <sup>1</sup>H 的核磁共振波谱, T=300° K, δ 单位 ppm (300MHz): 1.95(2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.00(2H, m, SCH<sub>2</sub>), 3.30(2H, m, NCH<sub>2</sub>), 5.90(1H, m, NH), 6.85(1H, d, J=8Hz, 芳烃 CH), 7.00(1H, d, J=8Hz, 芳烃 CH), 7.12(1H, s, 芳烃 CH)].

可以按照如下的方式制备 8-三氟甲氧基-2, 3-二氢-5H-[1, 5]苯硫氮杂萘-4-酮: 在 11.5g 2-氨基-6-三氟甲氧基苯并噻唑在 115mL 蒸馏水中的悬浮液里以每份大约 10g 分批加入 70g 片状氢氧化钾。然后回流搅拌混合物 16 小时。在冷却至 20°C 以后, 加入 16.4g 3-溴丙酸乙酯, 然后加入 30mL 蒸馏水, 在相同温度下搅拌反应介质 16 小时。然后在接近 5°C 的温度下, 用浓盐酸酸化混合物, 用 50mL 乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机萃取液, 用蒸馏水洗涤 3 次, 用硫酸镁干燥, 减压 (2kPa) 浓缩至干。在氮气压力 (150kPa) 下, 在直径 4cm 柱子中内含的 250g 20~45 μm 硅胶上, 用乙酸乙酯和环己烷混合物 (75-25 体积) 洗脱对得到的粗产物进行色谱提纯。如此得到 2.5g 白色固体, 将其悬浮在异丙醚中, 过滤分离, 用异丙醚洗涤, 减压 (2kPa) 干燥。如此得到 1.6g 白色固体状 8-三氟甲氧基-2, 3-二氢-5H-[1, 5]苯硫氮杂萘-4-酮, 熔点 188°C。

可以用 Л. М. Я г у п о л с к и й 等人在《普通化学杂志》(Ж. О б щ. Х и м.), 33 (7) 2301 (1963) 中叙述的方法得到 2-氨基-6-三氟甲氧基苯并噻唑。

### 实施例 7

如实施例 1 操作, 但是原料是在 2mL 醋酸中的 1.2g 溴、2.5g 4-苄基-7-三氟甲氧基-4, 5-二氢-1H, 2H-[1, 4]苯并二氮杂萘-3-酮和在 25mL 乙酸中的 1.6g 硫氰酸钾。在氮气压力 (150kPa) 下, 在直径 2.5cm 柱子中内含的 75g 20~45 μm 硅胶上, 用乙酸乙酯洗脱将得到的产物进行色谱提纯。将得到的产物总量 2.25g 中的 0.6g 溶解于 45mL 乙醇中, 在其中加入 0.1mL 甲磺酸。在 20°C 搅拌 3 小时以后, 将溶液减压 (2kPa) 浓缩至干。将得到的产物悬浮在乙醚中, 过滤分离, 用乙醚洗涤, 在 20°C 减压 (2kPa) 干燥。如此得到 0.74g 乳脂状固体 6-苄基-2-亚氨基-9-三氟甲氧基-6, 7-二氢-4H-噻唑并 [3, 4, 5-kj] [1, 4] 苯并二氮杂萘-5-酮甲磺酸

盐，熔点高于 260℃ [分析  $C_{19}H_{18}F_3N_3O_5S_2$ ，%计算 C: 46.62; H: 3.71; F: 11.64; N: 8.58; O: 16.34; S: 13.10; %实测 C: 46.5; H: 3.4; F: 11.3; N: 8.5; S: 12.6]。

### 实施例 8

如实施例 1 操作，但是使用在 5mL 醋酸中的 4.15g 溴、在 120mL 醋酸中的 8.3g 4-苄基-7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-[1,4]苯并二氮杂萘和 10g 硫氰酸钾。得到 2.7g 棕色油状物，在硅胶上，然后在用 10%水灭活的中性氧化铝上相继进行色谱提纯，在这两种情况下都用乙酸乙酯和环己烷混合物（50-50 体积）洗脱。将得到的产物（0.68g）溶解于 45mL 乙醇中，向其中加入 0.23mL 甲磺酸。在 20℃ 下搅拌 2 小时以后，将溶液减压（2kPa）浓缩至干。将得到的产物悬浮在乙醇中，过滤分离，先用乙醇，然后用乙醚洗涤，在 20℃ 下减压（2kPa）干燥。得到 0.32g 淡褐色固体状 6-苄基-2-亚氨基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氢-2H-噻唑并 [3,4,5-kj][1,4]苯并二氮杂萘二甲磺酸盐，熔点高于 260℃ [分析  $C_{20}H_{24}F_3N_3O_7S_3$ ，%计算 C: 42.02; H: 4.23; F: 9.97; N: 7.35; O: 19.59; S: 16.83; %实测 C: 41.2; H: 4.2; F: 9.3; N: 7.2; S: 16.5]。

如实施例 6 制备 4-苄基-7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-[1,4]苯并二氮杂萘，但是使用 95mL 四氢铝酸锂在四氢呋喃中的溶液（大约 0.35M）和 6g 在 40mL 无水四氢呋喃中的 4-苄基-7-三氟甲氧基-4,5-二氢-1H,3H-[1,4]苯并二氮杂萘-2-酮。得到 4.8g 无色油状 4-苄基-7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-[1,4]苯并二氮杂萘 [在 DMSO-d<sub>6</sub> 中 <sup>1</sup>H 的核磁共振波谱，T=300° K，δ 单位 ppm (300MHz): 2.75(2H, m, NCH<sub>2</sub>), 3.00(2H, m, NCH<sub>2</sub>), 3.58(2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.63(2H, s, CH<sub>2</sub>), 5.65(1H, t, J=2Hz, NH), 6.80(1H, d, J=2Hz, CH), 6.90(1H, d, J=8Hz, CH), 7.00(1H, dd, J=8 和 2Hz, CH), 7.30(5H, m, 5 个芳烃 CH)]。

可以按照如下的方式制备 4-苄基-7-三氟甲氧基-4,5-二氢-1H,3H-[1,4]苯并二氮杂萘-2-酮和 4-苄基-7-三氟甲氧基-4,5-二氢-1H,2H-[1,4]苯并二氮杂萘-3-酮：在保持在接近 20℃ 的 15.1g 2-苄基氨基甲基-4-三氟甲氧基苯胺在 350mL 乙醚的溶液里加入 16.5g 氯乙酰氯，然后加入 350mL

饱和碳酸氢钠水溶液。在相同温度下搅拌反应混合物 1 小时。然后过滤除去不溶物，用硫酸镁干燥有机相，过滤和真空（2kPa）浓缩至干。将蒸发的残渣在 300mL 四氢呋喃/异丙醇混合物（50-50 体积）中制成溶液，在其中加入 17.6g 叔丁醇钾，在接近 20℃ 的温度下搅拌 1 小时。用 12mL 醋酸酸化以后，用 350mL 蒸馏水稀释，用 100mL 乙酸乙酯萃取两次，合并有机相用硫酸镁干燥，过滤并在真空（2kPa）下浓缩至干。用 50mL 环己烷和乙酸乙酯的混合物（75-25 体积）溶解得到的油状物，这时有固体结晶出来。过滤分离，用 10mL 同样的混合物洗涤，得到 6.04g 熔点为 178℃ 的白色固体状 4-苄基-7-三氟甲氧基-4,5-二氢-1H,3H-[1,4]苯并二氮杂草-2-酮。在真空（2kPa）下将过滤液浓缩至干，在直径 3.5cm 柱子中内含的 160g 20~45 μm 硅胶上用乙酸乙酯/环己烷混合物（50-50 体积）洗脱将残渣进行色谱提纯。如此得到 5.72g 熔点为 124℃ 的 4-苄基-7-三氟甲氧基-4,5-二氢-1H,2H-[1,4]苯并二氮杂草-3-酮。

