

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 91103346.7

[51]Int.Cl⁵

C07D495 / 04

[45]授权公告日 1995 年 5 月 17 日

[24]颁证日 95.2.19

[21]申请号 91103346.7

[22]申请日 91.4.24

[30]优先权

[32]90.4.25 [33]GB[31]9009229.7

[73]专利权人 利利工业公司

地址 英国英格兰

[72]发明人 杰本·K·查克拉巴蒂

特伦斯·M·霍滕 戴维·E·塔珀

A61K 31 / 55

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

/ / (C07D495 / 04,243 : 00,333 : 00)

代理人 王景朝

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 制备一种噻吩并苯并二氮杂草化合物的方法

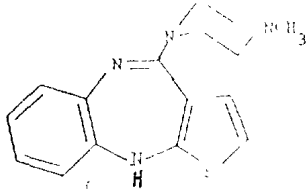
[57]摘要

2—甲基—10—(4—甲基—1—噁嗪基)—4H—噻吩并[2, 3—b][1, 5]苯并二氮杂 或其酸加成盐, 它具有药物的性能, 并且特别适用于治疗中枢神经系统紊乱。本发明还提供了所述化合物的制备方法。

1

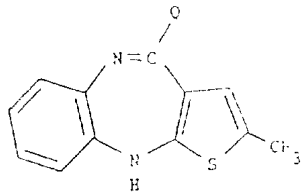
权利要求书

1. 一种制备 2-甲基-10-(4-甲基-1-咪唑基)-4H-噻吩并[2, 3-b][1, 5]苯并二氮杂⁵，或其酸加成盐的方法，



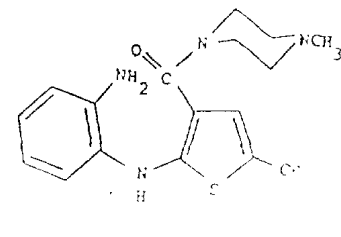
所述方法包括：

(a) 使 N-甲基咪唑与下式的化合物反应，



式中 Q 是一个可以脱落的基团，或

(b) 使下式的化合物进行闭环反应



本发明涉及新的有机化合物及其制法和作为药物的应用。

目前有许多可用于治疗中枢神经系统紊乱的药物。这些药物中有一类称为抗精神病药，它可用于治疗严重的精神病状态，例如精神分裂症和精神分裂症型疾病等。这些可用于上述症状的药物往往伴随产生不希望的副作用，因而需要更好的产品，这些产品应能以安全和更有效的方式控制或消除症状。此外，许多病人对目前的药物治疗不起反应或仅部分地起反应，而且，据估计，这些部分地起反应或不起反应者在那些被治疗者中所占的比例在 40% 和 80% 之间变化。

自从采用抗精神病药以来，已观察到有一些病

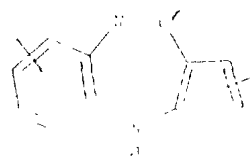
2

人容易产生药物诱发的锥体外系症状，其中包括药物诱发的帕金森氏综合症、急性张力障碍反应、静坐不能症、迟发运动障碍和迟发张力障碍。Simpson Angus Scale, Barnes Akathisia Rating Scale 和 Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) 是众所周知的评定锥体外系症状的标度。大多数可用于治疗精神分裂症的药物，当将其以对疾病症状产生有益作用的数量使用时，往往易于引起这些锥体外系副作用。在很多病人中的严重有害作用和/或没有效力常常导致不良的应变性或治疗终止。

这些药物中有许多具有镇静作用，并对疾病的实际症状也可能有不良影响，即可能引起抑郁症。在某些情况下，长期使用这种药物会导致不可逆的状况，例如上面提到的迟发运动障碍和迟发张力障碍等。

广泛使用的抗精神病的氟哌啶醇就是这样一种药物，据报导，它可引起锥体外系症状的严重发展，并且也可能引起迟发运动障碍。近来，属于三环的抗精神病药大类中之一的氯氮平已经提出专利申请，这种药没有锥体外系作用。但是已发现，该化合物在某些病人中引起粒细胞缺乏症，这种情况会导致可能威胁生命的白血细胞减少症，因此现在该化合物只能在严格的医疗观察和监督之下使用。

