[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 02825812.6

[51] Int. Cl.
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 279/02 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/549 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 285/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1289509C

[51] Int. Cl. (续)
C07D 209/00 (2006.01)

[22] 申请日 2002.12.20 [21] 申请号 02825812.6

[30] 优先权

[32] 2001.12.21 [33] FR [31] 01/16621

[86] 国际申请 PCT/FR2002/004485 2002.12.20

[87] 国际公布 WO2003/053979 法 2003.7.3

[85] 进入国家阶段日期 2004.6.21

[73] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 A·科尔迪 P·德索 P·莱塔热

审查员 孙 燕

[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

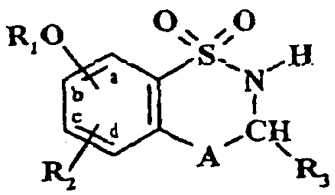
权利要求书 10 页 说明书 38 页

[54] 发明名称

新的苯并噻嗪和苯并噻二嗪衍生物,其制备方法以及包含所述化合物的药物组合物

[57] 摘要

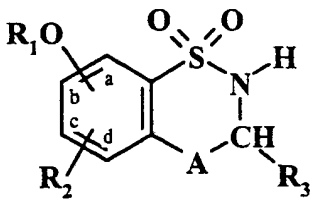
本发明涉及式(I)的化合物、其异构体和其加成盐，其中：R_1表示芳基或杂芳基；R_2表示氢原子、卤原子或羟基；A 表示 CR_4R_5或 NR_4；R_3表示氢原子、烷基或环烷基；R_4表示氢原子或烷基，或 A 表示氮原子并和相邻的 $-CHR_3-$基团形成环见右下式，其中，m 表示 1、2 或 3；R_5表示氢或卤原子。 所述化合物可用作 AMPA 调节剂。



(I)



1. 式(I)的化合物，它们的异构体以及它们与可药用酸或碱形成的加成盐：



(I)

其中：

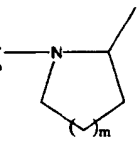
R_1表示芳基或杂芳基，

R_2表示氢原子，

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或2，

R_5表示氢原子，

应当理解：

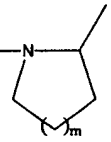
• “芳基”是指苯基或萘基，其任选地被一个或多个相同或不同的基团取代，所述基团选自卤素、任选地被一个或多个羟基取代的直链或支链(C_1-C_6)烷基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基、直链或支链(C_1-C_6)全卤代烷基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基羰基、直链或支链(C_1-C_6)烷硫基、羧基、直链或支链(C_1-C_6)酰基、直链或支链(C_1-C_6)全卤代烷氧基、羟基、氰基、硝基、任选地被一个或多个直链或支链(C_1-C_6)烷基或直链或支链(C_1-C_6)酰基取代的氨基、任选地被一个或多个直链或支链(C_1-C_6)烷基取代的氨基羰基、任选地被一个或多个直链或支链(C_1-C_6)烷基取代的氨基磺酰基、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、$PO(OR_a)(OR_b)$

或芐氧基，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

- “杂芳基”是指噻吩基。

2. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中，OR_1基团是在携带它的苯基的 b 位置。

3. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中，R_1表示苯基，其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、任选地被一个或多个羟基取代的直链或支链(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)全卤代烷基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基羰基、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)全卤代烷氧基、羟基、氰基、硝基、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)酰基取代的氨基、任选地被一个或多个直链或支链(C_1-C_6)烷基取代的氨基羰基、任选地被一个或多个直链或支链(C_1-C_6)烷基取代的氨基磺酰基、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、$PO(OR_a)(OR_b)$ 或芐氧基，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。

4. 权利要求 1 的式(I)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 或 2。

5. 权利要求 4 的化合物，其中 m 表示 1。

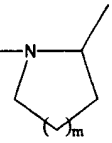
6. 权利要求 1 的式(I)化合物，其为 7-(3-甲基苯氧基)-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物。

7. 权利要求 1 的式(I)化合物，其为 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]苯甲酸。

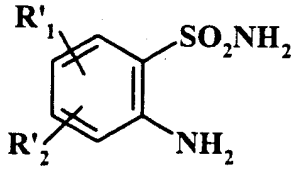
8. 权利要求 1 的式(I)化合物，其为 3-(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯胺。

9. 权利要求 1 的式(I)化合物，其为 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]苯基]甲磺酰胺。

10. 权利要求 1 的式(I)化合物，其为 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-膦酸氢乙酯。

11. 权利要求 1 所述的式(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 和 R_4 如权利要求 1 所定义，

其特征在于，采用式(II)的化合物作为原料:



(II)，

其中:

R'_1 表示直链或支链(C_1-C_6)烷氧基，

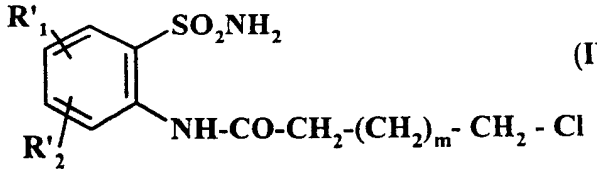
R'_2 表示氢原子，

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:

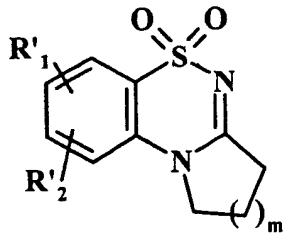
$$Cl\text{-}CH_2\text{-}(CH_2)_m\text{-}CH_2\text{-}COCl \qquad (III),$$

其中，m 如权利要求 1 所定义，获得式(IV)的化合物:


(IV)，

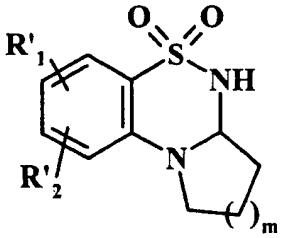
其中，R'_1和R'_2如本权利要求中所定义，

然后，将该化合物在碱性介质中进行环化制得式(V)的化合物：


(V)，

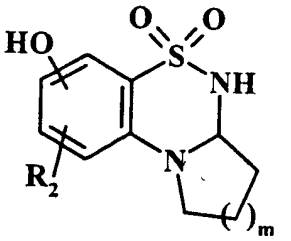
其中，R'_1和R'_2如本权利要求中所定义，m如权利要求1所定义，

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制得式(VI)的化合物：


(VI)，

其中，R'_1和R'_2如本权利要求中所定义，m如权利要求1所定义，

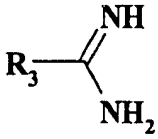
将其用三溴化硼处理制得式(VII)的化合物：


(VII)，

其中，R_2和m如权利要求1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：


(VIII)

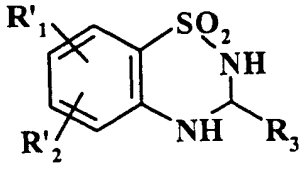
其中，R_3如权利要求1所定义，获得式(IX)的化合物：


(IX),

其中，R'_1和R'_2如本权利要求中所定义，R_3如权利要求 1 所定义，

将该化合物：

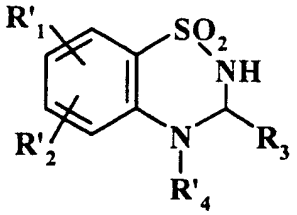
- 采用金属氢化物还原制得式(X)的化合物：


(X),

其中，R'_1和R'_2如本权利要求中所定义，R_3如权利要求 1 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，