可以按照如下方式制备 2-苄基氨基甲基-4-三氟甲氧基苯胺：在保持在 20℃ 氩气氛下的 97mL 1M 四氢铝酸锂在四氢呋喃中的溶液里加入 100mL 无水 1,4-二噁烷，然后滴加 15g N-苄基-2-氨基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺在 70mL 无水 1,4-二噁烷中的溶液，在回流下搅拌该混合物 24 小时。通过在 5℃ 下缓慢加入 20ml 蒸馏水水解以后，过滤分离出现的不溶物，先用蒸馏水，再用乙酸乙酯洗涤，并将其除去。倾析过滤液，用硫酸镁干燥有机相，在减压（2kPa）下浓缩至干。在直径 3.5cm 柱子中内含的 150g 20~45 μm 硅胶上，用环己烷和乙酸乙酯混合物（75-25 体积）洗脱将得到的产物进行色谱提纯。如此得到 7.39g 无色油状物 2-苄基氨基甲基-4-三氟甲氧基苯胺[在 DMSO-d<sub>6</sub> 中 <sup>1</sup>H 的核磁共振波谱，T=300° K，δ 单位 ppm (300MHz): 2.65(1H, s, NH), 3.65(2H, s, NCH<sub>2</sub>), 3.72(2H, s, NCH<sub>2</sub>), 5.40(2H, s, NH<sub>2</sub>), 6.70(1H, d, J=8Hz, 芳烃 CH), 6.98(1H, d, J=8Hz, 芳烃 CH), 7.04(1H, s, 芳烃 CH), 7.20~7.50(5H, m, 5 芳烃 CH)]。

可以按照如下方式制备 N-苄基-2-氨基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺：在接近 20℃ 的温度下将 5g N-苄基-2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺在 25mL 三氟醋酸中的溶液保存 16 小时，然后在减压（2kPa）下浓缩

至干。将得到的产物溶解于乙酸乙酯中，用 15mL 蒸馏水和 15mL 碳酸氢钠饱和水溶液相继洗涤两次，减压（2kPa）浓缩至干。将得到的产物悬浮在戊烷中，过滤分离并在减压（2kPa）下干燥。如此得到 3.55g 熔点为 143℃ 的乳脂固体状 N-苄基-2-氨基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺。

可以按照如下方式制备 N-苄基-2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺：在 -10℃ 下保持在氩气气氛中的 20g 2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲氧基苯甲酸、16.9g 1-羟基苯并三唑和 6.8g 苄基胺在 400mL 无水四氢呋喃中的溶液里加入 12.9g N,N'-二环己基碳化二亚胺。在相同温度下搅拌混合物 2 小时，然后在接近 20℃ 的温度下搅拌 16 小时。在冷却到 0℃ 以后，过滤分离不溶物，用乙酸乙酯洗涤，在减压（2kPa）下将过滤液浓缩至干。将得到的产物溶解于 60mL 乙酸乙酯中，用 25mL 碳酸氢钠饱和水溶液洗涤溶液两次，用硫酸镁干燥，减压（2kPa）干燥。将得到的产物悬浮在石油醚和戊烷的混合物（50-50 体积）中，过滤分离，用石油醚和戊烷的混合物洗涤，减压（2kPa）浓缩至干。如此得到 21.7g 熔点为 144℃ 的乳脂固体状 N-苄基-2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺。

可以按照如下方式制备 2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲氧基苯甲酸：在保持在 -70℃ 的氩气气氛下的 29g 4-三氟甲氧基-苄基氨基甲酸叔丁酯在 300mL 无水四氢呋喃中的溶液里，在 1 小时内滴加 168mL 1.5M 叔丁基锂在戊烷中的溶液。在 -20℃ 下搅拌混合物 3.5 小时，重新冷却到 -70℃，分批加入经无水四氢呋喃干燥的过量固体干二氧化碳。在接近 20℃ 下搅拌混合物 16 小时，然后加入 500mL 饱和氯化铵水溶液和 200mL 乙酸乙酯。用 200mL 乙酸乙酯萃取水相两次，合并有机萃取液，用硫酸镁干燥，减压（2kPa）浓缩至干。将得到的产物悬浮在石油醚和戊烷（50-50 体积）混合物中，过滤分离，用戊烷洗涤，减压（2kPa）干燥。如此得到 31.7g 熔点为 204~208℃ 的乳脂固体状 2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲氧基苯甲酸。

### 实施例 9

如实施例 1 操作，但是以 1.5g 在 5ml 醋酸中的溴、2.34g 7-三氟甲氧基-1,2,3,5-四氢[4,1]苯并硫氮杂萘、2.5g 硫氰酸钾和 20mL 醋酸为原料。

得到的产物 (3.42g) 在氮气压力 (150kPa) 下, 在直径 2.5cm 柱子中所含的 80g20 ~ 45  $\mu\text{m}$  硅胶上用乙酸乙酯和环己烷 (50-50 体积) 混合物洗脱进行色谱提纯。在 5mL 石油醚中进行研制使得到的产物固化, 过滤分离和减压 (2kPa) 干燥。将得到的产物 (0.66g) 溶解于 30mL 乙醇中, 在其中加入 0.15mL 甲磺酸。在 20 $^{\circ}\text{C}$  下搅拌 16 小时后, 将溶液减压 (2kPa) 浓缩至干。在 10mL 乙醇和异丙醚混合物 (75-25 体积) 中重结晶得到的产物。如此得到 0.28g 熔点高于 260 $^{\circ}\text{C}$  的黄色固体状 2-亚氨基-9-三氟甲氧基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de] [4,1] 苯并硫氮杂萘甲磺酸盐 [分析  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$ , %计算 C: 35.82; H: 3.26; F: 14.16; N: 6.96; O: 15.9; S: 23.9; %实测 C: 35.6; H: 3.0; F: 14.1; N: 6.9; S: 23.7]。

可以按照如下方式制备 7-三氟甲氧基-1,2,3,5-四氢 [4,1] 苯并硫氮杂萘: 如实施例 6 操作, 但是在 25mL 无水四氢呋喃中的 3.4g 7-三氟甲氧基-1,5-二氢-3H-[4,1] 苯并硫氮杂萘-2-酮、15.5mL 1M 四氢铝酸锂的四氢呋喃溶液和 15mL 无水二噁烷为原料。如此得到 2.34g 略带黄色的油状 7-三氟甲氧基-1,2,3,5-四氢 [4,1] 苯并硫氮杂萘 [在 DMSO- $d_6$  中  $^1\text{H}$  的核磁共振波谱, T=300 $^{\circ}\text{K}$ ,  $\delta$  单位 ppm (300MHz): 2.80 (2H, m,  $\text{SCH}_2$ ), 3.25 (2H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 3.75 (2H, s, 芳烃  $\text{SCH}_2$ ), 5.60 (1H, t, J=5Hz, NH), 7.05 (2H, m, 2 芳烃 CH), 7.20 (1H, s, 芳烃 CH)]。

可以按照如下方式制备 7-三氟甲氧基-1,5-二氢-3H-[4,1] 苯并硫氮杂萘-2-酮: 在保持在 -70 $^{\circ}\text{C}$  的氮气气氛下的 10.3g 2-甲基-4-三氟甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯在 150mL 无水四氢呋喃中的溶液里, 在 1 小时内滴加 47mL 1.5M 叔丁基锂戊烷溶液。在 -20 $^{\circ}\text{C}$  下搅拌混合物 2 小时, 将混合物冷却到 -70 $^{\circ}\text{C}$ , 加入 1.1g 硫, 在 -20 $^{\circ}\text{C}$  搅拌 1 小时。将该混合物冷却至 -70 $^{\circ}\text{C}$ , 加入 5.4g 溴代乙酸甲酯。然后在接近 20 $^{\circ}\text{C}$  的温度下搅拌 16 小时。在用 50mL 蒸馏水水解以后, 用 50mL 乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机萃取液用硫酸镁干燥, 减压 (2kPa) 浓缩至干。将得到的产物溶解于 50mL 二氯甲烷中, 然后加入 15mL 三氟醋酸。在接近 20 $^{\circ}\text{C}$  的温度下搅拌 2 小时以后, 将混合物减压 (2kPa) 浓缩至干。将得到的产物溶解于 40mL 乙酸乙酯中, 用 40mL 蒸馏水洗滌溶液, 用硫酸镁干燥, 减压 (2kPa) 浓缩至

干。将得到的产物悬浮在异丙醚中，过滤分离，用同样的溶剂洗涤，减压（2kPa）干燥。如此得到 3.45g 熔点为 190℃ 的乳脂状固体 7-三氟甲氧基-1,5-二氢-3H-[4,1]苯并硫氮杂萘-2-酮。