抗精神病的化合物的另一类是在英国专利 1533235 中公开的化合物。这些化合物包括具有下述结构环的噻吩并苯并二氮杂⁵：



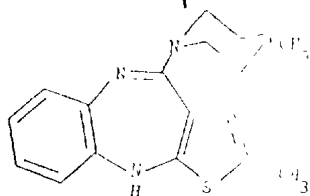
这一组中的一种重要化合物氟哌啶⁵ (7-氟代-2-甲基-10-(4-甲基-1-咪唑基)-4H-噻吩并[2, 3-b][1, 5]苯并二氮杂⁵) 已发展到用于治疗具有精神分裂症的精神病患者的临床治疗阶段。按照美国食品和药品管理局 (U.S. Food and Drug Administration) 的意见，被接收的总共 17 名患者在临床试验之前停止用氟哌啶⁵治疗，因为在治疗的患者中，酶含量的升高产生了不能接受的严重影响。这种酶，即从患者血样中测出的磷酸肌酸激酶 (CPK) 和肝酶、血清谷一草转氨酶

(SGOT) 和血清谷—丙转氨酶 (SGPT) 大大地超过了正常值。这表明氟哌噻草可能存在毒性。就其引起肝酶含量升高的倾向而论, 氟哌噻草类似于氯丙嗪, 氯丙嗪是一种抗精神病药, 它已使用很久, 但人们对其安全性已表示怀疑。

用氟哌噻草对两名患者的临床试验表明, 出现了按上述 AIMS 标度测定的锥体外系副作用。

现在我们已经发现一种与氟哌噻草和其他有关化合物相比具有惊人的和意想不到的性能的化合物。

本发明的化合物是具有式 (I) 的化合物或它的一种酸式加成盐。式 (I) 的化合物是 2-甲基-10-(4-甲基-1-哌嗪基)-4H-噻吩并 [2,3-b]-[1,5] 苯并氮杂草。



本发明的化合物已带来惊人的和极好的结果, 这些将在下文更详细地描述, 在用于试验中枢神经系统活性的实验荧光屏上和在临床试验中所获的结果表明, 它的使用较安全并能有效地治疗大范围的中枢神经系统紊乱。

药理学试验的结果表明, 本发明的化合物在 D-1 和 D-2 受体处是多巴胺的拮抗药, 而且还有抗 5HT₂ 碱的抗胆碱能的性质, 并且在 5HT-2 受体部位具有拮抗药活性, 在去肾上腺素能的 α -受体处, 该化合物也有拮抗药的活性。这些性能表明该化合物是一种具有精神松弛药、抗焦虑药或止吐药性能的潜在精神抑制药, 因而对治疗精神病, 例如精神分裂症、精神分裂型疾病和急性躁狂症是有效的。该化合物可用较低的剂量来治疗轻微的忧虑症。

如上所述, 本发明的化合物在有精神分裂症的精神病患者的临床鉴定中显示高度活性, 因而在意想不到的低剂量时它就显示出这种高度活性。已发现该剂量低于由该化合物最初对动物模拟试验时根据观察所提出的预定值。当它们已被成功地使用时, 该化合物在患者中的反应情况与已知的抗精神病药剂相似, 在该化合物和已知抗精神病药剂的性能之间在主要评定标度的参数方面有明显的相似

性。所说的参数有, 例如 Brief Psychiatric Rating Scale(简便精神病评价指数)(BPRS)(Schizophrenia Sub-Scale)和 Clinical Global Impression(CGI, 临床球形压迹)。

在将本发明的化合物用于精神分裂症患者的首次完成的公开研究中, 在已至少实行两周治疗的 8 名患者中, 有 6 名在第 4 周时显示出有 66% 至 87% 的好转, 按 BPRS 标度评定, 每天的剂量在 5mg 和 30mg 之间。根据另外 3 个现在正在进行的临床试验的初步结果看来, 似乎证实了这种高水平的效力以及可按低于或等于在首次研究中使用剂量的下限值, 例如可把每天的剂量定为 2.5mg 和 5mg 之间。

此外, 按治疗剂量治疗的患者只有少数人的肝酶发生了轻微和瞬时的上升, 并且磷酸肌酸激酶 (CPK) 的血浆量低于使用氟哌噻草时的情况, 这表明对肌肉组织的有害作用较轻微。而且, 与其他普遍使用的精神抑制药相比, 本发明的化合物所引起的催乳激素含量的升高值较小, 这就表明本发明的化合物对月经周期的干扰较小, 并且引起男子女性型乳房和乳溢的可能性也较小。在临床研究中没有观察到白血细胞数目的变化。