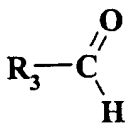
其中，R'_4表示直链或支链(C_1-C_6)烷基且 X 表示卤原子，然后还原制得式(XI)的化合物：


(XI),

其中，R'_1、R'_2和 R'_4如本权利要求中所定义，R_3如权利要求 1 所定义，

或者

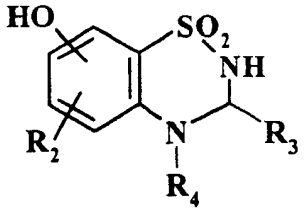
*在式(XII)的醛的存在下环化：


(XII),

其中，R_3如权利要求 1 所定义，获得如本权利要求中所定义的式(X)的化合物，

其中，在式(X)或(XI)的化合物中，

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

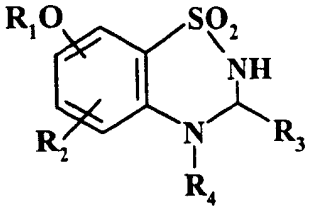

(XIII)，

其中，R_2、R_3 和 R_4 如权利要求 1 所定义，

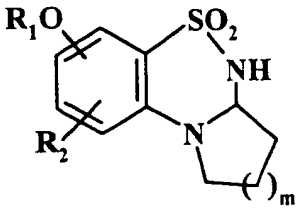
将式(VII)或(XIII)的化合物与式(XIV)的硼酸化合物反应：

$$R_1B(OH)_2 \qquad (XIV)$$

其中，R_1 如权利要求 1 所定义，获得式(I/a_1)或(I/a_2)的化合物，它们是式(I)化合物的具体形式：


(I/a_1)

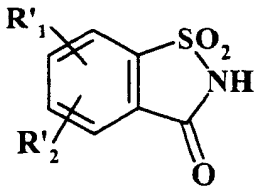
其中，R_1、R_2、R_3 和 R_4 如权利要求 1 所定义，


(I/a_2)

其中，R_1、R_2 和 m 如权利要求 1 所定义，

任选地，针对基团 R_1 的取代基，将式(I/a_1)或(I/a_2)的化合物进行常规转化，任选地采用常规纯化技术将式(I/a_1)或(I/a_2)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。

12. A 表示 CR_4R_5 基团的权利要求 1 所述的式(I)化合物的制备方法，其中 R_4 和 R_5 如权利要求 1 所定义，其特征在于，采用式(XV)的化合物作为原料：

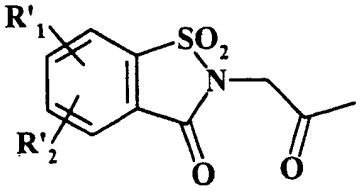

(XV),

其中：

R'_1表示直链或支链(C_1-C_6)烷氧基，

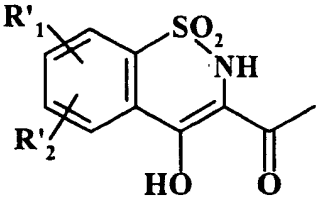
R'_2表示氢原子，

将其在二甲基甲酰胺存在下用氯代丙酮处理制得式(XVI)的化合物：


(XVI),

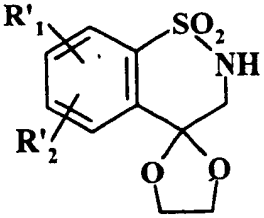
其中 R'_1和 R'_2如本权利要求中所定义，

将其在碱性介质中进行重排制得式(XVII)的化合物：


(XVII),

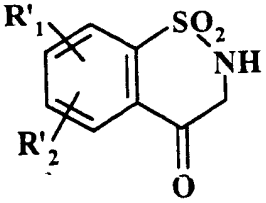
其中，R'_1和 R'_2如本权利要求中所定义，

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制得式(XVIII)的化合物：


(XVIII),

其中，R'_1和 R'_2如本权利要求中所定义，

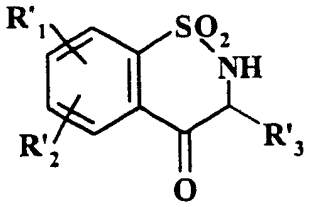
将其在酸性介质中进行水解制得式(XIXa)的化合物：


(XIXa),

其中，R'_1和 R'_2如本权利要求中所定义，

任选地，将该化合物的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，

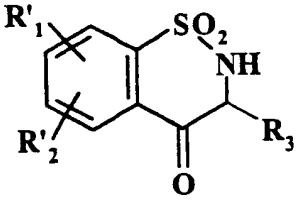
其中，R'_3 表示直链或支链(C_1-C_6)烷基或(C_3-C_7)环烷基且 P 表示离去基团，在对氮原子脱保护后制得式(XIX'a)的化合物：



(XIX'a)，

其中，R'_1、R'_2 和 R'_3 如本权利要求中所定义，

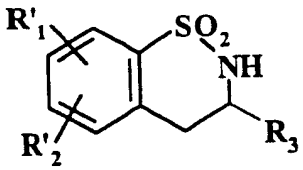
将式(XIX)所表示的式(XIXa)或(XIX'a)的化合物：



(XIX)，

其中，R'_1 和 R'_2 如本权利要求中所定义且 R_3 如权利要求 1 所定义：

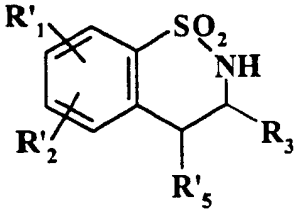
--进行催化还原制得式(XX)的化合物：



(XX)，

其中，R'_1 和 R'_2 如本权利要求中所定义且 R_3 如权利要求 1 所定义，

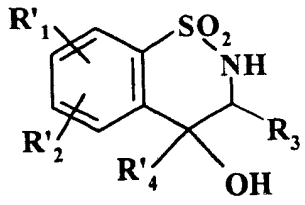
--或者通过用氢化物处理而转化成醇，所生成的化合物的羟基通过用适当的试剂处理而转化成卤原子，获得式(XXI)的化合物：



(XXI)，

其中，R'_1 和 R'_2 如本权利要求中所定义，R_3 如权利要求 1 所定义且 R'_5 表示卤原子，

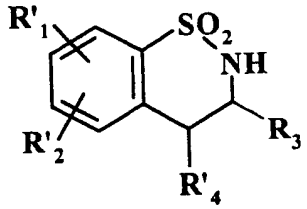
--或者用有机镁化合物 R'_4-MgBr 处理，其中，R'_4 表示直链或支链(C_1-C_6)烷基，获得式(XIXb)的化合物：


(XIXb),

其中，R'_1、R'_2和R'_4如本权利要求中所定义，R_3如权利要求1所定义，

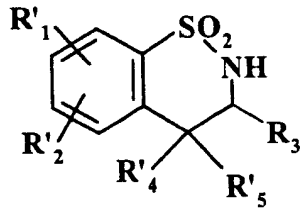
将式(XIXb)的化合物

--进行催化还原，获得式(XXII)的化合物：


(XXII)，

其中，R'_1、R'_2和R'_4如本权利要求中所定义，R_3如权利要求1所定义，

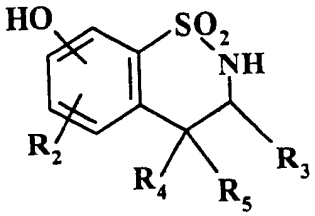
--或者将其羟基用适宜的试剂处理而转化成卤原子，获得式(XXIII)的化合物：


(XXIII)，

其中，R'_1、R'_2和R'_4如本权利要求中所定义，R_3如权利要求1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和基团R'_2，当其表示直链或支链(C_1-C_6)烷氧基时，转化成羟基获得式(XXIV)的化合物：