可以按照如下方式制备 2-甲基-4-三氟甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯：在保持在-70℃ 的氩气气氛下的 20g 4-三氟甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯在 250mL 无水四氢呋喃的溶液中，在 1 小时内滴加 106mL 1.5M 叔丁基锂戊烷溶液。在-20℃ 下搅拌混合物 4 小时，冷却到-70℃，加入 10.3g 碘代甲烷，然后在接近 20℃ 的温度下搅拌 16 小时。用 100mL 蒸馏水水解以后，用 60mL 乙酸乙酯萃取 3 次。用硫酸镁干燥合并的有机萃取液，在减压（2kPa）下浓缩至干。将得到的产物悬浮在石油醚中，过滤分离，用相同的溶剂洗涤，减压（2kPa）干燥。如此得到 15.1g 熔点为 98℃ 的透明橙色固体 2-甲基-4-三氟甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯。

#### 实施例 10

如实施例 1 操作，但是以在 5mL 醋酸中的 1.6g 溴、2.3g 7-三氟甲基-1,2,3,5-四氢-[4,1]苯并硫氮杂萘、2.1g 硫氰酸钾和 30mL 醋酸为原料。在无水乙醇中进行重结晶以后，得到 1.15g 熔点高于 260℃ 的白色固体状 2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂萘 [分析  $C_{12}H_{13}F_3N_2O_3S_3$ , %计算 C: 37.3; H: 3.39; F: 14.75; N: 7.25; O: 12.42; S: 24.89; %实测 C: 37.2; H: 3.2; F: 14.4; N: 7.2; S: 24.6]。

可以按照如下方式制备 7-三氟甲基-1,2,3,5-四氢-[4,1]苯并硫氮杂萘：如实施例 6 操作，但是以在 50mL 无水四氢呋喃和 50mL 无水二氧六环中的 7-三氟甲基-1,5-二氢-3H-[4,1]苯并硫氮杂萘-2-酮和 17.5mL 的 1M 四氢铝酸锂四氢呋喃溶液为原料。如此得到 2.4g 熔点 94℃ 的淡褐色固体 7-三氟甲基-1,2,3,5-四氢-[4,1]苯并硫氮杂萘。

可以按照如下方式制备 7-三氟甲基-1,5-二氢-3H-[4,1]苯并硫氮杂萘-2-酮：在接近 20 的温度下，将 14.3g (2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基)乙酸甲酯在 50mL 二氯甲烷和 15mL 三氟醋酸中的混合物搅拌 3.5 小时。在减压（2kPa）下将混合物浓缩至干，将得到的产物溶解于 40mL N,N-二甲基甲酰胺中，回流 3 小时。减压（2kPa）下将混合物浓

缩至干。将得到的产物溶解于 50mL 乙酸乙酯中，用 100mL 蒸馏水洗涤溶液两次，用硫酸镁干燥，在减压（2kPa）下浓缩至干。将得到的产物悬浮在异丙醚中，过滤分离，用乙酸乙酯和环己烷的混合物（50-50 体积）洗涤，减压（2kPa）干燥。得到 3.7g 熔点为 239℃ 的淡褐色固体 7-三氟甲基-1,5-二氢-3H-[4,1]苯并硫氮杂萘-2-酮。

可以按照如下方式制备 (2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基) 乙酸甲酯：在保持在 -70℃ 的氩气气氛下的 13.7g 2-甲基-4-三氟甲基苯基氨基甲酸叔丁基酯在 180mL 无水四氢呋喃的溶液里，在 1 小时 15 分钟内滴加 67mL 1.5M 叔丁基锂戊烷溶液。在 -20℃ 下搅拌混合物 3 小时，冷却到 -70℃，加入 1.6g 硫，再在 -20℃ 下搅拌 1 小时。将混合物冷却到 -40℃，加入 7.6g 溴乙酸甲酯，然后在接近 20℃ 的温度下搅拌 16 小时。在用 300mL 蒸馏水水解以后，用总量 160mL 的乙酸乙酯萃取两次。用硫酸镁干燥合并的有机萃取液，在减压（2kPa）下浓缩至干。将得到的产物溶解于石油醚中，过滤该溶液，然后在减压（2kPa）下浓缩至干。得到 14.3g 熔点为 54℃ 的黄色固体 (2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基) 乙酸甲酯 [在 DMSO-d<sub>6</sub> 中 <sup>1</sup>H 的核磁共振波谱, T=300° K, δ 单位 ppm (300MHz): 1.45 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.25 (2H, s, SCH<sub>2</sub>CO), 3.60 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (2H, s, 芳烃 SCH<sub>2</sub>), 7.60 (2H, m, 2 芳烃 CH), 7.85 (1H, d, J=7Hz, 芳烃 CH), 8.85 (1H, s, NH)]。

还可以按照如下方式制备 (2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基) 乙酸甲酯：在冷却至 0℃ 并保持在氩气气氛下的 5.2g 氢氧化钠（在凡士林油中的 80% 分散液）在 59mL 二甲基甲酰胺中的悬浮液中，加入 14g 巯基乙酸甲酯，在接近 20 的温度下搅拌 1.5 小时。然后加入 37.8g 2-溴甲基-4-三氟甲基苯基氨基甲酸叔丁基酯在 30mL 二甲基甲酰胺中的溶液，如此搅拌 16 小时。在真空（2kPa）下将反应介质浓缩至干，用 200mL 蒸馏水溶解得到的糊状物，用 50mL 乙酸乙酯萃取 3 次。用硫酸镁干燥合并的有机相，过滤和在真空（2kPa）下浓缩至干。在直径 4cm 柱子中含有的 360g 20~45 μm 二氧化硅上，用环己烷/乙酸乙酯混合物（90-10 体积）洗脱将油状物（32.6g）色谱提纯。如此得到熔点为 54℃ 的黄色固体 (2-

叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基)乙酸甲酯。

按照如下方式制备 2-甲基-4-三氟甲基苄基氨基甲酸叔丁酯：在保持在 $-70^{\circ}\text{C}$ 氩气气氛下的 4-三氟甲基苄基氨基甲酸叔丁酯在 390mL 无水四氢呋喃的溶液里，在 1 小时内滴加 154mL 1.5M 叔丁基锂戊烷溶液。在 $-20^{\circ}\text{C}$ 下搅拌该混合物 4 小时，冷却到 $-70^{\circ}\text{C}$ ，加入 16.4g 碘代甲烷，然后在接近 $20^{\circ}\text{C}$ 的温度下搅拌 16 小时。在用 300mL 蒸馏水水解以后，用总量 160mL 乙酸乙酯萃取 2 次。用硫酸镁干燥合并的有机萃取液，在减压（2kPa）下浓缩至干。将得到的产物悬浮在石油醚中，过滤分离，用相同的溶剂洗涤，减压（2kPa）干燥。如此得到 20.5g 熔点为 $101^{\circ}\text{C}$ 的淡褐色固体 2-甲基-4-三氟甲基苄基氨基甲酸叔丁酯。

可以按照如下方式制备 2-溴甲基-4-三氟甲基苄基氨基甲酸叔丁酯：将 40g 2-甲基-4-三氟甲基苄基氨基甲酸叔丁酯、26g N-溴代琥珀酰亚胺和 1.5g 过氧化苯甲酰在 290mL 四氯化碳中的混合物加热至沸腾，用 100W 的 Mazdosal 灯照射 4 小时。滤除形成的琥珀酰亚胺，用 500mL 蒸馏水、200mL 饱和碳酸氢钠溶液和再用 200mL 蒸馏水相继洗涤过滤液，用硫酸镁干燥，在真空（2kPa）下浓缩至干。用石油醚溶解油状物，过滤分离得到的晶体。如此得到 37.9g 熔点为 $98^{\circ}\text{C}$ 的白色固体状 2-溴甲基-4-三氟甲基苄基氨基甲酸叔丁酯。

### 实施例 11

如实施例 4 操作，但是以 6.35g 2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂萘和 15.1g 3-氯过苯甲酸（纯度 80%）在 130mL 二氯甲烷中的溶液为原料。如此得到 4.12g 熔点高于 $260^{\circ}\text{C}$ 的白色粉末状 2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂萘-6,6-二氧化物的甲磺酸盐[分析  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$ ，%计算 C: 34.45; H: 3.13; F: 13.62; N: 6.69; S: 22.99; %实测 C: 34.46; H: 2.94; F: 13.17; N: 6.71; S: 23.11]。

### 实施例 12

如实施例 5 操作，但是以 230mg 2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂萘和 198mg 3-氯过苯甲酸（纯