在用一种较为相似的化合物, 即 2-乙基-10-(4-甲基-1-哌嗪基)-4H-噻吩并 [2,3-b]-[1,5] 苯并二氮杂草, 以 8mg/kg 剂量对狗毒性的研究中, 已观察到在 8 只狗中, 有 4 只狗的胆固醇含量显著上升, 而用本发明的化合物没有显示胆固醇含量的任何上升。

因此, 总的说来, 在临床情况下本发明的化合物具有明显的优点, 它在副反应方面的情况优于现已公知的抗精神病药剂, 并且本发明的化合物具有十分有利的活性水平。

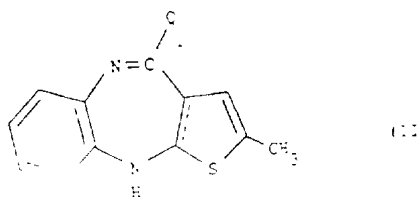
本发明的化合物可以按游离碱式和酸式加成盐两种形式使用。酸式加成盐是优选的, 它是用适宜的酸来加成的药学上可接受的无毒加成盐, 所述的适宜酸有, 例如无机酸, 如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸或磷酸、或者是有机酸, 如有机羧酸或有机磺酸, 有机羧酸包括, 例如乙醇酸、马来酸、羟基马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸或乳酸, 有机磺酸包括, 例如甲基磺酸、乙基磺酸、2-羟乙基磺酸、对甲苯磺酸或苯 2-磺酸。除药学上可接受的酸式加成盐以外, 其他的酸式加成盐, 例如

5

那些用苦味酸或草酸加成的盐也包括在本发明中,因为这些酸在提纯或制备其它酸式加成盐时,例如在制备药学上可接受的酸式加成盐时可以充当中间体,或者可用于游离碱的鉴别、性能鉴定或提纯。

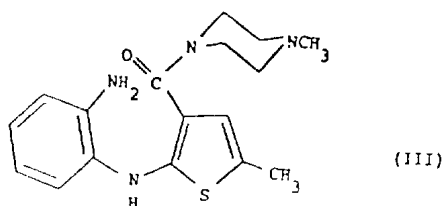
按照本发明的另一个方面,提供了一种生产式(I)化合物或其酸式加成盐的方法,该方法包括:

(a) 使 N-甲基哌嗪与式(II)化合物反应,



式(II)中, Q 是一种易于脱落的基团, 或

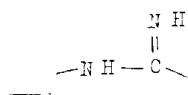
(b) 使式(III)化合物发生闭环反应



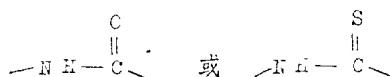
对于这些方法来说, 很容易选择出合适的反应条件和适宜的基团 Q。

在反应(a)中, 基团 Q 可以是, 例如一个氨基或者一烷基或二烷基取代的氨基(每个烷基取代基适宜含有 1—4 个碳原子)、羟基、硫羟基, 或者一个适当含有 1—4 个碳原子的烷氧基、硫代烷基或烷基磺酰基, 例如甲氧基或硫代甲基, 或者一个卤素原子, 尤其是氯原子。Q 优先选择氨基(—NH₂)、羟基或硫羟基, 最优选的是氨基。反应最好在 50—200℃ 下进行。

当 Q 是氨基时, 式(II)的中间体也可以按亚氨基的形式存在:



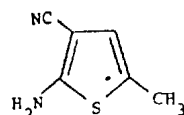
而当 Q 是羟基或硫羟基时, 式(II)的中间体可以按其酰胺和硫代酰胺的形式存在:



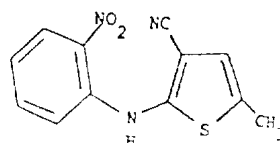
6

式(II)中的脒(Q是—NH₂)可以是盐的形式, 例如无机酸盐, 如氢氯化物, 并且能在一种有机溶剂, 如茴香醚、甲苯、二甲基甲酰胺或二甲亚砜中与 N-甲基哌嗪反应, 反应温度最好在 100—150℃ 的范围内。