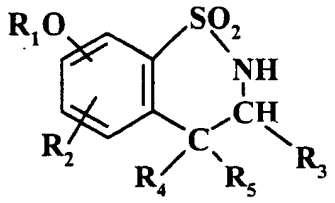

(XXIV)，

其中，R_2、R_3、R_4和R_5如权利要求1所定义，

将式(XXIV)的化合物与式(XIV)的硼酸化合物反应：

$$R_1B(OH)_2 \qquad (XIV)$$

其中 R_1 如权利要求 1 所定义，获得式(I/b)的化合物，它是式(I)化合物的具体形式：



(I/b)

其中，R_1、R_2、R_3、R_4、R_5 如权利要求 1 所定义，
任选地，针对基团 R_1 的取代基，将式(I/b)的化合物进行常规转化，
任选地采用常规纯化技术将其纯化，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。

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

14. 用作 AMPA 调节剂的权利要求 13 的药物组合物，其包含权利要求 1-10 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衍生物，其制备方法以及包含所述化合物的药物组合物

发明领域

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

发明背景

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早老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，益智剂如缩氨脲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)。

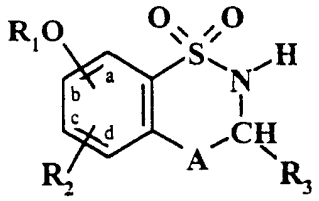
在文献中已报导了具有苯甲酰胺结构的化合物具有这种相同的作用机理，并可改善记忆行为(Synapse, 1993, 15, 326-329)。特别是化合物 BA 74 是这些新的药理学试剂中最具活性的化合物。

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 具体描述了多种作为 AMPA 受体调节剂的苯并噻二嗪化合物。

本发明描述

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。它们可用作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、早老性痴呆、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，它们的异构体，以及它们与可药用酸或碱形成的加成盐：



(I)

其中：

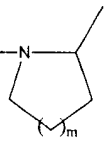
R_1 表示芳基或杂芳基，

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$(C_1\text{-}C_6)$烷基或$(C_3\text{-}C_7)$环烷基，

R_4 表示氢原子或直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$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 表示氢原子或卤原子，

应当理解：

• “芳基”是指芳族单环基团，或其中至少有一个环是芳环的二环基团，其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$(C_1\text{-}C_6)$烷基(任选地被一个或多个羟基取代)、直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$全卤代烷基、直链或支链$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基羰基、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)全卤代烷氧基、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)、苄氧基或苯基(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)全卤代烷基、羟基或直链或支链(C_1-C_6)烷氧基)，

- “杂芳基”是指芳族单环基团或其中至少有一个环为芳环的二环基团，其包含 1、2 或 3 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)全卤代烷基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基羰基、羧基、直链或支链(C_1-C_6)酰基、直链或支链(C_1-C_6)全卤代烷氧基、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)或(C_1-C_6)烷基磺酰基氨基。

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。

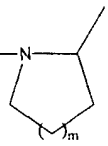
在所述可药用碱中，可提及但不限于：氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、叔丁胺等。

R_1O-基团优选是在携带它的苯基的 b 位置。

优选 R_1 为芳基，特别是取代或未取代的苯基。

当芳基为取代的苯基时，取代基优选在间位。

优选 R_2 基团为氢原子。

本发明优选的化合物为以下的化合物，即，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:

7-(3-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,

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]苯甲酸,

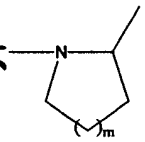
3-(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯胺,

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]苯基]甲磺酰胺,

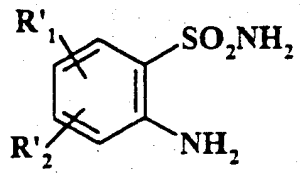
3-[(5,5-二氧化物-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基-膦酸氢乙酯,

和其异构体。

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 或 2,

其特征在于,采用式(II)的化合物作为原料:



(II),

其中:

R'_1 表示直链或支链(C_1-C_6)烷氧基,

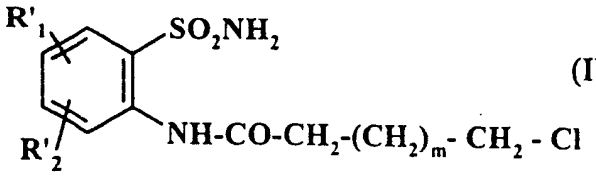
R'_2 表示氢原子,

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:

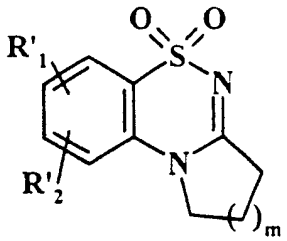
$$Cl\text{-}CH_2\text{-}(CH_2)_m\text{-}CH_2\text{-}COCl \qquad (III),$$

其中,m 如式(I)所定义,获得式(IV)的化合物:


(IV)，

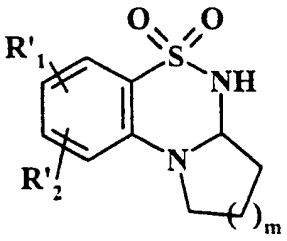
其中，R'_1和R'_2如前所定义，

然后，将该化合物在碱性介质中进行环化制得式(V)的化合物：


(V)，

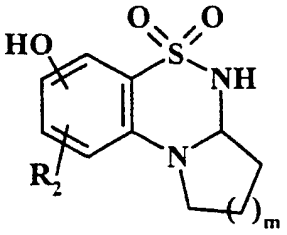
其中，R'_1、R'_2和 m 如前所定义，

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制得式(VI)的化合物：


(VI)，

其中，R'_1、R'_2和 m 如前所定义，

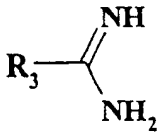
将其用三溴化硼处理制得式(VII)的化合物：


(VII)，

其中，R_2和 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：


(VIII)

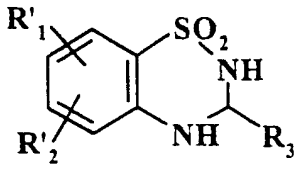
其中，R_3 如式(I)所定义，获得式(IX)的化合物：


(IX),

其中，R'_1、R'_2 和 R_3 如前所定义，

将该化合物：

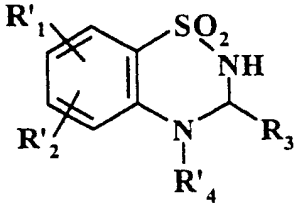
- 采用金属氢化物还原制得式(X)的化合物：


(X),

其中，R'_1、R'_2 和 R_3 如前所定义，

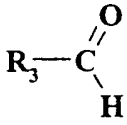
- 或者在烷基化试剂 R'_4-X 存在下采用强碱进行烷基化，

其中，R'_4 表示直链或支链(C_1-C_6)烷基且 X 表示卤原子，然后还原制得式(XI)的化合物：


(XI),

其中，R'_1、R'_2、R_3 和 R'_4 如前所定义，或者

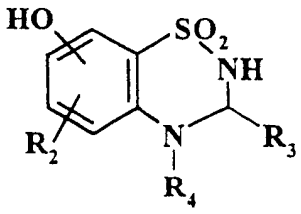
*在式(XII)的醛的存在下环化：


(XII),

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 和基团 R'_2，当其表示直链或支链(C_1-C_6)烷氧基时，转化成羟基获得式(XIII)的化合物：