度 80%) 在 8mL 二氯甲烷中的溶液为原料。如此得到 210mg 熔点高于 260 °C 的白色粉末状 (R,S)-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de] [4,1] 苯并硫氮杂萘-6-氧化物的甲磺酸盐 [分析  $C_{12}H_{13}F_3N_2O_4S_3$ , %计算 C: 35.82; H: 3.26; F: 14.16; N: 6.96; S: 23.9; %实测 C: 36.2; H: 2.9; F: 13.9; N: 7.0; S: 23.5]。

### 实施例 13

将 400mg (R,S)-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de] [4,1] 苯并硫氮杂萘-6-氧化物溶解于 160mL 二氯甲烷中, 将其注入直径 60mm, 长 400mm 柱子中所含的 700g 手性 (S,S) 固定相 Whelck-01<sup>®</sup> 中, 用流量为 70mL/分钟的二氯甲烷/正庚烷/甲醇混合物 (50-50-2 体积) 洗脱。得到 200mg (+)2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de] [4,1] 苯并硫氮杂萘-6-氧化物 ( $[\alpha]_D^{20} = +27.7^\circ \pm 1^\circ$ , c=0.2% 甲醇) 和 200mg (-)2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de] [4,1] 苯并硫氮杂萘-6-氧化物 ( $[\alpha]_D^{20} = -28.2^\circ \pm 1^\circ$ , c=0.2% 甲醇)。

将 200mg (+)2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de] [4,1] 苯并硫氮杂萘-6-氧化物溶解于含有 70mg 甲磺酸的 30mL 乙醇中, 在接近 20°C 的温度下搅拌 16 小时。然后在真空 (2kPa) 下浓缩介质至干, 用 10mL 丙酮溶解此无色漆状物。过滤分离固体, 用 2mL 丙酮洗涤 2 次。得到 240mg 熔点为 230°C (粘稠的熔体) 的白色固体状 (+)2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de] [4,1] 苯并硫氮杂萘-6-氧化物甲磺酸盐 [分析  $C_{12}H_{13}F_3N_2O_4S_3$ , %计算 C: 35.82; H: 3.26; F: 14.16; N: 6.96; S: 23.9; %实测 C: 35.51; H: 2.78; F: 14.26; N: 6.75; S: 23.95;  $[\alpha]_D^{20} = +73.1^\circ \pm 1.1^\circ$ , c=0.5% 甲醇]。

将 200mg (-)2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de] [4,1] 苯并硫氮杂萘-6-氧化物溶解于含有 70mg 甲磺酸的 30mL 乙醇中, 在接近 20°C 的温度下搅拌 16 小时。然后在真空 (2kPa) 下浓缩介质至干, 用 10mL 丙酮溶解此无色漆状物。过滤分离固体, 用 2mL 丙酮洗涤 2 次。得到 230mg 熔点为 235°C (粘稠的熔体) 的白色固体状 (-)2-亚氨

基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂草-6-氧化物甲磺酸盐[分析  $C_{12}H_{13}F_3N_2O_4S_3$ , %计算 C: 35.82; H: 3.26; F: 14.16; N: 6.96; S: 23.9; %实测 C: 35.70; H: 3.14; F: 13.30; N: 6.91; S: 24.23;  $[\alpha]_D^{20} = -74.2^\circ \pm 1.2^\circ$ ,  $c=0.5\%$  甲醇中]。

#### 实施例 14

在处于氮气气氛下并冷却到 0℃ 的 1.2g 2-亚氨基-9-三氟甲基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并硫氮杂草在 20mL 二氯甲烷的溶液里加入 0.92g 3-氯苯甲酸(纯度 80%)。在相同温度下搅拌该混合物 1.5 小时。在用乙酸乙酯洗脱进行色谱提纯和用甲磺酸处理以后,得到 0.88g 熔点高于 260℃ 的白色固体状 2-亚氨基-9-三氟甲基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并硫氮杂草-7-氧化物甲磺酸盐[分析  $C_{12}H_{13}F_3N_2O_4S_3$ , %计算 C: 35.82; H: 3.26; F: 14.16; N: 6.96; O: 15.9; S: 23.9; %实测 C: 35.7; H: 3.3; F: 13.8; N: 6.9; S: 24.0]。

#### 实施例 15

如实施例 4 操作,但是以 1g 2-亚氨基-9-三氟甲基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并硫氮杂草和 2.2g 3-氯过苯甲酸(纯度 80%) 在 20mL 二氯甲烷中的溶液为原料。如此得到 789mg 熔点高于 260℃ 的白色粉末状 2-亚氨基-9-三氟甲基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并硫氮杂草的 6,6-二氧化物甲磺酸盐[分析  $C_{12}H_{13}F_3N_2O_5S_3$ , %计算 C: 34.45; H: 3.13; F: 13.62; N: 6.69; S: 22.99; %实测 C: 34.16; H: 3.17; F: 13.56; N: 6.75; S: 23.23]。

#### 实施例 16

如实施例 1 操作,但是使用 6.3g 在 20mL 乙酸中的溴、9g 8-三氟甲基-2,3,4,5-四氢-[1,5]苯并硫氮杂草的三氟醋酸盐、8.3g 硫氰酸钾和 90mL 醋酸。在氮气压力(150kPa)下,在直径 3cm 柱子中所含的 90g 20~45 $\mu$ m 硅胶上,用乙酸乙酯和环己烷混合物(50-50 体积)洗脱将得到的产物(6.96g)进行色谱提纯。在总共得到的 5.7g 产物中,将 4.4g 产物溶解于 80mL 乙醇中,在其中加入 1.5mL 甲磺酸。如此得到 5g 熔点高于 260℃ 的白色固体状 2-亚氨基-9-三氟甲基-5,6-二氢-2H,4H-噻唑并[3,4,5-

ef][1,5]苯并硫氮杂萘甲磺酸盐[分析  $C_{12}H_{13}F_3N_2O_3S_3$ , %计算 C: 37.3; H: 3.39; F: 14.75; N: 7.25; O: 12.42; S: 24.89; %实测 C: 37.4; H: 3.0; F: 14.7; N: 7.3; S: 25.3]。

可以按照如下方式制备 8-三氟甲基-2,3,4,5-四氢-[1,5]苯并硫氮杂萘的三氟醋酸盐: 在 13g 8-三氟甲基-2,3,4,5-四氢-[1,5]苯并硫氮杂萘-5-羧酸叔丁酯在 30mL 二氯甲烷中的溶液里加入 15mL 三氟醋酸溶液。在接近 20℃ 的温度下搅拌混合物 1 小时, 然后在减压 (2kPa) 下浓缩至干。将得到的产物溶解于 60mL 乙酸乙酯中, 用 100mL 蒸馏水洗涤, 用硫酸镁干燥, 在减压 (2kPa) 下浓缩至干。在氮气压力 (150kPa) 下, 在直径 4cm 柱子中所含的 160g 20~45 $\mu$ m 硅胶上, 用环己烷和乙酸乙酯的混合物 (75-25 体积) 洗脱将得到的产物 (16.6g) 进行色谱提纯。将得到的产物悬浮在石油醚中并过滤分离。得到 9g 熔点为 60℃ 的橙色固体状 8-三氟甲基-2,3,4,5-四氢-[1,5]苯并硫氮杂萘的三氟醋酸盐。

可以按照如下方式制备 8-三氟甲基-2,3,4,5-四氢-[1,5]苯并硫氮杂萘-5-羧酸叔丁酯: 在保持在 -70℃ 的氮气气氛下的 20g 4-三氟甲基-苯基氨基甲酸叔丁酯在 250mL 无水四氢呋喃中的溶液里, 滴加 102mL 的 1.5M 叔丁基锂戊烷溶液。在 -20℃ 搅拌混合物 4 小时, 冷却到 -60℃, 加入 2.5g 硫, 然后在 -20℃ 下搅拌 45 分钟。将混合物冷却到 -60℃, 加入 15.6g 1-氯-3-碘丙烷, 然后在接近 20℃ 的温度下搅拌 16 小时, 回流加热 7 小时, 然后在接近 20℃ 的温度下放置 48 小时。用 200mL 蒸馏水水解混合物, 用总量 180mL 的乙酸乙酯萃取 2 次。用硫酸镁干燥合并的有机萃取液, 在减压 (2kPa) 下浓缩至干。在氮气压力 (150kPa) 下, 在直径 6cm 柱子中所含的 450g 20~45 $\mu$ m 硅胶上, 用环己烷和乙酸乙酯的混合物 (90-10 体积) 洗脱将得到的产物进行色谱提纯。如此得到 13g 淡黄色油状 8-三氟甲基-2,3,4,5-四氢-[1,5]苯并硫氮杂萘-5-羧酸叔丁酯 [在 DMSO-d<sub>6</sub> 中 <sup>1</sup>H 的核磁共振波谱, T=300°K,  $\delta$  单位 ppm (300MHz): 1.50 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.95 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.05 (2H, t, J=6Hz, SCH<sub>2</sub>), 3.70 (2H, t, J=6Hz, CH<sub>2</sub>Cl), 7.60 (1H, dd, J=8 和 2Hz, 芳烃 CH), 7.75 (1H, d, J=2Hz 芳烃 CH), 7.85 (1H, d, J=8Hz, 芳烃 CH), 8.60 (1H, s, NHCO)]。