所说的脒可以通过使具有下式



的噻吩化合物与邻卤代硝基苯进行缩合来制备, 综合是在有一种碱, 例如氢化钠存在下, 在一种溶剂中, 例如在四氢呋喃或正丁基锂在四氢呋喃的溶液中, 或者碳酸钾或氢氧化锂在二甲亚砜的溶液中进行的。或者通过使上述噻吩化合物与在两相体系中的四羟基铵盐反应而形成具有下式的硝基脒,



该硝基脒可以使用例如氯化亚锡和氯化氢在含水乙醇中的溶液同时进行还原和闭环反应, 生成具有式(II)的脒, 或者用另一种方法, 即通过用氢和钨/钨或多硫化钨来进行还原, 接着进行酸催化的闭环反应来形成脒。

当 Q 是羟基时, 反应(a)最好在有四氯化钛存在下进行, 四氯化钛能与 N-甲基哌嗪反应而形成一种金属的胺配合物。其他金属氯化物, 锆、钨或钨的氯化物也可以使用。该反应可以在酸结合剂, 例如叔胺, 象三乙胺参加下进行。

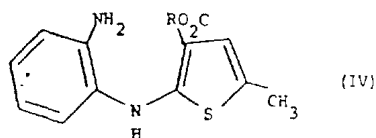
另一方面, 该反应也可以使用能起酸结合剂作用的过量 N-甲基哌嗪来进行。尽管使用茴香醚是特别理想的, 但合适的有机溶剂, 例如甲苯或氯苯皆可用作反应介质, 至少可作为一种助溶剂, 因为它能与四氯化钛形成一种可溶性配合物。

如有必要, 可以使用较高温度, 例如高至 200℃, 以促进反应, 进行反应的优选温度范围是 80—120℃。

式(II)(Q是—OH)的中间体酰胺可以由相应的脒(Q是—NH₂)经碱解来制备, 或者可以由式(IV)的化合物通过闭环反应来制备, 在式

7

(IV)



中, R 是一个酯基, 最好是 C_{1-4} 的烷基, 在进行闭环反应时, 可以使用例如甲基亚磺酰基甲基钠, 在一种合适的溶剂中, 例如在二甲亚砜中进行。另外, 可以通过使用例如二环己基碳二亚胺 (DCC), 在一种合适的溶剂, 例如在四氢呋喃中使氨基酸进行闭环反应来制备酰胺。所说的氨基酸例如可以由上述的酯, 通过在乙醇中, 例如使用氢氧化钠进行碱解反应来获得。

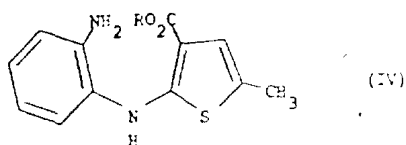
式 (II) (Q 是 -SH) 的硫代酰胺、亚胺硫醚、亚胺醚或偕卤代亚胺, 或者含有如上面定义的活性基团 Q 的其他衍生物对于与 N-甲基哌嗪的反应来说都是较活泼的, 并且通常不需要 $TiCl_4$ 参与即可反应, 但仍需使用相同的温度和相同的溶剂。

式 (II) (Q 是 -SH) 的硫代酰胺可以通过用五硫化二磷处理相应的胺在无水碱性溶剂中的溶液, 例如在吡啶中的溶液来制备。同样地, 酰胺可以转化成亚胺硫醚、亚胺醚或偕卤代亚胺, 或者含活性 Q 基团的其他衍生物, 这种转化可以通过用传统的试剂对其处理来达到, 例如, 对于偕氯代亚胺来说, 可以用五硫化二磷来处理。

式 (II) 的中间化合物, 其中 Q 是一个可以脱落的基团, 尤其是当其中的 Q 是 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或 $-SH$ 的中间化合物以及当 Q 是它们的 $-NH_2$ 盐时, 这样的中间化合物是新的化合物, 因而构成本发明的另一个方面。

关于上述反应 (b), 可以通过使用例如四氯化钛作为催化剂和茴香醚作为溶剂来使式 (III) 的化合物进行闭环反应, 反应最好在 $100-250^\circ C$ 下, 例如在 $150-200^\circ C$ 下进行。

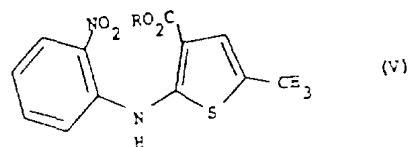
式 (III) 的中间化合物最好是通过式 (IV) 的化合物与 N-甲基哌嗪反应来现场制备而不进行分离。