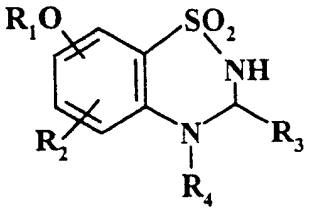

(XIII),

其中，R_2、R_3和R_4如式(I)所定义，

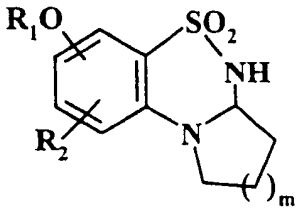
将式(VII)或(XIII)的化合物与式(XIV)的硼酸化合物反应：

$$R_1B(OH)_2 \qquad (XIV)$$

其中，R_1如式(I)所定义，获得式(I/a_1)或(I/a_2)的化合物，它们是式(I)化合物的具体形式：


(I/a_1)

其中，R_1、R_2、R_3和R_4如式(I)所定义，

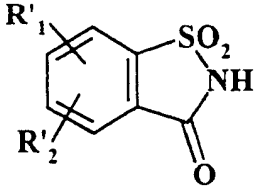

(I/a_2)

其中，R_1、R_2和m如式(I)所定义，

如果需要的话，针对基团 R_1 的取代基，将式(I/a_1)或(I/a_2)的化合物进行常规转化，

如果需要的话，采用常规纯化技术将式(I/a_1)或(I/a_2)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：

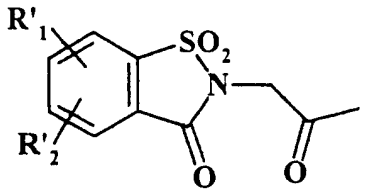

(XV),

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，

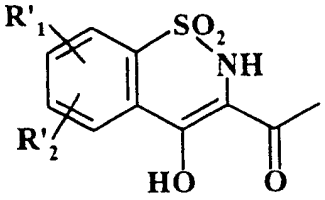
将其在二甲基甲酰胺存在下用氯代丙酮处理制得式(XVI)的化合物：



(XVI),

其中 R'_1和 R'_2如前所定义，

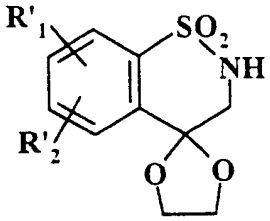
将其在碱性介质中进行重排制得式(XVII)的化合物：



(XVII),

其中，R'_1和 R'_2如前所定义，

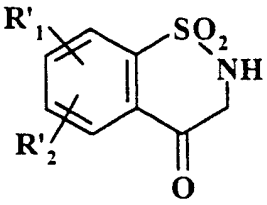
将其在苯介质中，在过量的乙二醇和催化量的对甲苯磺酸存在下进行加热回流以脱乙酰化制得式(XVIII)的化合物：



(XVIII),

其中，R'_1和 R'_2如前所定义，

将其在酸性介质中进行水解制得式(XIXa)的化合物：

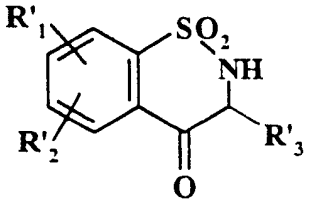


(XIXa),

其中，R'_1和 R'_2如前所定义，

任选地，根据所需的基团 R_3的性质，将该化合物的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，

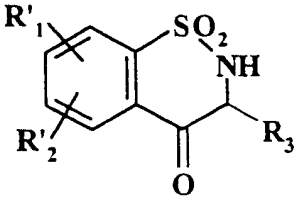
其中，R'_3表示直链或支链(C_1-C_6)烷基或(C_3-C_7)环烷基且 P 表示离去基团，在对氮原子脱保护后制得式(XIX'a)的化合物：



(XIX'a)，

其中，R'_1、R'_2和R'_3如前所定义，

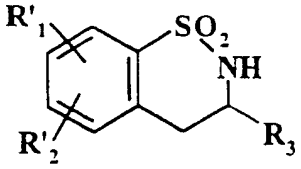
将式(XIX)所表示的式(XIXa)或(XIX'a)的化合物：



(XIX)，

其中，R'_1和R'_2如前所定义且R_3如式(I)所定义：

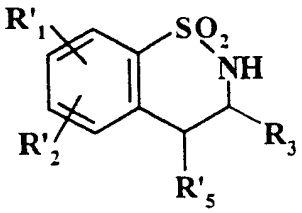
--进行催化还原制得式(XX)的化合物：



(XX)，

其中，R'_1、R'_2和R_3如前所定义，

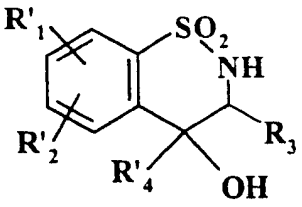
--或者通过用氢化物处理而转化成醇，所生成的化合物的羟基通过用适当的试剂处理而转化成卤原子，获得式(XXI)的化合物：



(XXI)，

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'_4-MgBr 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：

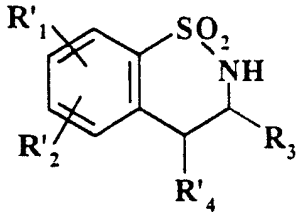


(XIXb)，

其中，R'_1, R'_2, R_3和R'_4如前所定义，

将式(XIXb)的化合物

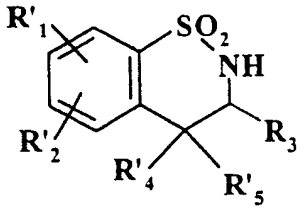
--进行催化还原，获得式(XXII)的化合物：



(XXII)，

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：

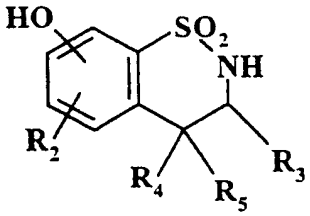


(XXIII)，

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和基团R'_2，当其表示直链或支链(C_1-C_6)烷氧基时，转化成羟基获得式(XXIV)的化合物：



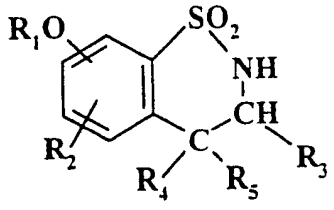
(XXIV)，

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：

$$R_1B(OH)_2 \qquad (XIV)$$

其中R_1如式(I)所定义，获得式(I/b)的化合物，它是式(I)化合物的具体形式：



(I/b)

其中，R_1、R_2、R_3、R_4、R_5如式(I)所定义，

如果需要的话，针对基团 R_1 的取代基，将式(I/b)的化合物进行常规转化，如果需要的话，采用常规纯化技术将其纯化，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，并包含一种或多种适宜的惰性、无毒赋形剂。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、舌下含片、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: 7-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: N-[2-(氨基磺酰基)-4-甲氧基苯基]-4-氯丁酰胺