### 实施例 17

如实施例 1 操作,但是原料是 0.660g 在 5ml 醋酸中的溴、1g (R,S)-3-甲基-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氢-[4,1]-苯并硫氮杂萘、0.864g 硫氰酸钾和 15mL 醋酸。在用氨碱化以后,过滤除去不溶物,用乙酸乙酯淋洗。在氮气压力 (150kPa) 下,在直径 1.5cm 柱子中内含的 40g 20~45 $\mu$ m 硅胶上,用乙酸乙酯和环己烷混合物 (50-50 体积) 洗脱,将得到的产物进行色谱提纯。将得到的产物 (730mg) 溶解于 10mL 乙醇中,在其中加入 0.277g 甲磺酸。在接近 20 的温度下搅拌 16 小时以后,将溶液减压 (2kPa) 浓缩至干。在丙酮中研制得到的产物,过滤,先用丙酮,再用异丙醚淋洗,通风干燥 16 小时。如此得到 0.834g 的白色固体状 (R,S)-2-亚氨基-5-甲基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de] [4,1]-苯并硫氮杂萘,熔点高于 260 $^{\circ}$ C [分析  $C_{13}H_{15}F_3N_2O_3S_3$ , %计算 C: 38.99; H: 3.78; F: 14.23; N: 7.00; O: 11.99; S: 24.02; %实测, C: 39.05; H: 3.45; F: 13.94; N: 7.03; S: 24.37]。

将 425mg (R,S)-2-亚氨基-5-甲基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de] [4,1]-苯并硫氮杂萘的甲磺酸盐溶解于 25mL 乙醇、0.5mL 三乙胺和 200mL 正庚烷的混合物中,并注入到在直径 60mm、长 400mm 的柱子内所含的 700g 固定相 Chiralcel OJ (20 $\mu$ m) 中,用流量为 90mL/分钟的正庚烷/异丙醇/三乙胺 (90/10/0.1 体积) 的混合物洗脱。得到 150mg 熔点为 102 $^{\circ}$ C 的淡褐色固体状 (+)-2-亚氨基-5-甲基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de] [4,1]-苯并硫氮杂萘 [ ( $[\alpha]_D^{20}$  = +105.8 $^{\circ}$   $\pm$  1.7 $^{\circ}$ , c=0.5% 甲醇); 分析  $C_{12}H_{11}F_3N_2S_2$ , %计算 C: 47.36; H: 3.64; F: 18.73; N: 9.20; S: 21.07; %实测, C: 47.59; H: 3.24; F: 18.44; N: 8.99; S: 20.92] 和 150mg 熔点为 102 $^{\circ}$ C 的淡褐色固体状 (-)-2-亚氨基-5-甲基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de] [4,1]-苯并硫氮杂萘 [ ( $[\alpha]_D^{20}$  = -103.1 $^{\circ}$   $\pm$  1.6 $^{\circ}$ , c=0.5% 甲醇); 分析  $C_{12}H_{11}F_3N_2S_2$ , %计算 C: 47.36; H: 3.64; F: 18.73; N: 9.20; S: 21.07; %实测, C: 47.64; H: 3.24; F: 18.37; N: 8.97; S: 20.93]。

可以按照如下方式制备 (R,S)-3-甲基-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氢-

[4,1]苯并硫氮杂草: 在 4.5g(R,S)-3-甲基-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氢-[4,1]苯并硫氮杂草-2-酮在 120mL 甲苯中的溶液里, 滴加 16.5mL 的 2M 硼烷-二甲基硫醚甲苯溶液, 将整体加热回流 1 小时 30 分钟。在恢复到 20℃ 以后, 用饱和碳酸氢钠溶液溶解介质并搅拌 15 分钟, 然后用乙酸乙酯萃取 2 次。用硫酸镁干燥合并的有机萃取液, 过滤并在减压 (2kPa) 下浓缩至干。在氮气压力 (150kPa) 下, 在直径 2.5cm 柱子中所含的 55g20~45 $\mu$ m 硅胶上, 用环己烷和乙酸乙酯的混合物 (80-20 体积) 洗脱, 将产物进行色谱提纯。如此得到 2.36g 无色油状 (R,S)-3-甲基-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氢-[4,1]苯并硫氮杂草, 它结晶为熔点 62℃ 的白色晶体。

可以按照如下方式制备 (R,S)-3-甲基-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氢-[4,1]苯并硫氮杂草-2-酮: 将 13.6g(R,S)-2-(2-氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基)丙酸甲酯、2g4-甲苯磺酸和 200mL 甲苯的溶液回流加热 48 小时。在恢复到接近 20℃ 的温度以后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取 2 次。用硫酸镁干燥合并的有机萃取液, 过滤和在减压 (2kPa) 下浓缩至干。在氮气压力 (150kPa) 下, 在直径 3.5cm 柱子中所含的 150g20~45 $\mu$ m 硅胶上, 先用环己烷和乙酸乙酯的混合物 (50-50 体积), 然后用纯乙酸乙酯洗脱, 将得到的产物进行色谱提纯。如此得到 4.5g 熔点 220℃ 的淡褐色固体状 (R,S)-3-甲基-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氢-[4,1]苯并硫氮杂草-2-酮。

可以按照如下方式制备 (R,S)-2-(2-氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基)丙酸甲酯: 在 17.3g(R,S)-2-(2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基)丙酸甲酯和 200mL 二氯甲烷的溶液中, 一次加入 20g 三氟醋酸, 并在接近 20 的温度下搅拌 16 小时。在减压 (2kPa) 下浓缩至干以后, 用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液溶解蒸发的残渣。用乙酸乙酯再次萃取碱相一次, 用硫酸镁干燥合并的有机萃取液, 过滤并在减压 (2kPa) 下浓缩至干。如此得到 13.6g 棕色油状 (R,S)-2-(2-氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基)丙酸甲酯, 其可以直接被使用。

可以如实施例 10 制备 (R,S)-2-(2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基)丙酸甲酯, 但是原料是 15g2-甲基-4-三氟甲基-苄基氨基甲酸叔

丁酯在 210mL 无水四氢呋喃中的溶液、91mL 的 1.5M 叔丁基锂戊烷溶液、1.75g 硫和 11g (R,S)-2-溴丙酸甲酯。如此得到 17.3g 透明的黄色油状物 (R,S)-2-(2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基)丙酸甲酯, 其可以直接被使用。

### 实施例 18

如实施例 1 操作, 但是原料是在 6mL 醋酸中的 0.76g 溴、1.3g (R,S)-3-氨基甲酰基-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氢-[4,1]苯并硫氮杂萘、0.912g 硫氰酸钾和 11mL 醋酸。在用氨碱化以前, 过滤除去不溶物, 用乙酸乙酯淋洗。在氨气压力 (150kPa) 下, 在直径 2.5cm 柱子中所含的 30g 20~45  $\mu\text{m}$  硅胶上, 用乙酸乙酯和环己烷的混合物 (90-10 体积) 洗脱, 将得到的产物进行色谱提纯。在 5mL 丙烯腈中将得到的产物 (560mg) 重结晶, 如此分离出 390mg 熔点接近 114 $^{\circ}\text{C}$  的白色固体状 (R,S)-5-氨基甲酰基-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de] [4,1] 苯并硫氮杂萘 [分析  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ , %计算 C: 43.43; H: 3.02; F: 17.1; N: 12.61; O: 4.80; S: 19.24; %实测 C: 42.83; H: 2.79; F: 16.68; N: 12.3; S: 19.01]。