8

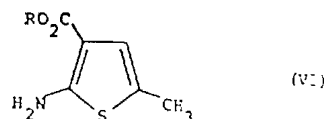
反应时加热到 $30^\circ C$ 和 $120^\circ C$ 之间, 例如约 $100^\circ C$, 在一种合适的溶剂, 例如茴香醚中, 并且 $TiCl_4$ 作为催化剂, 式中 R 是一个酯基, 最好是 C_{1-4} 烷基。

式 (IV) 的化合物可由式 (V) 的相应硝基化合物制备。



上述式 (V) 的化合物是新的化合物并构成本发明的另一个方面, 其中 R 是一个酯基, 例如象 C_{1-4} 的烷基。

如果为了方便, 这种硝基化合物在它和 N-甲基哌嗪反应之前, 可以分离地转化成式 (IV) 的胺。式 (V) 的中间化合物可以通过式 (VI) 的噻吩



与邻卤代硝基苯, 最好是邻氯代硝基苯或邻氯代硝基苯缩合来制备, 这种缩合是在有碱存在下进行的, 例如 (a) 氢化钠在一种溶剂中, 例如在四氢呋喃中, 在 $-20^\circ C$ 至 $30^\circ C$ 下进行反应, 或 (b) 无水碳酸钾或氢氧化锂在一种溶剂中, 例如在二甲亚砜中, 在 $90-120^\circ C$ 下进行反应。式 (V) 的化合物可以通过例如催化还原或化学还原来转化成式 (IV) 的化合物, 所述催化剂可用氢和钨/钨, 所述化学还原剂可用氯代亚锡和氯化氢在无水酒精中的溶液, 或多硫化铵, 或在含水氯化铵中的锌。

应注意到, 式 (I) 的化合物本身可以分离出来或用传统的方法转化成酸式加盐。

如上所述, 本发明的化合物具有有效的中枢神经系统活性。这种活性已经用一种十分完善的方法加以证实。例如, 该化合物已经按预测抗精神病活性的标准特性试验进行了评价。在低于 $10mg/kg$ 的剂量时, 该化合物在小鼠中能拮抗由阿朴吗啡诱发的爬高行为和体温过低的反应 (Moore N.A. et al. Psychopharmacology 94 (2), 263-266 (1988), and 96, 539 (1988)). 该化合物在大鼠中 ($ED_{50} 4.7mg/kg$) 也能防止条件反射丧失, 但它不同于一般化合物, 只在很大剂量

(ED₅₀39.4mg/kg) 时引起僵住症。在防止条件反射丧失和引起僵住症所需剂量之间的这种差别表明, 该化合物在临床中不大可能引起锥体外系副作用。

本发明的化合物在按照上面提及的由阿朴吗啡诱发的爬高行为试验中, 以低于 10mg/kg 的剂量也是有效的, 用这种试验可测定化合物防止爬高反应破坏的能力, 这种反应是每次用 N-乙氧羰基-2-乙氧基-1, 2-二氢喹啉 (EEDQ)、多巴胺受体钝化剂 (Meller et al. Central DI dopamine receptors, Plenum Press, 1988) 治疗 24 小时后产生的。这种试验表明该化合物在 D-1 和 D-2 两种受体处都有活性。

此外, 已经发现本发明的化合物在一些玻璃试管内的结合分析中有良好的活性分布, 因此可以用来测定与神经系统的结合度。

与在行为试验中所观察到的结果相一致, 该化合物在多巴胺 D-1 和 D-2 两种受体时都是有效的, 这种受体分别在 ³H-SCH23390 (Billard, W. et al. Life Sciences 35 1885 (1984)) 和 ³H-螺环哌丁苯 (Seeman, P. et al. Nature 261 717 (1976)) 的结合分析中用低于 1μm 的 IC₅₀ 表示。

该化合物在 Yamamura, HI 和 Snyder, SH 在 Proc. Nat. Acad. Sci. USA 71 1725 (1974) 中描述的 3H-QNB 结合分析中具有低于 1μm 的 IC₅₀, 这表明该化合物具有抗毒蕈碱—抗胆碱能的活性。此外, 该化合物在 5-HT-2 受体处显示其最大活性, 在这种情况下, 该化合物以较低的正常浓度从大鼠前皮层置换出 H-螺环哌丁苯 (Peroutka, SJ- and Snyder, SH Mol. Pharmacol. 16, 687 (1979))。该化合物在 5-HT-1C 受体处也是有活性的。