将 144mmol 三乙胺和包含 135mmol 4-氯丁酰氯的 30ml 四氢呋喃(THF)溶液依次滴加至包含 96.4mmol 2-氨基-5-甲氧基苯磺酰胺的 200ml THF 溶液中。在室温下搅拌过夜后，蒸出 THF 并将残余物加入水中。用乙酸乙酯萃取后，将有机相洗涤并干燥。蒸发后，获得油状的目的产物。

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

将上述步骤获得的产物在 320ml 1N 氢氧化钠水溶液中在室温下搅拌

过夜。在加入 50ml 乙酸乙酯后进行剧烈搅拌，滤出沉淀出来的目的产物，冲洗并干燥。

步骤 C: 5,5-二氧化物-7-甲氧基-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]-苯并噻二嗪

将 106.5mmol 硼氢化钠加至包含 35.5mmol 上述步骤获得的产物的 40ml 二甲基甲酰胺(DMF)悬浮液中。室温下搅拌过夜后，将反应混合物冷却，然后向上述混合物中加入 150ml 冰冷的 1N 盐酸。沉淀并过滤出目的产物。

熔点: 193-198℃

步骤 D: 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-醇

在氮气氛下，将 79.3mmol 三溴化硼滴加至保持在-60℃的包含 26.7mmol 上述步骤获得的产物的 350ml 二氯甲烷悬浮液中。将该温度保持 1 小时，然后，将混合物升至室温，搅拌过夜。在冰浴中冷却反应混合物后，加入 100ml 水，剧烈搅拌形成的两相体系。将形成的悬浮液过滤，将获得的白色固体用水洗涤，用乙醚洗涤，干燥得到目的产物。

熔点 237-242℃

步骤 E: 7-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

将包含 0.832mmol 上述步骤获得的化合物、1.66mmol 苯基硼酸、1.25mmol 醋酸铜、2.5mmol 吡啶和 100mg 分子筛的悬浮液在 20ml 二氯甲烷(CH_2Cl_2)中搅拌 5 小时。在加入 20ml CH_2Cl_2 后，将悬浮液过滤。将滤液蒸发后，将残余物通过硅胶柱纯化，用二氯甲烷/乙酸乙酯(95/5)混合物洗脱得到目的产物。

熔点: 239-243℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	60.74	5.10	8.85	10.13
实测值	60.67	5.06	8.65	10.22

实施例 2: 7-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, α-异构体

实施例 3: 7-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, β-异构体

实施例 2 和 3 的化合物是通过在手性柱 Chiralcel OC®上将实施例 1 的异构体分离得到的, 采用的洗脱溶剂为 1000/0.5 异丙醇/二乙胺混合物。分离后, 将每种异构体在硅胶柱上进行色谱纯化, 用二氯甲烷/乙酸乙酯(20/10)混合物洗脱。

实施例 4: 8-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

按照实施例 1 所述的方法, 采用适宜的原料制得该实施例的化合物。

熔点: 184-187℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	60.74	5.10	8.85	10.14
实测值	60.24	5.04	8.69	10.09

按照实施例 1 所述的方法, 在步骤 E 中采用适宜的硼酸制得下述实施例的化合物。

实施例 5: 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]苄腈

熔点: 242-245℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	59.81	4.43	12.31	9.39
实测值	59.72	4.53	11.95	9.61

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]苄腈

熔点: 227-230℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	59.81	4.43	12.31	9.39
实测值	59.87	4.50	11.79	9.12

实施例 7: 7-(4-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

熔点: 222-226℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	61.80	5.49	8.48	9.70
实测值	61.77	5.54	8.29	9.38

实施例 8: 7-(3-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

熔点: 190-195℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	61.80	5.49	8.48	9.70
实测值	62.16	5.55	8.22	9.56

实施例 9: 7-(4-甲氧基苯氧基)-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

熔点: 188-191℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	58.94	5.24	8.09	9.26
实测值	59.11	5.35	7.90	9.43

实施例 10: 7-(3-甲氧基苯氧基)-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

熔点: 152-155℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	58.94	5.24	8.09	9.26
实测值	59.06	5.37	7.75	9.12

实施例 11: 7-(3-甲氧基苯氧基)-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, α异构体

实施例 12: 7-(3-甲氧基苯氧基)-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, β异构体

在与实施例 2 和 3 所述相同的条件下,在手性柱上分离实施例 10 的化合物获得实施例 11 和 12 的化合物。

实施例 13: 7-(2-甲氧基苯氧基)-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

熔点: 175-176℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	58.94	5.24	8.09	9.26
实测值	58.91	5.34	7.93	9.26

实施例 14: 7-(3-三氟甲基苯氧基)-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

熔点: 195-197℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	53.12	3.93	7.29	8.34
实测值	53.31	4.05	7.20	8.22

在与实施例 2 和 3 所述相同的条件下,在手性柱上分离实施例 14 的化合物获得实施例 14a 和 14b 的化合物。

实施例 14a: 7-(3-三氟甲基苯氧基)-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, α异构体

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	53.12	3.93	7.29	8.34
实测值	53.05	4.29	7.21	8.08

实施例 14b: 7-(3-三氟甲基苯氧基)-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, β异构体

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	53.12	3.93	7.29	8.34
实测值	53.24	4.19	7.28	8.12

实施例 15: 7-(3-硝基苯氧基)-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

熔点: 201-204℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	53.18	4.18	11.63	8.87
实测值	53.53	4.23	11.36	8.80

实施例 16: 7-[3,5-二(三氟甲基)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

熔点: 201-203℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	47.79	3.12	6.19	7.09
实测值	47.90	3.24	6.10	7.07

实施例 17: 7-(3-氯苯氧基)-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

熔点: 194-198℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%	Cl%
计算值	54.78	4.31	7.99	9.14	10.11
实测值	54.92	4.36	7.91	9.15	10.95

实施例 18: 7-(3-乙氧基苯氧基)-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

熔点: 150℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	59.98	5.59	7.77	8.90
实测值	60.11	5.64	7.56	8.61

实施例 19: 7-(3-三氟甲氧基苯氧基)-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

熔点: 175℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	51.00	3.78	7.00	8.01
实测值	51.10	3.82	6.93	8.10

实施例 20: 7-(1-萘氧基)-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

熔点: 227-229℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	65.56	4.95	7.64	8.75
实测值	65.29	5.11	7.37	8.42

实施例 21: 7-(2-萘氧基)-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

熔点: 234-236℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	65.56	4.95	7.64	8.75
实测值	65.31	4.95	7.44	8.66

实施例 22: 7-(3-苄氧基苯氧基)-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

熔点: 179-182℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	65.38	5.25	6.63	7.59
实测值	65.55	5.24	6.52	7.25

实施例 23: 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]苯酚

由实施例 9 所述的化合物作为原料获得目的产物。即将其溶解于二氯甲烷并在冰浴中冷却后加至三溴化硼的 CH_2Cl_2 溶液(1M)中。在升至室温并搅拌过夜后，将混合物在冰浴中冷却。在加入水后，用 CH_2Cl_2 萃取，干燥并蒸发，将残余物过滤，加入乙醚并过滤后得到目的产物。

熔点: 175-178℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	57.82	4.85	8.43	9.65
实测值	57.66	4.83	8.18	9.63

实施例 24: 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]苯酚

在室温下，在大气压下，在 20mg 钯碳存在下，于 20ml 乙醇和 10μl 浓盐酸中氢化 100mg 实施例 22 的产物 5 小时。过滤并蒸发，将残余物加入乙醚中，过滤后获得目的产物。