可以按照如下方式制备 (R,S)-3-氨基甲酰基-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氢-[4,1]苯并硫氮杂萘: 将 3g (R,S)-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氢-[4,1]苯并硫氮杂萘-3-羧酸甲酯溶解于 20mL 大约 5.6M 的甲醇氨溶液中, 在接近 20 $^{\circ}\text{C}$  下搅拌 16 小时。在减压下将该介质浓缩至干, 在氨气压力 (150kPa) 下, 在直径 2cm 的柱子中所含的 35g 20~45  $\mu\text{m}$  硅胶上, 用乙酸乙酯和环己烷的混合物 (50-50 体积), 然后用纯乙酸乙酯洗脱, 将无水萃取液进行色谱提纯。如此得到 1.3g 橙色油状 (R,S)-3-氨基甲酰基-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氢-[4,1]苯并硫氮杂萘 [在  $\text{DMSO-d}_6$  中  $^1\text{H}$  的核磁共振波谱,  $T=300^{\circ}\text{K}$ ,  $\delta$  单位 ppm (250MHz): 3.5 和 3.9 (各 1H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 3.6 和 4.6 (各 1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ,  $\text{SCH}_2$ ), 3.6 (1H, dd,  $J=4$  和  $12\text{Hz}$ ,  $\text{SCH}$ ), 6.4 (1H, m,  $\text{NH}$ ), 6.8 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ , 芳烃 CH), 7.1 和 7.5 (各 1H, s,  $\text{CONH}_2$ ), 7.28 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$  芳烃 CH), 7.32 (1H, s, 芳烃 CH)]。

可以按照如下方式制备 (R,S)-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氢-[4,1]苯并

硫氮杂萘-3-羧酸甲酯: 将 4.7g 7-三氟甲基-1,5-二氢-[4,1]苯并硫氮杂萘-3-羧酸甲酯、15.55g 镁屑和 150mL 甲醇的混合物加热到大约 40℃。当反应开始时, 移开水浴, 反应继续使其回流。当回流结束时, 将介质冷却到接近 0℃ 的温度, 加入 270mL 的 4M 盐酸。过滤除去不溶物, 用二氯甲烷淋洗并倾析过滤液。用硫酸镁干燥有机萃取液, 过滤并在减压 (2kPa) 下浓缩至干。如此得到 3.07g 棕色油状 (R,S)-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氢-[4,1]苯并硫氮杂萘-3-羧酸甲酯 [在 DMSO-d<sub>6</sub> 中 <sup>1</sup>H 的核磁共振波谱, T=300°K, δ 单位 ppm (250MHz): 3.6 ~ 4.1 (7H, m, NCH<sub>2</sub>+SCH+1/2SCH<sub>2</sub>+OCH<sub>3</sub>), 4.4 (1H, d, J=16Hz, 1/2 SCH<sub>2</sub>), 6.5 (1H, m, NH), 6.8 (1H, d, J=7Hz, 芳炔 CH), 7.28 (1H, d, J=7Hz 芳炔 CH), 7.32 (1H, s, 芳炔 CH)]。

可以按照如下方式制备 7-三氟甲基-1,5-二氢-[4,1]苯并硫氮杂萘-3-羧酸甲酯: 在 7.05g 3-二甲基氨基-2-(2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲基-苄基-硫烷基)丙烯酸甲酯和 75mL 二氯甲烷的溶液中缓慢加入 9.25g 三氟醋酸, 在接近 20℃ 的温度下整体搅拌 24 小时。减压 (2kPa) 将介质浓缩至干, 用 100mL 碳酸氢钠饱和水溶液溶解残渣, 用 200mL 乙酸乙酯萃取 1 次。用硫酸镁干燥有机萃取液, 过滤和在减压 (2kPa) 下浓缩至干。如此得到 6.1g 熔点 260℃ 的橙色固体状 7-三氟甲基-1,5-二氢-[4,1]苯并硫氮杂萘-3-羧酸甲酯。

可以按照如下方式制备 3-二甲基氨基-2-(2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲基-苄基-硫烷基)丙烯酸甲酯: 在 11.3g (2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲基-苄基-硫烷基)乙酸甲酯和 230mL 无水 1,2-二甲氧基乙烷的溶液中加入 15.6g 叔丁氧基-二(二甲基氨基)甲烷。反应介质回流加热 2 小时, 然后在接近 20℃ 的温度下搅拌 48 小时。然后用 150mL 碳酸氢钠饱和水溶液水解介质, 用 200mL 乙酸乙酯萃取。用硫酸镁干燥有机萃取液, 过滤并在减压 (2kPa) 下浓缩至干。在氮气压力 (150kPa) 下, 在直径 4.5cm 的柱子中所含的 400g 20 ~ 45 μm 硅胶上, 用环己烷和乙酸乙酯的混合物 (80-20 体积) 洗脱, 将残渣 (12.1g) 进行色谱提纯。如此得到 7.05g 乳脂固体状 3-二甲基氨基-2-(2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲基-苄基-硫烷

基)丙烯酸甲酯[在 DMSO-d<sub>6</sub> 中 <sup>1</sup>H 的核磁共振波谱, T=300° K, δ 单位 ppm (250MHz): 1.50 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.95 (6H, s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.60 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (2H, s, SCH<sub>2</sub>), 7.30 (1H, d, J=2Hz, 芳烃 CH), 7.50 (1H, dd, J=2 和 7Hz, 芳烃 CH), 7.65 (1H, s, 烯属 CH), 7.90 (1H, d, J=7Hz 芳烃 CH), 8.90 (1H, s, NH)].

### 实施例 19

如实施例 1 操作, 但是原料是在 3 mL 醋酸中的 0.34g 溴、0.55g 3,3-二甲基-7-三氟甲基-1,2-二氢-5H-[4,1]苯并硫氮杂萘、0.45g 硫氰酸钾和 10mL 醋酸。在氮气压力 (150kPa) 下, 在直径 2.5cm 的柱子中所含的 40g 20~45 μm 硅胶上, 用乙酸乙酯和环己烷的混合物 (50-50 体积) 洗脱, 将得到的产物进行色谱提纯。将得到的产物 (610mg) 溶解于 10mL 乙醇中, 在其中加入 0.22g 甲磺酸。在接近 20℃ 的温度下搅拌 16 小时以后, 在减压 (2kPa) 下将溶液浓缩至干。在丙酮和异丙醚的混合物 (65-35 体积) 中研磨得到的产物, 过滤, 先用丙酮, 再用异丙醚淋洗, 在通风橱中用空气干燥 16 小时。如此得到 0.595g 熔点高于 260℃ 的白色固体状 5,5-二甲基-2-亚氨基-9-三氟甲基-2H,4H,7H-噻唑并-[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂萘甲磺酸盐[分析 C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>, %计算 C: 40.57; H: 4.13; F: 13.75; N: 6.76; O: 11.58; S: 23.21; %实测 C: 40.23; H: 3.63; F: 13.46; N: 6.65; S: 23.6]。

可以按照如下方式制备 3,3-二甲基-7-三氟甲基-1,2-二氢-5H-[4,1]苯并硫氮杂萘: 在 1.6g 3,3-二甲基-7-三氟甲基-1,5-二氢-[4,1]苯并硫氮杂萘-2-酮在 80mL 无水甲苯的溶液里, 滴加 7.3mL 的 2M 硼烷-二甲基硫醚配合物甲苯溶液, 整体回流加热 1 小时。在恢复到 20℃ 以后, 用饱和碳酸氢钠溶液溶解介质并搅拌 30 分钟, 然后用乙酸乙酯萃取 2 次。用硫酸镁干燥合并的有机萃取液, 过滤和在减压 (2kPa) 下浓缩至干。在氮气压力 (150kPa) 下, 在直径 2.5cm 柱子中所含的 100g 20~45 μm 硅胶上, 用环己烷和乙酸乙酯的混合物 (80-20 体积) 洗脱, 将产物进行色谱提纯。如此得到 0.55g 熔点为 142℃ 的白色晶体状 3,3-二甲基-7-三氟甲基-1,2-二氢-5H-[4,1]苯并硫氮杂萘。