这种在玻璃试管内的受体结合分析中的活性情况类似在特性试验中观察到的活性情况, 这就表明该化合物在对精神病的治疗中是有效的, 但不大可能诱发锥体外系副作用。

本发明的化合物在较宽的剂量范围内皆是有效的, 合适的有效剂量要根据被治疗的状况而定。例如, 在治疗成年人时, 每天的剂量可为 0.05—30mg, 较佳是 0.1—20mg。尽管可按等分剂量多次投药, 但通常每天一次剂量是足够的。对于治疗精神紊乱, 每天的适宜剂量为 2—15mg, 较佳为

2.5—10mg, 而对于轻微焦虑状态, 则应用较低剂量, 例如一般为 0.1—5mg, 较佳为 0.5—1mg。在对患有精神病的患者选择合适剂量范围时, 该合适范围常常可以按每天 2—15mg 的需要剂量来投药, 在疾病被控制后, 就应将剂量降低到每天 0.5—1mg。在用放射性同位素示踪研究本发明的化合物时, 在唾液中发现残留物, 因此可以通过在患者身上对该化合物的监测来评定其应变性。

本发明的化合物通常可经口服或注射来投药, 而对此目的, 该化合物通常以药物组合物的形式使用。

因此本发明包括一种药物组合物, 该组合物含有作为活性组分的式 (I) 化合物或其药物学上可接受的酸式加成盐, 以及与它们结合使用的药物学上可接受的载体。在制备本发明组合物时可以使用通常在制备药物组合物时所用的常规技术。例如, 活性组分通常与载体混合, 或用载体稀释, 或封装在载体内, 这时该载体可以是胶囊、小药囊、纸或其他材料制的封装物。当载体充当稀释剂时, 它可以是固体、半固体或液体材料, 这些材料作为活性组分的载体、赋形剂或介质。活性组分可以吸附在粒状固体包封物中, 例如在小药囊形式的包封物中。适合作为载体的某些例子是乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄耆胶、明胶、糖浆、甲基纤维素、甲基和丙基羧基苯甲酸盐、滑石、硬脂酸镁或矿物油。如果需要, 本发明的化合物可以这样配制, 即使得它在给患者投药之后能够迅速地、持续地或延迟地释放活性组分。

根据投药方式, 该组合物可以制成片剂、胶囊、胃肠外使用的注射液、经口使用的悬浮液或酞剂, 或栓剂。该组合物最好是以单位剂量的形式配制, 使其每剂含活性组分 0.1—20mg, 更通常地含 0.5—10mg。

本发明的一种较佳制剂形式是胶囊或片剂, 使其含有 0.1—20mg 或 0.5—10mg 的活性组分及药物学上可接受的载体。另一种较佳的制剂形式是针剂, 它的每一单位剂量含有 0.1—20mg 或 0.5—10mg 活性组分以及药物学上可接受的稀释剂。特别需要的针剂是用于肌肉注射的能持续地释放药物的制剂。

借助下列实施例举例说明本发明。

实施例 1

1.2-氨基-5-甲基噻吩-3-腈

把由硫 (217.8g, 6.79mol)、丙醛 (472.5g, 587ml, 8.13mol) 和二甲基甲酰胺 (1350ml) 组成的混合物置于一个 5 升凸边颈缩烧瓶中, 该烧瓶装有空气搅拌器、空气冷却器、长棒温度计和滴液漏斗。将三乙胺 (576ml, 4.13mol) 在 30 分钟内滴加到冷却和搅拌着的反应混合物中, 同时用冰浴使瓶的温度保持在 5—10℃ 之间。在滴加操作结束后, 让烧瓶在 50 分钟内升温到 18℃, 并保持充分搅拌混合物。然后在 70 分钟内滴加丙二腈 (450g, 6.8mol) 在二甲基甲酰胺 (900ml) 中的溶液, 并在整个滴加过程中使瓶温保持在约 20℃。在滴加操作结束后, 将混合物在 15—20℃ 下再搅拌 45 分钟, 然后取样进行薄层色谱 (TLC) 分析。接着在搅拌下将混合物倒入冰 (4 升) / 水 (8 升) 中, 这样就可使能需的产物沉淀出来。在十分钟后关掉搅拌器并使固体沉降。倾泻掉水溶液并用过滤法分离出固体。用水 (去离子水, 4 升) 充分洗涤分离出来的固体。然后在真空中和在 70—75℃ 下干燥过夜, 结果获得了标题化合物 (585g), 其熔点 100℃。