熔点: 205-208℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	57.82	4.85	8.43	9.65
实测值	57.80	4.89	8.27	9.31

实施例 25: {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}乙酮

熔点: 170-172℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	60.32	5.06	7.82	8.95
实测值	60.52	5.24	7.71	8.91

实施例 26: 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]苯甲酸甲酯

熔点: 223-227℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	57.74	4.85	7.48	8.56
实测值	57.49	5.02	7.31	8.37

实施例 27: 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]苯甲酸

将 300mg 实施例 26 的产物悬浮于 5ml 1N NaOH 中。在回流下搅拌 1 小时后，用 1N 盐酸酸化，过滤后获得目的产物。

熔点: 271-274℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	56.66	4.47	7.77	8.90
实测值	56.58	4.68	7.70	8.84

实施例 28: 4-甲基-7-苯氧基-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

步骤 A: 7-甲氧基-4H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

在 80℃下，在 1.31g 甲脒盐酸盐和 2.27ml 三乙胺存在下，将 3.0g 2-氨基-5-甲氧基苯磺酰胺在 50ml 甲苯中搅拌过夜。真空蒸出甲苯。将残余物加入水中并滤出沉淀物。

熔点: 253-257℃

步骤 B: 7-甲氧基-4-甲基-4H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

将 2.88g 上述步骤获得的产物分批加至包含 570mg 60% NaH 的矿物油分散液的 9ml DMF 悬浮液中。将混合物搅拌 30 分钟，直到获得黑色溶液。然后向其中滴加入 929μl 碘代甲烷。再搅拌 1 小时，加入水使反应混合物沉淀。滤出沉淀物并用水冲洗，然后用乙醚冲洗得到目的产物。

熔点: 205-209℃

步骤 C: 7-甲氧基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

将 1.19g 硼氢化钠加至 2.37g 上述步骤的产物在 40ml 乙醇中的悬浮液中。混合物逐渐变为均相。在室温下反应 1 小时后，将混合物在冰浴中冷却，加入 1N HCl 中和。将白色沉淀物搅拌 15 分钟，滤出标题化合物。

熔点: 126-128℃

步骤 D: 4-甲氧基-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪-7-醇 1,1-二氧化物

在氮气氛下，将 79.3mmol 三溴化硼滴加至保持在-60℃的包含 2g 上述步骤获得的产物的 200ml 二氯甲烷悬浮液中。在该温度下保持 1 小时，然后升至室温并搅拌过夜。在将反应混合物于冰浴中冷却后，加入 100ml 水并剧烈搅拌两相体系。将形成的悬浮液过滤。获得的固体用水洗涤，再用乙醚洗涤，干燥得到目的产物。

熔点: 168-172℃

步骤 E: 4-甲基-7-苯氧基-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

按照实施例 1 步骤 E 所述的方法，采用上述步骤所述的化合物作为原料制得目的产物。

熔点: 141-145℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	57.92	4.86	9.65	11.04
实测值	57.97	4.95	9.45	11.36

按照实施例 28 所述的方法，采用适宜的原料获得实施例 29-32 的化合物。

实施例 29: 4-乙基-7-苯氧基-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

熔点: 179-181℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	59.19	5.30	9.20	10.53
实测值	59.00	5.31	9.07	10.53

实施例 30: 4-丙基-7-苯氧基-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

熔点: 143-145℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	60.36	5.70	8.80	10.07
实测值	60.75	5.74	8.62	10.15

实施例 31: 3-[(4-乙基-1,1-二氧化物-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯甲腈

熔点: 143-146℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	58.34	4.59	12.76	9.74
实测值	58.71	4.68	12.44	9.49

实施例 32: 4-乙基-7-(3-甲氧基苯氧基)-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

熔点: 91-93℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	57.47	5.43	8.38	9.59
实测值	57.17	5.40	8.01	9.41

实施例 33: 7-苯氧基-3,4-二氢-2H-1,2-苯并噻嗪 1,1-二氧化物

步骤 A: 6-甲氧基-2-(2-氧代丙基)-1,2-苯并异噻唑-3(2H)-酮 1,1-二氧化物

将 360mg 6-甲氧基-1,1-二氧化物-1,2-二氢-苯并[d]异噻唑-3-酮分多次加至 72mg 60% NaH 矿物油分散液在 1.6ml 无水二甲基甲酰胺的悬浮液中。在室温下搅拌 30 分钟后，反应混合物变为均相，向其中加入 162μl 氯丙酮。将反应混合物在 110℃下加热 30 分钟。将其降至室温，然后加入水使混合物沉淀。滤出沉淀物，用水冲洗几次，抽滤并真空干燥。

熔点: 185-191℃

步骤 B: 2-乙酰基-7-甲氧基-2H-1,2-苯并噻嗪-4-醇 1,1-二氧化物

将 1.08g 钠在回流下溶解于 23ml 乙醇中制得乙醇钠的乙醇溶液。将溶液的温度降至 40℃，在搅拌下加入 6.30g 步骤 A 的产物。反应混合物变稠。搅拌下加入 5ml 乙醇，再在 50-55℃下加热 10 分钟。再将反应混合物在冰浴中冷却，用 3N HCl 酸化，滤出形成的黄色沉淀物。

熔点: 162-166℃

步骤 C: 7-甲氧基-2,3-二氢-4H-1,2-苯并噻嗪-4,4-亚乙二氧基 1,1-二氧化物

将 5.35g 上述步骤获得的产物、200mg 对甲苯磺酸和 5.6ml 乙二醇在回流下于 200ml 苯中在圆底烧瓶中搅拌，在所述烧瓶上安装有 Dean-Stark 装置。回流 72 小时后，真空蒸出苯。将残余物溶解于乙酸乙酯并将有机相用水洗涤，然后用饱和 NaCl 洗涤。干燥，过滤并蒸发得到油状物，将其用乙醚/异丙醚进行结晶。

熔点: 100-110℃

步骤 D: 7-甲氧基-2,3-二氢-4H-1,2-苯并噻嗪-4-酮 1,1-二氧化物

将 2.63g 上述步骤的产物在 50ml 甲醇和 50ml 3N HCl 混合物中的溶液在回流下搅拌 15 分钟。真空蒸出甲醇，水相用乙醚萃取。将有机相干燥并用骨炭处理。过滤并蒸发，将残余物加入异丙醚中，将固体过滤。

熔点: 124-127℃

步骤 E: 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-1,2-苯并噻嗪 1,1-二氧化物

在 1.75g 10% Pd/C 存在下，将在 40ml 乙酸中的 1.77g 上述步骤的产物在 5 巴及 70℃下氢化。使混合物恢复至室温，滤出催化剂。将滤液蒸发至干并将残余物进行硅胶色谱处理，采用 95/5 二氯甲烷/乙酸乙酯体系作为洗脱剂得到目的产物。

熔点: 144-145℃

步骤 F: 3,4-二氢-2H-1,2-苯并噻嗪-7-醇 1,1-二氧化物

将 14.1ml 1M BBr_3 的二氯甲烷溶液滴加至冷却至-35℃的 1g 上述步骤产物的 45ml 二氯甲烷溶液中。将混合物升至室温。在室温下搅拌 3 小时后，将反应混合物倒入 5℃的水中并用乙酸乙酯萃取。合并有机相，用饱和 NaCl 洗涤，干燥，过滤并蒸发。获得固体，将其加入少量异丙醚中。滤出标题化合物。