可以按照如下方式制备 3,3-二甲基-7-三氟甲基-1,5-二氢-[4,1]苯并硫氮杂草-2-酮: 将 3.9g 2-(2-氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基)-2-甲基丙酸和 40mL 二甲苯的溶液回流加热 72 小时。然后在减压 (2kPa) 下将介质浓缩至干, 在氮气压力 (150kPa) 下, 在直径 2.5cm 的柱子中所含的 55g 20~45 $\mu$ m 硅胶上, 用环己烷和乙酸乙酯的混合物 (75-25 体积) 洗脱, 将残渣进行色谱提纯。用异丙醚溶解得到的产物并使其产生固体, 过滤分离然后用异丙醚淋洗, 并在减压下干燥。如此得到 1.47g 熔点 210 $^{\circ}$ C 的乳脂状固体 3,3-二甲基-7-三氟甲基-1,5-二氢-[4,1]苯并硫氮杂草-2-酮。

可以按照如下方式制备 2-(2-氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基)-2-甲基丙酸: 在接近 20 $^{\circ}$ C 的温度下, 将 2.55g 2-(2-氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基)-2-甲基丙酸甲酯、0.59g 片状氢氧化钾 (纯度 85%) 和 30mL 无水乙醇的溶液搅拌 5 天。然后用 18mL 大约 5M 的盐酸异丙醇溶液酸化该溶液, 在减压 (2kPa) 下将该介质浓缩至干。用乙酸乙酯溶解残渣, 过滤除去不溶物, 用乙酸乙酯淋洗。在减压 (2kPa) 下将滤液浓缩至干, 在氮气压力 (150kPa) 下, 在直径 2cm 的柱子中所含的 50g 20~45 $\mu$ m 硅胶上, 用乙酸乙酯和环己烷的混合物 (95-5 体积) 洗脱, 将得到的残渣进行色谱提纯。分离出产物, 用石油醚将其溶解, 过滤分离产物, 用石油醚淋洗并干燥。如此得到 2.2g 熔点 113 $^{\circ}$ C 的乳脂状固体 2-(2-氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基)-2-甲基丙酸。

可以按照如下方式制备 2-(2-氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基)-2-甲基丙酸甲酯: 在接近 20 $^{\circ}$ C 的温度下搅拌 9.2g 2-(2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基)-2-甲基丙酸甲酯、10.3g 三氟醋酸和 100mL 二氯甲烷的溶液 72 小时。在减压 (2kPa) 下将介质浓缩至干, 用 250mL 饱和碳酸氢钠水溶液溶解残渣, 用乙酸乙酯萃取 2 次。用硫酸镁干燥合并的有机萃取液, 过滤并在减压 (2kPa) 下浓缩至干, 从而得到一种油状物, 在氮气压力 (150kPa) 下, 在直径 3cm 的柱子中所含的 80g 20~45 $\mu$ m 硅胶上, 用环己烷和乙酸乙酯的混合物 (75-25 体积) 洗脱, 将该油状物色谱提纯。如此得到 5g 黄色油状物的 2-(2-氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基)-2-

甲基丙酸甲酯[在 DMSO-d<sub>6</sub> 中 <sup>1</sup>H 的核磁共振波谱, T=300° K, δ 单位 ppm (300MHz): 1.49(6H, s, 2CH<sub>3</sub>), 3.6(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.8(2H, s, SCH<sub>2</sub>), 5.6(2H, s, NH<sub>2</sub>), 6.75(1H, d, J=7Hz, 芳烃 CH), 7.25(1H, d, J=7Hz, 芳烃 CH), 7.35(1H, s, 芳烃 CH)].

可以如实施例 10 制备 2-(2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基)-2-甲基丙酸甲酯, 但是原料是 15g 2-甲基-4-三氟甲基-苄基氨基甲酸叔丁酯在 210mL 无水四氢呋喃中的溶液、91mL 的 1.5M 叔丁基锂戊烷溶液、1.75g 硫和 11.9g 2-溴-2-甲基丙酸甲酯。如此得到 9.2g 无色油状物 2-(2-叔丁氧羰基氨基-5-三氟甲基-苄基硫烷基)-2-甲基丙酸甲酯[在 DMSO-d<sub>6</sub> 中 <sup>1</sup>H 的核磁共振波谱, T=300° K, δ 单位 ppm (250MHz): 1.56(6H, s, 2CH<sub>3</sub>), 1.57(9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.6(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.0(2H, s, SCH<sub>2</sub>), 7.65(1H, d, J=7Hz, 芳烃 CH), 7.75(2H, m, 2 芳烃 CH), 8.9(1H, s, NH)].

#### 实施例 20

按照如下方式制备 (R, S)-5-羟甲基-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂草: 在保持在氩气气氛下的 2.5g (R, S)-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂草-5-羧酸甲酯在 25mL 无水乙醇中的溶液里, 加入 300mg 四氢硼酸钠, 将整体回流加热 5 小时, 然后在接近 20°C 的温度下搅拌该介质 16 小时, 然后用 50mL 蒸馏水水解, 用 50mL 乙酸乙酯萃取。用硫酸镁干燥有机萃取液, 过滤和在减压 (2kPa) 下浓缩至干。在氮气压力 (150kPa) 下, 在直径 2.5cm 的柱子中所含的 30g 20~45 μm 硅胶上, 用环己烷和乙酸乙酯的混合物 (50-50 体积) 洗脱, 将得到的油状物进行色谱提纯。用异丙醚溶解得到的固体, 过滤分离, 在减压 (2kPa) 下干燥。如此得到 40mg 熔点 167°C 的本色固体 (R, S)-5-羟甲基-2-亚氨基-9-三氟甲基-4,5-二氢-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并硫氮杂草 [分析 C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>, %计算 C: 44.99; H: 3.46; F: 17.79; N: 8.74; O: 4.99; S: 20.02; %实测 C: 44.41; H: 3.01; F: 16.84; N: 8.51; S: 20.4]。

#### 实施例 21

如实施例 1 操作, 但是原料是 1.66g 处于 5ml 乙酸中的溴-3g (R, S)-7-

三氟甲基-1, 2, 3, 5-四氢-[4, 1]苯并硫氮杂草-3-羧酸甲酯、2.2g 硫氰酸钾和 30mL 醋酸。在氩气压力 (150kPa) 下, 在直径 3.5cm 的柱子中所含的 80g20~45 $\mu$ m 硅胶上, 用乙酸乙酯和环己烷的混合物 (50-50 体积) 洗脱, 将得到的产物进行色谱提纯。如此得到 2.5g 油状 (R,S)-2-亚氨基-9-三氟甲基-4, 5-二氢-2H, 7H-噻唑并 [3, 4, 5-de] [4, 1] 苯并硫氮杂草-5-羧酸甲酯。

### 实施例 22

如实施例 1 操作, 但是原料是在 5mL 醋酸中的 1.47g 溴、2g7-三氟甲基-1, 2, 3, 5-四氢 [4, 1] 苯并氧氮杂草、3g 硫氰酸钾和 50mL 醋酸。在硅胶上通过用乙酸乙酯和环己烷 (50-50 体积) 混合物洗脱进行色谱提纯以后, 用甲磺酸处理, 得到 1.79g 熔点接近 258 $^{\circ}$ C 的稍有白色的 2-亚氨基-9-三氟甲基-4, 5-二氢-2H, 7H-噻唑并 [3, 4, 5-de] [4, 1] 苯并氧氮杂草 [分析  $C_{12}H_{13}F_3N_2O_4S_2$ , %计算 C: 38.92; H: 3.54; F: 15.39; N: 7.56; O: 17.28; S: 17.31; %实测 C: 38.67; H: 3.31; F: 15.02; N: 7.69; S: 17.47]。

可以按照如下方式制备 7-三氟甲基-1, 2, 3, 5-四氢 [4, 1] 苯并氧氮杂草: 在氩气气氛和接近 20 $^{\circ}$ C 的温度下, 向 2.22g7-三氟甲基-1, 5-二氢-3H-[4, 1] 苯并氧氮杂草-2-酮在 100mL 甲苯中的悬浮液里, 滴加 15mL 2N 硼烷-甲基硫配合物的四氢吡喃溶液。然后将反应介质加热并保持在沸腾下 1 小时 45 分钟。在冷却到 20 $^{\circ}$ C 以后, 用 100mL 饱和碳酸氢钠溶液水解, 然后用 100mL 乙酸乙酯萃取 2 次。用硫酸镁干燥合并的有机相, 然后在旋转蒸发器中浓缩。在石油醚中研磨残渣以后, 得到 2g 熔点接近 85 $^{\circ}$ C 的略带黄色的固体状 7-三氟甲基-1, 2, 3, 5-四氢 [4, 1] 苯并氧氮杂草。