2.2—(2-硝基苯胺基)—5-甲基噻吩-3-腈

在氮气氛中和在搅拌下往氢化钠 (14.4g, 在油中的 50% 分散液, 0.3mol) 在无水四氢呋喃 (50ml) 中的浆液滴加 2-氟硝基苯 (28.2g, 0.2mol) 和 2-氨基-5-甲基噻吩-3-腈 (27.6g, 0.2mol) 在无水四氢呋喃 (250ml) 中的溶液。混合物在 25℃ 下搅拌 24 小时, 然后倒在碎冰上, 并将其萃取到二氯甲烷 (3 × 500ml) 中。将萃取液合并, 再用 2N 盐酸 (2 × 200ml) 和水 (2 × 200ml) 洗涤萃取液, 然后用硫酸镁干燥并在减压下除去溶剂。残余物从乙醇中结晶出来, 获得了标题化合物 (35.2g), 其熔点为 99—102℃。

3.4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]苯并二氮杂䓬, 氢氯化物

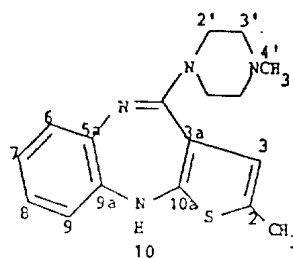
在 10 分钟内和在 50℃ 下, 将无水氯化亚锡 (6.95g, 0.037mol) 在盐酸 (26ml, 5mol) 中的溶液在搅拌下加入 2-(2-硝基苯胺基)-5-甲基噻吩-3-腈 (3g, 0.011mol) 在乙醇 (35ml) 中的浆

液。混合物在回流下搅拌 1 小时, 在减压下浓缩并使其在 5℃ 结晶一夜。把生成的盐过滤出来, 然后用少量水洗涤, 干燥后所获的标题化合物 (4.3g) 的熔点高于 250℃, 不需进一步提纯即可用于下一个步骤。

4.2-甲基-10-(4-甲基-1-哌嗪基)-4H-噻吩并[2,3-b][1,5]苯并二氮杂䓬

把粗的 4-氨基-2-甲基-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]苯并二氮杂䓬, 氢氯化物 (4.3g) 加入 N-甲基哌嗪 (15ml)、二甲基亚砜 (20ml) 和甲苯 (20ml) 组成的混合液中, 并在氮气氛下回流 20 小时。将混合物冷却到约 50℃, 然后添加水 (20ml), 并使产物在 5℃ 下结晶一夜。过滤出产物, 并使其从乙腈 (30ml) 中结晶出标题化合物 (1.65g), 其熔点为 195℃。

利用光谱方法测得化合物的结构为:



$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.30(3H, s, 4'-CH₃), 2.28(3H, s, 2-CH₃), 2.45(4H, m, 3'-CH₂), 3.49(4H, m, 2'-CH₂), 5.00(H, broad s, 10-NH), 6.23(H, broad s, 3-CH), 6-35-7-10(4H, m, 6, 7, 8, 9-H).

$^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 128.5(s, C-2), 127.8(d, C-3), 119.1(s, C-3a), 157.4(s, C-4), 140.8(s, C-5a), 123.4, 122.6, 124.1(d, C-6, 7, 8), 118.8(d, C-9), 142.5(s, C-9a), 151.8(s, C-10a), 46.5(t, 2'-C), 54.8(t, 3'-C), 45.9(q, 4'-C), 15.2(q, 2-Me).