熔点: 173-177℃

步骤 G: 7-苯氧基-3,4-二氢-2H-1,2-苯并噻嗪 1,1-二氧化物

以上述步骤所述的化合物为原料，按照实施例 1 步骤 E 所述的方法获得目的产物。

熔点: 129-132℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	61.07	4.76	5.09	11.65
实测值	61.40	4.85	5.11	11.40

在步骤 E 中采用适宜的芳基硼酸，按照实施例 1 所述的方法获得实施例 34-38 的化合物。

实施例 34: 7-(3-甲硫基苯氧基)-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

熔点: 160℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	56.33	5.01	7.73	17.69
实测值	56.33	4.93	7.77	17.83

实施例 35: 7-(3-乙基苯氧基)-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

熔点: 143-144℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	62.77	5.85	8.13	9.31
实测值	62.69	5.88	8.1	9.26

实施例 36: 7-(3-异丙基苯氧基)-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

熔点: 171-172℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	63.66	6.19	7.81	8.95
实测值	63.63	6.18	7.77	8.69

实施例 37: 7-(3-氟苯氧基)-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

熔点: 201℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	57.47	4.52	8.38	9.59
实测值	57.06	4.51	8.15	9.63

实施例 38: 7-(3-溴苯氧基)-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

熔点: 193-195℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%	Br%
计算值	48.62	3.82	7.09	8.11	20.21
实测值	48.95	3.82	7.03	8.13	20.02

实施例 39: 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]苯甲酰胺

将用 1ml CH_2Cl_2 稀释的 0.71mmol 草酰氯滴加至包含 0.46mmol 实施例 27 获得的酸的 5ml CH_2Cl_2 和 10μl DMF 的悬浮液中。将混合物在室温

下搅拌 1 小时 30 分钟并蒸发至干。平行地，将 5ml CH_2Cl_2 用氨饱和，然后向其中滴加溶解于 3ml CH_2Cl_2 的上述获得的酰氯。在室温下搅拌 2 小时后，将反应混合物用 CH_2Cl_2 稀释，将有机相依次用 1N HCl、水和饱和 NaCl 洗涤。干燥($MgSO_4$)后，蒸发除去溶剂，将残余物在异丙醚和乙醚的混合物中研制。滤出白色固体得到目的产物。

熔点: 139-142℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	56.81	4.77	11.69	8.92
实测值	56.39	4.88	11.22	8.65

实施例 40: 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]-N,N-二甲基苯甲酰胺

按照实施例 39 的方法，在吡啶存在下，用二甲胺代替氨制得该化合物。

熔点: 199-202℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	58.9	5.46	10.85	8.28
实测值	58.97	5.54	10.66	7.86

实施例 41: 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]-N-甲基苯甲酰胺

按照实施例 39 的方法，在吡啶存在下，用甲胺代替氨制得该化合物。

熔点: 130-135℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	57.88	5.13	11.25	8.59
实测值	58.08	5.45	10.56	8.26

实施例 42: 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]苯胺

将实施例 15 的产物(2.19mmol)溶解于 100ml 乙酸乙酯和 50ml 乙醇的混合物中；加入 100mg 10%钯/碳，在大气压下氢化 1 小时。滤出催化剂，将滤液蒸发至干并将残余物在乙醚中沉淀，过滤后获得目的产物。

熔点: 221-226℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	57.99	5.17	12.68	9.68
实测值	57.90	5.28	12.44	9.59

实施例 43: 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]苯基}-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺

将 0.90mmol 三乙胺、一刮铲尖 DMAP 加至 0.45mmol 实施例 42 的胺的 30ml CH_2Cl_2 溶液中，然后滴加 0.90mmol 用 8ml CH_2Cl_2 稀释的甲磺酸酐。在室温下搅拌过夜后，将反应混合物洗涤(1N HCl、饱和 NaCl)，干燥($MgSO_4$)。将形成的两种产物进行硅胶色谱纯化，用 CH_2Cl_2 100%→CH_2Cl_2/MeOH 95/5 梯度洗脱。第一种洗脱出的产物相应于二甲磺酰化的标题化合物。第二种产物为单甲磺酰化的化合物，相应于下述实施例描述的产物。

熔点: 214-215℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	44.34	4.34	8.62	19.73
实测值	44.72	4.55	8.55	19.84

实施例 44: 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]苯基]甲磺酰胺

如上述实施例所示，标题化合物相应于在所提及的条件下进行色谱处理分离出来的第二种产物。

熔点：117-120℃

元素微量分析：

	C%	H%	N%	S%
计算值	49.86	4.68	10.26	15.66
实测值	50.13	4.77	10.06	15.34

实施例 45：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]苯基}乙磺酰胺

按照实施例 43 所述的方法，采用适宜的磺酰氯制得该化合物。

熔点：169℃

元素微量分析：

	C%	H%	N%	S%
计算值	51.05	5.00	9.92	15.14
实测值	50.9	4.97	9.87	15.00

实施例 46：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]苯基}丙-2-磺酰胺

按照实施例 43 所述的方法，采用适宜的磺酰氯制得该化合物。

熔点：179℃

元素微量分析：

	C%	H%	N%	S%
计算值	52.16	5.30	9.60	14.66
实测值	51.88	5.33	9.87	14.71

实施例 47：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]苯基}苯磺酰胺

按照实施例 43 所述的方法，采用适宜的磺酰氯制得该化合物。

熔点: 142-145℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	56.04	4.49	8.91	13.60
实测值	56.33	4.62	8.60	13.67

实施例 48: 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]苯基}乙酰胺

按照实施例 43 所述的方法，采用乙酸酐制得该化合物。

熔点: 251-253℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	57.89	5.13	11.25	8.59
实测值	58.16	5.18	11.09	8.48

实施例 49: 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]苯磺酰胺

步骤 A 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]苯磺酰氯

将 2ml 冰醋酸和 340μl 水的溶液通过鼓泡通入 SO_2 气体 15 分钟进行饱和。同时，在 5℃下，制备 1.51mmol 实施例 42 的胺在 1.3ml 冰醋酸和 2.4ml 浓 HCl 混合物中的溶液。向该溶液中滴加预先溶解于 1ml 水中的 1.7mmol 亚硝酸钠，将反应混合物在 5℃下搅拌 30 分钟。向用 SO_2 饱和的溶液中加入 0.6mmol $CuCl_2.2H_2O$，将获得的悬浮液冷却至 5℃。将上面制备的重氮盐溶液滴加至后者中。将混合物在 5℃下搅拌 1 小时，然后再搅拌 1 小时 30 分钟并同时升至室温。将反应混合物倒入冰中，滤出沉淀物并用水冲洗。干燥后制得目的产物，为米色粉末。

步骤 B 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]苯磺酰胺

将 0.48mmol 上述步骤 A 的产物在 10ml 28%氢氧化铵、2ml 水和 1ml 丙酮的混合物中于室温下搅拌过夜。观察到缓慢地转变成溶液，在过夜后得到混浊的橙色溶液。将溶液倒入预先于冰浴中冷却的 1N HCl 中。将形成的悬浮液搅拌 10 分钟，过滤收集粗产物。进行硅胶色谱纯化，用 90/10 CH_2Cl_2/丙酮混合物作为洗脱剂。

熔点: 197-200℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	48.6	4.33	10.63	16.22
实测值	48.81	4.49	10.23	16.27