可以按照如下方式制备 7-三氟甲基-1, 5-二氢-3H-[4, 1]-苯并氧氮杂草-2-酮: 在氩气气氛和接近 5 $^{\circ}$ C 的温度下, 在 2.95g2-氯-N-(2-羟甲基-4-三氟甲基苯基)乙酰胺在 330mL 四氢吡喃的溶液里加入 2.9g 叔丁醇钾。在此温度下搅拌 1 小时以后, 用 30mL 饱和氯化铵溶液水解反应介质, 然后用 150mL 乙酸乙酯萃取。用硫酸镁干燥有机相, 然后在旋转蒸发器中浓缩。在乙醚和石油醚的混合物中研磨残渣以后, 得到 2.2g 熔点接近 183 $^{\circ}$ C 的白色固体状 7-三氟甲基-1, 5-二氢-3H-[4, 1] 苯并氧氮杂草-2-

酮。

可以按照如下方式制备 2-氯-N-(2-羟甲基-4-三氟甲基苯基)乙酰胺: 在氩气气氛和接近 5℃ 的温度下, 在 5.54g 2-氨基-5-三氟甲基苯基甲醇在 100mL 二氯甲烷和 6mL 三乙胺的溶液里加入 2.1mL 溶解在 20mL 二氯甲烷中的氯乙酰氯。在接近 5℃ 下搅拌反应介质 3 小时, 然后在环境温度下搅拌反应介质 18 小时。然后将其倒入 100mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 随后用 200mL 乙醚萃取。用硫酸镁干燥有机相, 然后在旋转蒸发器上浓缩。在硅胶上用环己烷和乙酸乙酯的混合物 (65-35 体积) 洗脱进行色谱提纯和在乙醚和石油醚的混合物中研磨残渣以后, 得到 4g 熔点接近 92℃ 的稍带白色的 2-氯-N-(2-羟甲基-4-三氟甲基苯基)乙酰胺。

可以按照如下方式制备 2-氨基-5-三氟甲基苯基甲醇: 在氩气气氛和接近 5℃ 的温度下, 在 7.3g 2-氨基-5-三氟甲基苯甲酸在 250mL 四氢呋喃的溶液里加入 7.3g 硼氢化钠, 然后加入 24mL 三甲基氯硅烷。在环境温度下搅拌 44 小时以后, 将反应介质冷却到 5℃, 然后用 100mL 蒸馏水水解, 用乙醚萃取 2 次 (400mL 和 150mL)。用 100mL 1N 的氢氧化钠溶液洗涤合并的有机相, 然后用硫酸镁干燥和用旋转蒸发器浓缩。如此得到 7.9g 熔点为 70℃ 的白色固体状 2-氨基-5-三氟甲基苯基甲醇。

按照 M. L. Carmellino 等人在《欧洲医药化学杂志, 化学治疗》(Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.), 29 (10), 743 (1994) 中叙述的方法制备 2-氨基-5-三氟甲基苯甲酸。

本发明的药物由呈纯态或组合物状态的通式 (I) 化合物或其盐构成, 在组合物中, 该化合物与其它惰性或药物活性药物相容的化合物相结合。本发明的药物可以通过口服、肠道外、直肠或局部的方式给药。

用于作为口服固体组合物, 可以使用片剂、丸剂、粉剂 (明胶胶囊、扁囊剂) 或颗粒。在这些组合物中, 本发明的活性成分与一种或多种惰性稀释剂, 比如淀粉、纤维素、蔗糖、乳糖和二氧化硅在氩气流中混合。这些组合物还可以含有稀释剂以外的物质, 比如一种或多种润滑剂, 如硬脂酸镁或滑石粉、着色剂、包装剂 (糖衣) 或清漆。

作为口服液体组合物, 可以使用含有与药物相容的惰性稀释剂如水、

乙醇、甘油、植物油或石蜡油的溶液、悬浮液、乳液、糖浆和酞剂。这些组合物含有除稀释剂以外的其它物质，比如湿润剂、甜味剂、增稠剂、芳香剂或稳定剂。

用于肠道外给药的灭菌组合物可以优选是水溶液或非水溶液、悬浮液或乳液。作为溶剂或载体可以使用水、丙二醇、聚乙二醇、植物油，特别是橄榄油、可注射的有机酯，如油酸乙酯或其它适当的有机溶剂。这些组合物还可以含有助剂，特别是湿润剂、等渗剂、乳化剂、分散剂和稳定剂。可以用许多方法灭菌，比如无菌过滤、在组合物中加入灭菌剂，通过辐照或加热。它们还可以被制成灭菌固体组合物形式，在使用时溶解于灭菌水或其它任何可注射灭菌介质中。

用于直肠给药的组合物是锭剂或直肠胶囊，除了活性化合物以外，它们含有赋形剂如可可脂、半合成甘油酯或聚乙二醇。

用于局部给药的组合物可以是比如乳脂、洗剂、洗眼剂、漱口剂、滴鼻剂或气溶胶。

在进行人体治疗时，本发明的化合物特别可以用于治疗和/或预防痉挛和与谷氨酸盐能转化有关的疾病。它们特别用于治疗或预防各种由脑血管意外引起的局部缺血（如灶性或普遍性局部缺血），比如血栓栓塞性和出血性中风、心脏停跳、动脉低血压、心脏外科手术、血管手术或肺部手术或者严重低血糖，用来治疗由于围产期或由于溺水、高压或由于脑-脊椎损害而产生的缺氧现象，用来治疗或预防神经变性疾病、亨廷顿舞蹈病、老年性痴呆和其它痴呆症、肌萎缩性侧索硬化或其它运动神经原疾病、橄榄体脑桥小脑萎缩和震颤麻痹症的发展，用来针对癫痫和/或惊厥的表现，用于治疗大脑或脊柱外伤、与内耳退化有关的外伤、或视网膜外伤、耳鸣、焦虑、抑郁症、精神分裂症、图雷特综合症、肝脑病变、睡眠障碍、缺乏注意力的障碍、由于止痛药、消炎药、抗厌食药、抗偏头痛药、止吐药造成的激素状态紊乱（HG 或 HL 分泌过度、皮质甾酮分泌过度），以及治疗由于神经毒引起的中毒，以及与病毒性疾病有关的神经紊乱，如脑膜炎和病毒性脑炎、爱滋病、狂犬病、麻疹和破伤风。这些化合物还可以用来预防、耐受和依赖戒毒、戒酒的症状、用于抑制

对鸦片、巴比妥药物、苯丙胺和苯并二氮杂草的上瘾和依赖。它们还可以用于治疗与线粒体畸形有关的缺陷，比如线粒体肌病、勒伯尔氏综合症、伟尼克脑病、雷特综合症、高胱氨酸血、高脯氨酸血、羟基丁氨酸尿、铅中毒脑病（慢性铅中毒）和亚硫酸盐氧化酶缺乏。

剂量取决于所研究的效果、治疗的时间长短和给药途径，成人一般口服每天 100mg，单剂含 5~50mg 活性物质。

一般说来，医生将根据被治疗对象的年龄、体重和各种其它特定因素确定适当的剂量。

下面的各个实施例说明本发明组合物：

#### 实施例 A

按照传统技术制备具有如下组成的含 50mg 活性物质的胶囊剂：

—通式 (I) 化合物	50mg
—纤维素	18mg
—乳糖	55mg
—胶体二氧化硅	1mg
—羧甲基淀粉钠	10mg
—滑石	10mg
—硬脂酸镁	1mg

#### 实施例 B

按照传统技术制备具有如下组成的含 50mg 活性物质的片剂：

—通式 (I) 化合物	50mg
—乳糖	104mg
—纤维素	40mg
—聚乙烯基吡咯烷酮	10mg
—羧甲基淀粉钠	22mg
—滑石	10mg
—硬脂酸镁	2mg
—胶体二氧化硅	2mg
—羟甲基纤维素、甘油、二氧化钛的混合物	

(72-3.5-24.5) 适量直至得到的一枚片剂量

245mg

实施例 C

按照传统技术制备具有如下组成的含 10mg 活性物质的可注射液:

—通式 (I) 化合物	10mg
—苯甲酸	80mg
—苯甲醇	0.06mL
—苯甲酸钠	80mg
—95%乙醇	0.4mL
—氢氧化钠	24mg
—丙二醇	1.6mL
—水	适量至 4mL