质谱分析结果显示出有 312 的 M^+ 和 m/z 255、242、229 和 213 的主要碎片离子。

实施例 2

1.2-氨基-5-甲基噻吩-3-羧酸甲酯

在氮气氛中和在 45℃ 下向搅拌着的氨基乙酸甲酯 (3.9g, 0.04mol)、硫 (1.26g, 0.04mol) 和三乙胺 (3.2ml, 0.02mol) 在无水甲基甲酰胺 (12ml) 中的混合液加入新蒸馏得的丙醛 (2.5g, 0.043mol) 在无水二甲基甲酰胺 (2ml) 中的溶

13

液, 并将温度保持在 45—47℃。混合物在 45℃ 下搅拌 1.5 小时, 然后使其在水和乙酸乙酯两相之间分配。用水洗涤有机萃取液, 并对其进行干燥和蒸发处理。利用色谱法在中性氧化铝上提纯标题化合物, 用氯仿—己烷洗脱, 得到 4.8g 纯的化合物。

2.2—(2-硝基苯氨基)—5-甲基噻吩-3-羧酸甲酯

在氮气氛中向搅拌着的氢化钠 (2g) 在无水四氢呋喃 (25ml) 中的悬浮液中加入 2-氨基-5-甲基噻吩-3-羧酸甲酯 (4.8g, 0.028mol) 和 2-氟硝基苯 (4.0g, 0.025mol) 在无水四氢呋喃 (30ml) 中的溶液。混合物在 25℃ 下搅拌 20 小时, 然后倒在冰上, 并使其在 2N 盐酸和乙酸乙酯两相之间分配。用硫酸镁干燥有机萃取液, 然后在减压下蒸去溶剂并通过色谱法在硅胶上提纯标题化合物, 用甲苯洗脱, 从乙醇中结晶出纯化合物 (4.1g)。

3.2-甲基-10-(4-甲基-1-哌嗪基)-4H-噻吩并[2,3-b][1,5]苯并二氮杂⁵

在 60 磅/英寸² 的帕尔 (Parr) 装置内, 在乙醇—乙酸乙酯中用载钨的木炭作催化剂 (10%, 200mg) 对 2-(2-硝基苯胺基)—5-甲基噻吩-3-羧酸甲酯 (3.7g, 0.0013mol) 进行氢化处理。在除去催化剂和溶剂之后将粗的二氨基-酯溶解在 N-甲基哌嗪 (21ml) 和茴香醚 (55ml) 的混合液中。在氮气氛中和在搅拌下向这种溶液加入四氯化钛 (3.45ml) 在茴香醚 (15ml) 中的溶液。混合物在 100℃ 下搅拌 1 小时, 然后回流 48 小时, 借此进行 1-[[2-(2-氨基苯胺基)—5-甲基噻吩-3-基]碳基]-4-甲基哌嗪的闭环反应。

在冷却到 80℃ 后, 小心地加入 30% 氨溶液 (10ml) 和异丙醇 (10ml) 的混合液, 接着加入乙酸乙酯 (25ml)。用过滤法除去无机沉淀并用水 (3×25ml) 洗涤滤液, 然后用硫酸镁干燥并在减压下除去溶剂。通过色谱法在硅胶载体上提纯产物, 用乙酸乙酯洗脱, 最终从乙腈 (40ml) 中结晶出产品, 获得了标题的化合物 (2.32g), 它与上述的产品完全一样。

实施例 3

制备一种粉剂, 制备方法是把活性组分与硅氧烷淀粉一起混合, 然后将其装填到胶囊硬壳中。

每 300mg 胶囊

14

本发明的化合物	5.0mg
硅氧烷	2.9mg
可流动淀粉	292.1mg

实施例 4

制备一种片剂, 制备方法是将活性组分与合适的稀释剂、润滑剂、分散剂和粘接剂一起制成颗粒并进行压制。

本发明的化合物	5.0mg
硬脂酸镁	0.9mg
微晶纤维素	75.0mg
聚烯吡酮	15.0mg
淀粉 (可直接压制成型)	204.1mg

实施例 5

把一种活性组分的含水针剂制成冻干的栓塞状, 在使用前再将其用一种合适的无菌稀释剂稀释至总体积为 10ml。

本发明的化合物	20.0mg
甘露糖醇	20.0mg
N 盐酸和 / 或 N 氢氧化钠,	
以调节 pH 至 5—5.5	

实施例 6

制备一种用于肌肉注射的可控释放的针剂, 其制备方法是將一种微粒状活性组分制成在油质载体中的无菌悬浮液。

本发明的化合物	65.0mg
硬脂酸铝	0.04mg
芝麻油	2ml

实施例 7

制备一种如下述的制剂, 其方法是将活性组分与硅氧烷淀粉和普通淀粉掺合, 并将其装填到硬胶囊中。

	每 290mg 胶囊
本发明的化合物	2.5mg
含有 0.96% 硅氧烷	217.5mg
220 的可流动淀粉	
普通可流动淀粉	70.0mg