实施例 50: 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]-N-丙基苯磺酰胺

将实施例 49 步骤 A 的产物与适宜的胺反应获得该化合物。

熔点: 86-91℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	52.16	5.30	9.60	14.66
实测值	52.96	5.30	9.33	14.41

实施例 51: 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]-N-异丙基苯磺酰胺

将实施例 49 步骤 A 的产物与适宜的胺反应获得该化合物。

熔点: 151-155℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	52.16	5.30	9.60	14.66
实测值	52.41	5.50	9.68	14.66

实施例 52: 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]苯基膦酸二乙酯

在氮气氛下，将 5.40mmol 实施例 38 的溴化合物、16.2mmol 亚磷酸二乙酯、16.2mmol 三乙胺、1.62mmol $Pd[P(Ph)_3]_4$ 的混合物在 110℃下在 4ml DMF 中搅拌过夜。蒸出 DMF，将残余物加入乙酸乙酯中，将有机相用 1N NaOH、水、饱和 NaCl 洗涤。干燥并真空蒸发后制得一种混合物，将其在乙醚中结晶制得目的产物。

熔点: 148-152℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	53.09	5.57	6.19	7.09
实测值	53.08	5.64	6.10	6.95

实施例 53: 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]苯基膦酸氢乙酯

在 70℃下，将 0.66mmol 实施例 52 的产物在 3ml 1N NaOH 中搅拌 8 小时。将反应溶液用 1 N HCl 酸化，滤出白色沉淀物，获得目的产物。

熔点: 177-182℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	50.94	4.99	6.60	7.56
实测值	50.85	5.02	6.59	7.65

实施例 54: 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]苯基膦酸

将乙腈(20ml)、0.66mmol 实施例 52 的产物和 1.98mmol 溴代三甲基硅烷在回流下搅拌 1 小时。真空蒸出溶剂和过量的试剂，将残余物加入 10ml 甲醇中。搅拌 30 分钟后，将溶液蒸发至干并将残余物加入 1N HCl 中。获得一种胶状物，通过加入少量 CH_2Cl_2 使其结晶。过滤回收目的产物。

熔点: 166-169℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	48.49	4.32	7.07	8.09
实测值	48.34	4.29	7.00	8.06

实施例 55: 7-(3-甲基苯氧基)-3,4-二氢-2H-1,2-苯并噻嗪 1,1-二氧化物

按照实施例 1 步骤 E 所述的方法，使实施例 33 步骤 F 获得的产物与 3-甲基苯基-硼酸偶联制备标题化合物。

熔点: 116-118℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	62.26	5.23	4.84	11.08
实测值	62.69	5.17	4.94	10.90

按照实施例 28 所述的方法，在步骤 B 中采用乙基碘以及在步骤 E 中使用适宜的芳基硼酸制得实施例 56-61 的化合物。

实施例 56: 4-乙基-7-[(3-甲硫基)苯氧基]-3,4-二氢-2H-[1,2,4]-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

熔点: 127-130℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	54.83	5.18	7.99	18.30
实测值	54.80	5.16	7.97	18.22

实施例 57: 4-乙基-7-(3-甲基苯氧基)-3,4-二氢-2H-[1,2,4]苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

熔点: 72-75℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	60.36	5.70	8.80	10.07
实测值	60.6	5.64	8.82	9.97

实施例 58: N-{3-[(4-乙基-1,1-二氧化物-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}甲磺酰胺

熔点: 165-168℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	48.35	4.82	10.57	16.13
实测值	48.74	5.02	10.39	16.22

实施例 59: 1-{3-[(4-乙基-1,1-二氧化物-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪-7-基)-氧基]苯基}乙酮

熔点: 164-166℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	58.94	5.24	8.09	9.26
实测值	59.06	5.24	7.81	8.88

实施例 60: 乙基-7-(3-噻吩基氧基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,2,4]噻二嗪 1,1-二氧化物

熔点: 152-154℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	50.30	4.55	9.03	20.66
实测值	50.26	4.42	8.92	20.97

实施例 61: 7-(3,4-二甲基苯氧基)-4-乙基-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物

熔点: 109-111℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	61.42	6.06	8.43	9.65
实测值	61.37	6.09	8.25	9.36

实施例 62: 3-[(4-乙基-1,1-二氧化物-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯胺

按照实施例 42 所述的方法，通过还原实施例 15 的硝基产物获得该化合物。

熔点: 128-132℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	56.41	5.37	13.16	10.04
实测值	56.84	5.53	12.89	10.17

实施例 63: N-{3-[(4-乙基-1,1-二氧化物-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}-1,1,1-三氟甲磺酰胺

在实施例 43 所述条件下，使实施例 62 的胺与三氟甲磺酸酐反应获得该化合物。

熔点: 136-138℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	42.57	3.57	9.31	14.21
实测值	43.24	3.76	9.10	14.33

实施例 64: 1-{3-[(4-乙基-1,1-二氧化物-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯基}乙醇

向 0.8ml 无水乙醇中分多次加入 0.42mmol $NaBH_4$, 然后加入 0.21mmol 实施例 59 的产物。将溶液在室温下搅拌 20 分钟。将反应混合物在冰浴中冷却, 通过滴加 1N HCl 酸化。将反应混合物用乙酸乙酯萃取, 将有机相洗涤(水, 饱和 NaCl), 干燥($MgSO_4$)并蒸发制得目的产物。

熔点: 60℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	58.60	5.79	8.04	9.20
实测值	58.57	5.71	7.75	8.97

实施例 65: 3-[(4-乙基-1,1-二氧化物-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪-7-基)氧基]硼酸

按照实施例 27 所述的方法获得该化合物。

熔点: 228-230℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	55.16	4.63	8.04	9.20
实测值	54.89	4.69	7.89	9.32

实施例 66: 3-[(4-乙基-1,1-二氧化物-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪-7-基)氧基]苯甲酰胺

按照实施例 39 所述的方法，通过氨化实施例 65 的产物制得该化合物。

熔点: 85-90℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	55.32	4.93	12.10	9.23
实测值	55.21	5.13	11.52	8.85

实施例 67: 3-[(4-乙基-1,1-二氧化物-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪-7-基)氧基]-N,N-二甲基苯甲酰胺

按照实施例 40 所述的方法，通过氨化实施例 65 的产物制得该化合物。

熔点: 65-70℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	57.58	5.64	11.19	8.54
实测值	57.54	5.78	10.55	8.20

实施例 68: 3-苯氧基-6,6a,7,8,9,10-六氢吡啶并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪 5,5-二氧化物

按照实施例 1 所述的方法，在步骤 A 中采用 5-氯丙酰氯制得该化合物。

熔点: 211-213℃

元素微量分析:

	C%	H%	N%	S%
计算值	61.80	5.49	8.48	9.70
实测值	61.61	5.45	8.35	9.79

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 大鼠的大脑皮层制备，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。

通过双电极"电压钳(voltage-clamp)"法，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)，第三电极置于用作参比的浴中。

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 10μM。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。具体而言，实施例 3 的化合物的 EC2X 为 0.8 μM, EC5X 为 3.6 μM，实施例 29 的化合物的 EC2X 为 1.4 μM, EC5X 为 4.5 μM。

药物组合物

制备 1000 片片剂的配方，每片包含 100mg 的实施例 1 的化合物

实施例 1 的化合物	100g
羟基丙基纤维素	2g
小麦淀粉	10g
乳糖	100g
硬脂酸镁	3g
滑石	3g。